



Cirujano General

www.elsevier.es/cirujanogeneral



REVISIÓN

Cáncer de mama y embarazo

Efraín Salas González*, Raquel Villegas Pacheco, Carlos E. Pérez Ávila, Alejandra S. Burciaga Sepúlveda, Cynthia C. Castro Castro, Jorge A. Lomelí Muñoz y Andrea Cantón Díaz

Servicio de Oncología, Hospital de Gineco-Obstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 1 de julio de 2014; aceptado el 30 de agosto de 2014

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Embarazo;
Cirugía;
Quimioterapia;
Radioterapia;
Terapia hormonal;
Terapia biológica

KEYWORDS

Breast cancer;
Pregnancy;
Surgery;
Chemotherapy;
Radiotherapy;

Resumen El cáncer de mama en el embarazo se puede estudiar y tratar adecuadamente. Representa un verdadero reto y su abordaje debe ser a cargo de un equipo multidisciplinario conector del tema. El tratamiento apropiado dependerá de la edad gestacional y de las características morfológicas y biológicas de la enfermedad. La cirugía es posible durante todo el embarazo. Se puede usar quimioterapia a partir de la semana 14 y durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. La terapia hormonal y la terapia biológica están contraindicadas durante el embarazo. La radioterapia no es tratamiento recomendado durante el embarazo, excepto casos cuidadosamente individualizados. En México, es posible evaluar y tratar cáncer de mama y embarazo con un equipo multidisciplinario integrado por ginecólogos-oncólogos y/o cirujanos oncólogos, oncólogo médico, oncólogo radioterapeuta, radiólogos, patólogos, ginecoobstetras y neonatólogos.

© 2014 Asociación Mexicana de Cirugía General, A.C. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Breast Cancer and Pregnancy

Abstract Breast cancer and pregnancy can be studied and suitably treated. It is a real challenge, and its approach must be the responsibility of a multidisciplinary team consisting of experts on the subject. Appropriate treatment will depend on the gestational age, and the morphological and biological characteristics of the disease. Surgery is possible throughout the pregnancy. Chemotherapy may be used from week 14 and during the second and third trimester of the pregnancy. Hormone and biological therapy are contraindicated during pregnancy.

*Autor para correspondencia: Belisario Domínguez # 776. Col. Independencia. Guadalajara, Jal. CP 44340. Teléfono (5233)36683000, ext 31776.

Correo electrónico: esgonco@hotmail.com (E. Salas González).

Hormone replacement therapy;
Biological therapy

Radiotherapy treatment is not recommended during pregnancy, except in carefully selected individual cases. In Mexico, it is possible to treat a pregnant patient with breast using a multidisciplinary team consisting of specialists in gynecology-oncology surgical oncology, medical oncology, radiotherapy oncology, pathology, obstetrics-gynecology, and neonatology.

© 2014 Asociación Mexicana de Cirugía General, A.C. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en todo el mundo. Cáncer de mama asociado a embarazo se define como todo cáncer de mama diagnosticado durante el periodo del embarazo y hasta 1 año tras el alumbramiento^{1,2}. Durante la edad reproductiva la mujer puede padecer diversos tipos de cáncer, y el de mama es el más comúnmente diagnosticado durante el embarazo. A pesar de que cada vez tenemos más información en este tema, los datos disponibles siguen siendo débiles^{1,2}. En este artículo nos proponemos compartir la información más relevante respecto al estudio y el tratamiento de esta compleja asociación entre cáncer de mama y embarazo.

Epidemiología

Hay algunas estimaciones de la incidencia de cáncer de mama en embarazo. Smith et al reportaron una incidencia de 13 casos/100,000 nacidos vivos en Estados Unidos³. Un reporte europeo informa de que esta entidad ha incrementado entre 1963 y 2000 de 16.0 a 34.4 casos/100,000 nacidos vivos. En México, a pesar de que cáncer de mama en embarazo es la entidad más frecuentemente diagnosticada en mujeres en edad fértil, no contamos con registros o datos que informen con precisión respecto a cáncer de mama y embarazo⁴.

Diagnóstico y etapificación

No se conocen factores de riesgo específicos de cáncer de mama en el embarazo. Se conocen en general los factores de riesgo de cáncer de mama no asociado a embarazo. Las portadoras de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* no tienen especial riesgo de cáncer de mama en el embarazo, solo el riesgo intrínseco de cáncer de mama en general. El cuadro clínico más común está dado por un nódulo o tumor en la mama, muchas veces confundido y subestimado por los cambios propios del embarazo, como hipertrofia, mamas congestivas y con mayor volumen, causa frecuente del retardo en el diagnóstico. Por eso durante el embarazo el cáncer de mama es diagnosticado en etapas localmente avanzadas y con pronóstico menos favorable. En los casos de cáncer metastásico, el cuadro clínico depende del sitio de daño específico, similar al cáncer de mama no asociado a embarazo^{1,2,5,6}.

Uso de imágenes

La ultrasonografía es el método de elección para el estudio inicial tanto de la mama como para evaluación de metástasis axilares, en cuello o en hígado. La ultrasonografía no

emite radiación y ayuda a distinguir si el nódulo es de naturaleza sólida o quística, así como las características de bordes, etc. Es un método de gran utilidad para la detección de ganglios axilares en un 90% de los casos⁷. La mamografía podría utilizarse con protección adecuada al feto, emite 0.4 mrad (5 rad es el nivel conocido como causante de posibles malformaciones congénitas). En caso de utilizar este método, será porque el resultado cambie la decisión respecto al abordaje de tratamiento^{8,9}. La resonancia magnética (RM) puede ser utilizada durante el embarazo. Cuando con ultrasonido no tenemos los datos suficientes, la RM hace su papel, siempre y cuando los resultados obtenidos por el estudio cambien una decisión clínica respecto a un procedimiento diagnóstico o de tratamiento¹⁰⁻¹².

La gammagrafía ósea (o rastreo óseo) no se considera indispensable como estudio de extensión o etapificación del cáncer de mama durante el embarazo. Se prefieren otros métodos como la RM para el rastreo de algún sitio específico donde se sospecha daño. Respecto a la tomografía por emisión positrónica (PET), al momento no contamos con información útil disponible respecto a cáncer de mama y embarazo. Por otra parte, aún no es un estándar para el estudio de cáncer de mama en general, a excepción de casos muy específicos. La disponibilidad de TC-PET en nuestro medio es mínima¹. La biopsia de corte es sin duda el estudio estándar y definitivo para confirmación diagnóstica. En nuestros días es indispensable que sea método de corte, ya que el tejido obtenido es útil para el estudio de biomarcadores por inmunohistoquímica, como receptores hormonales para estrógeno y progesterona, HER2neu (C-Erb-2), Ki-67, p53 u otros. Asimismo este estudio nos da información valiosa para el pronóstico, como el grado de diferenciación y la permeación vasculolinfática, entre otros¹³. Entre el 70 y el 100% de los casos corresponden al tipo histológico ductal grado III y en un 40-95% presentan invasión linfovascular y receptores hormonales para estrógeno y progesterona negativos. Un 42% son positivos a HER2neu (un promedio considerablemente más alto que en el cáncer de mama no asociado a embarazo). Se sabe que todos estos factores patológicos están más determinados por la edad joven de las pacientes y no por el embarazo en sí^{1,2}.

Tratamiento

Antes de aplicar cualquier tipo de tratamiento, tanto el feto como la madre deben ser evaluados cuidadosamente por un médico obstetra con experiencia en embarazo de alto riesgo para determinar crecimiento del feto, líquido amniótico, función placentaria y estado de la madre. Siempre debe llevar a cabo el tratamiento un grupo multidisciplinario con las especialidades básicas de la oncología más un médico especializado en obstetricia y un pediatra neonatólogo^{1,2}.

Cirugía

El tratamiento quirúrgico puede ser realizado en cualquier momento del embarazo. Los procedimientos por anestesiología son seguros, los fármacos anestésicos son seguros para el feto y la madre. El tipo de cirugía para el cáncer de mama durante el embarazo debe seguir en general los mismos lineamientos que para pacientes no embarazadas. El equipo multidisciplinario oncológico, en conjunto con el médico anestesiólogo, el obstetra y el neonatólogo, deberá tomar el cuidado y la atención de cualquier complicación materna (dolor, sangrado, fiebre, infección, trombosis, etc.) o fetal (hipoxia, hipotensión, hipoglucemia, etc.). Mazze et al reportan cirugías en 5,406 mujeres embarazadas, y encontraron que el riesgo de malformaciones fetales no es mayor que en 720,000 mujeres no embarazadas. En otra serie de 2,565 mujeres, Duncan et al demostraron que la incidencia de malformaciones fetales no es mayor en pacientes embarazadas que en pacientes no embarazadas también operadas^{1,2,14-18} (figura 1).

Tanto la mastectomía como la cirugía conservadora de mama son factibles con mínimo riesgo postoperatorio. La cirugía conservadora de mama ya no es una contraindicación durante el embarazo, siempre y cuando se elija apropiadamente a las pacientes para este tipo de procedimiento^{1,2,19}. Respecto a la aplicación de la técnica de ganglio centinela, esta no es recomendable usando azul patente, por la alta posibilidad de reacciones anafilácticas en la madre, con posible repercusión en el feto. Algunos reportes avalan la seguridad del procedimiento con el uso de radiocoloide;

la radiación emitida por este elemento es 0.1-0.2 Gy, y llegan al campo del abdomen y el feto solo 0.00045 Gy. Sin embargo, el procedimiento debe ser discutido por el equipo multidisciplinario y la paciente^{20,23}.

Radioterapia

El uso de radioterapia no se hace indispensable en la gran mayoría de los casos de cáncer de mama en embarazo, debido a que la cirugía y el tratamiento sistémico son las modalidades frecuentemente aplicadas en este periodo. En general la radioterapia no se recomienda durante el embarazo, y debe postergarse si está indicada después del alumbramiento^{1,2,9}.

Tratamiento sistémico

Quimioterapia

Actualmente hay suficientes datos que avalan el uso de quimioterapia durante el embarazo. Sin embargo, los efectos citotóxicos dependerán de la edad gestacional en que se aplique. Durante los primeros 10 días del embarazo (periodo de fertilización e implantación), se determina el desarrollo normal del embrión. En este periodo no se recomienda el uso de quimioterapia. Asimismo, durante el periodo de organogénesis (embriogénesis) entre el octavo día y la décima semana de la concepción, no se debe utilizar quimioterapia

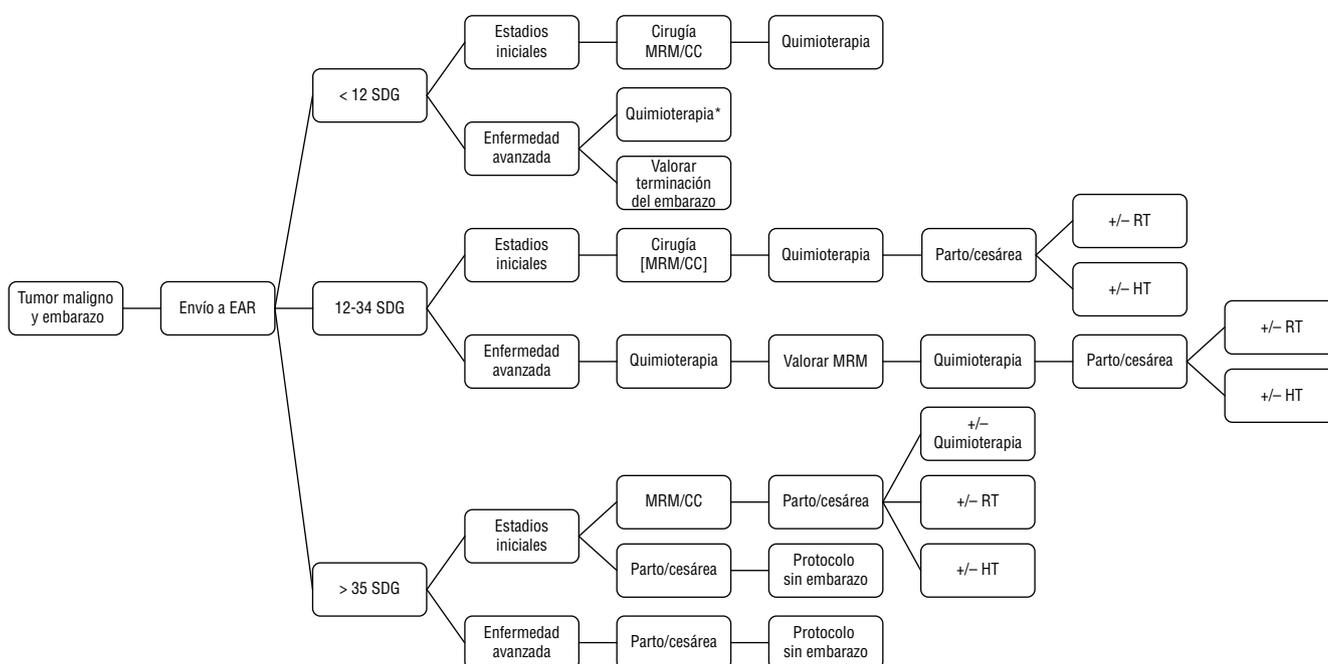


Figura 1 Algoritmo propuesto para el manejo de cáncer de mama en el embarazo. El equipo de obstetricia tomará la decisión de parto o cesárea. El protocolo sin embarazo se llevará a cabo según las normas vigentes en el país. CC: cirugía conservadora de la mama; EAR: embarazo de alto riesgo; HT: hormonoterapia; MRM: mastectomía radical modificada; RT: radioterapia; SDG: semanas de gestación.

*El tratamiento con quimioterapia antes de las 12 semanas de gestación no se recomienda, excepto en casos apremiantes por crisis viscerales que amenacen la vida de la madre o si se decide el término del embarazo como medida terapéutica.

debido a la alta posibilidad de malformaciones congénitas, básicamente durante el primer trimestre. Durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, ocurre esencialmente crecimiento y maduración; en general, en este periodo es muy segura la aplicación de quimioterapia, no se asocia a anomalías fetales. A pesar de eso, algunos autores han reportado restricción en el crecimiento, prematuridad y supresión hematopoyética^{1,2,19}.

Los lineamientos para la aplicación de quimioterapia son iguales que para pacientes no embarazadas, dependen de la etapa clínica y características biológicas específicas del cáncer. En el plan integral del tratamiento, deberá de considerarse el momento oportuno para la cirugía y la radioterapia. La aplicación de quimioterapia puede ser en plan adyuvante, neoadyuvante o paliativo, según corresponda el caso y la etapa clínica de la enfermedad, siempre y cuando sea después del primer trimestre del embarazo. Pueden ser utilizados esquemas estándar como son adriamicina y ciclofosfamida (AC), epirubicina y ciclofosfamida (EC), 5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida (FAC), 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) y taxanos (paclitaxel semanal o docetaxel cada 3 semanas). Estos medicamentos, que son la base del tratamiento del cáncer de mama, no tienen riesgos especiales para la madre ni para el feto. Es posible usar dosis densas de quimioterapia si así se considera^{24,25}. Otros medicamentos activos contra cáncer de mama pueden ser utilizados también durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, como los platinos (cisplatino y carboplatino), otros antimetabolitos (capecitabina y gemcitabina) y vinorelbina, entre otros^{1,2}. Algunos autores resaltan la importancia que tienen los cambios farmacocinéticos de los medicamentos durante el embarazo; entre otros, cambios en el incremento del sistema hematopoyético, aumento en la tasa de filtrado glomerular y cambios hormonales y en la función hepática²⁶. Para variedades especiales como el cáncer inflamatorio, se sabe que la respuesta clínica es igual que en pacientes no embarazadas, pero no se ha analizado gran número de casos en este contexto²⁷. Las dosis de quimioterapia deben ser calculadas de la misma manera que para pacientes no embarazadas, basadas en la superficie corporal total. Son pocos los reportes del paso de medicamentos citotóxicos a través de la barrera placentaria^{28,29}.

Por protección del feto, la quimioterapia está estrictamente contraindicada hasta la décima semana del embarazo. Es recomendable un periodo de seguridad de 2 a 4 semanas, pudiendo iniciar la aplicación de quimioterapia entre las semanas 12 y 14. Diversos estudios documentan restricción en el crecimiento del feto cuando se aplica quimioterapia durante el embarazo³⁰.

Respecto al crecimiento y el desarrollo de los hijos de madres a quienes se aplicó quimioterapia durante el embarazo son muy escasos. Se conoce un poco más en hijos de mujeres con neoplasias hematológicas que recibieron quimioterapia (con antraciclinas) durante el embarazo. Un reporte de 84 hijos con seguimiento a 19 años muestra que no hay anormalidades congénitas, neurológicas, inmunológicas, psicológicas o de otra índole, pero los métodos de análisis no se explican en detalle³¹. Actualmente, en un seguimiento ecocardiográfico de 81 niños que nacieron de madres que recibieron antraciclinas, con una media de 17 años, no se encontraron anormalidades^{32,33} (figura 1).

Tratamiento hormonal

No están recomendados durante el embarazo el tamoxifeno y los inhibidores de aromatasa. El tamoxifeno se asocia hasta en un 20% a malformaciones congénitas como genitales ambiguos, malformaciones craneofaciales, sangrado vaginal, aborto espontáneo y muerte fetal^{34,35}. Los inhibidores de aromatasa no son tratamiento estándar en pacientes premenopáusicas^{1,2}.

Bisfosfonatos

De los bisfosfonatos, el ácido zoledrónico es el más usado, en combinación con tratamiento hormonal. Son altamente efectivos en el tratamiento de las metástasis de hueso por cáncer de mama³⁷. Estos medicamentos no han sido aprobados para su uso durante el embarazo. Su uso durante el embarazo en animales ha causado toxicidad materna, subdesarrollo del feto, hipocalcemia, retardo en la madurez esquelética y muerte fetal. Hay reportes que no encontraron malformaciones en mujeres con cáncer que no se sabían embarazadas y recibieron bisfosfonatos. Aun así, no se recomienda su uso en pacientes embarazadas^{1,2}.

Terapia biológica

El trastuzumab es el fármaco más estudiado y más utilizado en pacientes embarazadas con cáncer de mama HER2+. Sin embargo, es sabido que HER2 es fuertemente expresado en el epitelio renal fetal. Trastuzumab no está indicado durante el embarazo³⁷. De 15 casos de fetos expuestos a trastuzumab, 3 presentaron falla renal y 4 fallecieron³⁸. Los agentes antiangiogénicos como bevacizumab y los inhibidores de la tirosinasa como lapatinib no deben ser utilizados en mujeres embarazadas debido a que no se tiene información suficiente^{1,2}. Nuevos agentes de terapia monoclonal anti-HER2 como pertuzumab y TDM1 (trastuzumab emtansina) han sido incorporados recientemente al arsenal terapéutico para el tratamiento de cáncer de mama HER2+, pero no hay suficiente información de su uso durante el embarazo, por lo que no se recomienda su aplicación durante este periodo.

Pronóstico

Durante el embarazo se diagnostica una minoría de los casos en etapas tempranas. Más del 50% se diagnostican en etapas localmente avanzadas y avanzadas, lo que empobrece considerablemente las posibilidades de curación. Por otra parte, el pronóstico se sabe que está dado por la edad, la etapa clínica y las características biológicas de la enfermedad, y no por el embarazo en sí. Además, la evolución del embarazo se sabe que no se ve afectada biológicamente por el cáncer^{39,40}.

Cuidado prenatal

Como ya se ha explicado, es muy importante que médicos especialistas en obstetricia y neonatología formen parte del equipo multidisciplinario a cargo del estudio y el tra-

tamiento. Preferentemente la madre debe ser vigilada en una clínica de embarazo de alto riesgo. El objetivo es la terminación del embarazo después de la semana 37 de gestación. Es importante no aplicar quimioterapia 3 semanas antes del alumbramiento y tener todo el cuidado de prevenir complicaciones hematológicas como neutropenia, trombocitopenia, anemia, etc., y tomar toda medida para evitar complicaciones como infecciones y hemorragias tanto en la madre como en el recién nacido. Tras el alumbramiento, procede el uso de radioterapia si hay la indicación clínica; es posible el uso de terapia biológica con anticuerpos monoclonales y terapia hormonal. No se debe dar lactancia a los recién nacidos de madres que recibieron quimioterapia durante el embarazo o que la reciben tras el alumbramiento^{24,41,42} (figura 1).

Conclusiones

El tratamiento del cáncer de mama en el embarazo es posible. Es necesario que preste la atención un equipo multidisciplinario que incluya las especialidades de oncología más un médico especialista en obstetricia y un pediatra neonatólogo. Se debe informar siempre detalladamente a la paciente y su esposo el diagnóstico, el pronóstico y los objetivos del tratamiento a seguir con la intención de preservar lo máximo posible la salud del binomio madre-hijo. La madre y su esposo deberán formar parte de la decisión del tratamiento a seguir.

Debemos seguir acumulando experiencia en aspectos biológicos básicos y clínicos que nos permitan mejorar la atención del cáncer de mama en el embarazo. Es deseable que se realicen sistemas de registro de estos casos en nuestro país para poder establecer mejores estrategias de atención.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Amant F, Loibl S, Neven P, et al. Breast cancer in pregnancy. *Lancet*. 2012;379:570-9.
- Litton JK, Theriault RL. Breast cancer an pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist*. 2010;15:1238-74.
- Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy. *Obstet Gynecol*. 2001;184:1504-12; discussion 1512-3.
- Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, et al. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol*. 2009;114:568-72. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b19154
- Wohlfahrt J, Olsen JH, Melby M. Breast cancer risk after childbirth in young women with family history (Denmark). *Cancer Causes Control*. 2002;13:169-74.
- Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;108:333-8.
- Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:837-43.
- Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant breast cancer patient. *Semin Oncol*. 2000;27:623-32.
- Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, et al. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:386-91.
- Oto A, Ernst R, Jesse MK, et al. Magnetic resonance imaging of the chest, abdomen, and pelvis in the evaluation of pregnant patients with neoplasms. *Am J Perinatol*. 2007;24:243-50.
- Birchard KR, Brown MA, Hyslop WB, et al. MRI of acute abdominal and pelvic pain in pregnant patients. *Am J Roentgenol*. 2005;184:452-8.
- Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol*. 2005;15:1234-40.
- Shannon J, Douglas-Jones AG, Dallimore NS. Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: is it justified by results? *J Clin Pathol*. 2001;54:762-5.
- Ni Mhuireachtaigh R, O'Gorman DA. Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. *J Clin Anesth*. 2006;18:60-6.
- Moran BJ, Yano H, Al Zahir N, et al. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol*. 2007;8:536-44.
- Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, et al. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg*. 2005;190:467-73.
- Dominici LS, Kuerer HM, Babiera G, et al. Wound complications from surgery in pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Dis*. 2010;31:1-5.
- Mazze RI, Källén B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: A registry study of 5405 cases. *J Obstet Gynecol*. 1989;161:1178-85.
- Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al. Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *Cancer J*. 2010;16:76-82.
- Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J*. 2008;14:250-4.
- Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:78-83.
- Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol*. 2004;15:1348-51.
- Keleher A, Wendt R III, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J*. 2004;10:492-5.
- Loibl S, Von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer*. 2006;106:237-46.
- Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1845-54.
- Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:487-514.
- Rouzier R, Werko G, Uzan C, et al. Pregnancy-associated breast cancer is as chemosensitive as non-pregnancy-associated breast cancer in the neoadjuvant setting. *Ann Oncol*. 2011;7:1582-7.
- Wiebe VJ, Sipila PE. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1994;16:75-112.
- Germann N, Gönet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol*. 2004;15:146-50.

30. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19 Suppl 1:S1-12.
31. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*. 2001;2:173-7.
32. Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol*. 2006;17:286-8.
33. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol*. 2012;13:256-64.
34. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA*. 1994;271:1905-6.
35. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy—case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001;80:405-8.
36. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:679-91.
37. Press MF, Cordon-Cardo C, Slamon DJ. Expression of the HER-2/neu proto-oncogene in normal human adult and fetal tissues. *Oncogene*. 1990;5:953-62.
38. Azim HA Jr, Azim H, Peccatori FA. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6:821-6.
39. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev*. 2005;31:439-47.
40. Petrek JA, Duko R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer*. 1991;67:869-72.
41. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010;46:3158-68.
42. Sorosky JI, Sood AK, Buekers TE. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997;24:591-9.