

Kreft i svangerskapet

Marte Myhre Reigstad	mfmy@ous-hf.no , OUS-Rikshospitalet
Ingrid Langen	OUS-Rikshospitalet
Hanne Stensheim	Postdoc/onkolog, Kreftregisteret/Kreftsenteret OUS
Anna Barbro Sætersdal	Onkolog, DNR, OUS
Kristina Lindemann	DNR

Introduksjon

Kreft i svangerskapet er sjelden, pasientgruppen er heterogen og forskningsgrunnlaget er begrenset. Det er naturlig nok vanskelig å inkludere gravide kvinner i forsøk som omhandler kreftbehandling, både fordi de er få, men også fordi det er etisk problematisk. Man har i senere år sett økt forekomst av kreft i svangerskap og første året etter fødsel, med en insidens på omtrent 1 per 1000 svangerskap.¹ Økningen forklares dels på grunn av en aldrende populasjon av gravide, men også fordi kreftforekomst øker i befolkningen generelt. Det ser ikke ut som om kreft i svangerskap har forskjellige tumorbiologi sammenliknet med hos ikke gravide kvinner, men diagnostikk kan vanskeliggjøres på grunn av graviditeten.

Utredning av gravide skal ikke forsinkes eller gjøres mindre grundig på grunn av svangerskapet og på lik linje med alle andre pasienter med mistanke om kreft, inngår gravide i pakkeforløp. Dette er viktig å presisere siden forskning har vist at graviditet kan føre til både forsinket mistanke om malignitet, forsinket utredning, dårligere behandling og unødvendig iatrogen prematuritet hos barnet.²

Som obstetriker er det viktig å være oppmerksom på at en oppfylling i brystet, atypisk vaginal utflod eller vaginal blødning, eller en forstørret lymfeknute *kan* være tegn på malignitet.

Det presiseres også at ansvar for utredning og kreftbehandling ligger hos behandlingsansvarlig spesialist (f eks onkolog eller gyn-onkolog), men den gravide bør ofte tas vare på i et multidisiplinært team som også inkluderer en obstetriker evt pediater. Obstetrikeren bør vite noe om denne problemstillingen, og hva som er viktig å fokusere på når det gjelder oppfølging av den gravide, samt planlegging av forløsningstidspunkt og metode.

Dette kapittelet vil gi en kortfattet oversikt. For utfyllende informasjon, henviser vi til kilder med ytterligere evidensbasert informasjon (se avsnitt om Søkestrategi).

Innhold

Anbefalinger
Søkestrategi

Definisjon
 Epidemiologi
 Diagnostikk
 Behandling
 Prognose
 Oppfølging i svangerskap og fødsel
 Spesifikke kreftformer
 Brystkreft
 Cervix cancer
 Referanser

Anbefalinger

(tabell modifisert etter tabell i Sandbjerg guidelines, se avsnitt om Søkestrategi)

		Anbefaling	Evidensnivå
Gravide med nydiagnostisert kreft bør behandles i multidisiplinært team, bestående av obstetriker, onkolog og /eller hematolog, barnelege og patolog.	Anbefales	I	A
Grundig gjennomgang av situasjonen med pasienten og hennes familie	Anbefales	I	D
De fleste former for kjemoterapi er trygge å bruke etter 1. trimester	Anbefales	II	B
Pasienter som gjennomgår kjemoterapi kan ikke amme.	Anbefales		
Avvent kjemoterapi til etter 1. trimester hvis det er trygt for den gravide **	Anbefales	II	B
Tidspunktet for forløsning bør være 2-3 uker etter siste dose kjemoterapi, slik at benmargsdepresjon hos både mor har gått tilbake, og slik at cytostatika metaboliseres via placenta	Anbefales	I	A
Tilstreb forløsning etter gestasjonsuke 35 for å unngå iatrogen prematuritet	Anbefales	II	B
Ved utredning på mistanke om kreft og staging, er det trygt å bruke MR, Ultralyd, røntgen, benmarg biopsi og kirurgi. Begrens CT og unngå PET hvis mulig.	Foreslås	III	C
Placenta bør sendes til patologisk undersøkelse for placentametastaser. Barnelege og onkolog og/eller hematolog skal informeres ved positivt svar.	Foreslås	IV	D
Kirurgi er trygt i hele svangerskapet	Foreslås	III	C

Det ser ikke ut til at terapeutisk abort forbedrer maternell overlevelse	Foreslås	III	C
Dagens evidens tyder ikke på at overlevelse for gravide er dårligere enn ikke- gravide		III	C

****Vurder avbrudd dersom utsettelse av kjemoterapi vil kunne forringe mors prognose.**

Søkestrategi

INCIP (The International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy) er et nettverk etablert under regi av ESGO (European Society of Gynecological Oncology) og har som mål å fremme kunnskap og forskning på kreft i svangerskapet. INCIP utarbeidet i 2018 en veileder for behandling av graviditet i svangerskapet. De danske Sandbjerg guidelines utgav i 2015 en guideline. Dette kapittelet benytter seg primært av disse to kilder. I tillegg ble et internasjonalt konsensusdokument for behandling av gynekologisk kreft brukt.³ Det ble ikke utført en systematisk litteraturgjennomgang, men benyttet referanselister til disse retningslinjer, samt søk i PubMed.

<https://www.esgo.org/explore/textbooks/textbook-of-cancer-in-pregnancy/>

https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/556b27e7e4b063c81eb47438/1433085927472/150515+Guideline_CancerogGraviditet_revideret.pdf

<https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/mbrrace-uk/reports/MBRRACE-UK%20Maternal%20Report%202019%20-%20WEB%20VERSION.pdf>

Søkeord i app versjonen

Kreft i svangerskap, graviditet og kreft, kreft i barsel, pregnancy associated cancer (PAC).

Definisjon

Kreft i svangerskapet (pregnancy associated cancer, PAC) defineres som kreft diagnostisert i løpet av svangerskapet og inntil et år post partum.

Epidemiologi

Forekomsten av kreft i svangerskap og barseltid varierer mellom 70-140 per 100 000 graviditeter, hvorav 17-25 per 100 000 diagnostiseres i selve svangerskapet. Brystkreft, malignt melanom, livmorhalskreft og hematologisk kreft er de vanligste kreftformene.

Prognosen til kvinner diagnostisert under graviditet synes å være sammenlignbar med alders- og stadie-matchede ikke-gravide pasienter⁴. Enkelte studier har antydnet dårligere overlevelse for malignt melanom og brystkreft, men seleksjonsbias, små pasientmaterialer samt grov inndeling av stadier og prognostiske faktorer hefter ved en del av studiene på denne pasientgruppen.⁵⁻⁸ En nylig publisert studie antyder at prognosen ved malignt melanom er lik hos gravide som ikke gravide.⁹

Diagnostikk

Billeddiagnostikk i svangerskapet

Utredning av gravide bør ikke forsinkes eller gjøres mindre grundig på grunn av svangerskapet. Billeddiagnostikk av gravide med kreftmistanke, gjøres i utgangspunktet som med andre pasienter, men eksponering for ioniserende stråling av fosteret begrenses i størst mulig grad.

Utredningsmetode avhenger av krefttype som mistenkes, og utredning gjøres av behandlingsansvarlig spesialist og i samråd med radiolog.

- Start utredning med ultralyd der det er hensiktsmessig. Ultralyd kan være en god initial diagnostisk modalitet for bryst, abdomen og bekken.
- Mammografi med abdominal skjerming anses som trygt i svangerskapet.
- MR er trygt i svangerskapet. I siste del av svangerskapet skreddersys ofte protokollen for å tilpasse undersøkelsestiden. Sekvensvalg tilpasses den gravide for å unngå skadelig oppvarming hos foster. Ekstrasekvenser med større anatomisk dekning bør alltid vurderes hvis det kan erstatte CT/PET-CT. MR brukes fortrinnsvis uten gadolinium. MR-kontrast med gadolinium kan evt brukes hvis det ikke er mulig å oppnå helt nødvendig diagnostisk kvalitet uten.¹⁰
- Computer tomografi (CT) kan benyttes der det anses som nødvendig i samråd med behandlingsansvarlig spesialist, individuell vurdering gjøres ut fra gestasjonslengde, protokoll og tumorlokalisasjon. Den føtale dosen vil da avhenge av abdominal skjerming, tumorens lokalisasjon, og CT-innstillingene.
- Ved PET vil den føtale eksponeringen være avhengig av traceren, dosen og den føtale vekten, og bruk av PET bør unngås i hele graviditeten da sikkerheten ved bruk av PET-skanning av gravide ikke er kjent.^{11 12}

Fysiologiske variasjoner av tumormarkører (f eks CA 125 og CEA) kan forekomme på grunn av graviditeten, og disse anses dermed som usikre til bruk i diagnostisk øyemed alene.^{13 14}

Placenta histologi

Tumormetastaser til placenta er sjelden, men forekommer, og hyppigst rapportert ved malignt melanom og hematologiske maligniteter.¹⁵ Placenta bør uansett sendes til histologisk undersøkelse. Ved positivt svar, bør behandlende spesialist og barnelege informeres.

Behandling

Det presiseres at ansvar for utredning og kreftbehandling ligger hos behandlingsansvarlig spesialist (f eks onkolog eller gyn-onkolog), men den gravide bør ofte tas vare på i et multidisiplinært team som også inkluderer en obstetriker, evt pediater. Obstetrikeren bør vite noe om denne problemstillingen, og hva som er viktig å fokusere på når det gjelder oppfølging av den gravide, og planlegging av forløsningstidspunkt og metode.

Når kreftdiagnosen i svangerskap er bekreftet, anbefales det at pasienten henvises til en institusjon med tilstrekkelig kompetanse og erfaring i å håndtere slike pasienter. Pasienten selv og hennes partner/pårørende bør oftest involveres i informasjons- og beslutningsprosessen. Behandlingen orienterer seg oftest så langt det lar seg gjøre på standardbehandlingen for den aktuelle kreftformen.

Generelt om kreftbehandling i svangerskapet

En kohortstudie på INCIPs register fra de 20 siste årene viser at det har blitt vanligere å gi kjemoterapi i svangerskapet. Kjemoterapi bør i hovedsak starte etter uke 14 på grunn av potensiell teratogen effekt. Tilgjengelige kliniske data tyder på at fostre som har vært eksponerte for kjemoterapi i andre trimester ikke opplever betydelige langtidskomplikasjoner.^{16 17} Likevel bør disse svangerskapene betraktes som risikosvangerskap, og følges opp ved fødeavdeling. Det er sett økt risiko for SGA ved bruk av enkelte cytostatika, særlig platinumbaserte kurer. Ved kjemoterapi bør forløsning planlegges slik at man unngår nadir for benmargssuppresjon og dermed reduserer infeksjons- og blødningsfare. Nadirtidspunkt varierer noe mellom kurer, men inntreffer ofte 10-14 dager etter siste dose.

Kjemoterapi

Utfordringen med å bruke kjemoterapi i svangerskapet er overgang til placenta. Medisiner med lav molkulær vekt (<500 g/mol), lipidløselige og ubundne forbindelser har lettere for å krysse placenta. En rekke cytostatika har blitt undersøkt mtp føtoplacentær passasje. Mindre enn 10% av doxorubicin eller epirubicin kunne detekteres i fosterets blod.¹⁸ Carboplatin derimot er et lite molekyl hvor mesteparten foreligger ubundet til protein (24-50%), og ca 50% av carboplatin konsentrasjonen i morens blod påvises hos fosteret.

Fysiologiske forandringer i svangerskapet påvirker hvordan medikamenter absorberes, metaboliseres og skilles ut. Doxorubicin, epirubicin, paclitaxel og docetaxel har vist en lavere

plasmakonsentrasjon over tid og raskere utskillelse i svangerskapet.^{19 20} Teoretisk kan dette resultere i en lavere effekt som potensielt kan kompromittere den onkologiske behandlingen. Derfor er det anbefalt å doseberegne basert på den aktuelle vekten og høyden til pasienten for hver kur. Dosen skal ikke reduseres for å minske skaden på barnet. Pasienten skal på lik linje med ikke gravide får premedikasjon før kjemoterapibehandlingen. Dexametason, metoclopramide og ondansetron kan brukes. Det er viktig å sørge for tilstrekkelig hydrering under behandlingen. Graviditetslengde ved første syklus og antall sykler er signifikant knyttet til høyere risiko for å ikke kunne produsere nok melk.²¹ Kvinnen bør informeres godt om dette.

Kirurgi

Kirurgi er trygt under hele svangerskapet, selv om enkelte studier har rapportert en lett økt risiko for abort i 1. trimester.²³ Stor abdominal- eller bekkenkirurgi kan være forbundet med økt morbiditet og graviditetskomplikasjoner gjennom hele graviditeten. Derfor bør indikasjonen for denne typen kirurgi diskuteres nøye med pasienten og i et multidisiplinært team. Lymfeknutestaging i bekkenet (aktuelt ved f eks operasjon for livmorhalskreft) kan gjøres frem til svangerskapsuke 18-20, fortrinnsvis ved hjelp av minimal invasiv teknikk. Begrensningen til uke 18-20 beror på at tilgang til bekkenveggen vil være vanskeligere, jo større uterus er.

Bruk av blåfarge ved vaktpostlymfeknuteteknikk er kontraindisert på grunn av hhv allergiske reaksjoner samt at teknesium kan medføre stråling. Bruk av indocyaninegrønn (ICG) er fremdeles eksperimentell siden det foreligger kun noen få rapporter, men muliggjør denne kirurgiske teknikken.²⁴

Tromboseprofylakse

Svangerskapet i seg selv gir økt risiko for venøs tromboembolisme (VTE). Kreftsykdom og kirurgi er også risikofaktorer for VTE.

Ved kirurgi i svangerskapet, bør pasienten ha forlenget tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin (LMVH) i 4 til 6 uker.

Profylakse antenatalt må vurderes individuelt avhengig av krefttype, stadium, behandling og immobilisering, evt andre tilleggsrisikofaktorer.

I tillegg foreslås LMVH i profylaksedoser i 6 uker post partum, særlig ved tilstedeværelse av flere andre risikofaktorer.

Strålebehandling

Fosteret er ikke bare utsatt for direkte stråling, men også indirekte fra disseminert stråling via tak/gulv samt innvendig spredning.²⁵ Bildediagnostikk for doseplanleggingen er en tilleggs kilde til stråling. Likevel kan det ved en del kreftformer være grunnlag for å benytte seg av strålebehandling, da med målområde i tilstrekkelig avstand fra fosteret og med adekvat beskyttelse. Behandlingen individualiseres og bør gjennomføres i et multidisiplinært team med tilstrekkelig erfaring og kompetanse. I praksis brukes ALARA-konseptet, "As Low As Reasonably Achievable", hvor det minste terapeutiske feltet brukes med adekvat beskyttelse av fosteret. Doseplanen må også omfatte en estimering av dosen til fosteret.

I første halvdel av svangerskapet vurderes det om avstand fra uterus som tilstrekkelig for å kunne tilby strålebehandling. Strålebehandling mot kvinnens hode ansees som uproblematisk.

Strålebehandling mot bekkenet vil føre til føtal død og anvendes ikke hvis graviditeten skal fortsettes.

Oppfølging i svangerskap og fødsel

Vi foreslår at det i god tid lages en tverrfaglig plan for forløsning tilpasset kreftbehandlingen, blant annet med hensyn til nadir ved eventuell kjemoterapi.

Der det obstetrisk sett ligger til rette for vaginal fødsel, anbefales dette på grunn av lavere risiko for komplikasjoner som igjen kan gi utsatt kreftbehandling. I tillegg vil kjemoterapi kunne gi forsinket sårtilheling. Etter et keisersnitt kan det derfor være behov for noe senere oppstart av kjemoterapi enn ved vaginal forløsning.

Det anbefales fødsel til termin (≥ 37 uker, iflg RCOG 39-40 uker) når det er mulig, for å unngå sen prematuritet, da man har sett økt forekomst av problemer i nyfødtp perioden samt dårligere kognitiv funksjon hos sene premature i langtstudier.¹⁷ Tidligere data tyder på at behandlere har hatt tendens til å forløse mor prematurt for å kunne starte med kreftbehandling. Denne iatrogen prematuriteten har bidratt til mer komplikasjoner for den nyfødte uten å bedre forløp hos kvinnen. Anbefalingene er derfor nå at man drøyer forløsning til termin såfremt mulig, og gir behandling mens kvinnen er gravid.

I enkelte tilfeller der det potensielt kan medføre betydelig risiko for mor eller barn hvis forløsningen utsettes må tidlig forløsning vurderes individuelt og i et multidisiplinært team.

Det anbefales at eventuelt behov for langtidsoppfølging av barnet legges opp i samarbeid med pediater etter forløsning.

Pasienter som gjennomgår kjemoterapi kan ikke amme.

Føtal neutropeni har blitt rapportert ved amming under behandling med cyclophosphamide²² og det er derfor i fravær av gode data kontraindisert å amme under pågående cellegiftbehandling.

Forebygging av graviditet hos kreftpasienter

Kvinner som er under utredning og behandling for kreft rådes til å være sikret med god prevensjon. For enkelte anbefales også hormonfri prevensjon. Kvinner som har gjennomgått behandling for brystkreft rådes til å vente 2 år med å bli gravide da de fleste typer residiv oppstår innen denne perioden.²⁶

Spesifikke kreftformer

Brystkreft

Forekomst

Brystkreft diagnostisert under graviditet og i løpet av det første året post partum forekommer i mellom 1 per 3000 - 10 000 graviditeter. En tredjedel oppstår i svangerskapet, og 2/3 oppstår i løpet av det første året post partum.

Diagnostikk

Kul i brystet under graviditet er vanskelig å tolke fordi tettheten og kjerteldannelsen i brystvevet øker. Vær også oppmerksom på hudforandringer, mastitt som ikke blir bedre eller en tumor i aksillen bør vurderes henvist for utredning hos en gravid eller barselkvinne. Utredningen må gjennomføres uten at fosteret utsettes for risiko. Ultralyd av bryst og axille kan være nok. Mammografi med abdominal skjerming er trygt. Det skal tas grovnålsbiopsi. Det er viktig å merke remissene med gravid pasient.

Behandling

Brystkreft under graviditet krever et velfungerende, multidisiplinært team som har erfaring med problemstillingen og som har nært samarbeid med obstetrisk avdeling.

Kirurgi

Både kirurgi i form av mastektomi eller brystbevarende kirurgi er trygt gjennom hele svangerskapet.

Sentinel node diagnostikk kan gjennomføres med lavdose teknesium, men uten blåfarge (metylblått), for å unngå allergisk reaksjon hos mor, noe som i sin tur kan stresser fosteret.

Strålebehandling

Etter brystbevarende kirurgi eller ved indikasjon for lokoregional strålebehandling gis dette etter forløsning. Det samme er tilfelle dersom det er indikasjon for strålebehandling av regionale lymfeknuteområder basert på positiv lymfeknutestatus i aksille.

Cytostatikabehandling

Kjemoterapi bør unngås i 1. trimester, men i 2. og 3. trimester er det ikke rapportert om økt forekomst av fosterskader. Generelt kan man gi samme cytostatikaregimer som hos ikke-gravide brystkreftpasienter. Både neoadjuvant og adjuvant behandling kan benyttes.

Antracyclinholdige regimer som doxorubicin/cyclofosamid (AC) eller epirubicin/cyclofosamid (EC) er trygge å benytte da disse preparatene blir filtrert av placenta. Det foreligger mindre data på bruk av taxaner under graviditet, selv om det ikke er vist alvorlige fosterskadelige effekter av denne typen cellegift. Om mulig kan derfor taxan-behandlingen gjennomføres etter forløsning, slik det anbefales i de danske retningslinjene (DBCG, <http://www.dbcg.dk/DBCG%20Retningslinier.htm>)

Prognose

Enkelte studier har vist at svangerskapsassosiert brystkreft gir dårligere prognose, mens andre ikke har funnet at gravide har dårligere prognose enn ikke-gravide. Mange studier viser at gravide har mer avansert sykdom ved diagnose, og oftere trippelnegativ sykdom.²⁷⁻²⁹

Cervixcancer

Forekomst

1.4-4.6 tilfeller per 100.000 svangerskap har blitt rapportert.

Diagnostikk

Utredningen må gjennomføres uten at fosteret utsettes for risiko. Viser til overordnende informasjon om bruk av bildediagnostikk. MR anvendes fortrinnsvis og bruk av CT begrenses til tilfeller hvor det ansees som absolutt nødvendig.

Behandling

Behandlingen bestemmes utfra sykdomsutbredelse og svangerskapslengde. I utgangspunkt tilstreber man en svangerskapsbevarende behandling av kreften. Både kirurgi og kjemoterapi (etter 1. trimester) brukes i svangerskap. For cervix cancer er kombinasjonsbehandling med Carboplatin og Paclitaxel anbefalt hvis kjemoterapi skal brukes. Et nylig publisert konsensusdokument gir ytterlige informasjon om behandlingen i svangerskapet.³ I avanserte stadier (IIb eller høyere eller ved påvist lymfeknutemetastaser) kan graviditeten ikke bevares og pasienten bør tilbys kjemo-radioterapi

Prognose

Livmorhalskreft i svangerskapet har ingen dårligere prognose sammenliknet med ikke-gravide kvinner.

Referanser

1. Eibye S, Kjaer SK, Mellemkjaer L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol* 2013;122(3):608-17. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a057a2 [published Online First: 2013/08/08]
2. Han SN, Kesic VI, Van Calsteren K, et al. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167(1):18-23. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.10.026 [published Online First: 2012/11/28]
3. Amant F, Berveiller P, Boere IA, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* 2019;30(10):1601-12. doi: 10.1093/annonc/mdz228 [published Online First: 2019/08/23]
4. 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(1):45-51. doi: 10.1200/JCO.2008.17.4110 [published Online First: 2008/11/26]
5. Kyrgidis A, Argenziano G, Moscarella E, et al. Increased mortality for pregnancy-associated melanoma: different outcomes pooled together, selection and publication biases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(9):1618. doi: 10.1111/jdv.13202 [published Online First: 2015/05/16]
6. Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A, et al. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22(21):4369-75. doi: 10.1200/JCO.2004.02.096 [published Online First: 2004/10/30]
7. Martires KJ, Stein JA, Grant-Kels JM, et al. Meta-analysis concerning mortality for pregnancy-associated melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(10):e107-e08. doi: 10.1111/jdv.13349 [published Online First: 2016/10/21]
8. Byrom L, Olsen C, Knight L, et al. Increased mortality for pregnancy-associated melanoma: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(8):1457-66. doi: 10.1111/jdv.12972 [published Online First: 2015/02/19]
9. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics - Update 2019. *Eur J Cancer* 2020 doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.014 [published Online First: 2020/01/14]
10. Committee TCMS. ESUR Guidelines on Contrast Agents, 2018.
11. Wang PI, Chong ST, Kielar AZ, et al. Imaging of pregnant and lactating patients: part 1, evidence-based review and recommendations. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(4):778-84. doi: 10.2214/AJR.11.7405 [published Online First: 2012/03/28]
12. Wang PI, Chong ST, Kielar AZ, et al. Imaging of pregnant and lactating patients: part 2, evidence-based review and recommendations. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(4):785-92. doi: 10.2214/AJR.11.8223 [published Online First: 2012/03/28]
13. Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, et al. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2012;10:86. doi: 10.1186/1741-7015-10-86 [published Online First: 2012/08/10]
14. Ercan S, Kaymaz O, Yucel N, et al. Serum concentrations of CA 125, CA 15-3, CA 19-9 and CEA in normal pregnancy: a longitudinal study. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(3):579-84. doi: 10.1007/s00404-011-2025-4 [published Online First: 2011/07/28]

15. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. *Recent Results Cancer Res* 2008;178:183-94. doi: 10.1007/978-3-540-71274-9_16 [published Online First: 2007/12/18]
16. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014;16(6):500. doi: 10.1186/s13058-014-0500-0 [published Online First: 2014/12/31]
17. 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(3):256-64. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70363-1 [published Online First: 2012/02/14]
18. Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model. *Gynecol Oncol* 2010;119(3):594-600. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.08.019 [published Online First: 2010/09/18]
19. van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, et al. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol* 2014;25(10):2059-65. doi: 10.1093/annonc/mdu140 [published Online First: 2014/04/10]
20. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(10):1338-45. doi: 10.3109/00016349.2010.512070 [published Online First: 2010/09/18]
21. Stopenski S, Aslam A, Zhang X, et al. After Chemotherapy Treatment for Maternal Cancer During Pregnancy, Is Breastfeeding Possible? *Breastfeed Med* 2017;12:91-97. doi: 10.1089/bfm.2016.0166 [published Online First: 2017/02/09]
22. Durodola JI. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Natl Med Assoc* 1979;71(2):165-6. [published Online First: 1979/02/01]
23. Mazze RI, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(5):1178-85. doi: 10.1016/0002-9378(89)90659-5 [published Online First: 1989/11/01]
24. Papadia A, Mohr S, Imboden S, et al. Laparoscopic Indocyanine Green Sentinel Lymph Node Mapping in Pregnant Cervical Cancer Patients. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23(2):270-3. doi: 10.1016/j.jmig.2015.10.001 [published Online First: 2015/10/18]
25. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys* 1995;22(1):63-82. doi: 10.1118/1.597525 [published Online First: 1995/01/01]
26. Knight M BK, Tuffnell D, Shakespeare J, Kotnis R, Kenyon S, Kurinczuk JJ (Eds.) on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2015-17. *Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford* 2019 2019
27. Azim HA, Jr., Santoro L, Russell-Edu W, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2012;38(7):834-42. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.06.004 [published Online First: 2012/07/13]
28. Johansson ALV, Andersson TM, Hsieh CC, et al. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. *Int J Cancer* 2018;142(7):1343-54. doi: 10.1002/ijc.31174 [published Online First: 2017/11/24]
29. 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):2532-9. doi: 10.1200/JCO.2012.45.6335 [published Online First: 2013/04/24]