

Léčba a diagnostika nádorových onemocnění v těhotenství

Roman Goněc

Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

Nádorová onemocnění v těhotenství jsou poměrně vzácná a jejich diagnostika a léčba přináší řadu úskalí. Nesmíme ohrožit pacientku, ale ani plod, případně průběh gravidity. Těhotenství vlastní diagnostiku často ztíží a svými nespecifickými příznaky i zpozdí. Všechny postupy je nutné zvážit především v závislosti na pokročilosti těhotenství, protože rizika jsou v jednotlivých trimestrech odlišná. Jde nejen o teratogenní účinky léčiv nebo záření, které jsou podstatné především v prvním trimestru, ale i o narušení průběhu těhotenství nebo vyvolání nežádoucích účinků jak u matky, tak u plodu/novorozence. Přesto platí, že k léčbě nádorových onemocnění by se mělo i v těhotenství přistupovat aktivně.

Klíčová slova: těhotenství, chemoterapie, kojení, nádory.

Treatment and diagnostics of cancer in gravidity

Cancer in pregnancy is rare, and its diagnostics and treatment might brings some challenges. The patient, the fetus, and the course of gravidity should not be put in danger. The pregnancy may make diagnostic both more difficult and delayed because of its unspecific symptoms. Any procedure has to be carefully discussed, mainly with respect to the stage of gravidity because particular risks are different in the course of gravidity. Not only there are teratogenic effects of drugs and radiation which are most prominent in the first trimester, but there are also interferences with the gravidity or side effects occurring both in the mother and the fetus/newborn. Nevertheless, an pro-active approach to cancer treatment in gravidity is desirable

Key words: gravidity, chemotherapy, nursing, cancer.

Úvod

S nádorovými onemocněními v průběhu těhotenství se sice setkáváme vzácně, ale i v těchto vzácných případech je vhodné vědět, které diagnostické a terapeutické postupy připadají do úvahy. Na rozdíl od běžné situace, kdy léčíme pouze pacienta, platí v tomto případě, že kromě pacienta ovlivňujeme i zdravého jedince – plod, který nechceme ohrožit. Limitující je především teratogenita léčiv nebo diagnostických postupů, tzn. míra, do jaké mohou nepříznivě ovlivnit vývoj plodu a která závisí především na tom, o který trimestr se jedná. Organogeneze probíhá především v prvním trimestru, ale vývoj některých systémů, např. nervového, pokračuje i v dalších

fázích těhotenství. Dále je nutné vzít do úvahy i faktory, které nepůsobí přímo na plod, ale mohou vyvolat například krvácení nebo předčasný porod.

Incidence

Incidence nádorových onemocnění v těhotenství uváděné v literatuře se mírně liší (1, 2), ale všechny publikace se shodují, že počet onemocnění diagnostikovaných v těhotenství roste. V našich podmínkách lze výskyt odhadnout na 20–40/100 000 těhotných. Zastoupení jednotlivých onkologických diagnóz odpovídá průměrnému zastoupení u příslušné věkové skupiny. Jedná se o pacientky mladšího a mladšího středního věku,

tzn. k nejčastějším diagnózám patří nádor děložního čípku, nádor prsu a maligní melanom (3). Ostatní nádorová onemocnění, včetně hematologických, budou obecně vzácnější, ale v podstatě se může objevit jakákoliv onkologická diagnóza. Na našem pracovišti jsme se setkali např. s pacientkou s nádorem žaludku.

Rizika zákroků a léčby

Vývoj plodu probíhá v jednotlivých fázích těhotenství odlišně a s tím souvisejí i rozdílná rizika a následky diagnostických nebo terapeutických zásahů. Pokud je plod v prvních dvou týdnech vystaven teratogennímu působení, jsou v zásadě možné buď

smrt zárodku, nebo pokračování vývoje bez poškození (tj. všechno nebo nic). Od třetího do osmého týdne je plod nejcitlivější na teratogenní působení a hrozí vážná orgánová poškození. V druhém a třetím trimestru k důsledkům léčby patří především zpomalení růstu a ovlivnění velikosti či funkce orgánů (4).

Diagnostické a terapeutické postupy mohou také ovlivnit samotný průběh těhotenství, například vyvoláním krvácení nebo zvýšením jeho rizika, ovlivněním hormonálních procesů nebo glykemie. Kromě plodu tak mohou vážně ohrozit i matku a k možným rizikům patří i nezamýšlené předčasné vyvolání porodu.

Diagnóza, její úskalí a možné diagnostické postupy

Diagnostikovat některá nádorová onemocnění u těhotných pacientek může být velmi složité. Těhotenství mění fyziologii organismu, dochází ke změnám na buněčné i tkáňové úrovni. Gravidita i nádorová onemocnění sdílejí celou řadu nespecifických příznaků – únava, změny prsou, anémie, krvácení, nauzea. Standardní klinické vyšetření je samozřejmě základ, ale rozpoznat příčinu nespecifických příznaků bez pomoci náročnějších diagnostických postupů může být obtížné. Těhotenství může například změnit sérové hladiny některých tumorových markerů, v některých případech je od jejich monitorace upuštěno. Obava z toho, že diagnostické postupy ovlivní dobrý průběh těhotenství, i z toho, že těhotenství bude interferovat s příslušným vyšetřením, mohou vést ke zbytečným prodávám k diagnóze (5).

V diagnostice nádorových onemocnění se používá celá řada neinvazivních i invazivních postupů a technik, z nichž pouze část je natolik bezpečná, že umožňuje použití v těhotenství. Mezi bezpečnými postupy je na prvním místě vyšetření ultrazvukem. Tato neinvazivní metoda, založená na analýze různé odrazivosti zvukových vln v jednotlivých tkáních, má relativně široké použití a dokáže odhalit a lokalizovat celou řadu patologických procesů. Výhodou je nejen jeho snadná dostupnost, ale i jeho rutinní používání v průběhu těhotenství. Zkušený sonografista tak může podezření na nádorové onemocnění v oblasti dutiny břišní a pánve odhalit v rámci pravidelných kontrol.

Také magnetická rezonance, založená na odlišném chování tkání v silném magnetickém poli, je bezpečnou metodou. Není doporučeno používat kontrastní látky obsahující sloučeniny gadolinia, které představují riziko pro plod v celém průběhu těhotenství (6).

Při dostatečné opatrnosti jsou bezpečné prakticky všechny invazivní odběry tkání – biopsie, punkce a endoskopie (6).

Zatímco rentgen, CT a mamografické vyšetření se v určitých případech řadí k bezpečným vyšetřením, PET a PET/CT, které vyžadují systémové podání radioaktivních látek, jsou zcela kontraindikovány. Použití záření je limitováno především vzdáleností a dávkou, respektive kumulativní dávkou. Nižší dávky se považují za bezpečné pro plod a za bezpečnou vzdálenost se považuje 30 cm – ovšem za předpokladu maximálního možného stínění. Za nepřekročitelnou dávku se obvykle považuje 100 mGy (6). Vzhledem k tomu, že i tělo matky představuje jistý druh stínění, je možné cílit diagnostické (i terapeutické) záření na tkáň, které jsou od plodu dostatečně daleko. Oblast hlavy, krku a končetin se tak považuje za dostatečně bezpečnou. V případě hrudníku včetně prsů je na místě opatrnost. Je nutné zohlednit tělesnou konstituci matky a pokročilost těhotenství, protože s časem se plod k hrudníku přibližuje. První a druhý trimestr se obvykle považují za bezpečné.

Použití sloučenin jodu jako kontrastních látek je možné pouze po pečlivém zvážení rizik a přínosů, které to může pro plod představovat, protože tyto látky mohou prostupovat placentou.

Používání intravenózně podávaných radioaktivních sloučenin je kontraindikováno pro diagnostiku (fluorodeoxyglukóza, různé komplexy technecia a další izotopy) i léčbu (radioaktivní jod). Poločas rozpadu těchto látek je většinou dostatečně dlouhý na to, aby pronikly placentou do plodu v množství, které jej může poškodit (7).

Možné terapeutické postupy

Pokud je diagnóza nádorového onemocnění potvrzena, je nutné rozhodnout o dalším postupu. Ten by měl pokud možno odpovídat standardní léčbě podle příslušných guidelineů, v českých podmínkách, tedy např. Modré knize vydávané Českou onkologickou společ-

ností (8). S ohledem na pokročilost těhotenství, zdravotní stav matky, předpokládanou rychlost růstu nádoru, riziko nebo přítomnost metastáz a názor matky je pak nutné pečlivě vybrat z následujících možností: umělé přerušení těhotenství, zahájení terapie v průběhu těhotenství, vyvolání předčasného porodu a zahájení léčby či odložení terapie na dobu po porodu v řádném termínu. Matka musí být srozumitelně informována o plánu léčebné péče a o vlivech, které může mít na její těhotenství (9). Varianta umělého přerušení těhotenství se obvykle volí v prvním trimestru, pokud hrozí nebezpečí z prodlení a terapii je nutné zahájit co nejdříve. Indukce porodu se doporučuje nejdříve po 37 týdnech a řídí se diagnózou a porodnickou indikací. Vzhledem k tomu, že radioterapie je prakticky využitelná jen u primárních nebo sekundárních nádorů v oblasti hlavy, respektive u nádorů štítné žlázy, přichází do úvahy především chirurgické zákroky a farmakoterapie.

Chirurgické zákroky

Platí, že chirurgické zákroky lze bezpečně provádět po většinu průběhu těhotenství, nejméně komplikací pak hrozí ve druhém trimestru. V prvním trimestru je vyšší riziko potratu, pokud to je možné, doporučuje se proto zákrok odložit. Celková anestezie, která se v současnosti používá, plod neohrožuje (10). Zákroky v oblasti břicha a pánve mohou vyvolat předčasný porod, ale jsou technicky proveditelné a platí to i pro chirurgické zákroky u karcinomu děložního čípku nebo vaječníku (9). V chirurgii některých nádorů, zejména pak u nádoru prsu, je zvykem značit postižené mízní uzliny lokálně podanými barvivými. Zatímco indokyaninovou zeleň použít lze, jiná jsou v těhotenství kontraindikována. Vzhledem k jejich relativně nízké aktivitě je možné značit podpažní uzliny radioaktivními zrny (11).

Po operačním výkonu je nutné monitorovat životní funkce plodu. Po operaci je nutná bedlivá analgezie, protože nekontrolovaná bolest může vyvolat předčasný porod. K dispozici je několik bezpečných analgetik, například paracetamol, morfin, kodein, oxykodon nebo fentanyl (12).

Chirurgické řešení představuje u těhotných pacientek základ pro léčbu karcinomu

prsu, gynekologických nádorů, maligního melanomu, karcinomu štítné žlázy a kolorektálního karcinomu. V onkologii se chirurgické zákroky často kombinují s chemoterapií, která zákroku předchází (tzv. neoadjuvantní, má za cíl zmenšit nádor), nebo jej následuje (tzv. adjuvantní, má za cíl zlikvidovat zákrokem neodstraněné nádorové buňky). Pokud není pravděpodobné výrazné zhoršení prognózy pacientky, je možné v těhotenství neoadjuvantní chemoterapii vynechat a adjuvantní odložit až na dobu po porodu (13).

Farmakoterapie

Pro jakoukoliv farmakoterapii v průběhu těhotenství platí, že na prvním místě je bezpečí pacientky a plodu. O používání léků v těhotenství často chybí dostatek informací. Klinické studie jsou obvykle malé, s jednotkami pacientek, a v úvahu tak přichází například extrapolace ze zvířecích modelů. Nezanedbatelným zdrojem informací je sběr náhodných dat z případů, kdy se léčily pacientky, u kterých nebylo známo, že jsou těhotné. Proto platí, že čím starší lék, tím více informací máme.

Lékově významné fyziologické změny v těhotenství

I když budeme podávat lék, o kterém víme, že neprochází placentární bariérou, je nutné si uvědomit, že v průběhu těhotenství se značně mění fyziologie organismu. To může mít významný vliv na chování léku v organismu, jeho účinnost i nežádoucí účinky. V těhotenství se může měnit vstřebávání z trávicího traktu a zvyšuje se jaterní i ledvinná clearance, čímž se urychluje eliminace hydrofilních léčiv. Distribuci může ovlivnit také snížená hladina albuminu (2). U těhotných se zvyšuje objem tělních tekutin, což spolu s přítomností dalšího kompartmentu, do kterého se léčivo může distribuovat, může snižovat plazmatické hladiny hydrofilních léčiv. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici farmakokinetické studie, které by ukazovaly, jakým způsobem dávky upravovat, tyto vlivy se zanedbávají a dávka se počítá stejně jako u netěhotných pacientek, a to především s ohledem na měnící se tělesnou hmotnost (9).

Konvenční chemoterapie

Většina tradičních cytostatik je v zásadě bezpečná ve druhém a třetím trimestru

(14). Přes placentu snadněji prostupují menší molekuly (alkylační látky, platinové deriváty, antimetabolity), zatímco větší molekuly (antibiotika, alkaloidy, terpeny) neprocházejí. To, že látka placentou prochází, ještě není důvodem pro kontraindikaci. Pokud existuje taková možnost volby, doporučuje se používat spíše nižší dávky v kratších intervalech než naopak (9). Pokud se používají látky prostupující placentou, je známo, že se u plodu mohou objevit stejné nežádoucí účinky jako u matky. Jedná se především o myelosupresi, u cisplatin o ototoxicitu a u antracyklinů o kardiotoxicitu. Pokud byla matka léčena v těhotenství, je nutné u novorozence ověřit, jestli se tyto nežádoucí účinky neobjevily (14).

Známé informace o bezpečných a kontraindikovaných cytostatikách shrnuje tabulka 1. Stojí za povšimnutí, že informace o některých běžně podávaných cytostaticích (např. ifosfamid, irinotekan) se v literatuře nevyskytují. Jejich použití se tak pro nedostatek údajů nedoporučuje.

Podobně jako chemoterapii lze ve druhém a třetím trimestru bezpečně použít i celou řadu látek podpůrného charakteru. Pokud jde o prevenci nevolnosti a zvracení, metoklopramid a setrony se považují za bezpečné. O novějších látkách (aprepitant, netupitant) chybí ještě dostatek informací. Z kor-

tikoidů, které jednak podporují antiemetický účinek, jednak se u nich využívá jejich protialergického účinku, lze použít hydrokortison, prednisolon a methylprednisolon, které se v placentě metabolizují a plod nijak neovlivňují. Naopak dexamethazon placentou snadno prochází, a je proto kontraindikován. Z antihistaminik je možné používat bisulepin, cetirizin a famotidin. Pro podporu tvorby bílých krvinek používaný filgrastim se považuje za bezpečný, na druhou stranu erythropoetin pro podporu červených krvinek se používá výrazně vzácněji, a tak nepřekvapí, že chybí dostatek informací. Použití bisfosfonátů by mohlo výrazně omezit množství vápníku, které se do plodu dostane, a proto je kontraindikováno (9).

Hormonální terapie

Na rozdíl od ostatní populace jsou hormon-dependentní karcinomy prsu u těhotných pacientek výrazně vzácnější. Vzhledem k tomu, že hormonální rovnováha u těhotných pacientek se výrazně liší od netěhotných a je jedním z hlavních regulačních faktorů, které průběh gravidity a porodu řídí, není vhodné do ní terapeuticky zasahovat. Tamoxifen i inhibitory aromatázy navíc snadno prostupují placentou a mohou narušit vývoj plodu v celém průběhu těhotenství (15).

Tab. 1. Cytostatika indikovaná a kontraindikovaná ve druhém a třetím trimestru (upraveno dle 10)

Skupina	Látka	Prostup placentou	Možnost použití
Antimetabolity	Cytarabin, fluoruracil	ano	ano
	Methotrexát	ano	ne
Alkylující látky	Cyklofosfamid, dakarbazin	ano	ano
	Prokarbazin, chlorambucil, busulfan	ano	ne
Antracykliny	Epirubicin, doxorubicin	špatně	ano
	Idarubicin, daunorubicin	ano	ne
Alkaloidy barvíčku	Vinblastin, vinkristin, vinorelbin	ne	ano
Taxany	Paklitaxel, docetaxel	špatně	ano
Deriváty platiny	Cisplatina, karboplatina, oxaliplatina	ano	ano
Ostatní	Bleomycin, etoposid, tretinoin	špatně	ano
	Thalidomid, lenalidomid	ano	ne

Tab. 2. Léčba nádorových onemocnění v těhotenství

	První trimestr	Druhý trimestr	Třetí trimestr	Po porodu
Operace	ano	ano	ano	ano
Ozařování	částečně	částečně	ne	ano
Konvenční chemoterapie	ne	ano	ano	ano*
Kinázové inhibitory	ne	částečně	částečně	ano*
Hormonální terapie	ne	ne	ne	ano*
Monoklonální protilátky	částečně	částečně	ne	ano
Checkpoint inhibitory	ne	ne	ne	ano

*nekojit

Je-li nádor hormon-dependentní, doporučuje se s terapií začít co nejdříve po porodu (9). V takovém případě není ovšem možné novorozence kojít.

Kinázové inhibitory

Zdravá buňka disponuje celou řadou signálních drah, které řídí její dělení, růst, opravné mechanismy a díky kterým dokáže vyvolat apoptózu. U nádorových buněk jsou tyto dráhy často narušené (přerušené, nebo naopak zrychlené), což vede k podpoře nádorového bujení, respektive brání jeho zastavení. Kinázové inhibitory jsou malé molekuly, kterými se snažíme tyto procesy vrátit do původního stavu a u řady diagnóz znamenaly průlom v léčbě. Bohužel platí, že většina těchto signálních drah je zcela nezbytná pro zdravý růst a vývoj plodu, zejména pro vývoj kůže a srdce. U nejstaršího používaného kinázového inhibitoru, imatinibu, už je známo, že přestože je v prvním trimestru teratogenní, lze jej s opatrností používat ve druhém a třetím trimestru. U řady novějších kinázových inhibitorů (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib; kobimetinib, trametinib, binimetinib; lapatinib) je už známo, jakým konkrétním způsobem do vývoje plodu nepříznivě zasahují, a jejich použití je proto kontraindikováno. Souhrn je možné nalézt v literatuře (9). Pro ostatní kinázové inhibitory, kterých se v klinické praxi používá už několik desítek, chybí údaje a jejich podání se tak také považuje za kontraindikované.

Monoklonální protilátky

Většina terapeuticky využívaných monoklonálních protilátek se řadí mezi IgG protilátky – ty díky aktivnímu transportu jako jedny z mála proteinů prostupují placentou, a to především ve druhém a třetím trimestru. Monoklonální protilátky působí různými

mechanismy, z nichž některé mohou být pro plod nebezpečné. Trastuzumab a pertuzumab cílí na HER2 receptor, jenž je zmnožený u některých nádorů prsu a žaludku, ale má i zásadní roli při vývoji srdce a nervů plodu. Jejich podání tak vážně poškozuje orgány plodu, a proto jsou kontraindikovány (16). Protilátky brzdící tvorbu nových cév, např. bevacizumab, také nemohou být použity. S opatrností v prvních dvou trimestrech lze použít rituximab. Ten kromě B lymfocytů matky, což je to, čeho chceme při terapii lymfomu dosáhnout, snižuje i počet B lymfocytů plodu, který může přetrvávat až půl roku (17). Monoklonální protilátky charakteru checkpoint inhibitorů, tj. látek odbrzdžujících odpověď imunitního systému na cizí buňky (nejen nádorové, ale i buňky plodu), jsou kontraindikovány především na základě teoretických předpokladů, existují nicméně případy zdravých dětí narozených po této léčbě (18).

Související procedury a doporučení

Těhotenství i nádorové onemocnění se řadí k faktorům, které zvyšují vznik žilních trombóz. U pacientek s nádorovým onemocněním tak během těhotenství a šestinedělí může být po domluvě s porodníkem indikována profylaxe nízkomolekulárními hepariny (9). To jsou velké molekuly neprocházející placentou a neovlivňující plod (19).

Způsob porodu se i u onkologických pacientek určuje podle porodnických indikací. Chemoterapii je vhodné plánovat tak, aby k porodu došlo minimálně 3 týdny po posledním cyklu, díky čemuž dojde např. k obnově kostní dřeně a snížení rizika poporodních infekcí a krvácení (9). Při očekávaném předčasném porodu je nutné monitorovat dozrávání plic plodu.

Kojení může zlepšit psychiku matky, která v těhotenství dostávala chemoterapii. Nedoporučuje se ovšem, pokud chemoterapie stále probíhá, většina cytostatik totiž přechází do mateřského mléka. I po ukončení chemoterapie je nutné počkat, než je mléko pro kojení bezpečné, a to minimálně 3 týdny, pro platinové cytostatika, která se eliminují mnohem pomaleji, se doporučuje až 6 týdnů (13). Chemoterapie i vlastní onemocnění mohou nepříznivě ovlivnit látkové i mikrobiální složení mléka a snížit jeho tvorbu.

Závěr

Nádorová onemocnění v těhotenství jsou sice relativně vzácná, jejich diagnostika může být v některých případech obtížná a jejich léčba je do jisté míry limitovaná, ale to nebrání tomu k léčbě přistoupit. Agresivní typ nádoru může vyžadovat urychlení začátku léčby, v takovém případě přichází do úvahy předčasné ukončení těhotenství, respektive indukce porodu. Na druhou stranu diagnóza ke konci těhotenství nebo pomalu rostoucí nádor nabízí možnost několikátýdenního odkladu léčby. Po pečlivém zvážení rizik a benefitů lze zvolit vhodný typ léčby, který by měl odpovídat léčbě, která by se zvolila u pacientky negravidní. Tyto možnosti stručně shrnuje tabulka 2. Zatímco chirurgické řešení je bezpečné víceméně v celém průběhu těhotenství, chemoterapie je bezpečná ve druhém a třetím trimestru. Především u novějších látek chybí dostatek informací, a jsou tak kontraindikovány, ale řada starších léčiv se ukázala jako dostatečně bezpečná. Léčba je realizována ve specializovaných centrech, ve kterých jsou obvykle onkologičtí a kliničtí farmaceuti součástí multidisciplinárních týmů. Do poradenství ohledně podpůrné léčby se mohou ale účinně zapojit i veřejné lékárny.

LITERATURA

1. Basta P, Bak A, Roszkowski K. Cancer treatment in pregnant women. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(5):354-360.
2. Hepner A, Negri D, Hase EA, et al. Cancer during pregnancy: the oncologist overview. *World J Oncol* 2019;10(1):28-34.
3. Eibye S, Kjær SK, Møller L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol* 2013;122:608-17.
4. Koren G, Carey N, Gagnon R, et al. Cancer chemotherapy and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(3):263-278.
5. Andersson TM, Johansson AL, Fredriksson I, Lambe M. Cancer during pregnancy and the postpartum period:

- A population-based study. *Cancer*. 2015;121(12):2072-2077.
6. Dauer LT, Thornton RH, Miller DL, et al. Radiation management for interventions using fluoroscopic or computed tomographic guidance during pregnancy: a joint guideline of the Society of Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe with Endorsement by the Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(1):19-32.
7. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 723: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):e210-e216

8. Aktuální vydání je dostupné na <https://www.links.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/>
9. Silverstein J, Post AL, Chien AJ, et al. Multidisciplinary management of cancer during pregnancy. *JCO Oncol Pract*. 2020;16:545-557.
10. Ní Mhuiréachtaigh R, O'Gorman DA. Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. *J Clin Anesth*. 2006;18:60-66.
11. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):328-333.

12. Babb M, Koren G, Einarson A. Treating pain during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2010;56(1):25-27.
13. Wolters V, Heimovaara J, Maggen C, et al. Management of pregnancy in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31:314-322.
14. Vandembroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, et al. Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1:302-310.
15. Braems G, Denys H, De Wever O, et al. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist*. 2011;16(11):1547-1551.
16. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:349-357.
17. Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev*. 2015;41:301-309.
18. Poulet FM, Wolf JJ, Herzyk DJ, DeGeorge JJ. An evaluation of the impact of PD-1 pathway blockade on reproductive safety of therapeutic PD-1 inhibitors. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2016;107(2):108-119.
19. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: A systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106:401-407.