Izlaganje sa znanstvenog skupa
DOI: 10.21857/y7v64t4k4y Prihvaćeno za tisak: 30. kolovoza 2024.

TRUDNOĆA I NOVIJI MODALITETI LIJEČENJA RAKA DOJKE (IMUNOTERAPIJA, CILJANA TERAPIJA I KONJUGATI CITOSTATIKA I PROTUTIJELA)

Marija Ban[1,2]

[1] Klinika za onkologiju i radioterapiju KBC Split,
[2] Katedra za Kliničku onkologiju, MEF Split

Sažetak

Noviji modaliteti liječenja koji uključuju imunoterapiju, konjugate citostatika i protutijela te ciljanu biološku terapiju za sada se ne savjetuju u liječenju raka dojke u trudnoći. Podaci o štetnosti navedenih lijekova za majku i dijete te za ženinu buduću plodnost su jako oskudni, uglavnom dolaze iz prikaza anegdotalnih slučajeva trudnoća tijekom liječenja te retrospektivnom ekstrakcijom združenih podataka iz kliničkih studija u kojima su prijavljene trudnoće i potom praćeni njihovi ishodi. Dio podataka dolazi i iz ispitivanja na životinjama. Pri odluci o prekidu/nastavku liječenja treba veoma pažljivo odvagnuti posljedice izloženosti lijeku za majku i za dijete i potom, u suradnji s multidisciplinarnim timom stručnjaka i pacijenticom, odlučiti kako i nastaviti li liječenje odnosno trudnoću.

Obzirom da je trudnoća jedan od glavnih isključujućih čimbenika za sudjelovanje u kliničkim ispitivanja te da se tijekom sudjelovanja u kliničkim ispitivanja mora koristiti pouzdana kontracepcija, ovakvi podaci će i dalje biti relativno nedostupni. Mogući način prikupljanja dragocjenih informacija o trudnoćama i njihovim ishodima za majku i dijete tijekom onkološkog liječenja je prijavljivanje i objavljivanje svakog slučaja prema farmakovigilancijskim načelima te u relevantnim časopisima kako bismo svi zajedno stekli što više znanja.

Ključne riječi: rak dojke, trudnoća, imunoterapija, ciljana terapija, konjugati citostatika i protutijela

Pojavnost raka općenito, a tako i raka dojke u trudnoći je na sreću malena i iznosi 140 na 100 000 trudnoća. Ipak, posljednja dva desetljeća incidencija je u porastu zbog sve starije životne dobi pri porodu te zbog napretka neinvazivne dijagnostike koja omogućuje dijagnostiku i u trudnoći. Onkološko liječenje trudnica bi trebalo biti što sličnije liječenju žena koje nisu trudne kolikogod je to moguće. U načelu

kirurško liječenje je moguće bez obzira na gestacijsku dob. Radioterapiju bi trebalo vrlo pažljivo planirati i pokušati odgoditi za vrijeme nakon poroda. Kemoterapiju se ne ordinira prije 12-tog tjedna trudnoće obzirom da većina citostatika prolazi placentarnu barijeru te bi moglo doći do razvoja kongenitalnih malformacija. Podaci o primjeni endokrine i ciljane terapije te imunoterapije su mnogo oskudniji te se danas većina smatra kontraindiciranima, osim rituksimaba i imatiniba koji se mogu primijeniti nakon prvog tromjesečja trudnoće.

Prvo protutijelo koje se koristilo u liječenju metastatskog HER2 pozitivnog raka dojke, potom adjuvantnog i neoadjuvantnog je trastuzumab, za koji bi se moglo reći da predstavlja jedan od najvećih iskoraka u onkologiji prošlog stoljeća koji je značajno promijenio ishode liječenja HER2 pozitivnih bolesnica. Najvažnija neželjena posljedica primjene trastuzumaba u trudnoći su oligo/anhidroamnion i poremećaj razvoja bubrega i pluća kao rezultat inhibicije pojačane ekspresije EGFR u epitelu bubrega. Rezultati preglednog pretraživanja 17 studija u kojima je zabilježeno 18 trudnoća i 18 novorođenčadi pokazali su da je u 61% bio prisutan oligohidramnion/anhidroamnion. U bolesnica koje su trastuzumabu bile izložene u drugom i trećem tromjesečju trudnoće u 73,3% slučajeva se razvio oligohidramnion/anhidroamnion. U onih koje su bile izložene u prvom tromjesečju nije bilo zabilježenih slučajeva hidramniona. Srednja gestacijska dob pri porodu je bila 33,8 tjedana, srednja porođajna težina je bila 2261g. U 52,6% slučajeva novorođenčad su bila zdrava. Obzirom da su protutijela velike molekule, veće od kD pretpostavlja se da će manja šteta po fetus biti ako se primjeni u prvom u odnosu na drugo i treće tromjesečje trudnoće.

Analiza podataka studija o trudnoćama iz kliničkih ispitivanja NeoALLTO i ALTTO je zabilježila trudnoće u 92 bolesnice (12 u skupini pacijentica koje su zatrudnjele za vrijeme primjene lapatiniba i trastuzumaba (izložena grupa) i u 80 bolesnica koje su zatrudnjele nakon završetka liječenja (neizložena grupa). Sedam bolesnica (58.3%) u izloženoj grupi i 10 bolesnica (12.5%) u neizloženoj grupi ponuđen je terapijski pobačaj. U neizloženoj grupi 10 bolesnica je imalo spontani pobačaj, ostale su trudnoće uredno završene s tim da je jedno dijete imalo trisomiju 21. Nije dokazana razlika u preživljenju bez znakova bolesti (HR:1.12, 95%CI 0.52-2.42) u mladih pacijentica u kojih je došlo do trudnoće (N=85) u odnosu na one u kojih nije (N=1307). Moglo bi se reći da pacijentice adjuvantno liječene trastuzumabom nemaju veći rizik za majku i dijete u budućim trudnoćama.

Godine 2008 u SAD je otvoren registar za praćenje pacijentica (motHER) koje su primale trastuzumab s ili bez pertuzumaba tijekom trudnoće ili unutar 6 mjeseci prije začeća. Godine 2012 po odobrenju primjene pertuzumaba od strane FDA i pertuzumab je uključen u analizu. Podaci su se prikupljali do 2022, a rezultati se očekuju. *Zaključno, trastuzumab i pertuzumab su kontraindicirani u trudnoći.*

Posljednjih desetak godina bilježi značajan napredak imunoterapije, prije svega inhibitora kontrolnih točaka, onkolitičkih virusa te adoptivnih staničnih terapija

koji je promijenio ishode liječenja brojnih tumora. Ipak, podaci iz pretkliničkih i kliničkih istraživanja o utjecaju na trudnoću, fetus i plodnost su veoma oskudni.

Imunološki sustav ima vitalnu ulogu u zaštiti domaćina od stranih antigena dok održava toleranciju na vlastite antigene. Stanica raka se razvije od normalne stanice i trebao bi je prepoznati imunološki sustav, međutim često se dogodi bijeg od imunološkog nadzora koji je ključan za rast, invaziju i metastatski potencijal maligne stanice. Imunoterapija ima za cilj „popraviti" taj balans aktivirajući imunološki sustav bolesnika da nadiđe stečenu otpornost i eradicira tumorske stanice. Ipak, ta aktivacija imunološkog sustava, pogotovo kontrolnih točaka, može dovesti i do imunološki-povezanih neželjenih posljedica, što može imati važan utjecaj na fetus pogotovo zbog činjenice da u tijeku trudnoće majčin imunološki sustav mora razviti toleranciju na antigene semi-alogenog fetusa. Liječenje imunoterapijom bi posljedično moglo spriječiti ili oštetiti uspostavljanje feto-maternalne tolerancije s ozbiljnim posljedicama na dijete i na majku. Osim toga jako malo se zna od direktnim učincima tih inhibitora kontrolnih točaka, citokina i adoptivnih staničnih terapija na fetus.

Tijekom trudnoće majčin imunološki sustav je oblikovan na način da tolerira semialogenički fetus koji izražava i majčine i očeve antigene, a paralelno s tim zadržava sposobnost zaštite od toksina i infekcija. Taj razvoj je karakteriziran trima fazama: najprije proinflamatorni stadij kroz ranu trudnoću koji je važan za implantaciju i razvoj posteljice. Tijekom druga dva tromjesečja proliferiraju imunološke stanice koje stvaraju protu-upalni okoliš u uterusu i konačno, završna faza je povezana sa proinflamatornim stadijem koji će pomoći započinjanje i sam porod.

Decidua uterusa ima ključnu ulogu u imunološkoj zaštiti i produkciji različitih hormona, enzima i citokina neophodnih za uspješnu trudnoću. Sastoji se od trofoblasta, decidualnih stromalnih stanica i imunoloških stanica (NK stanica, makrofaga i limfocita). Interakcija tih stanica je ključna za regulaciju invazije trofoblasta, razvoja placente i fetomaternalne tolerancije. Dominantna stanična populacija su NK stanice. PD-1 i njegovi ligandi, PD-L1 i PD-L2 tvore ko-inhibicijske puteve koji reguliraju aktivaciju T stanica, periferne tolerancije i oštećenja tkiva posredovanog imunološkim sustavom, što je od izuzetne važnosti za uspostavljanje tolerancije majka-fetus i održanje trudnoće. Interakcije između decidualnih stromalnih stanica i CD4+ T stanica preko PD-1-PD-L1 puta smanjuje proizvodnju proinflamatornih citokina i postiže imunosupresiju potrebnu za implantaciju. PD -1 je primarno izražavaju limfociti, a izražaj se smanjuje u perifernim T-stanicama tijekom trudnoće. PD-1 regulira homeostazu T stanica i ima važnu ulogu u perifernoj toleranciji i prevenciji autoimunosti.

PDL1 je izražen na trofoblastu decidue, decidualnim makrofagima i decidualnim stromalnim stanicama. Izraženost na površini te mu razina ekspresije raste kako odmiče trudnoća. Ekspresija PDL1 na decidui smanjuje stvaranje citokina (pri-

mjerice interferona gama, TNFalfa i interleukina II). Disfunkcija PD-1-PDL1 puta i posljedična nedostatna inhibicija T stanica može dovesti do neželjenih posljedica trudnoće. Disbalans u imunološkim mehanizmima može biti povezan s patofiziologijom nastanka pre-eklampsije, prijevremenog poroda i spontanog pobačaja.

Blokirajući kontrolne točke, bilo CTLA-4, PD-1 i PD-L1, inhibitori kontrolnih točaka reaktiviraju antitumorski odgovor organizma i poboljšavaju stope preživljenja od raka. Odgovor na terapiju je prilično dugotrajan, uz relativno povoljan profil neželjenih posljedica. PD-1-PDL1 put, kao što je ranije navedeno, izuzetno je važan za održavanje tolerancije prema fetusu i to blokirajući interakciju PD-1 i PD-L1. Primjena monoklonalnih protutijela koja blokiraju PD i PDL1 dovodi do pojačavanja aktivnosti T stanica prema tumorskim stanicama, ali paralelno s tim narušava stečenu toleranciju majke na fetus. Pokazano je da i blokada i deficit PD-L1 rezultira supresijom CD4+CD25+ Treg i povećanjem stvaranja aloreaktivnih T stanica i T stanica pomoćnika na utreoplacentarnoj površini što je sve povezano s smanjenom stopom preživljenja fetusa. Navedeno je istraženo na mišjim modelima. U studiji u kojoj su ženke majmuna primale nivolumab za vrijeme trudnoće, pokazan je povećan rizik od fetalnog zastoja rasta, prijevremenog poroda, te embrionalnih, fetalnih i novorođenačkih smrti u usporedbi s majmunicama koje su primale placebo. Međutim, usprkos povišenog rizika od gubitka trudnoća u životinjskih modela izloženih anti-PD-L1, nije zabilježen povišen rizik od kongenitalnih malformacija, imunodeficijencija, neuroloških komplikacija.

U kliničkoj primjeni je nekoliko inhibitora kontrolnih točaka poput anti PD-1 monoklonalnih protutijela (pembrolizumab, nivoluman i cemiplimab) i anti-PD-L1 monoklonalna protutijela (atezolizumab, avelumab, durvalumab) i jedno anti CTLA4 protutijelo (ipilimumab), a još su brojna u razvoju.

Obzirom na činjenicu da je jedan od osnovnih isključujućih kriterija za bilo koju kliničku studiju trudnoća, te da se tijekom sudjelovanja u kliničkim studijama jasno postavljaju pravila o dvostrukoj kontracepciji s ciljem sprječavanja trudnoće, o učincima brojnih lijekovima u trudnoći, a tako i inhibitorima kontrolnih točaka, doznaje se kad se trudnoća dogodila neplanirano te se to u literaturi objavljuje kao prikaz slučaja. Do sada je objavljeno 7 slučajeva pacijentica koje su začele tijekom primjene inhibitora kontrolnih točaka, od kojih je njih 5 začelo dijete tijekom liječenja, a 2 su započele liječenje znajući za trudnoće. Njih 6 je bolovalo od metastatskog melanoma. U četiri slučaja je zabilježen intrauterini zastoj rasta, insuficijencija posteljice, ili oboje između 24 i 33 tjedna zbog čega su porodi dovršeni carskim rezom. Dvoje od devetero novorođenčadi je imalo kongenitalne bolesti – jedno kongenitalnu hipotirozu, a drugo se rodilo bez ruke, što se povezalo sa čvorom pupčane vrpce oko ruke. Jedno nedonošće je imalo znatne tegobe povezano s statusom nedonesenosti i rodilo se u 24-tom tjednu. U jednoj od 5 pregledanih posteljica pronađene su presadnice melanoma. Prema najnovijim podacima praćenja sva djeca su zdrava i dosegla su

normalan razvoj i ne pokazuju znakove bolesti (praćenje između 6 mjeseci i 2.75 godina). 3 majke su tijekom trudnoće ili malo nakon nje razvile progresiju bolesti, 4 su u trajnoj remisiji.

Ove godine je objavljena opservacijska studija koja je imala za cilj evaluirati rizike od trudnoće, stanja povezanih s trudnoćom, te fetusom, odnosno novorođenčetom. Ekstrahirani su svi podaci iz izvješća koji uključuju „stanja povezana s trudnoćom" i „antineoplastično liječenje" prema indikacijama WHO-a i farmakovigilancijske baze (VigiBase) do 2022 godine. Primarna mjera ishoda je bila „reporting odds ratio" za majčinske, fetalne ili novorođenačke komplikacije u bolesnica liječenih inhibitorima kontrolnih točaka naspram ostalih lijekova za liječenje raka. Neželjene posljedice su bile kategorizirane kroz 45 kategorija prema pravilima VigiBase. Većina izvješća je bila iz SAD, prosječne dobi 28 godina, 43% je liječeno od melanoma. Lijekovi uključeni u imunoterapijsku grupu su bili anti-PD1 (58 slučajeva) [63.7%]), anti-PD1 plus anti-CTLA4 (15 [16.5%]), anti-CTLA4 (13 [14.3%]), anti–PD-L1 (4 [4.4%]), i anti-PD1 plus anti–limfocitni aktivirajući gen 3 (1 [1.1%]). Imunoterapija je s ostalim modalitetima liječenja bila uključena u liječenje 10 bolesnika (11%). U usporedbi s ostalim antineoplastičnim liječenjem nijedan od 45 neželjenih ishoda nije prijavljivan više u grupi s imunoterapijom u odnosu na ostale. Ipak, češće su prijavljivani prijevremeni porodi su češće prijavljivani u skupini s kombinacijom anti-PD1 i anti CTLA4 u odnosu na ostale antineoplastične lijekove (12 od 15 (80%) naspram 793 od 3452 (23%), ROR 13.87, 95&CI 3.9-49-28, p<0.001), ali ne za anti-PD1 ili anti-CTLA4 monoterapiju. Opisana su 3 izvješća mogućih imunoloških neželjenih posljedica povezanih s majkom i djetetom: jedan slučaj antifosfolipidnog sindroma koji je doveo do spontanog pobačaja; 1 slučaja pneumonitisa koji je doveo do neonatalnog respiratornog distresa i jedan slučaj prolazne kongenitalne hipotireoze. Ovo istraživanje koje je obuhvatilo 91 osobu izloženu imunoterapiji tijekom trudnoće je pokazalo da izloženost imunoterapiji nije bila povezana s pojačanom učestalošću sepcifičnih neželjenih digađaja u trudnoći, oštećenja fetusa/novorođenčeta u usporedbi s ostalim antineoplastiččnim liječenjem. Ipak, zobg mogućih rijetkih neželjenih imunoloških događaja , primjenu imunoterapije u trudnoći treba izbjeći kad god je moguće, posebno kumbinaciju anti PD1 plus anti-CTLA4 kombinaciju.

Neželjene posljedice inhibitora kontrolnih točaka, prije svega imunološki posredovane, poput endokrinopatija, mogu biti važne i za tekuću trudnoću, ali i buduću sposobnost začeća djeteta i budućih trudnoća. Isto tako liječenje ovih nuspojava prije svega uključuju primjenu kortikosteroida koji se mogu povezati s gestacijskim dijabetesom te rascjepi usana i nepca te disfunkcijom osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Promatrajući rizike za fetus pri izloženosti majke inhibitorima kontrolnih točaka, u obzir treba, prije svega voditi računa o molekularnoj težini i pod tipu IgG pojedinog monoklonalnog protutijela. Zbog svoje molekularne mase, monoklonalna protutijela se ne mogu prenositi difuzijom kroz placentu nego

je potreban aktivni transport koji je najučinkovitiji za IgG1 potom IgG4 protutijela. Za takav transportni mehanizam potreban je Fc receptor fetusa koji nije izražen u prvih 14 tjedana te je fetus zaštićen za vrijeme organogeneze, dok je najveća razina ekspresije Fc receptora posljedično i transplacentarni prijenos je najveći u drugom i trećem tromjesečju.

Konjugati citostatika i protutijela su u raku dojke otvorili jednu sasvim novu perspektivu, od trastuzumab emtanzina (T-DM1) u HER2 pozitivnom raku dojke do trastuzumab derukstekana u HER2 pozitivnoj i HER2 low bolesti, sacituzumab-govitekana i drugih te omogućili značajno poboljšanje ishoda liječenja. Ipak, o sigurnosti tih lijekova u trudnoći i godinu dana nakon trudnoće se jako malo zna. Konjugati citostatika i protutijela su velike molekule koje zahtijevaju aktivni transport kroz placentu, te je prvih 14 tjedana taj transport onemogućen te je fetus kroz to razdoblje relativno zaštićen.

T-DM1 može oštetiti fetus kad je primijenjen za vrijeme trudnoće i do sedam mjeseci prije začeća. Opisano je nekoliko komplikacija uključujući oligohidramnion sa sekvelama i fetalne/neonatalne smrti.

Za trastuzumab-derukstekan se pretpostavlja mogućnost embriofetalnog oštećenja zbog derukstekana koji je inhibitor topoizomeraze I. Pretklinički dokazi za trastuzumab emtanzin sugeriraju da bi TDM-1 mogao biti teratogen i embriotoksičan.

Što se tiče malih molekula, poput lapatiniba, tukatiniba i sličnih podaci su veoma oskudni.

Od ciljane biološke terapije posebno je važno spomenuti inhibitore o ciklinima ovisnih kinaza 4/6 koji su doveli do značajnog poboljšanja preživljenja bez progresije bolesti u liječenju uznapredovalog luminalnog HER2 negativnog raka dojke uz povoljan profil neželjenih posljedica što je uz dobru učinkovitost značajno doprinijelo i održavanju kvalitete života bolesnica. Isto tako ribociklib i abemaciklib nalaze svoje mjesto u adjuvantnom liječenju visokorizičnih bolesnica s luminalnim HER2 negativnim raku dojke. Preduvjet za primjenu sva 3 lijeka iz skupine je postmenopauzalni status bolesnice, bilo da je bolesnica kao takva postmenopauzalna, ili da se menopauza postigla kemijskim (LHRH agonisti) ili kirurškim liječenjem (odstranjenje jajnika i jajovoda). Osim toga, svi osim abemacikliba u određeni okolnostima, su registrirani da se primjenjuju uz endokrinog partnera, a endokrina terapija je isto tako kontraindicirana u trudnoći. Obzirom da je većina bolesnica na ovim lijekovima u menopauzi kao što je navedeno, na sreću se akcidentalne trudnoće ne očekuju. Ipak, ispitivanja na životinjama su pokazala jasna oštećenja na fetusima prilikom primjene u trudnoći.

Vrijedno je spomenuti PARP inhibitore koji se koriste u gBRCA mutacija/alteracija raka dojke. PARP sustav tj. njegova ADP ribozilacija u trudnoći je jako važna za

nastanak i održavanje decidualnih stanica. Ispitivanja na životinjama su pokazala da prirođeni nedostatak ili katalitička ablacija PARP-1 i PARP-2 u maternici miša dovodi do gubitka trudnoće.

Stoga se PARP inhibitori u trudnica za sada ne mogu preporučiti.

Zaključak

Sve navedene skupine lijekova u ovom radu su apsolutno kontraindicirane u trudnoći. U slučaju da se trudnoća dogodi, jako je važno pažljivo sagledati posljedice za majku i dijete te odlučiti o nastavku liječenja i trudnoće. Nažalost podaci su veoma oskudni i oslanjaju se na prikaze slučajeva i retrospektivne analize i ispitivanja na životinjskim modelima i to ne samo bolesnica oboljelih od raka dojke nego i drugih solidnih tumora. Tako je primjerice većina podataka o učinku inhibitora kontrolnih točaka ekstrapolirana iz podataka bolesnica liječenih zbog melanoma. Idealno bi bilo imati bazu podataka s bolesnicama koje su zatrudnjele tijekom liječenja, ne samo od raka dojke nego i bilo koje druge maligne bolesti.

Literatura

1. Wolska-Washer A, Robak T. Safety and Tolerability of Antibody-Drug Conjugates in Cancer. Drug Saf. 2019 Feb;42(2):295-314. doi: 10.1007/s40264-018-0775-7. PMID: 30649747; PMCID: PMC6399172
2. D'Arienzo, Andrea et al.Toxicity profile of antibody-drug conjugates in breast cancer: practical considerations eClinicalMedicine, Volume 62, 102113
3. Poggio F, Tagliamento M, Pirrone C, Soldato D, Conte B, Molinelli C, Cosso M, Fregatti P, Del Mastro L, Lambertini M. Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy. Cancers (Basel). 2020 Dec 3;12(12):3616. doi: 10.3390/cancers12123616. PMID: 33287242; PMCID: PMC7761659.
4. Gougis P, Hamy A, Jochum F, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Use During Pregnancy and Outcomes in Pregnant Individuals and Newborns. JAMA Netw Open. 2024;7(4):e245625. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.5625
5. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence. *Cancers (Basel).* 2020;12(3):738. doi:10.3390/cancers12030738
6. Borgers JSW, Heimovaara JH, Cardonick E, et al. Immunotherapy for cancer treatment during pregnancy. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):e550-e561. doi:10.1016/S1470-2045(21)00525-8
7. Gougis P, Grandal B, Jochum F, et al. Treatments during pregnancy targeting ERBB2 and outcomes of pregnant individuals and newborns. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2339934. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.39934
8. Mittra A, Naqash AR, Murray JH, et al. Outcomes of pregnancy during immunotherapy treatment for cancer: analysis of clinical trials sponsored by the National Cancer Institute. *Oncologist*. 2021;26(10):e1883-e1886. doi:10.1002/onco.13941

9. Baarslag MA, Heimovaara JH, Borgers JSW, et al. Severe immune-related enteritis after in utero exposure to pembrolizumab. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1790-1796. doi:10.1056/NEJMoa2308135
10. Lambertini M, Martel S, Campbell C, et al. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Analysis from the NeoALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) trials. Cancer. 2019 Jan 15;125(2):307-316. doi: 10.1002/cncr.31784. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30335191.
11. Kelleher AM, Setlem R, Dantzer F, DeMayo FJ, Lydon JP, Kraus WL. Deficiency of PARP-1 and PARP-2 in the mouse uterus results in decidualization failure and pregnancy loss. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021; **118**:e2109252118.
12. Matikas A, Bergh J. Breast cancer during pregnancy—The oncologist's point of view. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024; 103: 775-778. doi:10.1111/aogs.14729
13. ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC). Loibl, S. et al.Annals of Oncology, 2024.Volume 34, Issue 10, 849 - 866