



# Schwangerschaft nach Krebs

Sibylle Loibl<sup>1,2</sup> · Sabine Seiler<sup>1</sup><sup>1</sup> German Breast Group (GBG), Neu-Isenburg, Deutschland<sup>2</sup> Centrum für Hämatologie und Onkologie Bethanien, Frankfurt/Main, Deutschland

## In diesem Beitrag

- Einfluss der Krebstherapien auf die Ovarialfunktion  
Chemotherapien • Endokrine und zielgerichtete Therapien
- Einfluss einer Schwangerschaft auf die Prognose
- Resümee

## Zusammenfassung

Aufgrund der verbesserten Therapiemöglichkeiten haben junge Frauen mit Brustkrebs heute meist eine gute Prognose und viele wünschen sich nach Abschluss ihrer Krebstherapie ein Kind. Eine Schwangerschaft verschlechtert die Prognose der Mutter nach einer leitliniengerechten Behandlung nicht. Allerdings gestaltet sich eine Schwangerschaft nach einer Tumorerkrankung oft schwieriger als bei gesunden Frauen in vergleichbarem Alter, da Therapien die Fertilität beeinträchtigen können und einige Tumorthera-pien genotoxisch sind. Daher sollten alle jungen Frauen, unabhängig vom Stadium der Erkrankung, vor der Therapie über die Risiken und Folgen einer verminderten Fertilität aufgeklärt und über fertilitätserhaltende Maßnahmen informiert werden. In diese Beratung sollten patienten-, krankheits- und behandlungsbezogene Faktoren einbezogen werden. Patienten mit einem Interesse an einer Fertilitätserhaltung sollten vor der Behandlung an ein geeignetes Zentrum überwiesen werden.

## Schlüsselwörter

Fertilität · Ovarielle Reserve · Brustkrebs · Chemotherapie · Amenorrhö

Brustkrebs sowie maligne gynäko- und hämatologische Erkrankungen sind die am häufigsten diagnostizierten Tumorerkrankungen bei jungen Frauen [1]. Aufgrund der verbesserten therapeutischen Möglichkeiten können viele junge Frauen heute mit einem langfristigen Überleben rechnen, und es erhöht sich prinzipiell die Chance, nach einer malignen Erkrankung schwanger zu werden. Viele Frauen wünschen sich nach einer Tumorthera-pie ein Kind; allerdings kann die Frage, ob eine Schwangerschaft zu empfehlen ist, normalerweise erst nach Abschluss der Tumorthera-pie beantwortet werden [2].

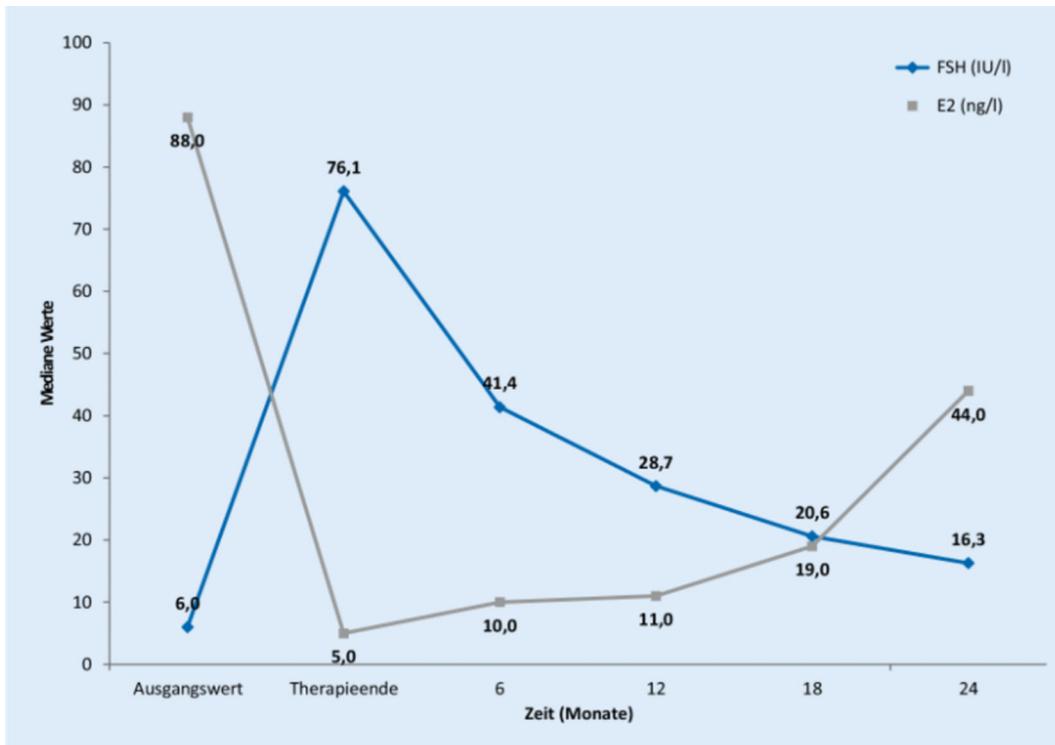
Prinzipiell gestaltet sich eine Schwangerschaft nach einer Tumorerkrankung schwieriger als bei gesunden Frauen vergleichbaren Alters, da die Therapien zu einer prä-maturen Ovarialinsuffizienz (OI) und eingeschränkter Fertilität führen können [3]. Auch ein höheres Alter der Patientin nach einer Tumorbehandlung kann die Fertilität ungünstig beeinflussen [4–6].

Ob eine Patientin mit Kinderwunsch nach einer Tumorthera-pie auf natürlichem Weg schwanger werden kann oder fertilitätserhaltende Maßnahmen benötigt, hängt immer von der individuellen Erkrankung und deren Therapie ab. Eine prospektive Studie zeigte, dass zum Zeitpunkt einer Brustkrebsdiagnose etwa die Hälfte der jungen Frauen besorgt über die mögliche Entwicklung einer behandlungsinduzierten OI und Unfruchtbarkeit war [7]. Diese Bedenken können zu erheblichen psychosozialen Belastungen führen und sich auch negativ auf die Entscheidung sowie Befolgung der vorgeschlagenen Krebstherapien auswirken [7, 8].

Gemäß Leitlinien müssen vor jeder Tumorbehandlung der Kinderwunsch und die Notwendigkeit bzw. Möglichkeiten fertilitätserhaltender Maßnahmen mit der Patientin und dem Partner thematisiert werden [9]. Allerdings werden diese Leitlinien in der täglichen Routine noch nicht ausreichend umgesetzt [10].



QR-Code scannen &amp; Beitrag online lesen



**Abb. 1** ◀ FSH- und E2-Spiegel vor, während und nach einer Chemotherapie. (Aus [14]). E2 Östradiol, FSH follikelstimulierendes Hormon

Dieser Beitrag befasst sich mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft in Bezug auf das Risiko einer behandlungsbedingten OI bzw. einer erniedrigten Fertilität sowie mit den Aspekten der Sicherheit einer Schwangerschaft nach einer malignen Tumorerkrankung am Beispiel von frühem Brustkrebs.

## Einfluss der Krebstherapien auf die Ovarialfunktion

### Chemotherapien

Die Mechanismen, die zu einer behandlungsbedingten Schädigung der Ovarien führen, sind noch nicht vollständig geklärt. Unter anderem scheinen Chemotherapien (CT) die Follikel direkt zu schädigen, die ovariellen Gefäße zu beeinträchtigen und zu einer ovariellen Fibrose zu führen [11, 12]. Eine OI ist durch eine Amenorrhö, erniedrigte Östrogen- und erhöhte Gonadotropinspiegel charakterisiert.

Beim frühen Brustkrebs werden die meisten jungen Frauen mit einem Regime bestehend aus einem Taxan, einem Anthrazyklin sowie Cyclophosphamid behandelt. In mehreren älteren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass diese Wirkstoffe sämtlich einen negativen

Einfluss auf die Ovarialfunktion haben und das Risiko einer Amenorrhö – in Studien oft ein Surrogat für eine OI und verminderte Fertilität – erhöhen [5, 6, 13]. Weitere wichtige Faktoren, die sich auf die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer CT-induzierten OI bei Brustkrebspatientinnen auswirken, sind die Art und Dosis des Regimes, das Alter der Patientin und falls indiziert die adjuvante endokrine Therapie (ET). Neuere Untersuchungen bestätigen die Ergebnisse dieser Studien. Furlanetto et al. [4] untersuchten in unterschiedlichen Brustkrebsstudien mit (neo)adjuvanter CT neben den Amenorrhöeraten auch die Hormonparameter follikelstimulierendes Hormon (FSH), Östradiol (E2) und Anti-Müller-Hormon (AMH) bei Frauen  $\leq 45$  Jahren (▣ **Abb. 1**).

Ältere Patientinnen hatten signifikant häufiger eine CT-induzierte OI als jüngere Frauen ( $\geq 40$  Jahre 94%; 35–39 Jahre 87%; 30–34 Jahre 72%;  $< 30$  Jahre 50%). Je länger die CT verabreicht wurde, umso höher waren die OI-Raten. Weitere bedeutende Faktoren waren die Zusammensetzung des verabreichten Regimes (▣ **Tab. 1**), die Zeitspanne nach CT (▣ **Tab. 2**) sowie die Dauer der CT.

Insbesondere nach Anwendung dosisdichter Regime konnte signifikant häufiger

eine OI als nach Einsatz von Standardtherapien beobachtet werden.

Obwohl mehr als 70% der Frauen nach 2 Jahren wieder prämenopausale Hormonspiegel aufwiesen, deuteten die Messungen des AMH-Spiegels bei zwei Drittel der Patientinnen auf eine weiterhin verminderte ovarielle Reserve mit möglichen negativen Auswirkungen auf die Fertilität hin.

### Endokrine und zielgerichtete Therapien

Aufgrund der zunehmenden besseren Prognose und des aktuellen Trends, die Geburt hinauszuschieben, werden Onkologen zunehmend mit Patientinnen konfrontiert, die noch mit einer ET behandelt werden und schwanger werden wollen. Da das Risiko eines Rezidivs bei hormonrezeptorpositivem (HR+) Brustkrebs auch nach langer Zeit noch besteht, sollte die ET möglichst konsequent angewendet werden.

Bei Patientinnen mit einem HR+ Brustkrebs ist inzwischen eine adjuvante ET über 5 bis 10 Jahre indiziert. Die Dauer und die Art der ET hängen dabei vom Alter, der Verträglichkeit und dem Rezidivrisiko ab [15]. Basierend auf den Ergebnissen der SOFT/TEXT-Studie [16] sollten prämenopausale Frauen mit einem

Tab. 1 Chemotherapieregime und durch Chemotherapie induzierte Ovarialinsuffizienz (CIOF)							
	Chemotherapieregime						
	dtEC-dtD	PMCb	iddEnPC	PM	P	nP-EC	P-EC
CIOF (%)	95,2	94,9	94,0	92,8	89,3	81,7	81,0
C Cyclophosphamid, Cb Carboplatin, D Docetaxel, dt „dose tailored“ (Dosiseskalation), E Epirubicin, idd dosisdicht dosisintensiviert, M liposomales Doxorubicin, nP Nab-Paclitaxel, P Paclitaxel							

Tab. 2 Einfluss der Zeit auf die durch Chemotherapie induzierte Ovarialinsuffizienz (CIOF)					
	Ende der Therapie				
	6 Mo	12 Mo	18 Mo	24 Mo	
CIOF (%)	85,1	60,8	50,9	39,1	32,6
Mo Monate					

erhöhten Rezidivrisiko zudem eine Therapie mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Agonisten in Kombination mit Tamoxifen (TAM) bzw. einem Aromataseinhibitor (AI) erhalten. Da mit steigendem Alter naturgemäß die Fertilität sinkt, steht diese lange Dauer der ET oft in Konflikt mit dem Kinderwunsch.

### » Alle zielgerichteten und endokrinen Therapien sind in der Schwangerschaft kontraindiziert

Die POSITIVE-Studie [17] untersucht prospektiv, ob bei prämenopausalen Frauen mit einem frühen HR+ Brustkrebs im Stadium I–III die ET nach 18 bis 30 Monaten für eine Schwangerschaft sicher unterbrochen werden kann. Dazu wurden 518 Teilnehmerinnen in 20 Ländern eingeschlossen. Die primären Ergebnisse zeigen, dass eine Unterbrechung der ET unter medizinischer Überwachung das Risiko eines Rückfalls nicht erhöht. Die Nachbeobachtung von 497 Patientinnen ergab, dass 317 Frauen mindestens ein Kind zur Welt brachten und insgesamt 365 Babys geboren wurden. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten lag die Rate des Brustkrebs-freien Intervalls bei Patienten, die die Behandlung unterbrachen, bei 8,9 % gegenüber 9,2 % bei den Kontrollpatienten, die im Rahmen der SOFT/TEXT-Studie eine fortgesetzte, ununterbrochene Therapie erhielten. Weitere Langzeitergebnisse stehen aber noch aus [18]. Daher kann Patientinnen mit einem HR+ Brustkrebs weiterhin geraten werden, die ET mindestens für 18 Monate durchzuführen. Nach einer maximalen Unterbrechung von 2 Jahren für eine Schwangerschaft sollte die ET aber zeitnah nach der Geburt bzw. nach

dem Stillen wieder für die geplante Dauer fortgesetzt werden [14].

Hierbei ist zu beachten, dass die Anwendung von TAM nach einer CT das Risiko einer Amenorrhö erhöhen kann, aber keinen Einfluss auf die ovarielle Reserve zu haben scheint [19]. Zudem ist TAM teratogen [20, 21]. Daher muss aufgrund der langen Halbwertszeit von TAM und seiner Metabolite auch darüber informiert werden, dass nach Absetzen von TAM vor der Empfängnis eine Karenzzeit eingehalten werden muss, um eine vollständige Auswaschung zu ermöglichen. Die empfohlene Dauer der Kontrazeption nach Absetzen von TAM betrug bislang 3 Monate. Allerdings wurde sie in der Fachinformation mit Stand Juni 2020 in Deutschland auf 9 Monate verlängert. Diese Änderung basiert auf den Leitlinien der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), die für Frauen nach Absetzen von genotoxischen Wirkstoffen eine Kontrazeption für mindestens 6 Monate plus 5 Eliminationshalbwertszeiten empfehlen [22].

Bei prämenopausalen Patientinnen sollte der AI immer mit einem GnRH-Agonisten kombiniert werden [15]. Dies verursacht den Zustand einer iatrogenen vorübergehenden Menopause. Nach Absetzen beider Wirkstoffe ist bei den meisten Patientinnen mit einer zeitnahen Wiederaufnahme der Ovarialfunktion zu rechnen.

Bei der Behandlung von frühem Brustkrebs werden heute auch zielgerichtete Medikamente wie Anti-HER2-Therapien, Immuncheckpoint-, PARP- und CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit CT bzw. als Monotherapien eingesetzt. Im Gegensatz zu den ungerichtet wirkenden konventionellen CT zielen diese Therapien gerichtet auf bestimmte Proliferationsmechanismen

von Tumorzellen ab, was zu einer hohen Wirksamkeit führt. Die Zielmoleküle dieser Medikamente spielen jedoch auch eine grundlegende Rolle bei der Kontrolle der normalen Ovarialphysiologie und könnten daher auch negative Auswirkungen auf die Ovarialfunktion oder die ovarielle Reserve haben. Bislang liegen aber nur sehr wenige Daten zur Gonadotoxizität vor. Hierbei basiert das Wissen zumeist ausschließlich auf den präklinischen Tierstudien sowie Fallberichten.

Die HER2-Antikörper Trastuzumab, Lapatinib und T-DM1 scheinen für die Ovarien sicher zu sein [23–25]. Das prospektive Register MotHER (NCT00833963) sammelt zudem derzeit Informationen über Patientinnen, die während der Schwangerschaft oder innerhalb der letzten 7 Monate vor der Empfängnis Anti-HER2-Therapien ausgesetzt waren, um weitere Erkenntnisse in dieser Situation zu sammeln.

Präklinische Studien ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität durch CDK4/6-Inhibitoren [26, 27]. Darüber hinaus konnte im Rahmen der Penelope-B-Studie [28] gezeigt werden, dass der CDK4/6-Inhibitor Palbociclib keine signifikanten Auswirkungen auf den E2-, FSH-, und AMH-Spiegel zu haben scheint, wenn er in Kombination mit einer ET nach einer neoadjuvanten CT bei prämenopausalen Frauen verabreicht wird.

Etwa eine von 10 Frauen, bei denen Brustkrebs unter 40 Jahren diagnostiziert wurde, trägt eine Keimbahn-*BRCA1*- oder -*BRCA2*-Mutation. Diese Mutationen könnten sich negativ auf die Fertilität auswirken, aber die Daten sind zu begrenzt, um auf ein potenziell erhöhtes Risiko für eine behandlungsbedingte OI bei diesen Patientinnen zu schließen [29]. Zudem wird vermutet, dass Olaparib eine nachteilige Wirkung auf die Primordialfollikel haben und die ovarielle Reserve verringern könnte. Auch aus den klinischen Studien zu PARP-Inhibitoren liegen nur sehr wenige Daten über die Gonadotoxizität vor [30].

Aufgrund ihrer außerordentlichen Wirksamkeit haben die Immuncheckpoint-Inhibitoren die Prognose von Patientinnen mit einem triple-negativen Brustkrebs deutlich verbessert. Aber auch hier wurden die Auswirkungen auf Fertilität und Schwangerschaft kaum untersucht. Nach den derzeit

Tab. 3 Derzeit empfohlene Wartezeit vor einer Schwangerschaft nach Absetzen der medikamentösen Krebstherapie	
Medikament	Empfohlene Wartezeit/Kontrazeption
Tamoxifen	9 Monate
Pembrolizumab	4 Monate
Olaparib	6 Monate
Abemaciclib	3 Wochen
Trastuzumab ± Pertuzumab	7 Monate
Quelle: Fachinformationen Stand 27.10.2022	

vorliegenden Erkenntnissen könnten diese Verbindungen einen Hypogonadismus und theoretisch auch Libido- und Sexualstörungen verursachen [31].

Für alle zielgerichteten Therapien gilt also, dass derzeit noch keine eindeutigen Schlussfolgerungen gezogen und Empfehlungen gegeben werden können. In **Tab. 3** ist die empfohlene Dauer der Kontrazeption nach Absetzen der Therapie mit ausgewählten, bei frühem Brustkrebs zugelassenen Wirkstoffe zusammengefasst.

### Einfluss einer Schwangerschaft auf die Prognose

Das offene Gespräch über die Prognose der Erkrankung ist ein zentraler Bestandteil der Aufklärung. Im Rahmen einer großen, multizentrischen Studie [32] zeigte sich kein Unterschied im krankheitsfreien Überleben (DFS) zwischen schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen mit einer HR-positiven (Hazard Ratio 0,91; 95%-Konfidenzintervall [CI] 0,67–1,24;  $p=0,55$ ) und einer HR-negativen (Hazard Ratio 0,75; 95%-CI 0,51–1,08;  $p=0,12$ ) Erkrankung. Die Gruppe der Schwangeren hatte ein signifikant besseres Gesamtüberleben (Hazard Ratio 0,72; 95%-CI 0,54–0,97;  $p=0,03$ ), ohne dass es eine Interaktion mit dem HR-Status gab. Der Zeitraum zwischen Diagnose der Erkrankung und SS schien keinen Einfluss auf das Rückfallrisiko zu haben. Auch nach einem längeren Follow-up von 7,2 Jahren waren die Ergebnisse vergleichbar. Vorzeitige Schwangerschaftsabbrüche, Stillen und die Art der adjuvanten Therapie hatten keinen Einfluss auf das Outcome der Patientinnen [33].

Lambertini et al. [34] untersuchten in einer prospektiven Studie die Schwangerschaftsraten, das DFS sowie als sekundä-

re Endpunkte das Outcome der Schwangerschaft und das Gesamtüberleben bei 1252 Patientinnen mit einer *BRCA1/2*-Mutation der Keimbahn. Insgesamt 195 Patientinnen wurden nach der Behandlung mindestens einmal schwanger, was einer Schwangerschaftsrate nach 10 Jahren von 19% entspricht; 76,9% der Patientinnen brachten ein Kind zur Welt. Schwangerschaftsabbrüche wurden bei 8,2% der Patientinnen durchgeführt und die Fehlgeburtsrate betrug ca. 10,3%. Bei 1,8% der geborenen 170 Kinder wurden angeborene Anomalien diagnostiziert. Nach einem Follow-up von 8,3 Jahren konnten keine Unterschiede im DFS (Hazard Ratio 0,87; 95%-CI 0,61–1,23;  $p=0,41$ ) oder Gesamtüberleben (Hazard Ratio 0,88; 95%-CI 0,50–1,56;  $p=0,66$ ) zwischen der schwangeren und nichtschwangeren Kohorte festgestellt werden [34]. Eine Metaanalyse, die diese und eine ältere Studie einschloss, konnte bestätigen, dass eine Schwangerschaft nach Brustkrebs bei Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutation in Bezug auf das Gesamtüberleben für die Mutter sicher zu sein scheint [35].

### Resümee

Viele Frauen wünschen sich auch nach einer abgeschlossenen Tumorthherapie ein Kind. Allerdings wird weiterhin vielen Patientinnen von einer Schwangerschaft nach Brustkrebs abgeraten, obwohl nach derzeitiger Datenlage eine Schwangerschaft nach leitlinienkonformer Tumorthherapie unabhängig vom HR-Status und *BRCA*-Mutationsstatus keinen negativen Einfluss auf die Prognose der Mutter hat.

Um die Chancen auf eine künftige Schwangerschaft zu erhöhen, sollten alle jungen Frauen unabhängig von der Art und dem Stadium der Erkrankung vor Beginn einer systemischen Therapie

über die Risiken, die damit verbundenen Nebenwirkungen und die Folgen einer behandlungsbedingten OI beraten sowie über die verfügbaren Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität informiert werden. Um sicherzustellen, dass die Patientinnen und ggf. ihre Partner das Risiko einer behandlungsbedingten OI verstehen, sollte ihnen eine umfassende individuelle Beratung auch dann angeboten werden, wenn zum Zeitpunkt der Diagnose noch kein Kinderwunsch besteht. Patientinnen mit einem potenziellen Interesse an einer Fertilitätsretention sollten unverzüglich bereits vor Einleitung der Therapie an ein geeignetes Fertilitätszentrum überwiesen werden.

### Fazit für die Praxis

- Viele Frauen wünschen sich nach einer Tumorthherapie ein Kind und eine Schwangerschaft ist in vielen Fällen auch möglich.
- Vor einer Tumorthherapie muss immer das Risiko einer behandlungsbedingten OI bzw. verminderten Fertilität besprochen werden. Patienten-, krankheits- sowie behandlungsbezogene Faktoren müssen dabei berücksichtigt werden.
- Patienten mit potenziellem Interesse an einer Fertilitätsretention sollten unverzüglich an ein geeignetes Zentrum überwiesen werden.
- Die Beratung zur Fertilität und Schwangerschaft sollte auch ein zentraler Bestandteil des ärztlichen Gesprächs während und nach Abschluss der Tumorthherapie sein.
- Da Tumorthérapien teratogen sein können, muss geprüft werden, ob nach Absetzen der jeweiligen Therapie eine Kontrazeption vor einem Schwangerschaftsversuch erfolgen muss.
- Zukünftige Studien sollten prospektive Informationen über die funktionellen und endokrinologischen Auswirkungen moderner Krebstherapien auf die ovarielle Reserve und die Fertilität sammeln.

### Korrespondenzadresse

#### Sabine Seiler

German Breast Group (GBG)  
Dornhofstr. 10, 63263 Neu-Isenburg,  
Deutschland  
sabine.seiler@GBG.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Loibl berichtet über Grants und Sonstiges von Abbvie, Sonstiges von Amgen,

Grants und Sonstiges von AstraZeneca, Sonstiges von BMS, Grants und Sonstiges von Celgene, Grants, nicht-finanzielle Unterstützung und Sonstiges von Daiichi-Sankyo, Sonstiges von Eisai Europe Ltd, Sonstiges von GSK, Grants, nicht-finanzielle Unterstützung und Sonstiges von Immunomedics/Gilead, Sonstiges von Lilly, Sonstiges von Merck, Zuschüsse von Molecular Health, Zuschüsse, nicht-finanzielle Unterstützung und Sonstiges von Novartis, Zuschüsse, nicht-finanzielle Unterstützung und Sonstiges von Pfizer, Sonstiges von Pierre Fabre, Sonstiges von Relay Therapeutics, Zuschüsse, nicht-finanzielle Unterstützung und Sonstiges von Roche, Sonstiges von Sanofi, nicht-finanzielle Unterstützung und Sonstiges von Seagen, Sonstiges von Olema Pharmaceuticals, außerhalb der eingereichten Arbeit; Darüber hinaus hat Dr. Loibl ist Inhaber eines Patents EP14153692.0, eines Patents EP21152186.9, eines Patents EP15702464.7, eines Patents EP19808852.8 und eines Patents Digital Ki67 Evaluator mit gezahlten Tantiemen. S. Seiler war als Referentin für die Firma Abbvie und Roche tätig, erhielt Beraterhonorare von der Firma Amgen und Mundipharma und Reisekosten von der Firma Novartis außerhalb der eingereichten Arbeit. Sie ist Mitarbeiterin der GBG Forschungs GmbH. Die GBG Forschungs GmbH erhielt Mittel/ Forschungszuschüsse von Abbvie, AstraZeneca, BMS, Celgene, Daiichi-Sankyo, Gilead, Molecular Health, Novartis, Pfizer und Roche (an die Einrichtung gezahlt); sonstige (nicht finanzielle/medizinische) Zuwendungen von Daiichi-Sankyo, Gilead, Novartis, Pfizer, Roche und Seagen (an die Einrichtung gezahlt). Die GBG Forschungs GmbH hat folgende Lizenzgebühren/ Patente: EP14153692.0, EP21152186.9, EP15702464.7, EP19808852.8 und VM Scope GmbH.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen Richtlinien.

## Literatur

- Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I et al (2017) Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 18(12):1579–1589
- Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP et al (2012) Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer* 118(7):1933–1939
- Schover LR (2008) Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. *J Clin Oncol* 26:753–758
- Furlanetto J, Marmé F, Seiler S et al (2021) Chemotherapy-induced ovarian failure in young women with early breast cancer: prospective analysis of four randomised neoadjuvant/adjuvant breast cancer trials. *Eur J Cancer* 152:193–203
- Swain SM, Land SR, Ritter MW et al (2009) Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat* 113:315–320
- Zavos A, Valachis A (2016) Risk of chemotherapy induced amenorrhea in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 55:664–670
- Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM et al (2014) Prospective study of fertility concerns and

## Pregnancy after Cancer

Due to improved treatment options, young women with breast cancer usually have a good prognosis and many desire to become pregnant after their treatment. In general, a pregnancy does not worsen the mother's prognosis after guideline-conform treatment. However, a pregnancy after systemic therapy can be more complicated than in healthy women of comparable age, because treatment can affect fertility and some tumor therapies are genotoxic. Therefore, all young women, regardless of the tumor stage, should be informed about the risks and consequences of treatment-related reduced fertility prior to treatment and counseled about options to preserve fertility. Patient-, disease-, and treatment-related factors should be included in this oncofertility counseling. Patients with an interest in preserving fertility should be referred to an appropriate center prior to treatment.

### Keywords

Fertility · Ovarian reserve · Breast cancer · Chemotherapy · Amenorrhoea

- preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 32(11):1151–1156
- Llarena NC, Estevez SL, Tucker SL et al (2015) Impact of fertility concerns on Tamoxifen initiation and persistence. *J Natl Cancer Inst* 107(10):djv202
  - Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH et al (2020) ESO-ESMO 4th international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY4). *Ann Oncol* 31(6):674–696
  - Khan SZ, Arecco L, Villarreal-Garza C et al (2022) Knowledge, practice, and attitudes of physicians in low- and middle-income countries on fertility and pregnancy-related issues in young women with breast cancer. *JCO Glob Oncol* 8:e2100153
  - Meirow D, Dor J, Kaufman B et al (2007) Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod* 22:1626–1633
  - Rosendahl M, Andersen CY, la Cour Freiesleben N et al (2010) Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertil Steril* 94:156–166
  - Ganz PA, Land SR, Geyer CE Jr, Cecchini RS et al (2011) Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B-30 trial. *J Clin Oncol* 29(9):1110–1116
  - Loibl S, Seiler S (2019) Schwangerschaft nach einer Tumorerkrankung. *Gynäkol Endokrinol* 17:65–70
  - [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-Online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2022/Einzeldateien/AGO\\_2022D\\_10\\_Adjuvante\\_Endokrine\\_Therapie.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-Online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_10_Adjuvante_Endokrine_Therapie.pdf). Zugegriffen: 15. Okt. 2022
  - Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al (2018) Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 379(2):122–137
  - Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M et al (2021) Baseline characteristics of women enrolled in the POSITIVE trial (pregnancy outcome and safety of interrupting therapy for women with endocrine responsive breast cancer). *Cancer Res* 81(4 Suppl):Abstract nrPS12–17
  - Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al (2022) Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer: Primary Results from the POSITIVE Trial (IBCSG 48-14 / BIG 8-13). Abstract #GS4-09 –Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium®
  - Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I et al (2020) Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 31(12):1664–1678
  - <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/001493>. Zugegriffen: 15. Okt. 2022
  - Schuurman TN, Witteveen PO, van derWall E et al (2019) Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication? *Breast Cancer Res Treat* 175:17–25
  - <https://www.fda.gov/media/124829/download>. Zugegriffen: 27. Okt. 2022
  - Lambertini M, Campbell C, Bines J et al (2019) Adjuvant anti-HER2 therapy, treatment-related amenorrhea, and survival in premenopausal HER2-positive early breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 111:86–94
  - Ruddy KJ, Guo H, Barry W et al (2015) Chemotherapy-related amenorrhea after adjuvant paclitaxel-trastuzumab (APT trial). *Breast Cancer Res Treat* 151:589–596
  - Ruddy KJ, Zheng Y, Tayob N et al (2021) Chemotherapy-related amenorrhea (CRA) after adjuvant ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) compared to paclitaxel in combination with trastuzumab (TH) (TBCRC033:ATEMPT trial). *Breast Cancer Res Treat* 189:103–110
  - Catlin NR, Bowman CJ, al Smet E (2019) Reproductive and developmental toxicity assessment of palbociclib, a CDK4/6 inhibitor, in Sprague-Dawley rats and New Zealand White rabbits. *Reprod Toxicol* 88:76–84
  - <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022221>. Zugegriffen: 27. Okt. 2022
  - Furlanetto J, Marmé F, Thode C et al (2022) Ovarian function in young patients (pts) treated with postneoadjuvant palbociclib (PAL) and endocrine therapy (ET) for hormone receptor (HR)-positive, HER2-negative early breast cancer (BC): explorative analysis in Penelope-B. *Ann Oncol* 33(suppl\_3):S148–S164. <https://doi.org/10.1016/jannoncannonc889>
  - Maksimenko J, Irmejs A, Gardovskis J (2022) Pregnancy after breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Hered Cancer Clin Pract* 20(1):3
  - Rosario R, Cui W, Anderson RA (2022) Potential ovarian toxicity and infertility risk following targeted anti-cancer therapies. *Reprod Fertil* 3(3):R147–R162

31. Garutti M, Lambertini M, Puglisi F (2021) Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. *ESMO Open* 6(5):100276
32. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M et al (2013) Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 31(1):73–79
33. Lambertini M, Kroman N, al Ameye Let (2018) Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 110(4):426–429
34. Lambertini M, Ameye L, Hamy AS et al (2020) Pregnancy after breast cancer in patients with Germline BRCA mutations. *J Clin Oncol* 38(26):3012–3023
35. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone Metal (2021) Pregnancy after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 39:3293–3305