

Κύηση και Καρκίνος του Μαστού

Ευαγγελινάκης Νικόλαος, Πολύζου Ηλέκτρα, Γραμματικάκης Ιωάννης, Κασσάνος Δημήτριος

Γ' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Αλληλογραφία: Ευαγγελινάκης Νικόλαος, Επιστημονικός συνεργάτης
Γ' Μαιευτικής & Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν».
Ρίμινι 1, 12464 Αθήνα
Τηλ.: 210-5832244, 6947008415, Fax: 210-5326447
E-mail: evangelinakisnikos@yahoo.gr

Περίληψη

Ο καρκίνος μαστού αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή κακοήθεια που εμφανίζει μία γυναίκα στη διάρκεια της κύησης. Ο σχετιζόμενος με την κύηση καρκίνος του μαστού συνιστά μία ιδιαίτερη πρόκληση για κάθε κλινικό ιατρό, δεδομένων των ιδιαίτερων συνθηκών που διαμορφώνει στην αντιμετώπιση της νόσου η παρουσία ενός αναπτυσσόμενου εμβρύου. Η σύγχρονη τάση για επίτευξη εγκυμοσύνης σε μεγαλύτερες ηλικίες έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των περιστατικών καρκίνου του μαστού που συνυπάρχουν με κύηση. Είναι προφανές ότι η αντιμετώπιση του καρκίνου μαστού στην κύηση απαιτεί μία πολύπλευρη προσέγγιση και αντιμετώπιση από ομάδα ειδικών χειρουργών ογκολόγων, μαιευτήρα-γυναικολόγου, ακτινο- και χημειο-θεραπευτών. Η χειρουργική αντιμετώπιση καθίσταται εφικτή σε κάθε τρίμηνο της κύησης, ενώ η ακτινοθεραπεία πρέπει σε κάθε περίπτωση να πραγματοποιείται μετά τον τοκετό. Η πλειοψηφία των ασθενών χρήζουν χημειοθεραπείας, αλλά το χρονικό σημείο της έναρξής της σε σχέση με τον τοκετό απαιτεί ειδική και εξατομικευμένη θεώρηση. Σε κάθε περίπτωση πάντως δεν υπάρχει αυτή τη στιγμή κάποια μελέτη που να συνδέει τον τερματισμό της κύησης με αυξημένη επιβίωση της μητέρας, ενώ υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι επίτευξη κύησης σύντομα μετά την αντιμετώπιση καρκίνου του μαστού βελτιώνει τη συνολική μητρική επιβίωση

Λέξεις κλειδιά: κύηση, καρκίνος μαστού, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια και τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες. Η σχέση ανάμεσα στον καρκίνο του μαστού και την κύηση είναι πολύπλοκη. Ο σχετιζόμενος με την κύηση καρκίνος του μαστού (ΣΚΚΜ) ορίζεται ως ο καρκίνος του μαστού που διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της κύησης, τον πρώτο

χρόνο μετά τον τοκετό καθώς και οποτεδήποτε στη διάρκεια της γαλουχίας. Η κύηση επιπλέκει τη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του μαστού κυρίως ως προς το γεγονός ότι πρέπει να τηρούνται ισορροπίες ανάμεσα στην επιβίωση της μητέρας και τους πιθανούς κινδύνους για το έμβryo. Ισχυρά δεδομένα για τη βέλτιστη στιγμή και το είδος της θερα-

πεντυκλής παρέμβασης δεν υπάρχουν, αφού το σύνολο σχεδόν των μελετών αφορά αναδρομικές μελέτες της εμπειρίας κάθε ογκολογικού κέντρου ξεχωριστά.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τον πιο συχνό συμπαγή όγκο κατά τη διάρκεια της κύησης μετά από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας¹, με επίπτωση που φτάνει τη 1 στις 3000 κήσεις². Υπολογίζεται ότι το 3% όλων των κακοηθειών μαστού διαγιγνώσκονται σε έγκυες ή θηλάζουσες μητέρες³, ενώ με την ολοένα αυξανόμενη τάση οι γυναίκες του δυτικού κόσμου να αποκτούν παιδιά σε μεγαλύτερη ηλικία η επίπτωση του ΣΚΚΜ αναμένεται να αυξηθεί. Υπάρχουν δεδομένα ότι οι γυναίκες που αποκτούν το πρώτο τους παιδί πριν από την ηλικία των 20 ετών έχουν 2 με 3 φορές μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού σε σχέση με τις γυναίκες που κυοφορούν πρώτη φορά μετά την ηλικία των 30⁴. Ο λόγος για τον οποίο φαίνεται να συμβαίνει αυτό είναι ότι η κύηση διεγείρει την ανάπτυξη κυττάρων που έχουν ήδη υποστεί τα πρώτα στάδια της μετεξέλιξης προς καρκινικά κύτταρα. Στις γυναίκες, ωστόσο, που έχουν τεκνοποιήσει σε μικρή ηλικία η κύηση ώθησε τα βλαστικά κύτταρα του μαστού προς τη φυσιολογική οδό διαφοροποίησης, αναιρώντας τη δυνατότητα κακοήθους εξαλλαγής τους στο μέλλον. Όσο πιο νωρίς στην ηλικία της μητέρας, δηλαδή, διεγερθούν τα βλαστικά κύτταρα του μαστού προς διαφοροποίηση τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα να επιλεγεί το μονοπάτι της κακοήθους εξαλλαγής⁵. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι γυναίκες με γενετική προδιάθεση για κακοήθεια ίσως να υπερεκφράζονται στον επιλεγμένο πληθυσμό των εγκύων γυναικών με καρκίνο⁶.

Διάγνωση και σταδιοποίηση

Η διάγνωση του καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας έρχεται τις περισσότερες φορές καθυστερημένα. Οι φυσιολογικές μεταβολές που επισυμβαίνουν στο μαστό σ' αυτές τις περιόδους συχνά καλύπτουν τα κλινικά σημεία της κακοήθειας. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας σπανιότερα υποβάλλονται σε τακτικό έλεγχο με μαστογραφία. Για αυτούς τους λόγους επιβάλλεται η πλήρης φυσική εξέταση κάθε εγκύου γυναίκας στην πρώτη και σε όλες τις υπόλοιπες επισκέψεις στο μαιευτήρα της,

και η οποία πρέπει να περιλαμβάνει ενδελεχή εξέταση των μαστών. Σύμφωνα με μία μελέτη από τη Νορβηγία, η μέση καθυστέρηση στη διάγνωση του μαστού κατά τη διάρκεια της κύησης είναι 2,5 μήνες, ενώ κατά τη γαλουχία 6 μήνες⁷. Υπολογίζεται δε, ότι μία έγκυος γυναίκα έχει κατά 2,5 φορές αυξημένο κίνδυνο να διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού προχωρημένου σταδίου σε σχέση με μη έγκυες γυναίκες². Οι απεικονιστικές μέθοδοι που διαθέτουμε για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού χρήζουν τροποποιήσεων στις έγκυες γυναίκες προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η έκθεση του εμβρύου στην ακτινοβολία. Η μαστογραφία δεν είναι το ίδιο χρήσιμη στις έγκυες γυναίκες όσο στις μη έγκυες. Η ευαισθησία της μεθόδου ελαττώνεται με την πρόοδο της κύησης λόγω της αύξησης της πυκνότητας του παρεγχύματος του μαστού. Ο κίνδυνος βέβαια που εγκυμονείται για το έμβρυο από την ακτινοβολία της μαστογραφίας μάλλον υπερεκτιμάται. Συγκεκριμένα, το φορτίο ακτινοβολίας για το έμβρυο υπολογίζεται σε 4mGy και συνεπώς θεωρείται πολύ χαμηλού ρίσκου⁸. Η απεικονιστική μέθοδος εκλογής, λοιπόν, για τη διάκριση συμπαγών και κυστικών βλαβών, καθώς και για τη διαφοροδιάγνωση οποιασδήποτε ανατομικής ανωμαλίας στις εγκύους είναι το υπερηχογράφημα. Η μαγνητική τομογραφία γενικά καλό είναι να αποφεύγεται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης λόγω της χρήσης του γαδολινίου ως σκιαγραφικού, αλλά μπορεί να εφαρμοστεί στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Η οριστική διάγνωση του καρκίνου του μαστού γίνεται πάντα με ανοικτή βιοψία. Ο κίνδυνος ψευδώς θετικών ή ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων με τη βιοψία δια λεπτής βελόνης (Fine Needle Aspiration-FNA) είναι αυξημένος κατά την κύηση και τη γαλουχία λόγω του έντονου πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Για το λόγο αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώνεται πάντα ο παθολογοανατόμος για το εάν η γυναίκα είναι έγκυος ή θηλάζουσα⁹. Μετά την οριστική διάγνωση της νόσου ακολουθεί η σταδιοποίηση, όπου χρησιμοποιείται το σύστημα Tumour Nodes Metastases (TNM) όπως και σε κάθε άλλη περίπτωση. Η ασφάλεια και η αξιοπιστία της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού δεν έχει αξιολογηθεί στη διάρκεια της κύησης και ως εκ τούτου θα πρέπει να διενεργείται με φειδώ και κατά περίπτωση. Τα συνήθη σημεία μετάστασης είναι τα οστά, το ήπαρ και οι πνεύμονες. Το σπινθηρογράφημα οστών δεν συνιστάται λόγω του αυξημένου κινδύνου από την ακτινοβολία για το έμβρυο, και αντ' αυτού μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαγνητική τομογραφία οστών. Η ακτινογραφία θώρακος με

κατάλληλη κάλυψη της κοιλίας και το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας αποτελούν ασφαλείς διαδικασίες για το έμβρυο και μέσω αυτών μπορούν να εκτιμηθούν πνεύμονες και ήπαρ, αντίστοιχα. Η αξονική τομογραφία καλό είναι να αποφεύγεται λόγω του αυξημένου φορτίου ακτινοβολίας¹⁰.

Παθολογοανατομικά δεδομένα

Οι καρκίνοι του μαστού που διαγιγνώσκονται κατά τη διάρκεια της κύησης είναι συνήθως υψηλότερου βαθμού διηθητικά πορογενή καρκινώματα¹¹. Συχνά συσχετίζονται με όγκους μεγαλύτερων διαστάσεων καθώς και αυξημένο βαθμό μεταστάσεων. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε στην καθυστερημένη διάγνωση, είτε στην επίπτωση που έχουν στη δυναμική του όγκου τα αυξημένα επίπεδα ορμονών πλάσματος, η αυξημένη αγγειογένεση και η γενικότερη κατάσταση ανοσοκαταστολής στην κύηση⁹. Οι υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης είναι συνήθως αρνητικοί στο ΣΚΚΜ. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η υψηλή συγκέντρωση των κυκλοφορούντων στεροειδών ορμονών κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να επηρεάζει τις τεχνικές προσδιορισμού των ανωτέρω ορμονικών υποδοχέων^{12,13}. Από τις διαθέσιμες έρευνες προκύπτει ότι το 28% - 58% των καρκίνων του μαστού κατά την κύηση εκφράζουν τον HER-2 υποδοχέα^{11,14-16}. Όλα τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν ότι ο σχετιζόμενος με κύηση καρκίνος του μαστού έχει σαφώς χειρότερη πρόγνωση, γεγονός που μπορεί να οφείλεται είτε στην επίδραση της κύησης στον καρκίνο, είτε στο γεγονός ότι κακοήθειες που εμφανίζονται σ' αυτή τη μικρότερη ηλικία έχουν και επιθετικότερο βιολογικό υπόβαθρο.

Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού στην κύηση απαιτεί προσέγγιση από μία ομάδα ειδικών. Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα δεδομένα ότι ο τεματισμός της κύησης βελτιώνει την πρόγνωση του καρκίνου μαστού¹⁷. Γενικά, η αντιμετώπιση δεν διαφοροποιείται στις έγκυες και μη έγκυες γυναίκες και καθορίζεται βασικά από τη σταδιοποίηση της νόσου. Αυτό που μπορεί να αλλάξει είναι το χρονικό σημείο παρέμβασης και έναρξης της θεραπείας, ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι επιδράσεις στο έμβρυο¹⁸.

Τοπική θεραπεία

Η χειρουργική εξαίρεση της μάζας αποτελεί την πρώτη θεραπευτική προσέγγιση στον πρώιμο καρ-

κίνο του μαστού είτε η γυναίκα κυοφορεί, είτε όχι. Μοναδικές εξαιρέσεις είναι ο φλεγμονώδης και ο τοπικά προχωρημένος καρκίνος του μαστού, όπου η συστηματική θεραπεία προηγείται του χειρουργείου. Η θεραπεία εκλογής είναι η μαστεκτομή με συνοδό μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό. Ωστόσο, υπάρχουν κάποια δεδομένα ότι η μαστεκτομή δεν αυξάνει την πενταετή επιβίωση σε σχέση με την ογκεκτομή¹⁹. Ενώ υπάρχουν κάποιοι ερευνητές που θεωρούν τη βιοψία του λεμφαδένα φρουρού ασφαλή στην κύηση, λόγω έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αξιοπιστία της θα πρέπει να αποφεύγεται προς το παρόν. Επιπρόσθετα, δεν πρέπει να αμελούμε ότι στον καρκίνο του μαστού στην κύηση ο κίνδυνος για μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες είναι σημαντικά αυξημένος. Στις περισσότερες περιπτώσεις ΣΚΚΜ απαιτείται μετεγχειρητικά τοπική ακτινοθεραπεία λόγω του προχωρημένου σταδίου κατά τη διάγνωση. Η ακτινοθεραπεία του μαστού ή/και του θωρακικού τοιχώματος, ωστόσο, θα πρέπει να αναβάλλεται μέχρι μετά τον τοκετό, ώστε να αποφευχθούν οι βλαβερές επιδράσεις της ακτινοβολίας στο έμβρυο.

Συστηματική θεραπεία

Στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με ΣΚΚΜ απαιτείται συμπληρωματική χημειοθεραπεία προ ή μετά του χειρουργείου. Στις έγκυες γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη μέριμνα ως προς τα χημειοθεραπευτικά μέσα που θα χρησιμοποιηθούν και τη χρονική στιγμή έναρξης της αγωγής, ενώ το όφελος για τη μητέρα θα πρέπει να ισορροπείται με την επίπτωση στο έμβρυο. Γενικά, στο πρώτο τρίμηνο της κύησης όπου λαμβάνει χώρα η οργανογένεση θα πρέπει να αποφεύγεται κάθε χημειοθεραπευτικό μέσο. Η χορήγηση χημειοθεραπείας στο πρώτο τρίμηνο της κύησης συνοδεύεται με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο αυτόματης εκβολής και διαμαρτίας διάπλασης²⁰. Το ποσοστό των διαμαρτιών διάπλασης ανέρχεται σε 16% όταν η χημειοθεραπεία χορηγείται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, και μόλις 1,3% όταν χορηγείται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο²¹. Η χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται περισσότερο ευρέως στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο. Οι κυριότερες παρενέργειες που αναμένονται είναι το ολιγάμνιο²², η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, ο πρόωρος τοκετός και το χαμηλό βάρος γέννησης των νεογνών²³. Σε μία μελέτη 22 περιστατικών κακοήθειας μαστού στην κύηση και τη γαλουχία στην Ισπανία αναφέρεται η χορήγηση χημειοθεραπείας σε 4 γυναίκες ενώ διένυαν την 10η εβδομάδα κύησης, χωρίς να

εμφανιστούν συγγενείς ανωμαλίες²⁴. Το ίδιο ίσχυε και για τα υπόλοιπα 11 περιστατικά όπου η χορήγηση χημειοθεραπευτικών μέσων (δοξουρομπικίνη, φλουροουρακίλη και κυκλοφωσφαμίδη ή δοκεταξέλη) έγινε κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο (για πέντε η διάγνωση πραγματοποιήθηκε στη λοχεία, στην περίοδο θηλασμού). Η περίοδος παρακολούθησης έφτανε τους 40 μήνες και 17 γυναίκες είναι ελεύθερες νόσου, ενώ πέντε απεβίωσαν λόγω μεταστατικής νόσου. Σε μία άλλη σειρά, ωστόσο, όπου συγκεντρώθηκαν όλα τα περιστατικά ΣΚΚΜ από 5 πανεπιστημιακά νοσοκομεία του Λονδίνου περιγράφονται 27 περιπτώσεις παιδιών που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και κανένα δεν εμφάνισε συγγενείς ανωμαλίες²⁵. Σε 16 από αυτά είχε χορηγηθεί κυκλοφωσφαμίδη, φλουροουρακίλη και μεθοτρεξάτη. Σε μόνο μία περίπτωση είχε χορηγηθεί χημειοθεραπευτική αγωγή στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και σε αυτή επήλθε αυτόματη εκβολή πρώτου τριμήνου. Τα ποσοστά μητρικής επιβίωσης ήταν χειρότερα, με 63% των γυναικών να είναι ελεύθερες νόσου στους 40 μήνες παρακολούθησης.

Η μεγαλύτερη προοπτική μελέτη προέρχεται από το Τέξας και περιελάμβανε 57 γυναίκες με μέση ηλικία κύησης κατά την έναρξη της αγωγής (φθοριοουρακίλη, αδριαμυκίνη και κυκλοφωσφαμίδη) τις 23 εβδομάδες (11 – 34 εβδ)¹⁶. Στις 38,5 εβδομάδες παρακολούθησης, το ελεύθερο νόσου ποσοστό ήταν 70%, ενώ μια γυναίκα απεβίωσε μετά την καισαρική τομή λόγω πνευμονικής εμβολής. Οι περιγεννητικές επιπλοκές ήταν αντίστοιχες του συνολικού πληθυσμού, ενώ το 97% των νεογνών είχε φυσιολογική ανάπτυξη συγκρινόμενο με συνομήλικα άτομα. Το συμπέρασμα των ερευνητών ήταν ότι το ανωτέρω χημειοθεραπευτικό σχήμα ήταν ασφαλές στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Οι ανθρακνυκλίνες συγκαταλέγονται στα πιο αποτελεσματικά φάρμακα για τον καρκίνο του μαστού, ενώ η δοξουρομπικίνη είναι το πιο καλά μελετημένο φάρμακο στην κύηση. Η κυκλοφωσφαμίδη (αλκυλιωτικός παράγοντας) και η 5-φθοριοουρακίλη (αντιμεταβολίτης) συμμετέχουν πολύ συχνά σε χημειοθεραπευτικά σχήματα έναντι του καρκίνου του μαστού, με τη χρήση τους να φαίνεται ασφαλής σε χρήση μετά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Αντίθετα, τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια των ταξανών είναι πολύ περιορισμένα. Αν και δεν υπάρχουν αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες, η χορήγηση των ταξανών συνήθως γίνεται μετά τον τοκετό. Η ασφάλεια του Herceptin στην κύηση δεν έχει διερευνηθεί πλήρως, αλλά έχουν αναφερθεί ορι-

σμένες περιπτώσεις αναστρέψιμου ολιγάμιου και ανυδράμιου²⁶.

Σε όλες τις δημοσιευμένες σειρές περιστατικών η παρακολούθηση των παιδιών που έχουν εκτεθεί ενδομητρίως σε χημειοθεραπευτικά μέσα είναι σχετικά σύντομη, οπότε μακροπρόθεσμες συνέπειες δεν μπορούν να αποκλειστούν. Τέτοιες συνέπειες περιλαμβάνουν υπογονιμότητα, νευρολογικές διαταραχές, αυξημένο κίνδυνο κακοηθειών και αυξημένη ευπάθεια της καρδιάς, των νεφρών και του ήπατος. Σε κάθε περίπτωση τα δεδομένα είναι πολύ λίγα για να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα.

Ενδοκρινική θεραπεία

Η ενδοκρινική θεραπεία με ειδικούς τροποποιητές των υποδοχέων οιστρογόνων, όπως η ταμοξιφένη, αντενδείκνυται στην κύηση. Έχει συσχετιστεί τόσο με αυτόματες αποβολές όσο και με σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες²⁷. Είναι, επίσης, άγνωστο αν και κατά πόσο η ταμοξιφένη αυξάνει τον κίνδυνο για γυναικολογικούς καρκίνους στα έμβρυα που εκτίθενται σε αυτή ενδομητρίως. Για το λόγο αυτό συνίσταται η ταμοξιφένη να χρησιμοποιείται μόνο μετά τον τοκετό²⁸.

Αντισύλληψη μετά τον καρκίνο του μαστού

Όλες οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού θα πρέπει να λαμβάνουν ενημέρωση όσον αφορά μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους, αλλά και μετά. Για τις γυναίκες που έχουν ολοκληρώσει τον οικογενειακό τους προγραμματισμό οι μόνιμες μέθοδοι αντισύλληψης θα πρέπει να αποτελούν βασική επιλογή. Για τις γυναίκες που δεν έχουν ολοκληρώσει τις οικογενείες τους αλλά και για αυτές που δεν επιθυμούν μόνιμες μεθόδους, η χρήση κάποιου ενδομήτριου σπειράματος ή κάποιας μεθόδου φραγμού (προφυλακτικό) αποτελούν τις αμέσως επόμενες επιλογές. Το αντισυλληπτικό χάπι αποτελεί απόλυτη αντένδειξη στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού θετικό στους οιστρογονικούς υποδοχείς, ενώ ακόμη και όταν οι υποδοχείς είναι αρνητικοί υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποτροπής μετά τη χορήγηση αντισυλληπτικού χαπιού²⁹. Τα GnRH ανάλογα που ούτως ή άλλως χρησιμοποιούνται είτε για την παροδική καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας σε κακοήθειες με θετικούς υποδοχείς πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας, είτε ταυτόχρονα με τη χημειοθεραπεία για τη μείωση της τοξικότητας στις ωοθήκες, έχουν αντισυλληπτική δράση. Δεν θα πρέπει, ωστόσο, να χορηγούνται κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας σε κακοήθειες με θετικούς τους

υποδοχείς οιστρογόνων λόγω της πιθανότητας τα GnRH ανάλογα να ελαττώνουν της αποτελεσματικότητας των χημειοθεραπευτικών μέσων³⁰.

Κύηση μετά από καρκίνο του μαστού

Το θέμα της κύησης μετά από καρκίνο του μαστού αποτελεί ένα ιδιαίτερα σύνθετο θέμα για τους επιβιώσαντες μετά από καρκίνο του μαστού. Είναι αδύνατο για το συγκεκριμένο θέμα να πραγματοποιηθεί τυχαιοποιημένη μελέτη, οπότε τα όποια δεδομένα προκύπτουν από αναδρομικές και πληθυσμιακές μελέτες. Η πρόωμη διάγνωση και η ανακάλυψη αποτελεσματικότερων χημειοθεραπευτικών σχημάτων είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του ελεύθερου νόσου διαστήματος και της συνολικής επιβίωσης των γυναικών με καρκίνο του μαστού. Επίσης, η αύξηση του μέσου όρου ηλικίας απόκτησης του πρώτου παιδιού έχει ως αποτέλεσμα ένα μεγάλο μέρος των γυναικών τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου του μαστού να μην έχουν ολοκληρώσει τον οικογενειακό τους προγραμματισμό. Τόσο αυτές οι γυναίκες όσο και αυτές που έχουν αποθεραπευτεί από τον καρκίνο του μαστού θα πρέπει να ενημερώνονται εκτενώς με βάση όλα τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα προκειμένου να γνωρίζουν τις συνέπειες της οποιασδήποτε απόφασής τους.

Τα οιστρογόνα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της καρκινογένεσης του μαστού. Μέχρι σήμερα διατυπώνεται από πολλούς κλινικούς γιατρούς η ανησυχία ότι τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης στη διάρκεια της κύησης ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο υποτροπής της κακοήθειας του μαστού, παρά τη σαφή έλλειψη στοιχείων. Κατά τη συμβουλευτική, ωστόσο, του ζευγαριού θα πρέπει να εκφράζεται η έστω θεωρητική επίπτωση στη μακροπρόθεσμη επιβίωση της γυναίκας αλλά και στην ποιότητα ζωής της.

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν τρεις μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες που φαίνεται ότι δεν επιβεβαιώνουν αυτές τις θεωρητικές ανησυχίες. Στην πρώτη, από μία δεξαμενή 10.000 γυναικών με κακοήθεια μαστού εντοπίστηκαν 371 γυναίκες ηλικίας κάτω των 45 ετών που κυοφόρησαν μετά από την αποθεραπεία τους³¹. Η συνολική επιβίωση αυτών των γυναικών φάνηκε ότι ήταν αυξημένη σε σχέση με τις γυναίκες που δεν τεκνοποίησαν μετά τη θεραπεία (risk ratio 0,73 με 95% με confidence interval 0,54-0,99). Στο ίδιο πλαίσιο, σε μία αναδρομική μελέτη βρέθηκε ότι οι γυναίκες που κυοφόρησαν μετά τη θεραπεία του καρκίνου τους (μέσο διάστημα που μεσολάβησε 27,8 μήνες) είχαν αυξημένη πε-

νταετή και δεκαετή επιβίωση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (92±3% και 86±4% με 85±3% και 74±4% αντίστοιχα)³². Στην τρίτη μελέτη η κύηση φαίνεται να αυξάνει τη δεκαετή επιβίωση στις γυναίκες που κυοφόρησαν τουλάχιστον 2 χρόνια μετά τη διάγνωση, ενώ όταν η κύηση επήλθε σε λιγότερο από 6 μήνες δεν αλλάζει καθόλου η πρόγνωση.

Μέχρι στιγμής υπάρχει μία μεγάλη σειρά βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων με θέμα την κύηση μετά τη διάγνωση και την αντιμετώπιση μίας κακοήθειας μαστού. Σύμφωνα με τον Upponi et al.³³, η επίδραση της κύησης στις ασθενείς με παρελθούσα κακοήθεια μαστού, όσον αφορά την τοπική υποτροπή, απομακρυσμένες μεταστάσεις και τη συνολική επιβίωση, παραμένει αδιευκρίνιστη και δύσκολο να εξατομικευτεί σε κάθε ασθενή. Η μετάφραση των πληθυσμιακών και των αναδρομικών μελετών είναι σε κάθε περίπτωση δύσκολη και κρύβει παγίδες. Οι γυναίκες που κυοφορούν μετά από κακοήθεια μαστού είναι ένα πολύ επιλεγμένο δείγμα πληθυσμού και το γεγονός αυτό ίσως να ευθύνεται για τη διαφαινόμενη ευεργετική επίδραση της κύησης. Σε κάθε περίπτωση πάντως η 10ετής θνησιμότητα για τις γυναίκες αυτές είναι περίπου 15%, ποσοστό αρκετών υψηλό και πρέπει πάντα να τονίζεται κατά την προγεννητική συμβουλή του ζευγαριού. Εάν πάντως η επιθυμία του ζευγαριού για τεκνοποίηση είναι δεδομένη, συνιστάται να αναμένουν δύο τουλάχιστον χρόνια, δεδομένου ότι αυτό είναι το χρονικό διάστημα των πρώιμων υποτροπών.

Συμπεράσματα

Ο ΣΚΚΜ αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από κακοήθεια στις εγκύους γυναίκες και ο επιπολασμός του βαίνει συνεχώς αυξανόμενος. Περιορισμοί τίθενται στις διαγνωστικές μεθόδους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σταδιοποίηση της νόσου, καθώς επίσης και στη χρονική στιγμή έναρξης της θεραπευτικής αντιμετώπισης, που θα πρέπει πάντα να συσχετίζεται με το τρίμηνο της κύησης. Σε γενικές γραμμές, πάντως, η χειρουργική και χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση δεν διαφέρει σε εγκύους και μη εγκύους γυναίκες, ενώ η ενδοκρινική και η ακτινική θεραπεία θα πρέπει πάντα να χορηγούνται μετά από τον τοκετό. Όσον αφορά τη συμβουλή για κύηση μετά την επιτυχή αντιμετώπιση καρκίνου του μαστού θα πρέπει πάντα να σημειώνεται η ούτως ή άλλως μειωμένη δεκαετής επιβίωση αυτών των γυναικών, ενώ στην τελική συμβουλευτική σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η αναγκαιότητα ή μη χορήγησης ενδοκρινικής θεραπείας.

ας, η αρχική πρόγνωση του όγκου και βέβαια η συνολική στάση και επιθυμία του ζευγαριού.

Pregnancy and Breast Cancer

Evangelinakis N., Polyzou E., Grammatikakis I., Kasanos D.

3rd Department of Obstetrics & Gynecology, Medical School of Athens, General University Hospital "Attikon"

Correspondence: Evangelinakis Nikolaos,
3rd Department of Obstetrics & Gynecology,
Medical School of Athens, General University
Hospital "Attikon", Rimini 1, 12464 Athens
Tel.: 210-5832244, 6947008415, Fax: 210-5326447
E-mail: evangelinakisnikos@yahoo.gr

Summary

Breast cancer is the second leading cause of death from cancer in women during pregnancy. Pregnancy-associated breast cancer (PABC) presents a challenging clinical situation because of the special and unique circumstances surrounding the growth and differentiation of the developing fetus. The trend towards later age at first childbirth has resulted in an increase in the number of breast cancer cases co-existent with pregnancy. The management of a woman with breast cancer in pregnancy should be performed by a multidisciplinary team comprising of an obstetrician-gynecologist, an oncology surgeon, a radiotherapist, a chemotherapist and a specially trained oncology nurse. Breast surgery can be safely performed during any trimester of pregnancy, while radiation therapy, if required, must be delayed until after delivery. The majority of patients with PABC require chemotherapy and the timing of delivery in relation to chemotherapy administration should be carefully considered. There is no evidence to date that pregnancy termination influences overall survival for the mother, while there is a suggestion that subsequent pregnancy may in fact be associated with an improved overall survival rate.

Key words: pregnancy, breast cancer, radiotherapy, chemotherapy

Βιβλιογραφία

1. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA. Cancer in

pregnancy: a review of the literature. *Obstet Gynecol Survey* 1996;51:125–134.

2. Pavlidis N, Pentroudikis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005;31:439–447.

3. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast Cancer and Pregnancy. *Ann Oncol* 2005;16:1855–1860.

4. Ries LAG, Eisne NP, Kosary CL, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review 1973–1999. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2002. Available from <http://seer.cancer.gov/csr>.

5. Lambe M, Itseich C, Trichopoulos D, et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994;331:5–9.

6. Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet* 1998;352: 1359–1360.

7. Tretli S, Kvalheim G, Thoresen S, Host H. Survival of breast cancer patients diagnosed during pregnancy or lactation. *Br J Cancer* 1988;58:382–384.

8. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:623–632.

9. Janni W, Hepp P, Nestle-Kraeming C, et al. Treatment of pregnancy-associated breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2259–2267.

10. Lobil S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006;106: 237–246.

11. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055–1060.

12. Azim Jr HA, Botteri E, Renne G, et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: A case control study. *Acta oncol*. 2011 [epub ahead of print].

13. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, et al. Breast cancer during pregnancy: A mini review. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:837–843.

14. Eledge RM, Ciocca DR, Langone G, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu protein in breast cancer from pregnant patients. *Cancer* 1993;71:2499–2506.

15. Gentilini O, Masallo M, Rotmensz N, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:232–236.

16. Karin M, Hahn E, Johnson PH, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219–1226.

17. King R, Welch J, Martin J, et al. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:228–232.

18. Murphy CG, Mallam D, Stein S, et al. Current or recent pregnancy is associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer. *Cancer* 2011 [epub ahead of print].

19. Kuerer H, Ames GK, et al. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy.

- Surgery 2002;131:108–110.
20. Brewer m, Kueck A, Runowicz CD. Chemotherapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 2011 54(4):602-618.
 21. Doll DC, Ringenberg QS, Yabro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337–346.
 22. Shieh MP, Mehta RS. Oligohydramnios associated with administration of weekly paclitaxel for triple-negative breast cancer during pregnancy. *Ann Oncol* 2011;22(9):2151-2152.
 23. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992;152:573–576.
 24. Garcia-Manero M, Rogo MP, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:215–218.
 25. Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy, an 18-year experience from five London Teaching Hospitals. *J Clin Oncol* 2005;23:4192–4197.
 26. Badder AA, Schlembach D, Tarnussino KF, et al. Anhydramnios associated with administration of Trastuzumab and Paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007;8:79–81.
 27. Issacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen for systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy - case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001;80:405–408.
 28. Braems G, Denys H, De Wever O, et al. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist* 2011;16(11):1547-1551.
 29. Holmberg L, Iverson O-E, Magnus C, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:475–482.
 30. Emons G, Grundker C, Gunthert AR, et al. GnRH agonists in the treatment of Gynaecological and breast cancers. *Endocrine Relat Cancer* 2003;10:291–299.
 31. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer – a population based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative group. *Acta Oncol* 2008;47:545–549.
 32. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1671–1675.
 33. Upponi SS, Ahmad F, Whitaker IS, Purushotham AD. Pregnancy after breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:736–741.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 20/04/2011 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 22/12/2011