

Καρκίνος του Μαστού και Κύηση. Πώς πότε και γιατί

Δανηλίδης Α., Χατζής Π., Λουφόπουλος Π.-Δ., Ταντανάσης Θ., Δίνας Κ., Νασιουτζίκη Μ., Καρτσέα Φ., Γιαννούλης Χ.

Β' Πανεπιστημιακή Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Ιπποκράτειου Νοσοκομείου, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Αλληλογραφία: Χατζής Παναγιώτης Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Βαθ. Πανεπιστημιακής Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
E-mail: hatzip1@in.gr hatzip1@gmail.com
Τηλ.: 00306944435869
Fax: 00302313000869

Περίληψη

Ανακείμενο: Σκοπός της συγκεκριμένης ανασκόπησης είναι να προσδιοριστεί η συσχέτιση της κύησης και του καρκίνου του μαστού, η επίδραση της εγκυμοσύνης στη θνησιμότητα και πρόγνωση της νόσου, οι συνέπειες της συγκεκριμένης μορφής καρκίνου σε παρούσα εγκυμοσύνη και η εξαγωγή συμπερασμάτων για τη μελλοντική προοπτική της γυναικείας γονιμότητας.

Μέθοδοι μελέτης: μελετήθηκαν άρθρα αναρτημένα στις ιστοσελίδες Pubmed και Medline (1988- σήμερα) χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά τις εξής: καρκίνος του μαστού, εγκυμοσύνη, θηλασμός, γαλουχία, καρκίνος και εγκυμοσύνη, νεοπλασίες μαστού. Το σύνολο της βιβλιογραφίας καταχωρήθηκε σχετικά με την επιδημιολογία, τη διάγνωση, τους παράγοντες κινδύνου, τη θεραπεία και την πρόγνωση. Χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά τα άρθρα που ήταν δημοσιευμένα στην Αγγλική γλώσσα. Η συλλογή πληροφοριών ολοκληρώθηκε από οκτώ αναλυτές.

Αποτελέσματα: Η κύηση από μόνη της δε φαίνεται να επηρεάζει την έκβαση ενός ήδη εγκατεστημένου καρκίνου του μαστού. Δυστυχώς, τόσο η διάγνωση όσο και η θεραπεία καθυστερούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η πρόγνωση επιδεινώνεται. Η ατομία, η πρόωγη εμμηναρχή και η προχωρημένη ηλικία κατά την πρώτη εγκυμοσύνη, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ο θηλασμός συνιστά ένα προστατευτικό παράγοντα στον συγκεκριμένο κίνδυνο, προστασία που φαίνεται να σχετίζεται με τη χρονική διάρκεια του θηλασμού (6 μήνες) και την ηλικία της γυναίκας κατά το θηλασμό (κάτω των 35). Σε περιπτώσεις προχωρημένης μεταστατικής νόσου, κατά τη διάρκεια της 14ης και 15ης εβδομάδας της κύησης, όπου η χημειοθεραπεία κρίνεται αναγκαία ως ταχεία αντιμετώπιση, η διακοπή της κύησης είναι δυνατόν να προταθεί, ειδικά εάν ο καρκίνος εμφανίζει θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. Η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή είναι η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη χειρουργική μέθοδος σήμερα. Γενικά, η χημειοθεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται μετά την 14η - 15η εβδομάδα της κύησης και η ακτινοθεραπεία να συνεπακουρεί μετά το πέρας της εγκυμοσύνης.

Συμπέρασμα: Ο καρκίνος του μαστού έχει ισότιμη πρόγνωση σε ασθενείς έγκυες ή μη, όταν ταυτίζονται η ηλικία και το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση. Μελλοντική κύηση πρέπει να καθυστερεί τουλάχιστον δυο χρόνια μετά τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, διάστημα το οποίο πρέπει να αυξάνεται στα 5 χρόνια σε γυναίκες με μεταστατική νόσο. Οι γυναίκες αυτές κατά κανόνα αντιμετωπίζονται επιτυχέστερα από ιατρούς διαφορετικών ειδικοτήτων.

Λέξεις κλειδιά: κύηση, καρκίνος μαστού, χημειοθεραπεία, μαστογραφία, θηλασμός, μεταστάσεις, μαστεκτομή

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού παραμένει η συνηθέστερη μορφή καρκίνου στις γυναίκες, με πιθανότητα εμφάνισης κατά τη διάρκεια της ζωής τους στο 11%¹. Η συχνότητα εμφάνισης του ολοένα αυξάνεται, όσο αυξάνεται η ηλικία κατά την οποία οι γυναίκες εγκυμονούν για πρώτη φορά. Στην ουσία πρόκειται για τη συνηθέστερη μορφή καρκίνου που παρατηρείται σε εγκύους, εμφανιζόμενη από 1 στις 3000 έως 1 στις 10.000 κύσεις². Οι περισσότεροι ερευνητές αναφέρουν ότι καρκίνος μαστού που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη είναι αυτός που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της κύησης ή ένα χρόνο μετά τον τοκετό.

Τουλάχιστον το 10% των ασθενών με τη συγκεκριμένη μορφή καρκίνου και είναι μικρότερες από 40 ετών θα είναι έγκυες τη στιγμή που θα τεθεί η διάγνωση για πρώτη φορά³. Εκτιμάται πως αν συνυπολογιστεί και η λανθάνουσα περίοδος της νόσου, προκύπτει ότι ο αριθμός των γυναικών με καρκίνο του μαστού που κυφοφόρησαν κατά τη διάρκεια της νόσου είναι κατά πολύ μεγαλύτερος. Γυναίκες που κυφοφορούν για πρώτη φορά στην ηλικία των 35 και μετά, έχουν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού από γυναίκες που συλλαμβάνουν στην ηλικία των 20. Μόλις το 3% των γυναικών στις οποίες δια-

γινώσκεται ο καρκίνος του μαστού θα καταφέρουν να μείνουν έγκυες. Δυστυχώς, η καθυστερημένη διάγνωση και θεραπεία της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι συχνά φαινόμενα. Η εγκυμοσύνη προάγει τόσο τον πολλαπλασιασμό όσο και τη διαφοροποίηση του μαστικού επιθηλίου. Το μέγεθος, το βάρος, η αγγείωση και η πυκνότητα αυξάνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια αυτής. Συνεπώς, η διόγκωση των μαστών κατά την κύηση και τη γαλουχία μπορεί να δυσχεράνει την ανίχνευση τυχόν όγκων. Υπάρχει λοιπόν μια εγγενής δυσκολία στη διάγνωση νεοπλασιών σε ένα μαστό που υφίσταται ούτως ή άλλως φυσιολογικές μεταβολές κατά την εγκυμοσύνη. Ως αποτέλεσμα αυτής της καθυστερημένης διάγνωσης και θεραπείας είναι η επιδείνωση της πρόγνωσης της νόσου μεταξύ εγκύων και μη γυναικών, με ένα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου τελικού σταδίου, ιδίως σε νεαρότερες γυναίκες, κάτω των 30 ετών. Τυχόν καθυστέρηση στην έναρξη θεραπείας για ένα μήνα αυξάνει τον κίνδυνο μασχαλιαίων μεταστάσεων κατά 0,9 % ενώ καθυστέρηση για 6 μήνες αυξάνει τον παραπάνω κίνδυνο κατά 5,1%^{2,3}.

Το παρόν άρθρο αποτελεί μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη διάγνωση, τους παράγοντες κινδύνου, τη θεραπεία και την πρόγνωση.

Συλλέχθηκαν άρθρα από το Medline και το Pubmed (1988-σήμερα) χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά τις εξής: καρκίνος του μαστού, εγκυμοσύνη, θηλασμός, γαλουχία, καρκίνος και εγκυμοσύνη, νεοπλασίες μαστού. Το σύνολο της βιβλιογραφίας καταχωρήθηκε σχετικά με την επιδημιολογία, τη διάγνωση, τους παράγοντες κινδύνου, τη θεραπεία και την πρόγνωση. Χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά τα άρθρα που ήταν δημοσιευμένα στην Αγγλική γλώσσα. Η συλλογή πληροφοριών ολοκληρώθηκε από επτά αναλυτές.

Κλινική εικόνα και διαφορική διάγνωση

Οι ανωμαλίες του μαστού οφείλουν να εκτιμώνται και να εξετάζονται με τον ίδιο τρόπο σε γυναίκες έγκυες και μη. Ο καρκίνος του μαστού στην εγκυμοσύνη συνήθως εμφανίζεται ως μία ανώδυνη διόγκωση η οποία είναι σκληρή, εν τω βάθει εντοπισμένη και συχνά συσχετιζόμενη με έκκριση από τη θηλή. Κατά τη διάρκεια του θηλασμού, η γυναίκα είναι δυνατό να παρατηρήσει ότι το νεογνό αρνείται να θηλάσει από τον πάσχοντα μαστό (“σημείο άρνησης θηλασμού”)¹. Τυχόν τοπική διήθηση μπορεί να προκαλέσει καθήλωση του όγκου στο θωρακικό τοίχωμα ή οίδημα. Αιματηρό έκκριμα από τη θηλή, ως μοναδικό σύμπτωμα, δεν αποτελεί ένδειξη παρουσίας κακοήθειας κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή γαλουχίας, εκτός και αν συνοδεύεται από ψηλαφητό όγκο ο οποίος παραμένει για πλέον από δύο μήνες. Ορισμένες φορές μπορεί να συνδέεται με την έναρξη του θηλασμού. Σε κάθε περίπτωση

ωστόσο, η κυτταρολογική εξέταση του αιματηρού εκκρίματος έχει απόλυτη ένδειξη, παρά το γεγονός ότι η ερμηνεία του πιθανώς να καταστεί δυσχερής λόγω της φυσιολογικής διόγκωσης που υφίστανται οι μαστοί κατά την εγκυμοσύνη^{2,4}.

Το μέσο βάρος του μαστού φυσιολογικά διπλασιάζεται κατά την κύηση, προκαλώντας ταυτόχρονα αύξηση της σκληρότητας και της πυκνότητας αυτού. Όλα αυτά τα στοιχεία καθιστούν την κλινική και απεικονιστική εξέταση δυσχερέστερες. Η διαφορική διάγνωση ενός όγκου σε μαστό εγκύου γυναίκας, περιλαμβάνει το καρκίνωμα, ινοαδένωμα, εκκριτικό αδένωμα, ινοκυτταρική νόσο, λοβώδη υπερπλασία, λίπωμα, αδενολίπωμα, γαλακτοκήλη, απόστημα, σμηγματογόνο κύστη, νέκρωση λιπώδους ιστού, αιμάτωμα και σπανιότερα το λέμφωμα, σάρκωμα, φυματίωση και νευρίνωμα. Οι περισσότερες καλοήθεις παθήσεις είναι κοινές στην κύηση και εκτός αυτής, με την εξαίρεση ότι μπορεί να διαφέρουν ως προς το μέγεθος, τη σύσταση και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά, διαφορές που οφείλονται στην ορμονική διέγερση και στη γαλουχία. Είναι γεγονός ωστόσο ότι το 30% αυτών, όπως τα αδενώματα γαλακτοφόρων πόρων, η γαλακτοκήλη, η μαστίτιδα, τα έμφρακτα, απαντώνται αποκλειστικά στην εγκυμοσύνη^{5,6}.

Γενετικοί και αναπαραγωγικοί παράγοντες κινδύνου για το καρκίνωμα του μαστού

Ορμονικοί παράγοντες φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού. Γενικά, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου μαστού είναι σε άμεση συνάρτηση με τη διάρκεια της ωοθηκικής λειτουργίας. Ωστόσο, η προσωρινή διακοπή του φυσιολογικού περιοδικού κύκλου λειτουργίας των ωοθηκών, φαίνεται να παίζει προστατευτικό ρόλο. Η κύηση αυτή καθεαυτή δε φαίνεται να επηρεάζει την πορεία ενός ήδη εγκατεστημένου καρκίνου στο μαστό. Παραδόξως, γυναίκες με γενετική προδιάθεση για τη νόσο έχουν αυξημένο κίνδυνο για αυτήν κατά την κύηση και τη γαλουχία. Ποικίλες μελέτες σε διάφορα κέντρα της Ιαπωνίας και της Σουηδίας έδειξαν ότι οι φορείς των BRCA1 και BRCA2 μεταλλάξεων είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν καρκίνο μαστού πριν την ηλικία των 40 ετών και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρά φορείς που είναι άτοκες, και πως η κύηση από μόνη της σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου^{7,8}. Μεταξύ των φορέων των BRCA μεταλλάξεων, τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων στο αίμα κατά την εγκυμοσύνη μπορούν να επιταχύνουν μια κακοήθη εξαλλαγή που πιθανώς είχε ήδη ξεκινήσει. Πιθανός τοκετός σε νεαρή ηλικία δε φαίνεται να προστατεύει τις γυναίκες αυτές από τη συγκεκριμένη νόσο⁶.

Η αποκία, η πρόωμη εμμηνόρρηξη και η προχωρημένη ηλικία κατά την πρώτη εγκυμοσύνη, σχετίζονται με αυξημέ-

νο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ύστερα από έναν τοκετό σε τελειόμηνη κύηση, παρατηρείται μία βραχυπρόθεσμη αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού, φτάνοντας το μέγιστό του 3 με 4 χρόνια μετά τον τοκετό (κίνδυνος 1.21, 95% CI 1.02-1.44), ακολουθούμενη από μία ελάττωση του συγκεκριμένου κινδύνου⁹. Ο μηχανισμός δράσης των ορμονών κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας δεν είναι απολύτως σαφής, και μία εγκυμοσύνη που τερματίζεται με πρόωρο τοκετό παρέχει μικρότερη μακροχρόνια προστασία. Επιπλέον, έρευνες έχουν εξάγει το συμπέρασμα ότι επιπλοκές της κύησης, όπως η προεκλαμψία, σχετίζονται με ελάττωση του κινδύνου για μεταγενέστερη εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση από το Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, ο θηλασμός παρέχει μία προστατευτική δράση στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού (μείωση της τάξης του 4%), η οποία φαίνεται να σχετίζεται με τη διάρκεια του θηλασμού^{10,11}. Τυχόν διακοπή της εγκυμοσύνης κατά το πρώτο τρίμηνο μειώνει την προστατευτική δράση έναντι πιθανού μελλοντικού καρκίνου στο μαστό και στην ουσία διπλασιάζει τον κίνδυνο, σε σχέση με τις γυναίκες που τερματίζουν μία τελειόμηνη εγκυμοσύνη.

Διαγνωστική προσέγγιση

Καθώς οι μεταβολές του μαστού γίνονται ολοένα και πιο έντονες όσο προχωρά η εγκυμοσύνη, είναι σημαντικό να λάβει χώρα μία λεπτομερής εξέταση αυτού κατά την πρώτη επίσκεψη. Καθυστερήσεις στη διάγνωση οφείλονται συχνά στην απροθυμία του ιατρού να εκτιμήσει το ιστορικό ή τα παθολογικά ευρήματα στο μαστό της εγκύου. Στην πραγματικότητα, η καθυστέρηση στη διάγνωση του καρκίνου του μαστού στην κύηση κυμαίνεται από 3 έως 7 μήνες, αυξάνοντας την πιθανότητα να προσέλθουν οι γυναίκες με προχωρημένου σταδίου νόσο. Η αυξημένη αγγείωση και λεμφική αποχέτευση του μαστού στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας συνιστούν ένα σημαντικό παράγοντα ταχείας μεταστατικής εξάπλωσης, που θα οδηγούσε σε καθυστερημένη διάγνωση, με τη νόσο να βρίσκεται πλέον σε προχωρημένο στάδιο. Πάνω από το 75% των εγκύων γυναικών με διαγνωσμένο καρκίνο του μαστού έχουν ήδη λεμφαδενικές μεταστάσεις όταν τίθεται η διάγνωση για πρώτη φορά, ενώ οι έγκυες γυναίκες με καρκίνο του μαστού έχουν 2,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίζουν απομακρυσμένες μεταστάσεις από ότι οι μη έγκυες ασθενείς^{12,13}.

Η κλινική εξέταση είναι μάλλον δυσχερής και ανακριβής λόγω των μεταβολών που υφίσταται ο μαστός κατά την εγκυμοσύνη. Αποτέλεσμα αυτών είναι να κρίνεται αναποτελεσματική η εκτίμηση του μεγέθους του όγκου μόνο με την κλινική εξέταση. Ένας όγκος μπορεί να φαίνεται αμετάβλητος κατά την αυξητική πορεία του μαστού στην

κύηση, αλλά στην πραγματικότητα αυξάνει και αυτός το μέγεθός του, παρόλο που δεν είναι ευχερής η παρακολούθησή του λόγω της παρεμβολής μαστικού ιστού. Μία εργαστηριακή εξέταση ιδιαίτερα χρήσιμη στην παρακολούθηση της νόσου είναι ο προσδιορισμός της τιμής CA 15-3 στο αίμα της ασθενούς.

Ο μαστογραφικός έλεγχος στην κύηση είναι αμφιλεγόμενης αξίας με υψηλά ψευδώς αρνητικά ποσοστά, λόγω της μεγάλης πυκνότητας του μαστού. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι ο κίνδυνος της έκθεσης του εμβρύου στην ακτινοβολία κατά την εκτέλεση της μαστογραφίας είναι αμελητέος. Μία τυπική μαστογραφία εκθέτει το έμβρυο μόλις σε 0,4 mrad (0,004Gy). Συγγενείς διαμαρτίες και αυτόματες αποβολές εμφανίζονται μετά από έκθεση σε πλέον των 5 rads (0,05Gy) ακτινοβολίες κατά τις πρώτες 24 εβδομάδες της κύησης^{12,13}. Μικροκεφαλία μπορεί να εμφανιστεί με δόσεις των 10 rads κατά το πρώτο τρίμηνο ενώ νοητική καθυστέρηση και καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης εμφανίζονται μετά από έκθεση σε δόσεις 12-20 rads από την 8η έως την 15η εβδομάδα. Δεν υπάρχουν αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο, εξαιτίας μαστογραφικού ελέγχου. Η εξέταση ωστόσο σχετίζεται με χαμηλή ευαισθησία εξαιτίας του αυξημένου μεγέθους, της πλούσιας αγγείωσης και της πυκνότητας του μαστικού αδένου κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Τουλάχιστον το 25% των μαστογραφιών κατά την εγκυμοσύνη αδυνατούν να καταδείξουν την παρουσία καρκίνου, στις περιπτώσεις που αυτός υφίσταται. Οι Ishida et al ανέφεραν την επιτυχή διάγνωση καρκίνου του μαστού σε 34 από τις 50 μαστογραφίες που εκτελέστηκαν σε εγκυμονούσες. Εντούτοις, η μαστογραφία θα έπρεπε να εφαρμόζεται ως διαγνωστική μέθοδος κατά την κύηση και τη γαλουχία.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος αποτελεί μια χρήσιμη και οικονομική διαγνωστική μέθοδο για την εγκυμοσύνη, εμφανίζοντας ένα ποσοστό ακρίβειας 97% στη διάκριση μεταξυ κυστικών και συμπαγών βλαβών και αυξημένη ακρίβεια στην εντόπιση ψηλαφητών μαζών. Εφαρμόζεται συμπληρωματικά με τη μαστογραφία, αυξάνοντας την ακρίβεια της διάγνωσης¹⁴.

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι μία επιπλέον μέθοδος εντόπισης και προσδιορισμού βλαβών των μαλακών μοριών του μαστού. Παρά το γεγονός ότι δεν εκθέτει σε ακτινοβολία το έμβρυο, εντούτοις η θερμότητα και η δημιουργία φυσαλίδων συνιστούν πιθανές επιπλοκές. Δεν υπάρχει καμία σχετική ανησυχία όσον αφορά στην εφαρμογή MRI κατά το πρώτο τρίμηνο, παρά το γεγονός ότι το γαδολίνιο διαπερνά τον πλακούντα και σχετίζεται με εμβρυικές διαμαρτίες στα ποντίκια (κατηγορία C). Συνιστά τη μέθοδο εκλογής, με υψηλό δείκτη ευαισθησίας, σε μεταστάσεις στον εγκέφαλο, το ήπαρ και τα οστά. Μεταστάσεις στον πλακούντα είναι σπανιότατες αλλά πιθανές

και συνήθως διαπιστώνονται μετά τον τοκετό. Γενικά, έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις γενικευμένων μεταστάσεων. Περιπτώσεις μεταστάσεων στο έμβρυο δεν έχουν αναφερθεί στο πλαίσιο της νόσησης από καρκίνο του μαστού, αν και υπάρχουν αναφορές για μεταστάσεις σε περιπτώσεις μελανώματος, ηπατώματος, χοριοκαρκινώματος και καλοήθων παθήσεων του αιμοποιητικού ιστού^{15,16}.

Η παρακέντηση με λεπτή βελόνη (FNA) του όγκου προς κυτταρολογική εξέταση αποτελεί μία απλή σχετικά διαδικασία. Ως διαγνωστική μέθοδος, η FNA είναι πολύ αξιόπιστη για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Συνιστά την αρχική μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση ενός όγκου του μαστού που εμφανίζεται στην κύηση ή τη γαλουχία. Σε περιπτώσεις συμπλεγών όγκων, η λήψη βιοψίας με εκτομή και η ιστολογική ταυτοποίησή τους συνιστάται, όταν η FNA δεν παρέχει ασφαλή διάγνωση. Η βιοψία λαμβάνεται συνήθως υπό τοπική αναισθησία που δεν εγκυμονεί κινδύνους για το έμβρυο. Με το δεδομένο ότι οι περισσότερες ασθενείς κατά τη διάρκεια της κύησης είναι νεαρά άτομα, η πλειονότητα των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού πρόκειται για όγκους με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων (ER) και προγεστερόνης (PR). Κατά μέσο όρο, το 20% των βιοψιών μαστού που εκτελούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καταδεικνύουν την ύπαρξη κακοήθειας¹⁷. Είναι ωστόσο σημαντικό ότι η μεγέθυνση του μαστού που φυσιολογικά επιτελείται κατά την κύηση, συγγέεται ορισμένες φορές με την εμφάνιση όγκων. Δεν είναι λίγες επίσης οι περιπτώσεις των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων για τους ER-θετικούς όγκους, εξαιτίας του αποκλεισμού των υποδοχέων τους από τα υψηλά ποσοστά των κυκλοφορούντων οιστρογόνων που προέρχονται από την ligand-binding τεχνική. Ανοσολογικές δοκιμασίες με μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία αναγνωρίζουν τόσο τους ελεύθερους όσο και τους δεσμευμένους υποδοχείς, φαίνεται να παρέχουν ασφαλείς πληροφορίες για τη κατάσταση των υποδοχέων. Μία συχνή επιπλοκή της λήψης βιοψίας από το μαστό κατά τη γαλουχία είναι η φλεγμονή αυτού ή ακόμα και η δημιουργία αποστήματος.

Η θερμογραφία υγρών κρυστάλλων αποτελεί μία μέθοδο απεικόνισης του θερμοκού προτύπου του μαστού. Εκτελείται πιέζοντας το μαστό πάνω σε μία θερμοευαίσθητη επιφάνεια, επικαλυμμένη από χολεστερικούς κρυστάλλους και ένα θερμογραφικό φιλμ. Παρά το γεγονός ότι αρκετοί συγγραφείς προτείνουν τη θερμογραφία ως μία συνεπιχειρησιακή μέθοδο απεικόνισης του καρκίνου του μαστού, κάποιοι άλλοι διαφωνούν με αυτό⁹.

Μελέτες εκπονούνται και για τη χρησιμότητα της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Όσον αφορά στις εξετάσεις αίματος, η μέτρηση της αλκαλικής φωσφατάσης δεν αποτελεί ασφαλές διαγνωστικό κριτήριο καθώς φυσιολογικά διπλασιάζεται η ακόμα και

τετραπλασιάζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η απλή ακτινογραφία του θώρακα φαίνεται να είναι ασφαλής κατά την κύηση. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος του ήπατος είναι προτιμότερη επιλογή από την αξονική τομογραφία. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις στις οποίες το υπερηχογράφημα δεν παρέχει ακριβείς πληροφορίες. Το σπινθηρογράφημα των οστών με τεχνητό συνιστά τη διαγνωστική επιλογή σε περιπτώσεις όπου γεννάται η υποψία παρουσίας οστικών μεταστάσεων⁹.

Παρακολούθηση της εγκυμοσύνης που συνδυάζεται με καρκίνο μαστού

Η εγκυμοσύνη αυτή καθαυτή φαίνεται να μην επηρεάζει την έκβαση ενός ήδη εγκατεστημένου καρκίνου του μαστού. Το καρκίνωμα του μαστού στις εγκύους γυναίκες ταυτίζεται ιστολογικά με αυτό των μη εγκύων. Υπάρχει μία παρόμοια επίπτωση του φλεγμονώδους καρκίνου του μαστού και στις δύο ανωτέρω ομάδες. Οι εγκυμονούσες τείνουν να εμφανίζουν συχνότερα ER-αρνητικούς όγκους γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στη μειωμένη λειτουργία του υποδοχέα¹⁸. Διάφορες μελέτες αναφέρουν διπλάσια επίπτωση ER-αρνητικών υποδοχέων στις εγκύους γυναίκες σε σχέση με τις μη εγκύους¹⁹. Νεαρές γυναίκες εκτός εγκυμοσύνης τείνουν ούτως ή άλλως να εμφανίζουν ελαττωμένους οιστρογονικούς υποδοχείς σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού. Το γεγονός αυτό καθιστά αβάσιμο τον ισχυρισμό ότι ο τερματισμός της κύησης ή η ωθηκεκτομή αποτελούν θεραπείες εκλογής. Δεν υπάρχουν ενδείξεις πως ο τερματισμός της εγκυμοσύνης μετά τη διάγνωση της νόσου βελτιώνει την πρόγνωση αυτής¹. Επιπλέον, δεν έχουν αναφερθεί βλαπτικές συνέπειες στην πορεία της νόσου από τη συνέχιση της κύησης ενώ η θεραπευτική διακοπή της εγκυμοσύνης δε βελτιώνει το ποσοστό επιβίωσης^{1,9}. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό αυτόματων αποβολών και πρόωρων τοκετών εξαιτίας της παρουσίας κακοήθειας σε εγκύους γυναίκες. Το μοναδικό πλεονέκτημα ενός πιθανού τερματισμού της εγκυμοσύνης φαίνεται να είναι η άρση του κινδύνου σε περιπτώσεις που επιλεγούν η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία ή η χειρουργική εκτομή ως θεραπευτικές μέθοδοι. Εντούτοις, είναι αρκετά δύσκολο με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία να εκτιμηθεί η πιθανότητα σφάλματος σε ότι αφορά στον τερματισμό της κύησης σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Σε γενικές γραμμές, τυχόν καθυστερήσεις στην έναρξη της θεραπείας πρέπει να αποφεύγονται ενώ οι συστάσεις για τερματισμό της κύησης θα πρέπει να γίνονται μόνο σε περιπτώσεις στις οποίες η κύηση αποτελεί εμπόδιο στη θεραπεία ή οι χρησιμοποιούμενες μέθοδοι είναι ασύμβατες με την εμβρυϊκή ζωή. Σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου στη 14η και 15η εβδομάδα της κύησης, και όταν η χημειοθεραπεία αποτελεί θερα-

πυρηνική μέθοδο εκλογής, η διακοπή της εγκυμοσύνης μπορεί να προταθεί στο ζευγάρι, ειδικά σε ER- θετικές ασθενείς⁹. Διακοπή της κύησης μπορεί επίσης να προταθεί σε γυναίκες με υποτροπή της νόσου. Όσον αφορά στις γυναίκες που επιθυμούν να θηλάσουν και έχουν ήδη ολοκληρώσει τη θεραπεία τους, μπορούν να το κάνουν με ασφάλεια και από τον πάσχοντα μαστό, παρά το γεγονός ότι η ακτινοθεραπεία και η επακόλουθη ίνωση εξαιτίας αυτής μπορούν να προκαλέσουν δυσκολίες στο θηλασμό 1. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας και της χημειοθεραπείας ο θηλασμός δεν προτείνεται²⁰.

Καίτοι δεν υπάρχουν σαφή πρωτόκολλα, η έγκαιρη έναρξη θεραπείας είναι ιδιαίτερος επωφελής. Αντιθέτως, η καθυστέρηση ή η άρνηση θεραπευτικής αγωγής εγκυμονεί σοβαρούς κινδύνους 1. Εξαιτίας των πιθανών βλαβών στην ανάπτυξη του εμβρύου, οι αποφάσεις για την κατάλληλη θεραπεία συνιστούν ένα ιδιαίτερο βάρος για τον κλινικό ιατρό. Για το λόγο αυτό, κάθε θεραπευτική μέθοδος πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την εμπειρία, το στάδιο της νόσου και τις επιθυμίες της ασθενούς. Η χειρουργική εκτομή του μαστού φαίνεται να είναι σχετικά ασφαλής, ειδικά όταν διενεργείται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης. Ο σχετικός κίνδυνος αυτόματης αποβολής κυμαίνεται από 1,58 έως 2,0. Υπάρχει ένα αυξημένο ποσοστό νεογνικής θνησιμότητας (RR 2,1) και γεννήσεων νεογνών χαμηλού βάρους (RR 2,0-2,2) αλλά δεν παρατηρείται αύξηση στην εμφάνιση συγγενών διαμαρτιών ή της θνητότητας ούτε καμία συσχέτιση με τον τρόπο διεκπεραίωσης του τοκετού ή της χρησιμοποιούμενης αναισθησίας²¹. Η χειρουργική του μαστού αποτελεί την πρώτη θεραπευτική γραμμή σε περιπτώσεις κύησης εμπλεκόμενης με καρκίνο του μαστού, με τη μαστεκτομή και το μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό να αποτελούν τις μεθόδους εκλογής²¹. Η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή είναι ίσως η πλέον εφαρμοζόμενη χειρουργική επέμβαση σήμερα, έχοντας το πλεονέκτημα της διατήρησης του μείζονα και ελάσσονα θωρακικού μυός, της εξασφάλισης καλύτερης κινητικότητας του άνω άκρου, μειώνοντας παράλληλα τον κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικού λεμφοιδήματος. Η μαστεκτομή και ο λεμφαδενικός καθαρισμός συνιστούν παραδοσιακά την καλύτερη επιλογή για τις νόσους σταδίου I, II και III σε γυναίκες που αποφασίζουν να συνεχίσουν την εγκυμοσύνη τους. Η επέμβαση μειώνει την ανάγκη για μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία στη νόσο αρχικού σταδίου. Επειδή οι λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι συνηθιστές στις περιπτώσεις συνυπάρχουσας κύησης και καρκίνου του μαστού, κι επειδή ο βαθμός διήθησης των λεμφαδένων καθορίζει την επιλογή του χημειοθεραπευτικού σχήματος, η εκτομή μασχαλιαίων λεμφαδένων κρίνεται απαραίτητη. Θεραπείες που περιλαμβάνουν τη διατήρηση του μαστού καλό είναι να περιορίζονται σε γυναίκες με νόσο αρχικού σταδίου που

επιθυμούν να παραμείνει ο μαστός τους και σε γυναίκες που η διάγνωση τίθεται στο 3ο τρίμηνο⁹.

Οι χειρουργικές τεχνικές διατήρησης του μαστού (ογκεκτομή ή τεταρτεκτομή) είναι γενικώς αποθαρρυντικές καθότι απαιτούν ως επί το πλείστον μετεγχειρητικές ακτινοθεραπείες, γεγονός ασύμβατο με την εγκυμοσύνη. Μία εξωτερική ακτινοβολία του μαστού με δόση της τάξης των 5000 cGy, εκθέτει το έμβρυο σε ακτινοβολία τουλάχιστον 10-15 cGy, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα τερατογένεσης, επιβράδυνσης της ενδομήτριας ανάπτυξης, νοητικής υστέρησης, κακοηθειών στην παιδική ηλικία και αιματολογικών νοσημάτων. Ακτινοθεραπεία στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είναι πολύ πιθανό να οδηγήσει σε αυτόματη αποβολή. Η χρήση ακτινοβολίας, ως μέσου για την ολοκλήρωση της θεραπείας, μπορεί να καθυστερήσει με ασφάλεια έως και 8 εβδομάδες από τη διάγνωση, επιτρέποντας την απρόσκοπτη διεκπεραίωση του τοκετού²².

Για τις γυναίκες με θετικούς λεμφαδένες ή για εκείνες με αρνητικούς που έχουν συγχρόνως όγκο μεγαλύτερο από 1 cm, η συνήθης θεραπεία συνίσταται από χημειοθεραπευτικές συνεδρίες διάρκειας 4-6 μηνών. Σε γενικές γραμμές, όλοι οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες διαπερνούν τον πλακούντα και θεωρητικώς αποτελούν παράγοντες τερατογένεσης και μεταλλάξεων. Δυστυχώς, μπορούν να οδηγήσουν σε επιβράδυνση της ενδομήτριας ανάπτυξης, συγγενείς διαμαρτίες, αυτόματες αποβολές, παλινδρομηση του εμβρύου, πρόωρο τοκετό, νόσο της υαλοειδούς μεμβράνης, προσωρινή λευκοπενία ή πανκυτταροπενία. Πάντως ο μέγιστος κίνδυνος τερατογένεσης παραμένει στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης²³. Περίπου το 10-20% των νεογνών που εκτίθενται σε κυτταροτοξικούς παράγοντες κατά το πρώτο τρίμηνο, οπότε επιτελείται η οργανογένεση, παρουσιάζουν μείζονες δομικές ανωμαλίες. Ο κίνδυνος εμφάνισης των διαμαρτιών μειώνεται δραματικά από 1,6% έως 3% εφόσον η χημειοθεραπεία ξεκινήσει αργότερα κατά την εγκυμοσύνη. Γενικά, τα χημειοθεραπευτικά σχήματα μπορούν να ξεκινούν μετά τη 14η-15η εβδομάδα της κύησης. Μεταξύ των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται ευρέως στον καρκίνο του μαστού, η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται απόλυτα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, λόγω της ισχυρής εκτροπικής και μεταλλαξιογόνου δράσης της. Επίσης, η χρήση της κιτριικής ταμοξιφένης, ενός εκλεκτικού ανταγωνιστή των οιστρογονικών υποδοχέων στο μαστό, είναι αμφισβητήσιμη, λόγω της τερατογόνου δράσης της και της σχετικής αναποτελεσματικότητάς της. Οι περισσότεροι ερευνητές κρίνουν ως ασφαλή τη χορήγηση κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης, συνδυασμού κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουμπικίνης και 5-φθοριουρακίλης (CAF) καθώς επίσης και το συνδυασμό κυκλοφωσφαμίδης, μεθοτρεξάτης και 5-φθοριουρακίλης (CMF)^{23,24}. Οι θηλάζουσες γυναίκες δε θα πρέπει να υποβάλλονται σε χη-

μειοθεραπεία με αυτούς τους παράγοντες καθώς εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Η χημειοθεραπευτική δόση είναι επίσης ένα μεγάλο ζητούμενο, εξαιτίας του αυξημένου όγκου πλάσματος, της αυξημένης ηπατονεφρικής λειτουργίας, της ελαττωμένης συγκέντρωσης πρωτεϊνών στο πλάσμα και της μειωμένης κινητικότητας του γαστρεντερικού. Η παρηγορική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία συνιστούν αποδεκτές μεθόδους σε προχωρημένη και μη χειρουργήσιμη νόσο.

Πρόγνωση, μελλοντική εγκυμοσύνη και γονιμότητα

Η πρόγνωση σχετίζεται άμεσα με την ανατομική εξάπλωση της νόσου κατά τη φάση της διάγνωσης. Κατά κανόνα, η πρόγνωση του καρκίνου του μαστού είναι κοινή σε εγκύους και μη γυναίκες όταν συμπίπτουν οι ηλικίες τους και το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση^{3, 25}. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης σε ίδιες ηλικίες και ίδιο στάδιο της νόσου. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας ωστόσο, φαίνεται να έχει χειρότερη πρόγνωση όταν η νόσος διαγιγνώσκεται αρχικώς σε προχωρημένο στάδιο. Ιδιαίτερη προγνωστική αξία έχουν τόσο η λεμφαδενική διήθηση όσο και αυτός καθαυτός ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων. Κάποιοι μελετητές θεωρούν χειρότερη την πρόγνωση της νόσου όταν αυτή διαγιγνώσκεται στο δεύτερο τρίμηνο. Η κύηση φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο λεμφαδενικών μεταστάσεων, προφανώς λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης της νόσου, με το 60- 85% των γυναικών να εμφανίζουν θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες, καθιστώντας την πρόγνωση της νόσου φτωχότερη. Ως γενικός κανόνας ισχύει πως κάθε κακοήθεια που διαγιγνώσκεται πριν τη σύλληψη πρέπει να θεραπεύεται ικανοποιητικά και να συνοδεύεται από επαρκή επανέλεγχο πριν να επιτευχθεί η εγκυμοσύνη. Δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να εκτιμούν τις επιδράσεις μελλοντικής εγκυμοσύνης σε προϋπάρχοντα καρκίνο του μαστού ενώ ακόμα και σε περιπτώσεις μεταστατικών νόσων δεν έχει παρατηρηθεί επιδείνωση αυτών εξαιτίας μιας νέας εγκυμοσύνης. Δυστυχώς, οι περισσότερες μελέτες είναι περιορισμένες και αναδρομικές. Σύμφωνα με τη σχετική βιβλιογραφία, οι μελλοντικές κησείς δείχνουν να είναι ασφαλείς για γυναίκες που εμφανίζουν ER- αρνητικό καρκίνο ενώ δεν αποδεικνύεται στατιστικώς σημαντική διαφορά στους δείκτες επιβίωσης ανάμεσα σε γυναίκες του γενικού πληθυσμού και σε αυτές που έμειναν στη συνέχεια έγκυες^{26,27}. Συνεπώς, η μακροχρόνια επιβίωση σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού δε φαίνεται να επηρεάζεται από τυχόν μελλοντική εγκυμοσύνη. Υπάρχουν ωστόσο στοιχεία που καταδεικνύουν ότι μια μελλοντική εγκυμοσύνη πιθανώς να διαδραματίζει έναν προστατευτικό ρόλο στην υγεία της γυναίκας (“healthy mother effect”), με μία τάση να βελτιώνεται η πρόγνωση όταν οι

γυναίκες που πρόκειται να έχουν εγκυμοσύνη στο μέλλον συγκρίνονται - ως προς τους δείκτες πενταετούς και δεκαετούς επιβίωσης - με εκείνες που δεν πρόκειται να τεκνοποιήσουν. Αξιοσημείωτο είναι πως, όταν το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της θεραπείας του καρκίνου και της επόμενης εγκυμοσύνης είναι μικρότερο από 6 μήνες, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης μειώνεται στο 54% από το 78% που ισχύει για γυναίκες στις οποίες το παράπανω διάστημα κυμαίνεται από 6 μήνες έως δυο χρόνια^{26,27}. Διάφοροι ωστόσο ερευνητές συνιστούν πως πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα τουλάχιστον δυο ετών από την ολοκλήρωση της θεραπείας του καρκίνου του μαστού έως την επόμενη εγκυμοσύνη, ενώ το διάστημα αυτό πρέπει να αυξάνεται στα 5 χρόνια όταν πρόκειται για μεταστατική νόσο^{1,28,29}. Οι περισσότερες γυναίκες εμφανίζουν υποτροπές μέσα στην επόμενη διαίτη και είναι λογικό πως σε αυτό το χρονικό διάστημα ξεχωρίζουν οι γυναίκες που έχουν καλή πρόγνωση από εκείνες με μία επιθετικότερη μορφή καρκίνου. Δεδομένου ότι οι νεαρότερες γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά υποτροπών και σημαντικά χαμηλότερους δείκτες επιβίωσης, ασθενείς με ηλικία μικρότερη των 33 ετών οφείλουν να καθυστερήσουν τυχόν εγκυμοσύνη για τουλάχιστον 3 χρόνια, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο των υποτροπών, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν σαφή συμπεράσματα από το σύνολο της έως σήμερα βιβλιογραφίας. Στην πραγματικότητα, η απόφαση για το πότε θα είναι ασφαλής η επίτευξη της επόμενης εγκυμοσύνης είναι εξαιρετικά δύσκολη και πρέπει πάντα να βασίζεται στο κατά πόσο το ζευγάρι είναι έτοιμο να διαχειριστεί το ρεαλιστικό σενάριο υποτροπής της νόσου κατά τη διάρκεια μιας επερχόμενης κύησης.

Η χημειοθεραπεία επηρεάζει σημαντικά τη μελλοντική γονιμότητα, καθώς σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο να προκαλέσει ανεπάρκεια των ωοθηκών. Οι ακυλωτικοί παράγοντες (κυκλοφωσφαμίδη) είναι δυνατόν να προκαλέσουν αμηνόρροια λόγω καταστολής των ωοθηκών. Άλλοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως η μεθοτρεξάτη και η 5-φθοριοουρακίλη, δε φαίνεται να έχουν παρόμοια αρνητική επίδραση. Πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας, είναι καλό να παρέχονται συμβουλές στη γυναίκα για τις επιλογές της κατάψυξης ωαρίων και κρυοσυντήρησης ωοθηκικού ιστού, προκειμένου να διατηρήσουν τη μελλοντική τους ικανότητα τεκνοποίησης. Οι υψηλές τιμές των κυκλοφορούντων οιστρογόνων κατά τη διάρκεια θεραπειών με διέγερση των ωοθηκών, είναι ένας παράγοντας που αυξάνει τον κίνδυνο των υποτροπών, ειδικά σε γυναίκες με ER-θετικό καρκίνο του μαστού στο ιστορικό τους^{30,31}.

Συμπεράσματα

Οι περιπτώσεις συνύπαρξης εγκυμοσύνης και καρκίνου του μαστού θα εμφανίζονται ολοένα και συχνότερα, όσο οι γυναίκες μεταθέτουν την τεκνοποίηση προς τη μέση

ηλικία. Αναμφισβήτητα η παρουσία καρκίνου του μαστού στην εγκυμοσύνη συνιστά μια διαγνωστική, συμβουλευτική και θεραπευτική πρόκληση για τον ιατρό. Οι Μαιευτήρες οφείλουν να αναδειξουν, παρά την πολυπλοκότητα της νόσου, την αξία της τεκνοποίησης. Η προσέγγιση τέτοιων περιστατικών πρέπει να εξατομικεύεται σε κάθε περίπτωση και σίγουρα δε χωρούν γενικεύσεις. Οι γυναίκες αυτές είναι αναγκαίο να αντιμετωπίζονται από ομάδες Ιατρών πλήθους ειδικοτήτων που θα περιλαμβάνουν χειρουργούς, μαιευτήρες, κλινικούς ογκολόγους, νεογνολόγους και ψυχολόγους.

Breast cancer and Pregnancy, how, why, when

Daniilidis A., Hatzis P., Tantanasis T., Dinas K., Nasioutziki M., Carcea F., Giannoulis C., Loufopoulos A.

2nd University Clinic of Obstetrics and Gynecology, Hippokratio General Hospital, Thessaloniki, Greece

Correspondence: Hatzis panagiotis, Obstetrician Gynecologist, Scientific Associate, 2nd University Clinic of Obstetrics and Gynecology, Hippokratio General Hospital, Thessaloniki, Greece
E mail: hatzip1@in.gr hatzip1@gmail.com
Tel 00306944435869
Fax 00302313000869

Summary

Aim of the present review is to assess the relationship between pregnancy and breast cancer, the influence of pregnancy on mortality and prognosis of the disease, the consequences of breast cancer to the current pregnancy and also to discuss the future perspective for the woman's fertility.

Materials and methods: Articles were obtained from Pubmed and Medline (1988- today) using as keywords pregnancy, breast cancer, chemotherapy, mammography, breastfeeding, metastasis, mastectomy. The relevant literature was studied according to epidemiology, diagnostic criteria, risk factors, treatment and prognosis. Only articles written in English were used. The data collection was performed by eight different researchers.

Results: Pregnancy itself does not seem to influence the prognosis of an already established breast malignancy. Unfortunately, delays in diagnosis and treatment are common during pregnancy and the prognosis is thus worsened. Nulliparity, early menarche and late age at first pregnancy are associated with increased risk for breast cancer. Breastfeeding confers a protective effect on risk of breast cancer, which appears to be related to the duration of breastfeeding (6 months) and the woman's age at the time of breastfeeding (less than 35). In cases of advanced metastatic disease during the first 14 to 15 weeks of pregnancy when chemotherapy is necessary for prompt treatment, termination of pregnancy may be proposed, particularly if the patient is ER-positive. Modified radical mastectomy is probably the procedure most frequently used today. In general chemotherapy should be delayed after the 14 to 15 weeks of gestation and radiation to be

reserved post delivery.

Conclusion: Breast cancer has equivalent prognosis in pregnant and non pregnant patients when matched by age and stage at diagnosis. It is advised that future pregnancy should be delayed for at least two years after breast cancer treatment and five years in case of metastatic disease. Women are invariably best treated by multidisciplinary teams.

Key words: pregnancy, breast cancer, chemotherapy, mammography, breastfeeding, metastasis, mastectomy

Βιβλιογραφία

1. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Pregnancy and breast cancer. Guideline No 12, 2004.
2. Healy C, Dijkstra B, Kelly L, McDermott E, Hill A, O'Higgins N. Pregnancy associated breast cancer. *Ir Med J* 2002; 95:51-54.
3. Barnes DM, Newman LA. Pregnancy-associated breast cancer: a literature review. *Surg Clin North Am* 2007; 87:417-430.
4. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992; 67:869-872.
5. Antoniou AC, Shenton A, Maher ER, Watson E, Woodward E, Lallo F, Easton DF, Evans DG. Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2006; 8:R72.
6. Chie WC, Hsieh C, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, et al. Age at any full-term pregnancy and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 151:715-722.
7. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992; 67:869-872.
8. Antoniou AC, Shenton A, Maher ER, Watson E, Woodward E, Lallo F, Easton DF, Evans DG. Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2006; 8:R72.
9. El-Mowafi DM. Management of breast cancer during pregnancy. *In: Progress in Obstetrics and Gynecology* 2005; 7:107-125.
10. Theriault R, Hahn K. Management of breast cancer in pregnancy. *Curr Oncol Rep* 2007; 9:17-21.
11. Cohn BA, Cirillo PM, Christianson RE, van de Berg BJ, Siiteri PK. Placental characteristics and reduced risk of maternal breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1133-1140.
12. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006; 239:52-60.
13. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez A, Guerrero R, de las Heras P, Lerma E. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics* 2007; 27:101-124.
14. Ahn B, Kim HH, Moon et al. Pregnancy- and lactation- associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2003; 22:491-497.
15. Nicklas A, Baker M. Imaging strategies in pregnant cancer patients. *Semin Oncol* 2000; 27:623-632.
16. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez A, Guerrero R, de las Heras P, Lerma E. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics* 2007; 27:101-124.
17. Dunn JJ, Anderson C, Brost B. Breast carcinoma metastatic to the placenta. *Obstet Gynecol* 1999; 94:846.
18. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy J et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case control study. *Int J Cancer* 1997; 72:720-727.
19. Keleher A, Theriault R, Gwyn K et al. Mutidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 2002; 194:54-64.
20. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, Trikalinos

- T, Lau J. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess* 2007; 153:1-186.
21. Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *Breast* 2007; 16:175-181.
22. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:1-7.
23. Epstein RJ. Adjuvant breast cancer chemotherapy during late-trimester pregnancy: not quite a standard of care. *BMC Cancer* 2007; 7:93.
24. Bodner-Adler B, Bodner K, Zeisler H. Breast cancer diagnosed during pregnancy. *Anticancer Res* 2007; 27:1705-1707.
25. Ring A. Breast cancer and pregnancy. *Breast* 2007; 16:155-158.
26. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: a population based study. *BMJ* 2007; 334:166-167.
27. Psyrris A, Burtness B. Pregnancy associated breast cancer. *Cancer J* 2005; 11:83-95.
28. Gelber S, Coates A, 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.
29. Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14:907-933.
30. Park M, Davidson R, Fox K. Preservation of fertility and the impact of subsequent pregnancy in patients with premenopausal breast cancer. *Semin Oncol* 2006; 33:664-671.
31. Sonmezer M, Atabekoglu C. Assisted reproduction and breast cancer. *Minerva Ginecol* 2007; 59:403-414.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 9/9/2011 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 12/12/2012