

## Ο καρκίνος του μαστού στην κύηση

Χαράλαμπος Συριστατίδης<sup>2</sup>, Χρήστος Νησωτάκης<sup>3</sup>, Χαράλαμπος Χρέλιας<sup>1</sup>, Εμμανουήλ Σαλαμαλέκης<sup>1</sup>

Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αττικό Νοσοκομείο», Αθήνα. <sup>2</sup> Επιστημονικός Συνεργάτης Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιμελητής Γυναικολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Αεροπορίας και <sup>3</sup>Επιμελητής Χειρουργικής Κλινικής Νοσοκομείου Αεροπορίας

Αλληλογραφία: Χαράλαμπος Συριστατίδης, Διδυμοτείχου 17, Θρακομακεδόνες, 13676 Αθήνα.  
Τηλ.: 210-2432664, Fax.: 210-2432664, E-mail: harrysiri@hotmail.com

### Περίληψη

Η διάγνωση του καρκίνου του μαστού στην κύηση είναι μία κλινική κατάσταση – πρόκληση, που ιστορικά έχει αντιπαραθέσει την υγεία της μητέρας απέναντι σ' αυτή του εμβρύου. Η συσχέτιση καρκίνου και κύησης πάντως είναι σπάνια. Σαν καρκίνος μαστού στην κύηση ορίζεται η εμφάνισή του από τη σύλληψη, έως και 1 χρόνο μετά τον τοκετό. Η ανίχνευση όγκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι δύσκολη λόγω της ορμονοεξαρτώμενης διόγκωσης του μαστού, αλλά και λόγω της αποκλειστικής προσοχής στην ίδια την κύηση. Η αντιμετώπιση της ασθενούς πρέπει να σχεδιαστεί από ομάδα μαιευτήρων-γυναικολόγων και κλινικών ογκολόγων. Ακολουθεί δε τις ίδιες αρχές όπως και σε μη έγκυες ασθενείς της ίδιας ηλικίας. Ο γενικός κανόνας της αντιμετώπισης του καρκίνου, «έγκαιρη διάγνωση μαζί με επιθετική θεραπεία», αποτελεί ακόμα το χρυσό κανόνα για τη βελτίωση της θεραπείας. Φαίνεται, τέλος, ότι για την καλύτερη επιβίωση και το μεγαλύτερο ελεύθερο νόσου διάστημα είναι απαραίτητη η προσεκτική ψηλάφηση του μαστού στην κύηση, η εφαρμογή των κατάλληλων τεχνικών screening (ή ελέγχου), η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση θεραπεία.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος μαστού, κύηση, breast

### Γενικά

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός καρκίνος στην κύηση και τη λοχεία, μαζί με τον καρκίνο του τραχήλου, ενώ ακολουθούν το μελάνωμα και ο καρκίνος των ωοθηκών. Συναντάται σε συχνότητα 1 στις 3000 κύσεις.

Για πολλούς συγγραφείς μάλιστα, η συχνότητα αυτή στις μέρες μας δείχνει να αυξάνεται κατά πολύ, αφού οι γυναίκες επιλέγουν να μείνουν έγκυες σε όλο και μεγαλύτερη ηλικία. Αυξάνεται επίσης και το ποσοστό διάγνωσης της νόσου σε προχωρημένα στάδια, με διασπορά της σε μασχαλιαίους λεμφαδένες, με αποτέλεσμα τη φτωχή πρόγνωση.

Η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι τα 32 με 38 έτη.

Ο καρκίνος του μαστού στην κύηση (“gestational breast cancer or pregnancy associated breast cancer”) ορίζεται γενικά σαν ο καρκίνος που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της κύησης και μέσα σε 1 χρόνο μετά τον τοκετό. Πρόσφατες αναφορές δείχνουν μία στενή σχέση μεταξύ των επιπέδων των ορμονών κατά την κύηση και της συχνότητας ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (Ward et al., 2002). Οι αλλαγές στο ορμονικό περιβάλλον της επιτόκου πιθανώς παίζουν κάποιο ρόλο. Η αύξηση των οιστρογόνων και κυρίως της προγεστερόνης πιθανώς να

συντελούν στην ενεργοποίηση παραγόντων της ανάπτυξης ή εξέλιξης του όγκου (Crivellari et al., 2002).

Μέχρι και πρόσφατα, πολλοί συνιστούσαν θεραπευτική έκτρωση λόγω της ανασφάλειας θεράποντος ιατρού και ασθενούς για την κακή κλινική πορεία και πρόγνωση της νόσου (Crivellari et al., 2002). Όμως δεν υπάρχουν ούτε επιδημιολογικά, ούτε κλινικά ή προγνωστικά ευρήματα που να δείχνουν ότι είτε η ίδια η κύηση είτε ο τερατισμός της, μπορούν να αλλάξουν τη φυσική ιστορία και εξέλιξη της νόσου. Από την άλλη, η ύπαρξη της κύησης δεν πρέπει να εμποδίζει την αποτελεσματική θεραπεία της νόσου, αν και στην επιλογή των απαραίτητων μεθόδων πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η ασφάλεια του εμβρύου.

Τέλος, θα πρέπει να δοθεί και ιδιαίτερη προσοχή στην ψυχοσύνθεση της επιτόκου, αφού τα συναισθήματά της επηρεάζονται σημαντικά από την ύπαρξη της νόσου, αλλά και την επακόλουθη θεραπεία.

### Συχνότητα

Παρόλο που η εμφάνιση του καρκίνου του μαστού στην κύηση είναι σχετικά σπάνια, το γεγονός ότι τις τελευταίες δεκαετίες όλο και περισσότερες γυναίκες αποφεύγουν να καθυστερήσουν την εγκυμοσύνη τους, το ποσοστό αυτό συνεχώς αυξάνει.

Η συχνότητα κυμαίνεται μεταξύ 0.2 και 3.8%. Μία περίπτωση στις 3000 έως 1 στις 10000 κηύσεις αναφέρονται διεθνώς (Fiorica, 1994; Lambe et al., 1995). Στη Γαλλία αφορά 250 με 300 περιπτώσεις ετησίως. Στις ΗΠΑ, το 10-20% των καρκίνων του μαστού συναντάται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Petrek et al., 2003).

Η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα 32 έτη (Lambe et al., 1995). Σε μελέτη των Souadka et al. (1995), το 80% παρουσίαζαν τη στιγμή της ανεύρεσης του όγκου ψηλαφητούς λεμφαδένες στη μασχάλη. Οι περισσότερες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται στο 2ο σε σχέση με το 1ο μισό της κύησης (Lambe et al., 1995).

Από τα πιο σημαντικά σημεία της διάγνωσης είναι ότι αυτή καθυστερεί μετά τη λοχεία. Κι αυτό είναι περίεργο, γιατί στην περίοδο της εγκυμοσύνης η γυναίκα βρίσκεται σε συνεχή ιατρική παρακολούθηση. Βέβαια δυνητικά επικίνδυνες για το έμβρυο διαγνωστικές εξετάσεις αποφεύγονται γενικά.

Επιπλέον, οι φυσιολογικές αλλαγές στο μαστό κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνουν την καθυστέρηση στη διάγνωση, κάτι που είναι εξαιρετικά επικίνδυνο για τη ζωή της επιτόκου (Lambe et al., 1995).

### Ιστολογικοί τύποι

Ο πιο κοινός ιστολογικός τύπος είναι οι διηθητικοί

όγκοι από τους πόρους του αδένου. Υπάρχει επίσης μία αυξημένη συχνότητα φλεγμονωδών τύπων (14 έως 28%), πολυεστιακής κατανομής, καθώς και λεμφαδενικής συμμετοχής. Ο ιστολογικός βαθμός κακοήθειας είναι συνήθως πιο υψηλός απ' ό,τι σε γυναίκες ίδιας ηλικίας εκτός κύησης (Mathieu et al., 2002).

### Συσχέτιση με την κύηση

Αναφορικά με τη διάγνωση, η αύξηση στο μέγεθος, βάρος, αγγείωση και πυκνότητα του μαζικού αδένου στην εγκυμοσύνη, καθιστούν την ανίχνευση των μαζών δύσκολη, τόσο κλινικά, όσο και μετά από μαστογραφία. Οι περισσότεροι των καλοήθων όγκων είναι οι ίδιοι όπως και εκτός κύησης. Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάζονται σαν ανώδυνες μάζες και το 90% αυτών ανιχνεύονται με την αυτόεξέταση.

Γενικά στην κύηση οι όγκοι είναι μεγαλύτεροι σε μέγεθος και επομένως σε κακοήθεια, αλλά και έχουν μικρότερη πιθανότητα ικανοποιητικής χειρουργικής αφαίρεσης και μεγαλύτερη συμμετοχής των μασχαλιαίων κυρίως λεμφαδένων.

Ο φόβος τερατογόνου επίδρασης των διαγνωστικών τεχνικών στην κύηση, τις καθιστούν δύσκολα εφαρμόσιμες σε περιπτώσεις ψηλαφητής μάζας στο μαστό της επιτόκου. Ετσι, η βιοψία με λεπτή βελόνα και η κυτταρολογική του υλικού είναι η κύρια μέθοδος της αξιολόγησης μιας μάζας στο μαστό κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας των μαζών (Sorosky et al., 1998).

Από την άλλη, υπάρχει ακόμη και σήμερα η θεωρία συσχέτισης της ανάπτυξης ή εξέλιξης του καρκίνου του μαστού λόγω του ορμονικά φορτισμένου περιβάλλοντος της εγκύου. Η δυνητική ενεργοποίηση παραγόντων που οδηγούν στην εμφάνιση όγκων στην κύηση, αποτέλεσε την αιτία που συστήνονταν η θεραπευτική διακοπή της κύησης (Crivellari et al., 2002). Σύγχρονες απόψεις όμως αντικρούουν τέτοιες θεωρίες, αφού αποκλείουν την ενεργοποίηση καρκινικών παραγόντων (Isaacs, 1995). Άλλες θέτουν την ένδειξη ανάλογα της εντόπισης του όγκου, του ιστολογικού σταδίου, των διαθέσιμων μορφών θεραπείας, καθώς και του χρόνου διάγνωσης του (Lambe et al., 1995).

Η παθολογία του καρκίνου στην κύηση είναι η ίδια με αυτή εκτός κύησης. Οι ορμονικοί υποδοχείς συνήθως είναι αρνητικοί στην κύηση, κάτι που οφείλεται πιθανώς στην κατάληψη των υποδοχέων από τα υψηλά επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων. Σε μελέτη των Elledge et al., (1993), τα αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων στην κύηση θα μπορούσαν να προκαλέσουν μία μεγαλύτερη συχνότητα θετικοποίησης των υποδοχέων αυτών, όταν η εντόπιση γίνεται με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους.

### Διάγνωση

Το μεγάλο πρόβλημα είναι η καθυστέρηση στη διάγνωση. Έτσι, αυτή είναι λιγότερο συχνή από προηγούμενες δεκαετίες, αλλά αρκετά σημαντική ακόμη και σήμερα (Woo et al., 2003). Η ανίχνευση του καρκίνου του μαστού με την ψηλάφηση αργεί σταθερά από 5 ως και 7 μήνες για διάφορους λόγους.

Η διάγνωση και η σταδιοποίηση στηρίζεται στην κλινική εξέταση (ψηλάφηση μαστού κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> τριμήνου), σε απεικονιστικές μεθόδους (μαστογραφία και ειδικά στο υπερηχογράφημα) και την ιστολογική εξέταση.

Οι υπόλοιπες ακτινοδιαγνωστικές μέθοδοι, όπως για παράδειγμα το σπινθηρογράφημα με πυρηνικά ισότοπα, μπορεί να εκθέσουν άμεσα το έμβρυο. Γι' αυτό η ενυδάτωση και ο καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης με καθετήρα Foley στα 2 τελευταία τρίμηνα της κύησης, προτείνονται σαν μέτρα ελαχιστοποίησης της εμβρυϊκής βλάβης (Gwyn et al., 2000).

Στην πράξη, η κλινική εξέταση του μαστού πρέπει να αρχίζει με την πρώτη επίσκεψη της εγκύου στο Μαιευτήρα-Γυναικολόγο της και να επαναλαμβάνεται κάθε μήνα. Η ανακάλυψη ανώδυνων μαζών, όσο και η παρακολούθηση επίμονων και διογκούμενων μορφωμάτων στο μαστικό αδένιο, αλλά και η παρατήρηση αλλαγών στην υφή και το χρώμα του δέρματος και στο μέγεθος και τη σύσταση των μασχαλαίων λεμφαδένων μπορούν να αξιολογηθούν και να οδηγήσουν σε περαιτέρω έλεγχο και διερεύνηση. Η μαστογραφία σαν «screening test» δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας.

Όταν όμως ανακαλυφθούν παθολογικά ευρήματα από την κλινική εξέταση, η μαστογραφία και/ή το υπερηχογράφημα είναι επιβεβλημένα. Τόσο η χαμηλή δόση της ακτινοβολίας, όσο και τα προστατευτικά μέτρα για την επίτοκο, κάνουν τη μαστογραφία ελάχιστα επιβλαβή για το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης (Grady et al., 1995).

Από την άλλη, λόγω της εγκυμοσύνης αυξάνεται η «ακτινολογική πυκνότητα» του μαστού. Έτσι, η ευαισθησία της μαστογραφίας στην ανίχνευση καρκινικών αλλαγών στο μαστό φθάνει το 68%, ενώ η αντίστοιχη του υπερηχογραφήματος το 93% (Pavlidis, 2002).

Η τελική πάντως διάγνωση γίνεται με μεγάλη ασφάλεια και ακρίβεια με FNA (Fine Needle Aspiration) ή βιοψία υπό τοπική αναισθησία (Leveque et al., 1992). Η αναβολή τους για μετά τον τοκετό είναι εγκληματική (Woo et al., 2003). Σύμφωνα με τους Dequanter et al. (2001), δεν έχει αποδειχθεί κάποια ιστολογική διαφορά μεταξύ δειγμάτων βιοψιών ασθενών εντός και εκτός κύησης.

Η έρευνα επίσης θα πρέπει να είναι πιο λεπτομε-

ρής σε νέες γυναίκες με δυνητικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, όπως αυτές με γονιδιακές μεταλλάξεις στα BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, ή αυτές με ιστορικό προηγηθείσης ακτινοβολήσης για νόσο του Hodgkin's (Shannon et al., 2003).

Η έκθεση του εμβρύου στην ακτινοβολία στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης είναι επιβλαβής, προκαλώντας του βαριές βλάβες, ακόμη και θάνατο. Αυτό αφορά σε δόσεις >100 rads. Αντίθετα, δόσεις <10 rads (6-9 r) προκαλούν μικρότερες ανωμαλίες, κυρίως μικροκεφαλία και λευχαιμία. Σε μία ακτινογραφία θώρακα το έμβρυο ακτινοβολείται με 0.0008 rads, ενώ στο σπινθηρογράφημα οστών με 0.1 rads (Hoover, 1990).

Το τελευταίο είναι η μέθοδος εκλογής -με μεγάλη ευαισθησία- για τη διάγνωση των οστικών μεταστάσεων. Ο έλεγχος της προσβολής του ήπατος γίνεται με υπερηχογράφημα, ενώ του εγκεφάλου με μαγνητική τομογραφία (MRI), εξετάσεις χωρίς αποδεδειγμένη βλαπτικότητα για το έμβρυο.

### Βασικές αρχές αντιμετώπισης

Η έγκυος γυναίκα με καρκίνο του μαστού πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως και η μη έγκυος γυναίκα. Απαιτούνται όμως ειδικές συστάσεις και διαφοροποιήσεις προσαρμοσμένες ανάλογα με την ηλικία κύησης, το χρόνο της διάγνωσης, το στάδιο της νόσου και τις προσωπικές επιλογές της ασθενούς. (Rugo, 2003).

Η θεραπεία της εγκύου γυναίκας με καρκίνο μαστού αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στην ογκολογία, καθώς απαιτεί τη συνεργασία χειρουργού, ογκολόγου, γυναικολόγου και γενετιστή. Ο σκοπός αυτής είναι διπλός. Από τη μια η θεραπεία της επιτόκου, όπου η καθυστέρηση αυτής μπορεί να αποβεί μοιραία και από την άλλη η προστασία, η βιωσιμότητα και η ασφαλής γέννηση -χωρίς απώτερες επιπλοκές- του εμβρύου. (Burstin et al., 2002).

Η βασική αρχή αντιμετώπισης περιλαμβάνει τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου. Συνήθως εκτελείται τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή.

Η αναισθησία δεν αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα για την επίτοκο και την εμβρυοπλακουντιακή μονάδα, καθώς τα σύγχρονα αναισθησιολογικά φάρμακα και η εμπειρία των αναισθησιολόγων παρέχουν σχετική ασφάλεια.

Η αντιμετώπιση μπορεί να είναι και συντηρητική, κυρίως όταν η διάγνωση γίνει κατά τη διάρκεια του 3<sup>ου</sup> τριμήνου της κύησης. Η απλή ογκεκτομή ή η τεταρτεκτομή αποτελούν εναλλακτικές λύσεις, ενώ μετά τον τοκετό μπορεί να ακολουθήσει συμπληρωματική θεραπεία. Οι δύο αυτές τεχνικές δεν διαφέρουν αναφορικά με την επιβίωση (Kuerer et al., 1998). Ο λεμφαδενικός δε καθαρισμός της μασχά-

λης κρίνεται απαραίτητος για τη σταδιοποίηση της νόσου.

Η ανακατασκευή του μαστού μπορεί να γίνει μετά τον τοκετό και τη γαλουχία, όταν αυτός επανέλθει στο φυσιολογικό του μέγεθος.

Η ακτινοθεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, και αν είναι δυνατό θα πρέπει να αναβάλλεται μέχρι τη γαλουχία. Γενικά αποτελεί αντένδειξη σαν θεραπευτική μέθοδος κατά τη διάρκεια της κύησης.

Έχουν περιγραφεί -εφόσον αυτή χορηγηθεί ως την 42<sup>η</sup> ημέρα της κύησης- νευρολογικές ανωμαλίες, καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου, χρωμοσωμικές μεταλλάξεις, διαταραχές στην αιμοποίηση και λευχαιμία, αλλά και εμβρυϊκοί θάνατοι (Merviel et al., 1996).

Αναλυτικότερα, σε χορήγησή της έως την 9η ημέρα μετά την εμφύτευση, η ακτινοβολία είναι θανατηφόρος, μεταξύ της 2<sup>ης</sup> και 6<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης προκαλεί τερατογένεση και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, μεταξύ 12<sup>ης</sup> και 16<sup>ης</sup> διανοητική καθυστέρηση και μικροκεφαλία, ενώ από την 20<sup>η</sup> εβδομάδα έως και τη γέννηση στείριότητα, κακοήθειες και γενετικές βλάβες (Pavlidis, 2002).

Η χημειοθεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί από τον 4<sup>ο</sup> μήνα της εγκυμοσύνης, για την αποφυγή τερατογένεσης και μεταλλάξεων στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο (Berry et al., 1999). Οι ανωμαλίες ανέρχονται μέχρι και 11.5% όταν η θεραπεία χορηγηθεί στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο, ενώ είναι μηδαμινές όταν χορηγηθεί κατά την διάρκεια του 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> τριμήνου (Murray et al., 1984).

Σαν σοβαρές παρενέργειες αναφέρονται η προωρότητα, η γέννηση λιποβαρών νεογνών, το RDS, η αναιμία και η λευκοπενία. Αντίθετα, οι Berry et al., (1999), δεν ανέφεραν καμία επιπλοκή, χρησιμοποιώντας φθοριοουρακίλη, δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη. Το περιγεννητικό αποτέλεσμα κρίθηκε ως εξαιρετικά ικανοποιητικό και οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ακόμα και σε καρκίνο του μαστού, η χημειοθεραπεία μπορεί να έχει τον αποκλειστικό λόγο μετά το 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης, χωρίς σοβαρές επιπλοκές για μητέρα και έμβryo. Ομως η έλλειψη προοπτικών μελετών καθιστά τη χρήση της μεθόδου ανασφαλή ακόμη και σήμερα.

Παρόλο που όλα τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα είναι δυνατό να διαπεράσουν τον πλακούντα, η εμβρυϊκή προσβολή εξαρτάται καθαρά από το χρόνο της θεραπείας. Στις περισσότερες περιπτώσεις πάντως οι βλαπτικές συνέπειες στο έμβryo είναι κατά πολύ σοβαρότερες όταν χορηγούνται στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο (και κυρίως κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης), φθάνοντας σε ποσοστό έως και 17%. Μεταξύ των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, οι αντιμεταβολίτες (όπως η αμινοπτερίνη, η μεθοτρεξάτη, η 5-

φθοριοουρακίλη και η κυτοσίνη-αραβινοσίδη) και οι αλκυλιωτικοί παράγοντες (όπως η βουσουλφάνη, η κυκλοφωσφαμίδη και η γλωραμβουκίλη) είναι τα πιο συνηθισμένα που ενοχοποιούνται για την πρόκληση σκελετικών ανωμαλιών και τερατογένεσης. Τα αλκαλοειδή της νίνσα και τα αντιβιοτικά δεν φαίνεται να επιδρούν αρνητικά στην ανάπτυξη του εμβρύου.

Η σισπλατίνη όμως ενοχοποιείται για πρόκληση εμβρυϊκής ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης και κώφωσης, ενώ η ετοποσίδη για πανκυτταροπενία. Δεν υπάρχουν επίσης επαρκή στοιχεία για τη συμμετοχή των ταξανών στην ανάπτυξη του εμβρύου. Σύμφωνα με το Toronto Leukemia Study Group, περίπου το 1/3 όλων των εμβρύων που εκτέθηκαν σε χημειοθεραπευτικά φάρμακα ενδομήτρια, εμφάνισαν νεογνική πανκυτταροπενία (Pavlidis, 2002).

Έτσι, οι απώτερες επιπλοκές της χορήγησης χημειοθεραπείας κατά την διάρκεια της κύησης δεν έχουν επαρκώς μελετηθεί (Kuerer et al., 1998). Προτείνονται κυρίως τα σχήματα FAC (5-φθοριοουρακίλη, αδριαμυκίνη, κυκλοφωσφαμίδη) και FEC (-επιρουβικίνη) από το 2<sup>ο</sup> τρίμηνο (Williams et al., 2000). Αναφορικά με την προεγχειρητική χημειοθεραπεία, ακόμα και σήμερα, δεν γνωρίζουμε αν μπορεί να προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα και να βελτιώσει την επιβίωση.

Η ορμονοθεραπεία δεν έχει θέση στην εγκυμοσύνη, αντίθετα με τη λοχεία. Στο 60% των περιπτώσεων οι υποδοχείς είναι αρνητικοί, ενώ η ταμοξιφαίνη θεωρείται τερατογόνος και πρέπει να αποφεύγεται (Woo et al., 2003).

Η θεραπευτική έκτρωση συνήθως δεν συστήνεται αφού όλες οι μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι δεν σχετίζεται με την επιβίωση (Crivellari et al., 2002). Θα πρέπει όμως κάθε περίπτωση να εξατομικεύεται. Αυτό εξαρτάται από την αξιολόγηση των προγνωστικών παραγόντων, κάτι που θα πρέπει να εξηγηθεί στην επίτοκο και να συζητηθεί μαζί της (Keleher et al., 2002).

Έχει ένδειξη σε καρκίνο μαστού 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> σταδίου, όπου η πρόγνωση της ασθενούς είναι κακή (5ετής επιβίωση 5%) και πρέπει να χορηγηθεί πλήρης θεραπευτική αγωγή (χειρουργική εξαίρεση του όγκου, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία). Αποτελεί τέλος μία πιθανή λύση σε περιπτώσεις κινδύνου της υγείας της μητέρας και εμβρυϊκών ανωμαλιών (Gwyn and Therianlt 2000), αλλά και στις περιπτώσεις όπου οι θεραπευτικές επιλογές της νόσου περιορίζονται λόγω της κύησης (Mignot, 2002).

Η παρακολούθηση του εμβρύου θα πρέπει να είναι επισταμένη και αυστηρή. Η κύηση θεωρείται “υψηλού κινδύνου”. Για ανεύρεση ανατομικών, χρωμοσωμικών και καρδιακών ανωμαλιών του εμβρύου

πρέπει να γίνεται συχνός υπερηχογραφικός έλεγχος. Κάποιοι συγγραφείς προτείνουν να γίνεται και αμνιοπαρακέντηση.

Η παρακολούθηση της μητέρας θα πρέπει να αφορά στη δίαιτά της, τις μετεγχειρητικές φλεγμονές και τον έλεγχο του αιμοποιητικού συστήματος (φόβος απλασίας του μυελού και διαταραχές ηηκτικότητας κυρίως στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο).

Το νεογνό θα πρέπει να ελέγχεται κυρίως για ουδετεροπενία, RDS, γαστρεντερικές διαταραχές και σπληναιμία.

Συνοπτικά, η αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού κατά την εγκυμοσύνη θα πρέπει να διέπεται από τις εξής αρχές:

1. Η θεραπεία του καρκίνου του μαστού κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν πρέπει να καθυστερεί (εκτός εάν η διάγνωση γίνει 2 έως 3 εβδομάδες πριν τον τοκετό και η νόσος βρίσκεται σε αρχικό στάδιο).
2. Στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο -μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις- προτείνεται η θεραπευτική έκτρωση (κυρίως σε νόσο 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> σταδίου). Η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, ενώ η πιθανή συμπληρωματική χημειοθεραπεία συστήνεται μετά το 2<sup>ο</sup> τρίμηνο.
3. Στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο, ενδείκνυται η χειρουργική θεραπεία, ενώ η πιθανή συμπληρωματική θεραπεία μπορεί να παραταθεί (αναλόγως το στάδιο) αν είναι δυνατό κατά τη λοχεία. Ο τοκετός θα πρέπει να γίνει μόλις το έμβρυο θεωρηθεί βιώσιμο. Αν θεωρηθεί απαραίτητη μία προεγχειρητική χημειοθεραπεία, αυτή θα πρέπει να γίνει μετά τον 4<sup>ο</sup> μήνα της κύησης.
4. Στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο, συνήθως συστήνεται προγραμματισμός τοκετού.
5. Η ακτινοθεραπεία γενικά αντενδείκνυται κατά την διάρκεια της κύησης.

### Πρόγνωση

Η καθυστέρηση στη διάγνωση, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αλλά και η νεαρή ηλικία της γυναίκας μπορούν να εξηγήσουν το γεγονός ότι η συνολική επιβίωση των εγκύων με τη νόσο είναι χειρότερη από τις μη έγκυες ασθενείς (Guinee et al., 1994, Mignot, 2001). Έτσι, ο συνολικός βαθμός επιβίωσης είναι μειωμένος κατά 10 με 15% σε σχέση με τις μη έγκυες με αντίστοιχους όγκους (Mathieu et al., 2002).

Αν και η πορεία του καρκίνου δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την ίδια την κύηση (Malamos et al., 1996; Bokhman et al., 1997; Crivellari et al., 2002), τείνει να εμφανίζεται σε ένα πιο προχωρημένο στάδιο με λεμφαδενική συμμετοχή της μασχάλης, ενώ συνήθως είναι αρνητικός στους υποδοχείς των οιστρογόνων (Dequanter et al., 2001; Woo et al., 2003). Ακόμα και σε ασθενείς με ατομικό ιστορικό

καρκίνου του μαστού, η επόμενη τους κύηση ούτε σχετίζεται με υποτροπές της νόσου ούτε και επηρεάζει την πορεία της κύησης (Hoover, 1990; Malamos et al., 1995). Παρόλα αυτά έχει την ίδια πρόγνωση με άλλους καρκίνους του μαστού αντίστοιχου σταδίου και ηλικίας της γυναίκας. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι έχουν την ίδια πρόγνωση με τις μη έγκυες. Σε μελέτη των Chang et al. (1994), η συνολική 5-ετής επιβίωση δεν διέφερε σημαντικά (57.1% στις έγκυες έναντι 69.6% στις μη έγκυες), ακόμα και όταν η σύγκριση γινόταν ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Όταν όμως το στάδιο είναι προχωρημένο, η πρόγνωση είναι χειρότερη στις έγκυες (Keleher et al., 2002).

Αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει ότι και το περιγεννητικό αποτέλεσμα και η μητρική θνησιμότητα δεν αλλάζουν στις επόμενες κύσεις (Barrat et al., 1993; Ward et al., 2002). Τέλος, το ποσοστό υποτροπής και επιβίωσης στις περισσότερες ασθενείς που έχουν αντιμετωπιστεί για καρκίνο μαστού δεν αλλάζει και δεν επηρεάζεται στις επόμενες κύσεις (Keleher et al., 2002).

Η πρόγνωση εξαρτάται κυρίως από την ηλικία της ασθενούς, ενώ η ηλικία της κύησης που έγινε η διάγνωση παίζει μικρότερο ρόλο. Το μέγεθος του όγκου τη στιγμή της διάγνωσης και η συμμετοχή των λεμφαδένων αποτελούν άλλους προγνωστικούς παράγοντες (Barrat et al., 1993). Η μικρή ηλικία εγκυμοσύνης και η πολυτοκία ελαττώνουν τον κίνδυνο, ενώ οι κατανομές στην ηλικία διαφέρουν στις λευκές από τις μαύρες γυναίκες. Αντίθετα, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων σε νεαρή ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο (Pathak et al., 2000).

Οι τοπικές όμως μεταστάσεις είναι 1.5 με 2 φορές πιο συχνές στις περιπτώσεις καρκίνου στην εγκυμοσύνη σε σχέση με αυτές εκτός κύησης. Έτσι, οι περιπτώσεις καρκίνου που ανιχνεύονται τα 2 τελευταία τρίμηνα ή στη γαλουχία τείνουν να είναι πιο επιθετικοί (Souadka et al., 1994; Bokhman et al., 1997). Ενώ η πρόγνωση για το έμβρυο είναι καλύτερη εφόσον η διάγνωση γίνει στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο, για την επίτοκο είναι καλύτερη εφόσον γίνει στο 1<sup>ο</sup>.

Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν οι Petrek et al. (1991), οι οποίοι υποστήριξαν επιπρόσθετα ότι η επιβίωση των ασθενών στην κύηση είναι δύσκολο να καθοριστεί, λόγω και της σπανιότητας του συνδυασμού και της διαφοροποίησης της συμπεριφοράς της νόσου ανάμεσα στις ασθενείς.

Μια ενδιαφέρουσα θεωρία είναι αυτή του Rao (2000) όπου ο κίνδυνος για καρκίνο μαστού μπορεί να ελαττωθεί με την έγκαιρη αγωγή με HCG των γυναικών που σχεδιάζουν να καθυστερήσουν την 1η εγκυμοσύνη τους και που έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου ή μεταλλάξεις σε ογκογονίδια που ενοχοποιούνται για καρκίνο μαστού. Η γονα-

δοτροπίνη έχει πολυάριθμες αντικαρκινικές ιδιότητες σε πειραματόζωα και σε κυτταρικό επίπεδο, κάτι που θα μπορούσε να εξηγήσει την ελαττωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε τελειόμηνες κυήσεις νεαρών γυναικών.

### Κύηση μετά την εμφάνιση καρκίνου του μαστού

Καθώς όλο και περισσότερες γυναίκες πάνω από την ηλικία των 35 μένουν έγκυες, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον αναφορικά με τα προβλήματα γονιμότητας μετά τις συμπληρωματικές θεραπείες (χημειοθεραπεία) για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού (Mathieu et al., 2002; Strowitzki, 2004). Η αμηνόρροια που προκαλείται εξαρτάται από τη δοσολογία των φαρμάκων (ειδικά των αλκαλοειδών) και την ηλικία της ασθενούς και μπορεί να είναι είτε παροδική είτε μόνιμη. Το κατά πόσο επηρεάζει τη μελλοντική γονιμότητα δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί. Κι αυτό γιατί οι συμπληρωματικές θεραπείες μπορεί να προκαλέσουν ωθητική ανεπάρκεια.

Πάντως η μελλοντική τεκνοποίηση της γυναίκας είναι πολύ πιθανή σε περίπτωση που ο καρκίνος του μαστού αντιμετωπιστεί σε πρώιμο στάδιο (Minton et al., 2002), αλλά και με σωστό τρόπο. Ο βαθμός υπογονιμότητας μετά από χημειοθεραπεία υπολογίζεται να είναι 8% σε ασθενείς < 40 ετών και 11% < 35 (Mathieu et al., 2002). Σύμφωνα με άλλους ερευνητές, δεν έχουν ανακοινωθεί μελέτες που να δείχνουν αρνητική επίδραση σε μια επόμενη κύηση, ακόμα και σε ασθενείς με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες και σε ασθενείς στις οποίες η κύηση συμβαίνει ακόμα και νωρίτερα από 2 έτη μετά τη θεραπεία του καρκίνου (Sorosky et al., 1998; Strowitzki, 2004).

Ο κατάλληλος χρόνος μεταξύ της θεραπείας και της σύλληψης είναι αμφιλεγόμενος. Κυμαίνεται δε από 1 έτος σε καρκίνωμα in situ, σε 3-5 στις διηθητικές μορφές (Mathieu et al., 2002; Mignot, 2002). Μέσα στο χρόνο αυτό, μία πρώιμη υποτροπή μπορεί να εκδηλωθεί, κάτι που επηρεάζει την απόφαση της ασθενούς για σύλληψη (Sanders, 1996).

Η απόφαση βέβαια πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε γυναίκα ξεχωριστά, λαμβάνοντας υπ' όψιν την πρόγνωση της κάθε περίπτωσης και την επιθυμία της για κύηση (Crivellari et al., 2002).

Σύμφωνα μάλιστα με αρκετούς συγγραφείς ο τερματισμός αυτών των κυήσεων πρέπει να προγραμματίζεται. Μετά τη σωστή γενετική καθοδήγηση, είναι απαραίτητη μία αξιόπιστη αντισυλληπτική μέθοδος έως ότου η κύηση να είναι δυνατή αλλά και ασφαλής για τη μελλοντική μητέρα (Donagan, 1979). Μία καλή λύση θεωρείται αυτή του ενδομήτριου σπειράματος (Bokhman et al., 1997).

Λίγα επίσης είναι γνωστά για τις επιπτώσεις της

μεταμόσχευσης του μυελού των οστών, της υψηλής δόσης της χημειοθεραπείας και της ακτινοβολίας, όπως για παράδειγμα στην προωρότητα ή τη γέννηση παιδιών με χαμηλό σωματικό βάρος (Sanders et al., 1996). Ακόμη δεν υπάρχουν ικανοποιητικά στοιχεία για να επιτρέψουν συμπεράσματα αναφορικά με την επίδραση της ορμονικής διέγερσης με γοναδοτροπίνες ή κλομφαίνη σε περιπτώσεις υπογονιμότητας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (Strowitzki, 2004).

Αλλά και η πρόγνωση του καρκίνου του μαστού δεν επηρεάζεται αρνητικά από μία επόμενη κύηση, όπως φαίνεται σε αναδρομικές μελέτες. Ο σχετικός κίνδυνος όσον αφορά στην 5-ετή επιβίωση ελαττώνεται κατά 0.2- 0.8 ανά κύηση (Strowitzki, 2004). Η καταστολή της γαλουχίας δεν αλλάζει την πρόγνωση. Παρόλα αυτά, σε περίπτωση προγραμματισμού χειρουργείου, η καταστολή μειώνει την αγγείωση και το μέγεθος του μαστού. Ακόμη θα πρέπει να κατασταλεί σε χορήγηση χημειοθεραπείας, γιατί πολλά από τα φάρμακα (ειδικά η κυκλοφωσφamide και η μεθοτρεξάτη) όταν δοθούν συστηματικά, περνούν στο μητρικό γάλα.

Η ταμοξιφαίνη είναι η ορμονική θεραπεία εκλογής στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Δεν συστήνεται η χορήγησή της κατά τη διάρκεια της κύησης, λόγω των αντι-οιστρογονικών και πιθανών τερατογενετικών (αν και ανήκει στα φάρμακα ομάδας D) ιδιοτήτων της. Τέλος, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία που να βεβαιώσουν τη χρησιμότητα των προτεινόμενων GnRH αγωνιστών μετά τη θεραπεία με ταμοξιφαίνη (Minton et al., 2002).

## Breast cancer in pregnancy

**Ch. Siristatidis, Ch. Nisiotakis, Ch. Chrelias, Em. Salamalekis**

3rd Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, "Attikon Hospital", Athens, Greece

Correspondence : Charalambos Siristatidis  
17, Didimoteichou str, Thracomakedones  
13676 Athens, Greece  
Tel./Fax.: 210-2432664  
E-mail: harrysizi@hotmail.com

### Summary

The concurrent diagnosis of breast cancer and pregnancy is a challenging clinical situation that historically has placed the welfare of the mother in conflict with that of the fetus. This association is rare. As pregnancy-

associated breast cancer is defined as the occurrence of breast cancer during pregnancy or during the year following delivery. Detection of breast tumors during pregnancy is difficult because of hormone-influenced tissue engorgement and the tendency to limit attention to the pregnancy itself. Patient management must be ensured by a multidisciplinary team including gynecologists, obstetricians and clinical oncologists. Cancer management during pregnancy follows the same principals as in non-pregnant patients of similar age. The general rule of cancer treatment, "early diagnosis followed by aggressive management," is still a key principle to improve the treatment in pregnant women with breast cancer. It appears that a more favorable prognosis for cure and longer periods of remission can be achieved with better breast examinations, responsible screening techniques, early diagnosis, and prompt therapy.

*Key words:* breast cancer, pregnancy, breast.

## Βιβλιογραφία

- Barrat, J, Marpeau, L and Demuyneck, B. (1993) Breast cancer and pregnancy. *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* 88, 544-549.
- Berry, D.L., Theriault, R.L., Holmes, FA, Parisi, VM, et al., (1999) Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J. Clin. Oncol.* 17, 855-861.
- Bokhman, J.V., Bakidoze, E.V. and Ourmancheeva, A.F. (1997) Fertility, pregnancy and cancer. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 164, 14-18.
- Burstein, H.J., Partridge, A.H. and Lesnikoski, B.A. (2002) Treatment of breast cancer during pregnancy. *Expert Opin. Pharmacother.* 3,423-428.
- Chang, Y.T., Loong, C.C., Wang, et al. (1994) Breast cancer and pregnancy. *Zhonghua . Yi. Xue. Za. Zhi.* 54, 223-229.
- Crivellari, D., Lombardi, D., Scuderi, C., Spazzapan, S., et al., (2002) Breast cancer and pregnancy. *Tumori.* 88, 187-192.
- Dequanter, D., Hertens, D., Veys, I. and Nogaret, J.M. (2001) Breast cancer and pregnancy. Review of the literature. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 29, 9-14.
- Donegan, W.L. (1979) Mammary carcinoma and pregnancy. *Major Probl. Clin. Surg.* 5, 448-463.
- Elledge, R.M., Ciocca, D.R., Langone, G., et al., (1993) Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer,* 71, 2499-2506.
- Fiorica, J.V. (1994) Special problems. Breast cancer and pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 21, 721-732.
- Grady, L.F. (1995) A practical approach to breast cancer. Boston: Little, Brown & Co. 231-238.
- Guinee, V.F., Olsson, H. and Möller, T. (1994) Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet,* 343, 1587-1589.
- Gwyn, K.M. and Theriault, R.L. (2000) Breast cancer during pregnancy. *Curr. Treat. Options Oncol.* 1, 239-243.
- Hoover, H.C. (1990) Breast cancer during pregnancy and lactation. *Surg. Clin. North. Am.* 70, 1151-1163.
- Isaacs, J.H. (1995). Cancer of the breast in pregnancy. *Surg. Clin. North. Am.* 75, 47-51.
- Keleher, A.J., Theriault, R.L., Gwyn, K.M. et al. (2002) Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J. Am. Coll. Surg.* 194, 54-64.
- Kuerer, H.M., Cunningham, J.D., Bleiweiss, I.J., et al., (1998) Conservative surgery for breast carcinoma associated with pregnancy. *Breast,* 4, 171-176.
- Lambe, M. and Ekbo, A., (1995) Cancers coinciding with childbearing: delayed diagnosis during pregnancy? *Br Med. J.* 311, 1607-1608.
- Leveque, J., Giono, A., Poulain, P. et al. (1992) Breast cancer associated with pregnancy. Nine case reports. Review of the literature and current update. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 21, 616-624.
- Malamos, N.A., Stathopoulos, G.P., Keramopoulos, A. et al. (1996) Pregnancy and offspring after the appearance of breast cancer. *Oncology.* 53, 471-475.
- Mathieu, E., Merviel, P., Barranger, E. et al. (2002). Cancer du sein et grossesse: revue de la littérature. *J. Gynecol. Obstet. Reprod. Biol.* 31, 368-373.
- Merviel, P., Salat-Baroux, J. and Uzan, S., (1996). Cancer du sein et grossesse. *Bull. Cancer* 83, 266-275.
- Mignot, L. (2002) Cancer of the breast and pregnancy: the point of view of the breast cancer specialist. *Bull. Cancer,* 89, 772-778.
- Minton, S.E. and Munster, P.N. (2002) Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control,* 9, 466-472.
- Murray, C.L., Reicher, J.A., Anderson, J. and Twigg, L.B., (1984) Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. *JAMA,* 252, 2607-2608.
- Pathak, D.R., Osuch, J.R. and He, J., (2000) Breast carcinoma etiology: current knowledge and new insights into the effects of reproductive and hormonal risk factors in black and white populations. *Cancer,* 88, 1230-1238.
- Pavlidis, N.A. (2002) Coexistence of pregnancy and malignancy. *The Oncologist,* 7, 279-287.
- Petrek, J.A., Dukoff, R. and Rogatko, A., (1991). Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 67, 869-872.
- Petrek, J. and Seltzer, V. (2003) Breast cancer in pregnant and postpartum women. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 25, 944-950.
- Rao, C.V. (2000) Does full-term pregnancy at a young age protect women against breast cancer through hCG? *Obstet. Gynecol.* 96, 783-786.
- Rugo, H.S. (2003) Management of breast cancer diagnosed during pregnancy. *Curr. Treat. Options Oncol.* 4, 165-173.

- Sanders, J.E., Hawley, J. and Levy, W. (1996) Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood*, 87, 3045-3052.
- Shannon, C. and Smith, I.E. (2003) Breast cancer in adolescents and young women. *Eur. J. Cancer*, 39, 2632-2642.
- Sorosky, J.I. and Scott-Conner, C.E. (1998) Breast disease complicating pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 25, 353-363.
- Souadka, A., Zouhal, A., Souadka, F. et al., (1994) Breast cancers and pregnancy. 43 cases reported in the National Oncology Institute between 1985 and 1988. *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* 89, 67-72.
- Strowitzki, T. (2004) Pregnancy after treatment of breast cancer. *Zentralbl. Gynäkol.* 126, 14-18.
- Ward, R.M. and Bristow, R.E. (2002) Cancer and pregnancy: recent developments. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 14, 613-617.
- Woo, J.C., Yu, T. and Hurd, T.C. (2003) Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch. Surg.* 138, 91-98.
- Williams, S. and Schilsky, R. (2000) Antineoplastic drugs administration during pregnancy. *Semin. Oncol.* 27, 618-622.

---

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 10/6/2004 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 20/7/2004