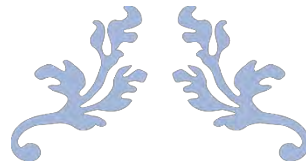




ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ-ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με
καρκίνο του μαστού»**

ΚΕΡΑΜΙΣΑΝΟΥ ΒΑΡΒΑΡΑ
ΙΑΤΡΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ, 2020



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ-ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με
καρκίνο του μαστού»**

ΚΕΡΑΜΙΣΑΝΟΥ ΒΑΡΒΑΡΑ

ΙΑΤΡΟΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΔΗΜΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, Αν. Καθηγητής Φαρμακολογίας Παν/μιου Θεσσαλίας, Επιβλέπων

ΤΣΕΖΟΥ ΑΣΠΑΣΙΑ, Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής Παν/μιου Θεσσαλίας, Μέλος τριμελούς επιτροπής

ΤΡΑΧΑΝΑ ΒΑΡΒΑΡΑ, Επίκουρη Καθηγήτρια Κυτταρικής Βιολογίας Παν/μιου Θεσσαλίας, Μέλος τριμελούς επιτροπής

ΛΑΡΙΣΑ, 2020



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE**



LABORATORY OF CYTOGENETIC AND MOLECULAR GENETICS

**POSTGRADUATE MASTER PROGRAM
“HUMAN GENETICS – GENETIC COUNSELING”**

POSTGRADUATE THESIS STUDY

«Chemotherapy during pregnancy in women with breast cancer»

KERAMISANOU VARVARA

PHYSICIAN

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

DIMAS KONSTANTINOS, Associate Professor Pharmacology Department, Supervisor

TSEZOU ASPASIA, Professor Medical Genetics Department, Three-member committee

TRACHANA VARVARA, Assistant Professor of Cell Biology, Faculty of Medicine, Three-member committee

ΛΑΡΙΣΑ, 2020

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για να καταστεί εφικτή η εκπόνηση και ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, πέρα από την προσωπική μου εργασία, απαραίτητη και καθοριστική υπήρξε η συμβολή του καθηγητή κυρίου Δήμα Κωνσταντίνου, που ήταν στο πλευρό μου καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας, με υπομονή, συμβουλεύοντας και καθοδηγώντας με σε αυτόν τον δύσκολο δρόμο. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την αδερφή μου, που με προκάλεσε να προσπαθήσω ακόμη περισσότερο και με ανέχτηκε όλο αυτό το διάστημα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1-ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	
1.1 Καρκίνος του μαστού-Γενικά.....	10
1.2 Τύποι και υπότυποι στον καρκίνο του μαστού.....	12
1.3 Αιτιολογία-Παράγοντες κινδύνου.....	16
1.4 Επιδημιολογία.....	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ -ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	
2.1 Γενικά.....	28
2.2 Αναστολείς των μικροσωληνίσκων (αντινεοπλασματικά).....	29
2.3. Αλκυλιωτικοί παράγοντες (αντινεοπλασματικά).....	31
2.4 Ανθρακυκλίνες (αντινεοπλασματικά).....	32
2.5 Τροποποιητές του μεταβολισμού του ασβεστίου.....	33
2.6 Αντιμεταβολίτες (αντινεοπλασματικά).....	34
2.7 Αλκαλοειδή της νίνεα (αντινεοπλασματικά).....	35
2.8 Μονοκλωνικά αντισώματα.....	35
2.9 Αναστολείς τυροσινικής κινάσης-TKIs.....	37
2.10 Αναστολείς αρωματάσης.....	38
2.11 Αναστολείς κυκλινοεξαρτώμενων κινασών- CDK.....	39
2.12 Αναστολείς της PARP (αντινεοπλασματικά).....	40
2.13 Ανταγωνιστές των υποδοχέων οιστρογόνων (αντινεοπλασματικά).....	41
2.14 Αναστολείς PD-1/PD-L1.....	42
2.15. Αναστολείς PI3K.....	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	
Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ-PABC.....	
3.1 Χαρακτηριστικά του καρκίνου του μαστού στην κύηση.....	44
3.2 Διάγνωση του καρκίνου του μαστού στην κύηση.....	45
3.3 Αξιολόγηση του εμβρύου.....	48
3.4 Θεραπεία του καρκίνου του μαστού στην κύηση.....	49

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	59
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	97
ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ.....	101
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	102

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εργασία αυτή έχει ως στόχο την ανασκόπηση όλων των υπαρχόντων δεδομένων για τη χρησιμοποιούμενη φαρμακευτική θεραπευτική προσέγγιση όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού, είτε σε γυναίκες που έρχονται αντιμέτωπες με μία εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια θεραπείας για διαγνωσμένο καρκίνο μαστού, είτε για τις γυναίκες εκείνες όπου η διάγνωση του καρκίνου του μαστού γίνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αρχικά γίνεται αναφορά στον καρκίνο του μαστού γενικά, στην ιδιαίτερη κατηγορία που αφορά τον καρκίνο του μαστού κατά την εγκυμοσύνη (PABC) και στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις που εφαρμόζονται. Ιδιαίτερος σκοπός αυτής της εργασίας είναι η μελέτη όλων των γνωστών και τεκμηριωμένων πληροφοριών για τη χρήση, την ασφάλεια και τα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας για τον καρκίνο του μαστού σε γυναίκες κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης. Από την αρχή αυτής της εργασίας κατέστη εμφανής η περιορισμένη γνώση και εμπειρία για το συγκεκριμένο αντικείμενο, με έλλειψη μεγάλου αριθμού πρωτογενών μελετών, ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων. Οι περισσότερες από τις παραπάνω καταλήγουν σε αποτελέσματα που χρήζουν περαιτέρω επιβεβαίωσης με περισσότερες μελέτες και μεγαλύτερο πληθυσμό συμμετεχόντων, προσφέροντας ένα ανοιχτό πεδίο έρευνας για ένα πολύ σημαντικό ζήτημα.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος του μαστού, εγκυμοσύνη, χημειοθεραπεία

PABC: Pregnancy Associated Breast Cancer

ABSTRACT

The main aim of this dissertation is to review all the existing data about the use of chemotherapy for breast cancer, as regards women with breast cancer under treatment that happens to get pregnant, as well as concerning pregnant women who get diagnosed with breast cancer for the first time during their pregnancy. Initially, breast cancer is discussed in general, the special category of pregnancy associated breast cancer (PABC) is thoroughly analyzed, as well as the current state of the art in therapy. Especially, the goal of this study is to summarize all of the knowledge about the use, safety and results of chemotherapy for breast cancer during pregnancy. Even from the beginning of this search the restricted knowledge and experience of this subject was obvious, with absence of numerous trials, reviews and meta-analyses. Most of these searches end up in conclusions that need further confirmation with more trials that will include a considerable number of participants, therefore offering an open field for research to be done, concerning a very important issue.

Key words: breast cancer, pregnancy, chemotherapy

PABC: Pregnancy Associated Breast Cancer

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι η συχνότερη κακοήθεια που παρατηρείται στο γυναικείο πληθυσμό και κατέχει τη δεύτερη θέση ως αιτία θνητότητας από καρκίνο, με πρώτη αιτία τον καρκίνο του πνεύμονα. Σύμφωνα με τις προβλέψεις της American Cancer Society 279,100 Αμερικανίδες θα διαγνωστούν με καρκίνο του μαστού, ενώ 42,690 θα καταλήξουν από τη νόσο το 2020 στις ΗΠΑ (*NCCN Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer*). Υπάρχει ένα πλήθος σύνθετων θεραπευτικών επιλογών που ακολουθούνται, τόσο για το διηθητικό όσο και για το μη διηθητικό καρκίνο του μαστού. Οι τύποι του καρκίνου του μαστού που θα συζητηθούν παρακάτω είναι ο διηθητικός καρκίνος του μαστού, η νόσος Paget του μαστού, ο φυλλοειδής καρκίνος του μαστού και ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού. Ιδιαίτερη μνεία θα γίνει στον καρκίνο του μαστού που διαγιγνώσκεται κατά την εγκυμοσύνη. Επίσης, θα γίνει λόγος για τις σύγχρονες επιλογές και πρακτικές για την ολιστική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού.

Θέμα προς διερεύνηση που έχει απασχολήσει την επιστημονική κοινότητα τα τελευταία χρόνια, είναι το είδος των θεραπευτικών παρεμβάσεων που μπορούν να εφαρμοστούν σε μια ιδιαίτερη κατάσταση που μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού: την εγκυμοσύνη. Δυνητικά, ένας αριθμός γυναικών με καρκίνο του μαστού που βρίσκονται υπό θεραπεία, ενδέχεται να αντιμετωπίσουν μια εγκυμοσύνη, ενώ υπάρχει και εκείνη η ομάδα των γυναικών που ενημερώνονται για την ύπαρξη του καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους.

Η πλειοψηφία των ερευνών που έχει πραγματοποιηθεί προκειμένου να μελετηθούν τα αποτελέσματα φαρμακευτικών παρεμβάσεων σε κυοφορούσες γυναίκες με καρκίνο του μαστού, περιλαμβάνει μικρό αριθμό συμμετεχόντων, ενώ λόγω της ελλιπούς εμπειρίας υπάρχει μεγάλη δυσκολία στην καθοδήγηση και αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

Τα κύρια ερωτήματα της παρούσας εργασίας είναι αν με βάση τα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα υπάρχει ενδεδειγμένη χημειοθεραπεία ή άλλου είδους θεραπεία που μπορεί να εφαρμοστεί σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού κατά την εγκυμοσύνη, την ασφάλεια αυτής της θεραπείας, καθώς και τα πιθανά αποτελέσματα τόσο ως προς τη φυσική πορεία της νόσου για τη μητέρα, όσο και ως προς την ασφάλεια του εμβρύου και κατόπιν του νεογνού που θα εκτεθεί στη θεραπεία κατά την ενδομήτρια ζωή.

Προκειμένου να διερευνηθούν τα ερωτήματα που τέθηκαν στην παρούσα εργασία, συλλέχθηκε υλικό από διάφορα ηλεκτρονικά περιοδικά και καταλόγους βιβλιοθηκών.

Αναλυτικότερα, χρησιμοποιήθηκαν αγγλικά άρθρα από τα διεθνή επιστημονικά περιοδικά κατόπιν αναζήτησης στη βάση της PubMed ενώ για τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από το NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Πληροφορίες χρησιμοποιήθηκαν επίσης από τις ιστοσελίδες του Medscape και της Mayo Clinic.

Με βάση την ανασκόπηση της αναφερθείσας βιβλιογραφίας καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι τα επιστημονικά, ερευνητικά δεδομένα σχετικά με τη χημειοθεραπεία για τον καρκίνο του μαστού σε γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη είναι ελλιπή. Επομένως, η διεξοδική ανάλυση του θέματος κρίνεται απαραίτητη, ώστε να αναδειχθούν οι κατάλληλες θεραπευτικές προσεγγίσεις για αυτήν την ιδιαίτερη συνυπάρχουσα κατάσταση σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού.

Η τεκνοποίηση είναι μείζον θέμα και θεμελιώδες δικαίωμα για κάθε γυναίκα, και κάθε προσπάθεια πρέπει να καταβάλλεται για τη διαφύλαξη της υγείας του εμβρύου παράλληλα με τη βέλτιστη αντιμετώπιση της συχνότερης γυναικολογικής κακοήθειας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1-ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

1.1 Καρκίνος του μαστού-Γενικά

Ο καρκίνος του μαστού είναι η συχνότερη κακοήθεια που παρατηρείται στο γυναικείο πληθυσμό και κατέχει τη δεύτερη θέση ως αιτία θνητότητας από καρκίνο, με πρώτη αιτία τον καρκίνο του πνεύμονα. Σύμφωνα με τις προβλέψεις της American Cancer Society 279.100 Αμερικανίδες θα διαγνωστούν με καρκίνο του μαστού, ενώ 42.690 θα καταλήξουν από τη νόσο το 2020 στις ΗΠΑ (*NCCN Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer*).

Ο ορισμός του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνει πολλούς υποτύπους κάθε ένας από τους οποίους εμφανίζει διακριτά χαρακτηριστικά τόσο ως προς την ιστολογία, τη μορφολογία, τη μοριακή του βάση, όσο και ως προς την κλινική συμπεριφορά. Οι περισσότεροι είναι επιθηλιακής αρχής, με προέλευση από τα λόβια ή τους πόρους.

Ο καρκίνος του μαστού, ιδίως στα αρχικά στάδια, είναι τελείως ασυμπτωματικός, ενώ ο πόνος ή το αίσθημα δυσφορίας συνήθως απουσιάζουν. Τις περισσότερες φορές, η διάγνωση γίνεται μέσω ανίχνευσης παθολογικού ευρήματος στη μαστογραφία, πολύ πριν ο όγκος γίνει κλινικά αντιληπτός από την ίδια την ασθενή ή τον ιατρό.

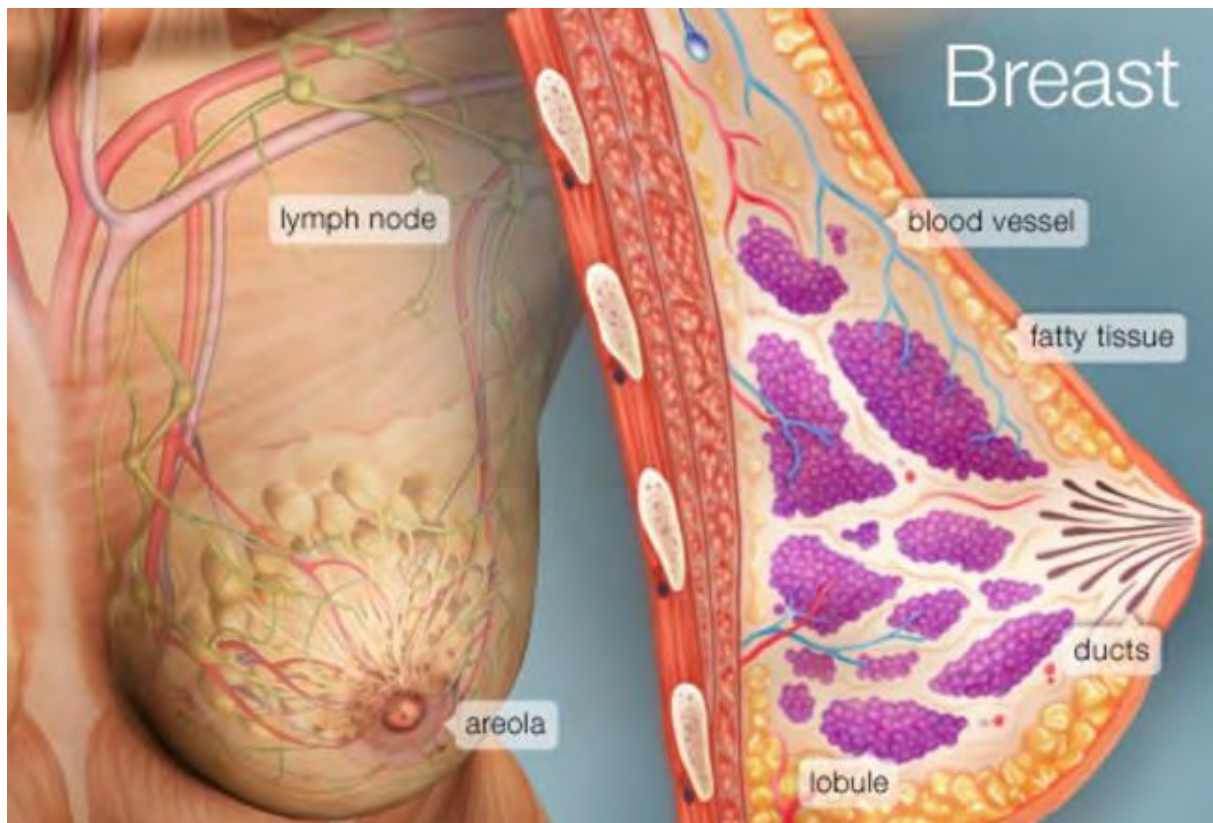
Η διάγνωση βασίζεται πλέον στο τρίπτυχο: κλινική εξέταση, απεικονιστικός έλεγχος με μαστογραφία, υπερηχογράφημα ή και τα δύο συμπληρωματικά, ενώ ακολουθεί η κατευθυνόμενη βιοψία (FNA ή core biopsy).

Τα τελευταία χρόνια η αυξημένη ενημέρωση σχετικά με τον καρκίνο του μαστού έχει οδηγήσει σε πρόωμη διάγνωση, αυξάνοντας έτσι τις θεραπευτικές επιλογές και τις πιθανότητες επιτυχούς αντιμετώπισης με χειρουργική επέμβαση και συμπληρωματική θεραπεία. Από την άλλη, εξελίξεις στα πεδία της θεραπείας και της πρόληψης της νόσου, έχουν βελτιώσει κατά πολύ τα ποσοστά επιβίωσης και την ποιότητα ζωής των γυναικών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού.

Η πρωταρχική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνει τη χειρουργική εκτομή, την ακτινοθεραπεία και την επικουρική (adjuvant) χημειοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία όπου υπάρχει η ανάλογη ένδειξη. Η επικουρική θεραπεία εφαρμόζεται με στόχο την εξάλειψη των μικρομεταστάσεων ή εκείνων των καρκινικών κυττάρων που έχουν διαφύγει του αρχικού όγκου και έχουν αποκτήσει μεταστατικό δυναμικό χωρίς ωστόσο να έχουν δημιουργήσει

ανιχνεύσιμη μεταστατική εστία. Εκτιμάται ότι η επικουρική θεραπεία μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της θνητότητας σε ποσοστό 35-72%.

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί αλματώδης πρόοδος στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου και μέσω αυτού στην ανάπτυξη περισσότερο στοχευμένων και λιγότερο τοξικών θεραπειών.

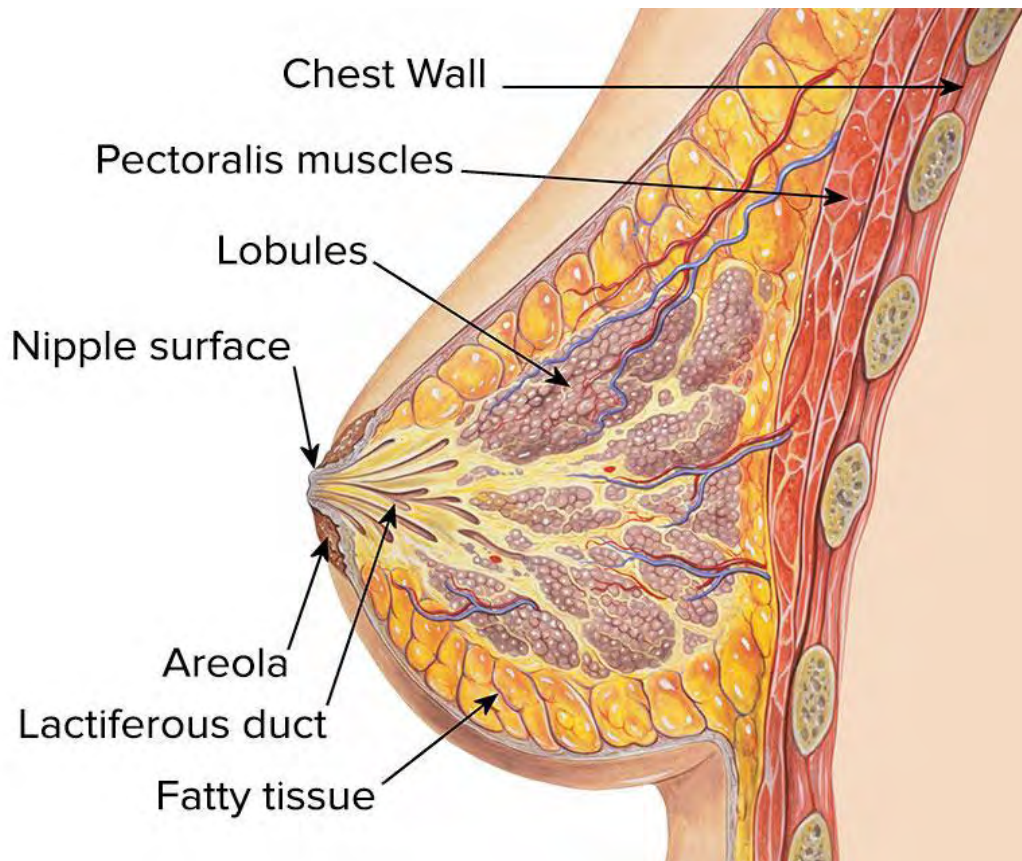


Ανατομία του μαστικού αδένου-WebMD- <https://www.webmd.com/women/picture-of-the-breasts#1>

Ανατομία

Οι δύο μαστικοί αδένες βρίσκονται μπροστά από το θωρακικό τοίχωμα, στηριζόμενοι στον μείζονα θωρακικό μυ. Κάθε μαστός εκτείνεται από το έξω στερνικό χείλος μέχρι τη πρόσθια μασχλιαία γραμμή και από την 2^η μέχρι την 7^η πλευρά. Ο μαστικός αδένας έχει σχήμα δισκοειδές εκτός από μία προεξοχή που σχηματίζεται στο άνω έξω τεταρτημόριο, η αποκαλούμενη ουρά του Spence. Περιβάλλεται από περιμαστικό λίπος και δέρμα και αποτελείται από 15-20 λοβούς. Κάθε λοβός εκβάλλει με δικό του εκφορητικό πόρο στη θηλή και υποδιαιρείται σε 20-40 λόβια. Περαιτέρω τα λόβια υποδιαιρούνται σε πόρους και αδενικά λοβίδια, το σύνολο των οποίων αποτελεί την τελική πορολοβιακή μονάδα του μαστικού αδένου.

Οι λοβοί χωρίζονται μεταξύ τους από συνδετικό ιστό ο οποίος συγκεντρώνεται σε ορισμένα σημεία και σχηματίζει τους καλούμενους συνδέσμους του Cooper, που σε συνδυασμό με το πέταλο της επιπολής θωρακικής περιτονίας συμβάλλουν στη στήριξη των μαστών. Το περιμαστικό λίπος δίνει στον μαστό το τελικό του μέγεθος και σχήμα.



Medscape, Breast Cancer, Overview, Practice essentials, Gallery Ανατομία του μαστικού αδένου. Courtesy of Wikimedia Commons (Patrick J Lynch, medical illustrator). <https://emedicine.medscape.com/article/1947145-overview#a4>.

1.2 Τύποι και υπότυποι στον καρκίνο του μαστού

Σύμφωνα με τις οδηγίες του NCCN (2020) [Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf η σύγχρονη γνώση όσον αφορά την αιτιοπαθογένεια του καρκίνου του μαστού υποστηρίζει πως οι διηθητικοί καρκίνοι είναι αποτέλεσμα πολλαπλών μοριακών αλλαγών σε κυτταρικό επίπεδο. Αυτές οι αλλαγές θα

οδηγήσουν σε καρκινικά επιθηλιακά κύτταρα με χαρακτηριστικά «αθάνατων» κυττάρων και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιαστικό δυναμικό.

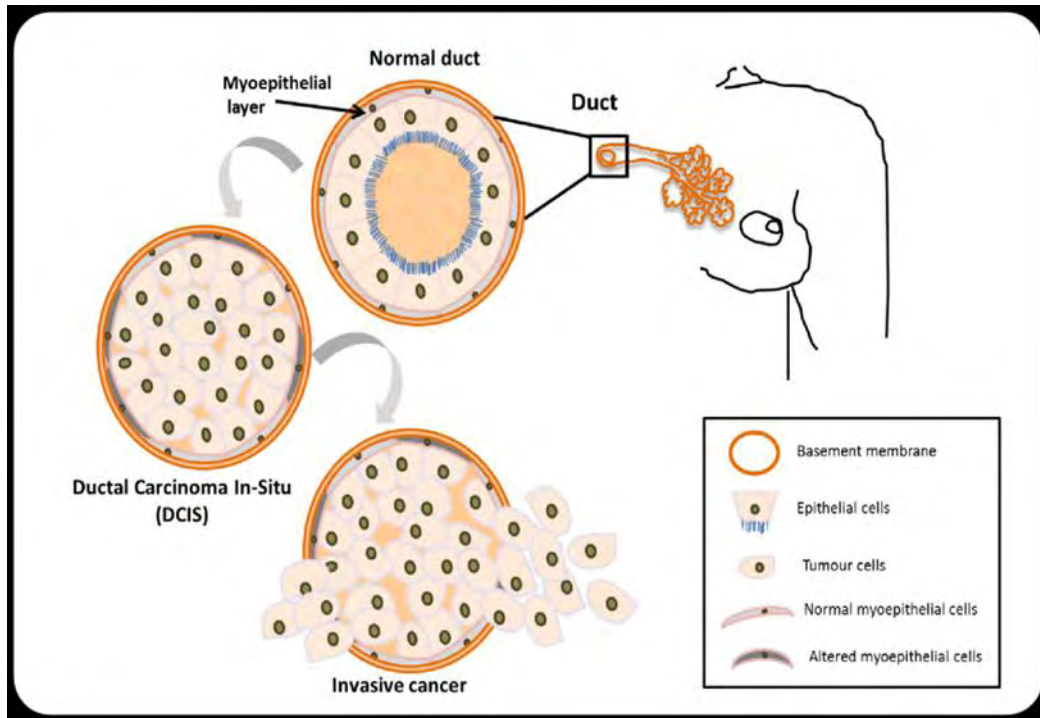
Αποκωδικοποιώντας το γενωμικό προφίλ του καρκίνου του μαστού, φάνηκε η παρουσία διακριτών υποτύπων, καθένας από τους οποίους χαρακτηρίζεται από διαφορετική κλινική συμπεριφορά και φυσική πορεία. Ακόμη δεν είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε τον ακριβή αριθμό των υποτύπων και των μοριακών αλλαγών που θα οδηγήσουν σε αυτούς, αλλά σε γενικότερο πλαίσιο σχετίζονται με την παρουσία ή απουσία των οιστρογονικών υποδοχέων (ER), των υποδοχέων προγεστερόνης (PR) και του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2).

Η θεώρηση του καρκίνου του μαστού όχι απλά ως το αποτέλεσμα τυχαίων κυτταρικών γεγονότων, αλλά ως μια ομάδα διαφορετικών παθήσεων με ιδιαίτερα μοριακά γνωρίσματα και κυτταρικές αρχές έχει αλλάξει τον τρόπο σκέψης για την αιτιολογία, τους παράγοντες κινδύνου και την πρόληψη της νόσου, επιδρώντας ουσιαστικά στον σχεδιασμό θεραπευτικών στρατηγικών και στον προσανατολισμό της έρευνας για τον καρκίνο του μαστού.

Σύμφωνα με τις οδηγίες του NCCN (2020), [Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf οι τύποι του καρκίνου του μαστού είναι οι κάτωθι με σειρά συχνότητας:

- Διθητικό πορογενές καρκίνωμα του μαστού (*infiltrating ductal carcinoma*): είναι ο πιο συχνός και τείνει να δίνει μεταστάσεις μέσω της λεμφογενούς οδού-αποτελεί το 75% των περιπτώσεων
- Λοβιακό καρκίνωμα in situ (lobular carcinoma in situ-LCIS): η επίπτωση του έχει διπλασιαστεί τα τελευταία 25 έτη-η μέγιστη επίπτωση απαντάται σε γυναίκες ηλικίας 40-50 ετών
- Διθητικό λοβιακό καρκίνωμα: αποτελεί λιγότερο του 15% των περιπτώσεων διθητικού καρκίνου
- Μυελοειδές καρκίνωμα: αποτελεί το 5% των περιπτώσεων και αφορά κυρίως σε νέες γυναίκες
- Βλεννώδες καρκίνωμα: απαντάται σε λιγότερο του 5% των περιπτώσεων διθητικού καρκίνου
- Σωληνώδες καρκίνωμα: 1-2% όλων των περιπτώσεων
- Θηλοειδές καρκίνωμα: συνήθως σε γυναίκες άνω των 60 ετών και αποτελεί το 1-2% όλων των περιπτώσεων

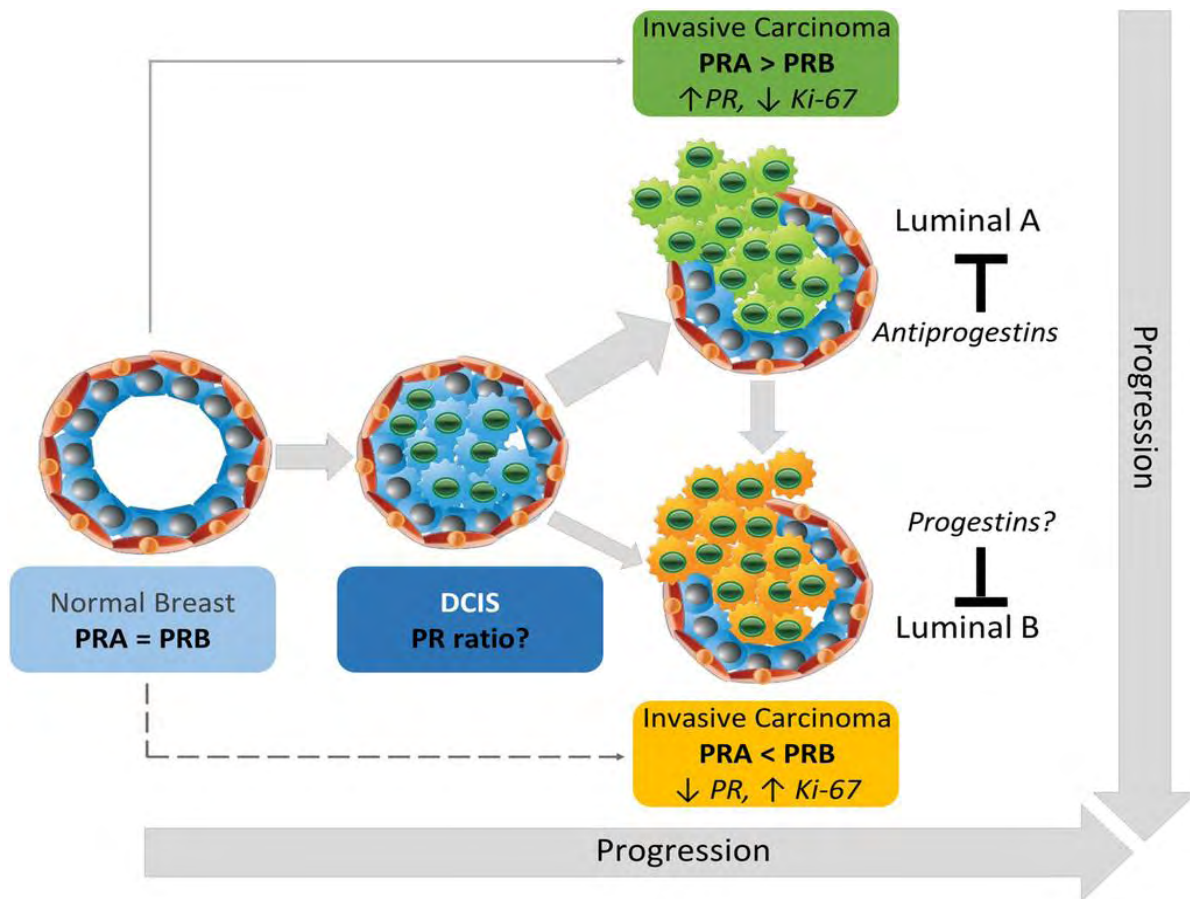
- Μεταπλαστικό καρκίνωμα: 1% των περιπτώσεων. Απαντάται κυρίως σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας (έναρξη την 6^η δεκαετία της ζωής) και έχει μεγαλύτερη επίπτωση στη μαύρη φυλή
- Νόσος Paget του μαστού: 1-4% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού με κορυφή εμφάνιση την 6^η δεκαετία (μέση ηλικία τα 57 έτη)



Σχηματική απεικόνιση της μετάβασης από το φυσιολογικό επιθήλιο στο DCIS και στον διηθητικό καρκίνο του μαστού-*Cellular and Molecular Biomechanics Laboratory-* <http://biomechanicalregulation-lab.org/breast-cancer>

Υπάρχουν τέσσερις (4) κύριοι ιστολογικοί υπότυποι καρκίνου του μαστού σύμφωνα με τις οδηγίες (NCCN 2020) [Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

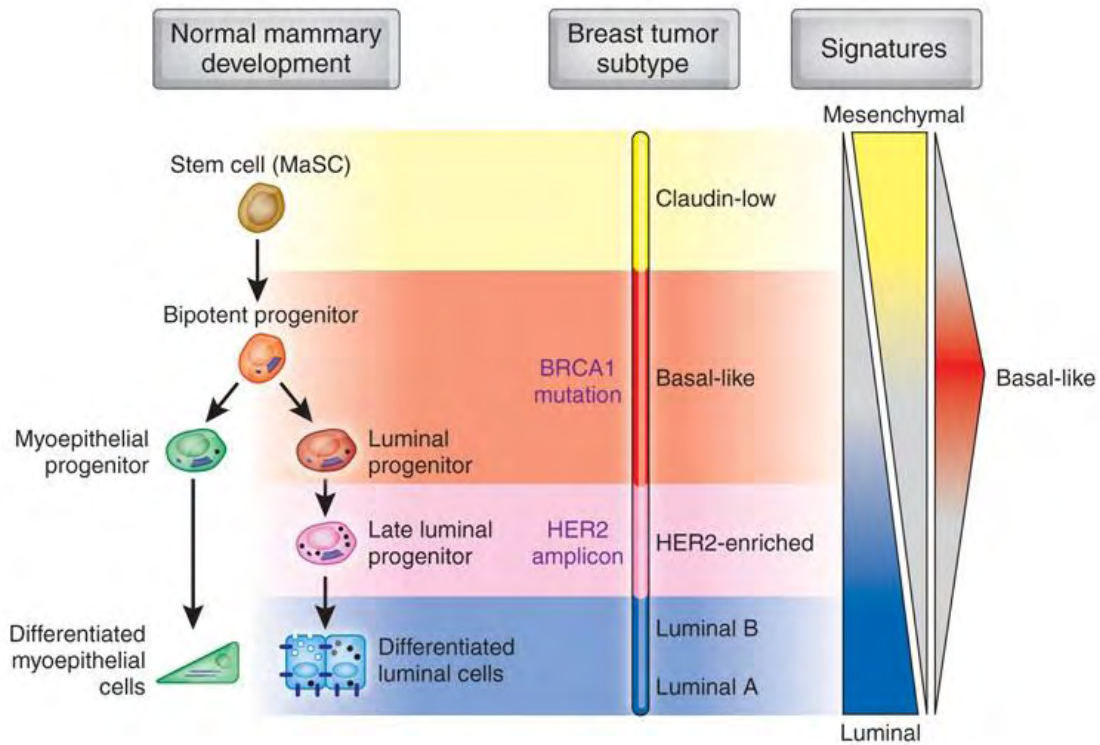
- Luminal A
- Luminal B
- Basal-like
- HER2-positive



Lamb et al. (2018). Μοντέλο απεικόνισης της έκφρασης των PR (progesterone receptors) στον καρκίνο του μαστού. Στον φυσιολογικό μαστικό αδένα λίγα κύτταρα εκφράζουν PR και τα επίπεδα έκφρασης PRA και PRB είναι ίσα. Οι περισσότεροι διηθητικοί τύποι καρκίνου εκφράζουν περισσότερο PRA και λιγότερο PRB. PRA-H καρκινώματα αντιπροσωπεύουν τους luminal A υποτύπους (αυξημένα επίπεδα PR, χαμηλά επίπεδα ki67 και απόκριση στη θεραπεία ενάντια στα προγεσταγόνα). Υποθέτουμε πως οι PRB-H όγκοι προκύπτουν κατά την εξέλιξη του καρκίνου. Οι PRB-H όγκοι αντιπροσωπεύουν τους luminal B μοριακούς υποτύπους (χαμηλά συνολικά επίπεδα PR, υψηλά επίπεδα ki67 και αντίσταση στη θεραπεία ενάντια στα προγεσταγόνα. Διηθητικά καρκινώματα μπορούν να προκύψουν από το DCIS (Cowell et al. 2013) ή απευθείας από τα μαστικά stem cells. (Wang et al. 2013).

DCIS, ductal carcinoma *in situ*; PR, progesterone receptor; PRA-H, higher levels of PRA than PRB; PRB-H, higher levels of PRB than PRA.

Endocrine-Related Cancer 25, 12; [10.1530/ERC-18-0179](https://doi.org/10.1530/ERC-18-0179)



Το θεωρητικό μοντέλο με το οποίο προκύπτουν οι μοριακές «υπογραφές» στον καρκίνο του μαστού. *Nature Medicine, August;15(8)842-4(2009), Prat et al. (2009)*

1.3 Αιτιολογία-Παράγοντες κινδύνου

Ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού έχουν προκύψει με βάση τις επιδημιολογικές μελέτες. Ορισμένοι από αυτούς χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη αποτελώντας τη βάση εργαλείων εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Σύμφωνα με τις οδηγίες (NCCN 2020) [Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf αυτοί είναι:

- **Φύλο και ηλικία**

Η αυξανόμενη ηλικία και το γυναικείο φύλο είναι αποδεδειγμένοι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού. Ο σποραδικός καρκίνος του μαστού δεν είναι συχνός σε γυναίκες μικρότερες των 40 ετών αλλά από αυτήν την ηλικία και μετά αυξάνει σημαντικά. Η

σχετιζόμενη με την ηλικία επίπτωση εμφανίζει δικόρυφη κατανομή, με την πρώτη κορυφή να εμφανίζεται στα 50 έτη και τη δεύτερη στα 70. Αυτό το πρότυπο πιθανά αντανακλά τη σχέση μεταξύ ηλικίας και ιστολογικών υποτύπων: υψηλού βαθμού κακοήθειας και χαμηλής διαφοροποίησης σχετίζεται με νεαρότερη ηλικία, ενώ οι ορμονοευαίσθητοι, βραδέως εξελισσόμενοι όγκοι με προχωρημένη ηλικία.

- **Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού**

Ο πιο ευρέως αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου είναι το θετικό οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο του μαστού. Ο κίνδυνος αυξάνει 4 φορές αν η μητέρα ή η αδερφή έχουν νοσήσει, ενώ πενταπλασιάζεται αν έχουν προσβληθεί δύο ή περισσότεροι συγγενείς πρώτου βαθμού. Ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε περίπτωση προσβολής πρώτου βαθμού συγγενή σε ηλικία κάτω των 50 ετών.

Το οικογενειακό ιστορικό εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών σε συγγενή πρώτου βαθμού, ιδίως σε ηλικία κάτω των 50 ετών, διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Πιθανότατα η συσχέτιση αυτή έχει να κάνει με την κληρονόμηση παθολογικού αλληλομόρφου για το BRCA1 ή BRCA2 γονίδιο.

Συνοψίζοντας το οικογενειακό ιστορικό που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι:

- ✓ Δύο ή περισσότεροι συγγενείς με καρκίνο μαστού ή ωοθηκών
- ✓ Συγγενής με εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε ηλικία μικρότερη από τα 50 έτη
- ✓ Συγγενείς με καρκίνο μαστού και ωοθηκών
- ✓ Ένας ή περισσότεροι συγγενείς με δύο καρκίνους (μαστού και ωοθηκών, ή δύο διαφορετικούς καρκίνους μαστού)
- ✓ Άνδρες συγγενείς με καρκίνο μαστού
- ✓ BRCA1 και BRCA2 μεταλλάξεις
- ✓ Ετεροζυγωτία για ATM (ataxia telangiectasia)
- ✓ Καταγωγή από Εβραίους Ασκενάζι (Jewish Ashkenazi)-διπλασιασμός του κινδύνου

Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών ανευρίσκονται καρκινικά σύνδρομα. Αυτά σχετίζονται με μεταλλάξεις κυρίως στα γονίδια PTEN, TP53, MLH1, MLH2, CDH1 και STK11.

Με σκοπό την εκτίμηση των πιθανών φορέων μετάλλαξης στα γονίδια BRCA1/BRCA2, έχουν αναπτυχθεί χρήσιμα κλινικά εργαλεία για την εκτίμηση του κινδύνου με βάση το οικογενειακό ιστορικό. Ορισμένα από αυτά είναι τα παρακάτω:

- BRCAPRO
- Couch
- Myriad I and II
- Ontario Family History Assessment Tool (FHAT)
- Manchester

Όλα τα παραπάνω εργαλεία έχουν υψηλή προβλεπτική αξία για την ανίχνευση των φορέων, ενώ στοχεύουν στη μείωση του κόστους των εξετάσεων για την πλειοψηφία των οικογενειών που δε φέρουν τις μεταλλάξεις. Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο μοντέλο είναι το BRCAPRO, το οποίο αναγνωρίζει περίπου το 50% των οικογενειών που είναι αρνητικές για τη μετάλλαξη, με αποτέλεσμα να μην ακολουθούν περαιτέρω γενετικές αναλύσεις, ενώ αποτυγχάνει να αναγνωρίσει το 10 % των φορέων μεταλλάξεων.

Αξίζει να σημειωθεί ότι μεγάλο ποσοστό του καρκίνου των ωοθηκών που δεν έχουν χαρακτηριστεί οικογενείς, μπορούν να συσχετιστούν με μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2. Το παραπάνω εύρημα έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα πως γυναίκες με μη βλενωδώνη διηθητικό καρκίνο ωοθηκών μπορούν να ωφεληθούν από γενετικές δοκιμασίες για ανίχνευση των μεταλλάξεων του καρκίνου, ανεξάρτητα από το θετικό ή μη ιστορικό καρκίνου του μαστού.

- **Αναπαραγωγικό ιστορικό και ορμόνες**

Η μεγάλη ηλικία τεκνοποίησης, η απουσία τεκνοποίησης, η πρόωμη εμμηναρχή και η όψιμη εμμηνόπαυση έχουν ισχυρή συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η παρατεταμένη έκθεση σε ορμόνες του φύλου θεωρείται παράγοντας κινδύνου, εξηγώντας έτσι τη σχέση μεταξύ αναπαραγωγικού ιστορικού και καρκίνου του μαστού.

Κλινικές μελέτες έχουν αναδείξει την προστατευτική δράση των εκλεκτικών τροποποιητών των οιστρογονικών υποδοχέων (selective estrogen receptor modulators-SERMS) και των αναστολέων αρωματάσης τόσο στην επανεμφάνιση του καρκίνου στην αρχική του εντόπιση όσο και ετερόπλευρα. Η χρήση των SERMs σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού έχει εμποδίσει την εμφάνιση διηθητικού ER-positive καρκίνου.

Τα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, ενώ σύμφωνα με το Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group

(EHBCG) οι γυναίκες εκείνες που ανήκουν στην ομάδα με τα υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης έχουν έναν σχετικό κίνδυνο 2.58. Με βάση τα παραπάνω η οιστραδιόλη και οι οιστρογονικοί υποδοχείς αποτελούν θεραπευτικό στόχο για τη μείωση του κινδύνου. Παραταύτα, η μέτρηση των ορμονών του πλάσματος δεν αποτελεί μέρος της αξιολόγησης του κινδύνου στην κλινική πράξη.

Δεδομένα από προοπτικές και μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που βρίσκονται σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT), ενώ η διάρκεια έκθεσης παίζει τον σημαντικότερο ρόλο για την εμφάνιση ορμονοσχετιζόμενου λοβιακού, μικτού λοβιακού-πορογενούς και σωληνώδους καρκίνου. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος όταν χρησιμοποιείται συνδυασμένη HRT σε σχέση με τη χρήση αμιγώς οιστρογονικής θεραπείας υποκατάστασης.

Σύμφωνα με μία μετανάλυση από το Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 58 διεθνών πρωτογενών μελετών στις οποίες συμμετείχαν 143,887 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διηθητικό καρκίνο του μαστού και 424,972 χωρίς καρκίνο, οδήγησε στα ακόλουθα συμπεράσματα όσον αφορά τη σχέση της HRT και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού:

- Οιστρογόνα και καθημερινή προγεσταγόνων για 5 χρόνια με ηλικία έναρξης τα 50 έτη αυξάνει τον 20-ετη κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού από 6.3% σε 8.3%, αύξηση που σε απόλυτο αριθμό αντιστοιχεί σε 2 στις 100 γυναίκες .
- Οιστρογόνα και διαλείπουσα λήψη προγεσταγόνων για 5 χρόνια, αυξάνει τον 20-ετη κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού από 6.3% σε 7.7%, αύξηση που σε απόλυτο αριθμό αντιστοιχεί σε 1.4 στις 100 γυναίκες .
- HRT μόνο με λήψη οιστρογόνων αυξάνει τον 20-ετη κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού από 6.3% σε 6.8%, αύξηση που σε απόλυτο αριθμό αντιστοιχεί σε 0.5 στις 100 γυναίκες, κυρίως στις αδύνατες γυναίκες.
- Για λήψη HRT για 10 έτη και περισσότερο, η 20-ετης αύξηση του κινδύνου διπλασιάζεται σε σχέση με την αντίστοιχη της 5ετίας.

Μέχρι τώρα δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για τη χορήγηση HRT σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης (γυναίκες με θετικό οικογενειακό ιστορικό, ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού, ή καλοήγη βλάβη του μαστού). Ωστόσο, συνδυασμοί οιστρογόνων και προγεστερόνης αντενδείκνυνται σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό διηθητικού καρκίνου, ιστορικού DCIS ή LCIS και ισχυρά θετικό οικογενειακό ιστορικό. Όλα τα παραπάνω

καθιστούν πρόκληση την αντιμετώπιση των παραπάνω μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που εμφανίζουν έντονα και ενοχλητικά συμπτώματα εμμηνόπαυσης.

- **Ατομικό ιστορικό μαστού**

Ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού αυξάνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου στον έτερο μαστό 3 με 4 φορές, ενώ η παρουσία DCIS ή LCIS αυξάνει τον κίνδυνο 8 με 10 φορές.

Ιστορικό βιοψίας μαστού με αποτέλεσμα θετικό για υπερπλασία, ινοαδένωμα με σύνθετους χαρακτήρες, αδενωματώδη σκλήρυνση ή σωληνώδες θήλωμα αυξάνουν τον κίνδυνο 1.5 με 2 φορές. Από την άλλη, ιστολογική διάγνωση άτυπης υπερπλασίας λοβιακής ή πορογενούς προέλευσης, ιδίως σε γυναίκες κάτω των 45 ετών, αυξάνει τον κίνδυνο 4 με 5 φορές, που μπορεί να φτάσει σε 8 με 10 φορές, όταν υπάρχουν πολλαπλές περιοχές κυτταρικής ατυπίας, ή πολλαπλές περιοχές επασβεστώσεων. Καλοήθεις παθήσεις όπως η ινοκυστική νόσος του μαστού δε συνδέονται με αύξηση του κινδύνου.

- **Τρόπος ζωής και συνήθειες**

Ο τρόπος ζωής και οι διατροφικές συνήθειες συνδέονται με τον καρκίνο του μαστού έτσι ώστε να εξηγούνται διαφορές μεταξύ των ανεπτυγμένων και βιομηχανοποιημένων χωρών και των μη ανεπτυγμένων. Στις ανεπτυγμένες χώρες η επίπτωση του καρκίνου του μαστού είναι 80 στις 100,000 γυναίκες, ενώ η αντίστοιχη στις αναπτυσσόμενες είναι λιγότερη από 40 στις 100,000 γυναίκες.

Όπως και σε άλλους τύπους καρκίνου, μία δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες, φρούτα και λαχανικά, φτωχή σε κορεσμένα λιπαρά και με λίγες θερμίδες θεωρείται προστατευτική για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.

- **Παχυσαρκία**

Αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού μετά την εμμηνόπαυση συνδέεται σταθερά με τα παρακάτω:

- Αύξηση σωματικού βάρους κατά 20-25 κιλά στην ενήλικη ζωή
- Δίαιτα δυτικού τύπου (πλούσια σε επεξεργασμένους υδατάνθρακες και ζωικά λίπη)
- Καθιστικός τρόπος ζωής
- Συχνή μέτρια πρόσληψη αλκοόλ (3-5 αλκοολούχα ποτά την εβδομάδα)

Μελέτες έχουν δείξει τη σταθερή σχέση μεταξύ του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και την πρόωμη έκθεση σε παράγοντες όπως η διαίτα, ο τρόπος ζωής, η παχυσαρκία και ο σωματότυπος. Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για αυτή τη σύνδεση δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί πλήρως.

- **Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Παράγοντες όπως η διαίτα, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η έκθεση σε περιβαλλοντικά καρκινογόνα όπως η ακτινοβολία, τα εντομοκτόνα, τα περιβαλλοντικά και διατροφικά οιστρογόνα, έχουν ελεγχθεί για την πιθανή τους σχέση με τον καρκίνο του μαστού. Από τους παραπάνω παράγοντες, μόνο η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία στην περιοχή του θώρακα, ιδίως στην εφηβεία, έχει αναμφισβήτητα συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στην ενήλικη ζωή.

Η εκτίμηση του κινδύνου πρέπει να γίνεται με βάση το ιστορικό της έκθεσης. Για παράδειγμα η θεραπεία για λέμφωμα Hodgkin με ακτινοβολία που περιλαμβάνει την περιοχή του μαστού πενταπλασιάζει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Ο κίνδυνος αυξάνει σημαντικά αν η θεραπεία εφαρμόζεται στην εφηβεία, ενώ υπάρχει άθροιση του κινδύνου με την ηλικία σε συνάρτηση με την ηλικία έκθεσης και το είδος της θεραπείας. Αποδεδειγμένη συσχέτιση με άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες ακόμη δεν υφίσταται, αλλά δεν έχει αποκλειστεί και βρίσκεται υπό διερεύνηση.

1.4 Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πρώτος σε συχνότητα και δεύτερος σε θνητότητα καρκίνος στον γυναικείο πληθυσμό. Ο δια βίου κίνδυνος εμφάνισής του στις ΗΠΑ είναι 12,4%, που μεταφράζεται σε 1 στις 8 γυναίκες. Το 2012, 1,67 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καταγράφηκαν παγκοσμίως, καταλαμβάνοντας έτσι το 25% όλων των καρκίνων. Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού είναι μεγαλύτερη στις ανεπτυγμένες χώρες και εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις όσον αφορά τη φυλή και την εθνικότητα. Στην Αφρική και την Ανατολική Ασία η επίπτωση ανέρχεται σε 27 περιστατικά ανά 100,000 γυναίκες ενώ φτάνει το 92 ανά 100,000 στη Νότια Αμερική. Τα περιστατικά αναμένεται να φτάσουν τα 3.2 εκατομμύρια μέχρι το 2050. Η αύξηση των ηλικιακών ορίων επίσης συνδέεται με την αυξητική τάση της επίπτωσης.

Στα πλαίσια βελτίωσης των μέσων ανίχνευσης, διάγνωσης και θεραπείας του καρκίνου του μαστού, τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης αυξάνουν, ενώ η ετήσια επιβίωση στην Ευρώπη κυμαίνεται από 94,1% στη Σκωτία με 97,1% στην Ιταλία. Ωστόσο, λόγω της δύσκολης και

καθυστερημένης διάγνωσης που ακόμη υφίσταται στην Αφρική, τα ποσοστά επιβίωσης δεν καταγράφονται βελτιωμένα σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Η επίπτωση σε αριθμούς και ποσοστά είναι η ακόλουθη: ανεπτυγμένες χώρες (74,1%), λιγότερο ανεπτυγμένες περιοχές (31,3%). Πιο συγκεκριμένα, Δυτική Ευρώπη (96%), Βόρεια Αμερική (91,6%), Νότια Αμερική (89,4%), Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία (85,8%), Νότια και Κεντρική Ασία (28,2%) και Ανατολική Ασία (27%).

Ταξινόμηση TNM για τον καρκίνο του μαστού

Η American Joint Committee on Cancer (AJCC) κατηγοριοποιεί τον καρκίνο του μαστού χρησιμοποιώντας δύο κύριες αρχές. Η πρώτη είναι η ανατομία, με βάση την οποία η έκταση της νόσου εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου- tumor size (T), το λεμφαδενικό προφίλ- lymph node status (N), και την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων-metastasis (M). Η δεύτερη αρχή είναι η πρόγνωση του καρκίνου, η οποία περιλαμβάνει την ταξινόμηση TNM και επιπρόσθετα τον βαθμό διαφοροποίησης και το ορμονικό προφίλ του όγκου: έκφραση των υποδοχέων HER2, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR). Το προγνωστικό στάδιο του καρκίνου προτιμάται για τη φροντίδα των ασθενών και χρησιμοποιείται για όλους τους ογκολογικούς ασθενείς στις ΗΠΑ (*NCCN guidelines 2019*).

TNM Ταξινόμηση για τον καρκίνο του μαστού
(<https://emedicine.medscape.com/article/1947145-workup#c13>)

Αρχικός όγκος (T)-Tumor size

TX Ο αρχικός όγκος δεν μπορεί να αξιολογηθεί

T0 Δεν υπάρχει απόδειξη ύπαρξης του όγκου

Tis Καρκίνωμα in situ

Tis (DCIS) Καρκίνωμα των πόρων in situ

Tis (Paget) Η νόσος Paget της θηλής που δε σχετίζεται με το διηθητικό καρκίνωμα ή/και με το πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS) στο υποκείμενο παρέγχυμα του μαζικού αδένα.

Τα καρκινώματα του παρεγχύματος του μαστού που σχετίζονται με τη νόσο του Paget ταξινομούνται με βάση το μέγεθος και τα χαρακτηριστικά της παρεγχυματικής νόσου, αν και η παρουσία της νόσου Paget πρέπει να επισημαίνεται

T1 Όγκος ≤ 20 mm μέγιστης διαμέτρου

- T1mi** Όγκος ≤ 1 mm μέγιστης διαμέτρου
- T1a** Όγκος > 1 mm αλλά ≤ 5 mm μέγιστης διαμέτρου (round any measurement $>1.0-1.9$ mm έως 2 mm)
- T1b** Όγκος > 5 mm αλλά ≤ 10 mm μέγιστης διαμέτρου
- T1c** Όγκος > 10 mm αλλά ≤ 20 mm μέγιστης διαμέτρου
- T2** Όγκος > 20 mm αλλά ≤ 50 mm μέγιστης διαμέτρου
- T3** Όγκος > 50 mm μέγιστης διαμέτρου
- Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με άμεση επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα ή/και το δέρμα(εξέλκωση ή δερματικά οζίδια), όχι μόνο διήθηση του δέρματος
- T4a** Επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα, όχι μόνο επέκταση/διήθηση του μείζονα θωρακικού μυός
- T4b** Εξέλκωση ή/και δορυφόρα οζίδια μονόπλευρα ή/και οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του peau d'orange) του δέρματος, τα οποία δεν πληρούν τα κριτήρια για φλεγμονώδες καρκίνωμα
- T4c** T4a και T4b
- T4d** Φλεγμονώδης καρκίνος

Τοπικοί λεμφαδένες-Λεμφαδενική διήθηση (N)-Regional lymph nodes

Κλινικά

- cNX** Οι τοπικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν (π.χ., προηγηθείσα αφαίρεση)
- cN0** Δεν υπάρχει μετάσταση σε τοπικούς λεμφαδένες (απεικονιστικά και από την κλινική εξέταση)
- cN1** Μετάσταση μονόπλευρα σε κινητό επιπέδου I, II μασχαλιαίο λεμφαδένα/(ες)
- cN1mi** Μικρομεταστάσεις (περίπου 200 κύτταρα, αλλά καμία μεγαλύτερη από 2.0 mm)
- cN2** Μεταστάσεις ομόπλευρα στους μασχαλιαίους λεμφαδένες επιπέδου I, II με κλινική επιβεβαίωση, ή στους έσω μαστικούς λεμφαδένες ομόπλευρα με απουσία κλινικής ένδειξης προσβολής των μασχαλιαίων λεμφαδένων

- cN2a** Μεταστάσεις ομόπλευρα στους μασχαλιαίους λεμφαδένες επιπέδου I, II , είτε ως λεμφαδενικό block είτε προσκολλημένοι σε άλλες δομές
- cN2b** Μεταστάσεις μόνο σε έσω μαστικούς λεμφαδένες ομόπλευρα και απουσία προσβολής μασχαλιαίων λεμφαδένων
- cN3** Μεταστάσεις ομόπλευρα στους υποκλείδιους λεμφαδένες (επίπεδο III μασχαλιαίων) με ή χωρίς προσβολή των μασχαλιαίων λεμφαδένων επιπέδου I, II, ή ομόπλευρα στους έσω μαστικούς λεμφαδένες με μεταστάσεις στους μασχαλιαίους λεμφαδένες επιπέδου I, II, ή μεταστάσεις ομόπλευρα στους υπερκλείδιους λεμφαδένες, με ή χωρίς προσβολή των μασχαλιαίων ή των έσω μαστικών λεμφαδένων
- cN3a** Μεταστάσεις στους υποκλείδιους λεμφαδένες ομόπλευρα
- cN3b** Μεταστάσεις ομόπλευρα στους έσω μαστικούς και μασχαλιαίους λεμφαδένες
- cN3c** Μεταστάσεις στους υπερκλείδιους λεμφαδένες ομόπλευρα
- Σημείωση: οι καταλήξεις (sn) και (f) πρέπει να προστίθενται στην ταξινόμηση N για να επισημανθεί αν η επιβεβαίωση της λεμφαδενικής συμμετοχής προέρχεται από βιοψία λεμφαδένα φρουρού ή από FNA ή core βιοψία αντίστοιχα.

Παθολογικά (pN)-Pathologic

- pNX** Οι τοπικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν (π.χ., έχουν ήδη αφαιρεθεί)
- pN0** Δεν υπάρχει ιστολογικά επιβεβαιωμένη μετάσταση σε τοπικούς λεμφαδένες , ή υπάρχουν μόνο μεμονωμένες καρκινικές κυτταρικές ομάδες (isolated tumor cell clusters -ITCs). Σημείωση: Ως ITCs ορίζονται μικρές ομάδες κυττάρων ≤ 0.2 mm, ή μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα, ή μια ομάδα < 200 κύτταρα σε μία μόνο ιστολογική τομή: Τα ITCs ανιχνεύονται με ιστολογικές ή ανοσοϊστοχημικές (IHC) μεθόδους: Οι αδένες που περιέχουν μόνο ITCs εξαιρούνται από το σύνολο των θετικών λεμφαδένων για την ταξινόμηση N αλλά αξιολογούνται στο τελικό σύνολο των λεμφαδένων
- pN0(i)** Δεν υπάρχουν ιστολογικά επιβεβαιωμένες μεταστάσεις σε τοπικούς λεμφαδένες, αρνητική IHC

- pN0(i+)** ITCs μόνο σε τοπικούς λεμφαδένες
Δεν υπάρχουν ιστολογικά επιβεβαιωμένες μεταστάσεις σε τοπικούς λεμφαδένες,
- pN0(mol-)** αρνητικά μοριακά ευρήματα (reverse transcriptase polymerase chain reaction [RT-PCR])
- pN0(mol+)** Θετικά μοριακά ευρήματα με RT-PCR; δεν ανιχνεύονται ITCs
- pN1** Μικρομεταστάσεις; ή μετάσταση σε 1-3 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή/και στους έσω μαστικούς λεμφαδένες; ή/και κλινικά αρνητικοί έσω μαστικοί λεμφαδένες με παρουσία μικρομεταστάσεων ή μακρομεταστάσεων στη βιοψία του λεμφαδένα φρουρού
- pN1mi** Μικρομεταστάσεις (200 κύτταρα, > 0.2 mm αλλά καμία > 2.0 mm)
- pN1a** Μετάσταση σε 1-3 μασχαλιαίους λεμφαδένες (τουλάχιστον 1 μετάσταση > 2.0 mm)
- pN1b** Μετάσταση στους έσω μαστικούς λεμφαδένες ομόπλευρα, με εξαίρεση ITCs, όπως ανιχνεύεται με τη βιοψία του λεμφαδένα φρουρού
- pN1c** Μετάσταση σε 1-3 μασχαλιαίους λεμφαδένες και στους έσω μαστικούς λεμφαδένες (π.χ., pN1a και pN1b συνδυαστικά)
- pN2** Μετάσταση σε 4-9 μασχαλιαίους λεμφαδένες; ή θετικοί έσω μαστικοί λεμφαδένες ομόπλευρα μέσω απεικόνισης, με απουσία μεταστάσεων σε μασχαλιαίους λεμφαδένες
- pN2a** Μετάσταση σε 4-9 μασχαλιαίους λεμφαδένες (τουλάχιστον 1 εναπόθεση καρκινικών κυττάρων > 2.0 mm)
- pN2b** Κλινικά ανιχνεύσιμες* μεταστάσεις στους έσω μαστικούς λεμφαδένες με ή χωρίς επιβεβαίωση με το μικροσκόπιο; Χωρίς παθολογικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες
- pN3** Μετάσταση σε ≥ 10 μασχαλιαίους λεμφαδένες; ή σε υποκλείδιους(επίπεδο III μασχαλιαίων λεμφαδένων) ή θετικοί έσω μαστικοί λεμφαδένες ομόπλευρα μέσω απεικόνισης με ταυτόχρονη παρουσία ενός ή περισσότερων θετικών μασχαλιαίων λεμφαδένων επιπέδου I, II ή > 3 μασχαλιαίοι λεμφαδένες και μικρομεταστάσεις ή μακρομεταστάσεις με βιοψία λεμφαδένα φρουρού σε κλινικά αρνητικούς έσω μαστικούς λεμφαδένες ομόπλευρα ή θετικοί υπερκλείδιοι λεμφαδένες ομόπλευρα

- pN3a** Μετάσταση σε ≥ 10 μασχαλιαίους λεμφαδένες (τουλάχιστον 1 εναπόθεση καρκινικών κυττάρων > 2.0 mm) ή μετάσταση στους υποκλείδιους (επίπεδο III μασχαλιαίων λεμφαδένων) λεμφαδένες
- pN3b** pN1a ή pN2a με παρουσία cN2b (απεικονιστικά θετικοί έσω μαστικοί λεμφαδένες) ή pN2a με παρουσία pN1b
- pN3c** Μετάσταση σε υπερκλείδιους λεμφαδένες ομόπλευρα
- *Ως "Κλινικά ανιχνεύσιμες" μεταστάσεις εννοείται η ανίχνευση μεταστάσεων μέσω απεικονιστικών μεθόδων(εξαιρείται η χαρτογράφηση του λεμφαδενικού δικτύου) ή μέσω της φυσικής εξέτασης, με την παρουσία χαρακτηριστικών υψηλής υποψίας για κακοήθεια ή όταν η παρουσία μακρομεταστάσεων αποτελεί συμπέρασμα της βιοψίας με FNA και κυτταρολογική ανάλυση.

Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)-Distant Metastasis

- M0** Δεν υπάρχουν κλινικά ή απεικονιστικά αποδεδειγμένες απομακρυσμένες μεταστάσεις
- Δεν υπάρχουν κλινικά ή απεικονιστικά αποδεδειγμένες απομακρυσμένες μεταστάσεις του όγκου ή εναποθέσεις μεγαλύτερες από 0.2 mm που να ανιχνεύονται
- cM0(i+)** με το μικροσκόπιο ή άλλες μοριακές τεχνικές, στο περιφερικό αίμα, το μυελό των οστών, ή σε άλλες απομακρυσμένες περιοχές σε ασθενή χωρίς σημεία ή συμπτώματα μετάστασης
- cM1** Απομακρυσμένες μεταστάσεις που ανιχνεύονται κλινικά ή απεικονιστικά
- pM1** Οποιαδήποτε ιστολογικά αποδεδειγμένη μετάσταση σε απομακρυσμένα όργανα ή σε απομακρυσμένους λεμφαδένες, μεταστάσεις > 0.2 mm

Ιστολογικός βαθμός διαφοροποίησης (G)-Histological Grade

- GX** Ο βαθμός διαφοροποίησης δεν μπορεί να αξιολογηθεί
- G1** Χαμηλού βαθμού διαφοροποίησης (καλή πρόγνωση)
- G2** Ενδιάμεσου βαθμού διαφοροποίησης (μέτρια πρόγνωση)
- G3** Υψηλού βαθμού διαφοροποίησης (κακή πρόγνωση)

Ανατομικό στάδιο/προγνωστική ομάδα

Στάδιο T		N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Οποιοδήποτε T	N3	M0
IV	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ -ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

2.1 Γενικά

Η επικουρική θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού περιλαμβάνει τη χορήγηση συνδυασμού χημειοθεραπευτικών φαρμάκων από μια μεγάλη ποικιλία ουσιών, βιολογικών παραγόντων, καθώς και τη χρήση ακτινοβολίας. Η χρήση της επικουρικής χημειοθεραπείας στοχεύει στην εξάλειψη των μικρομεταστάσεων ή εκείνων των καρκινικών κυττάρων που έχουν αποκτήσει μεταστατικό δυναμικό, έχουν διαφύγει του αρχικού όγκου και των λεμφαδένων και δεν έχουν ακόμη σχηματίσει μεταστατική εστία. Στόχος είναι η αποφυγή υποτροπής ή επανεμφάνισης της νόσου, προσφέροντας καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς, λιγότερη νοσηρότητα και θνητότητα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης και βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος χορηγείται θεραπεία για αύξηση και προστασία του οστού, όπως το μονοκλωνικό αντίσωμα denosumab ή άλλα διφωσφονικά όπως η παμιδρονάτη και το ζολεδρονικό οξύ. Συμπληρωματικά χορηγείται ασβέστιο και βιταμίνη D. Τον Δεκέμβριο του 2013, ο Hoffmann-La Roche, ο παραγωγός της καπεσιταβίνης (**Xeloda**), μιας ουσίας που χορηγείται από το στόμα για τη θεραπεία τόσο του καρκίνου του μαστού όσο και του ορθοπρωκτικού καρκίνου, ανέφερε ότι σε σπάνιες περιπτώσεις, η χρήση του μπορούσε να προκαλέσει θανατηφόρες οξείες καταστάσεις, όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Το **Bevacizumab** είναι ένας αντιαγγειογενετικός παράγοντας και έχει εγκριθεί ως συνδυαστική θεραπεία στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, τον Νοέμβριο του 2011 η US Food and Drug Administration (FDA) ανακάλεσε την έγκριση του για τη χρήση του αυτή, μετά το συμπέρασμα ότι δεν αποτελεί ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή για αυτήν την περίπτωση (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2019).

Η **φουλβεστράντη (Faslodex)** έλαβε έγκριση από τον FDA για τον HR- θετικό, HER2- αρνητικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν έχουν λάβει προηγουμένως ενδοκρινική θεραπεία. Το αλπέλισιμπ- **alpelisib (Piqray)** είναι ένας αναστολέας της 3-φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης-κινάσης (PI3K) που εγκρίθηκε από τον FDA τον Μάιο του 2019. Χρησιμοποιείται συνδυαστικά με τη φυλβεστράντη για τη θεραπεία των ανδρών και των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με HR-θετικό, HER2-αρνητικό,

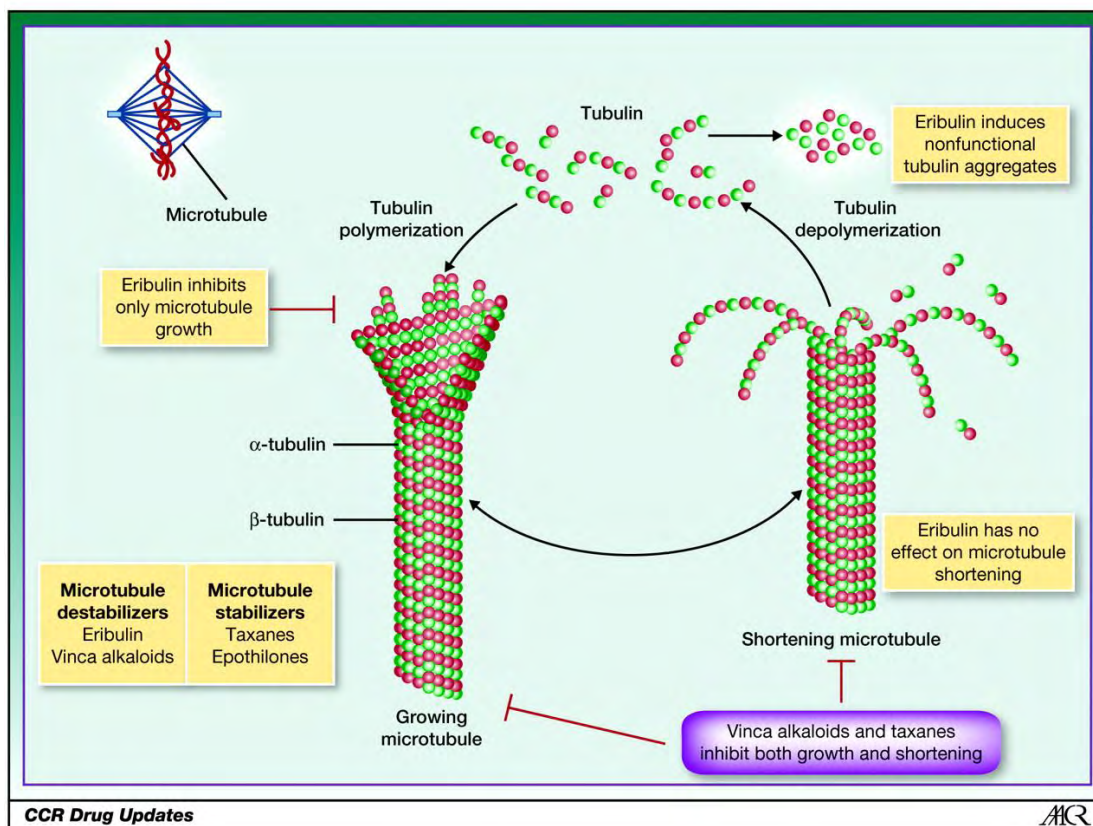
με PIK3CA-μετάλλαξη, προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, όταν η πρόοδος νόσου παρατηρείται μετά από χρήση ενδοκρινικής θεραπείας.

Το palbociclib και το ribociclib είναι αναστολείς των κυκλινο-εξαρτώμενων κινασών (CDK) 4, 6 με ένδειξη ως αρχική ενδοκρινική θεραπεία σε συνδυασμό με αναστολείς αρωματάσης, στις προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με HR-θετικό, HER2-αρνητικό προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

2.2 Αναστολείς των μικροσωληνίσκων (αντινεοπλασματικά)

Γενικά

Η χρήση των αναστολέων των μικροσωληνίσκων αποτελεί θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με μεταστατική νόσο που έχουν ήδη λάβει τουλάχιστον δύο θεραπευτικούς συνδυασμούς.



Clinical Cancer Research. Μηχανισμός δράσης των αναστολέων μικροσωληνίσκων. Η eribulin αποσταθεροποιεί τους μικροσωληνίσκους μπλοκάροντας τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης και εμποδίζοντας έτσι την περαιτέρω δημιουργία των μικροσωληνίσκων, χωρίς ωστόσο να επιδρά στο μέγεθος του ήδη υπάρχοντα μικροσωληνίσκου. Αντιθέτως, τα αλκαλοειδή vinca αποσταθεροποιούν τους μικροσωληνίσκους με διπλό μηχανισμό. Εμποδίζουν τον πολυμερισμό αλλά επάγουν και τον

αποπολυμερισμό του υπάρχοντος μικροσωληνίσκου. Οι ταξάνες (paclitaxel) και οι εποθιλόνες (ixabepilone) σταθεροποιούν τους μικροσωληνίσκους εμποδίζοντας τον αποπολυμερισμό και ενισχύοντας τις υπάρχουσες συνδέσεις. *Jain et al. (2011)*

Eribulin (Halaven)

Η eribulin δρα εμποδίζοντας τον σχηματισμό των μικροσωληνίσκων στη φάση ανάπτυξής τους, οδηγώντας έτσι σε G2/M στάση του κυτταρικού κύκλου, διάσπαση της μιτωτικής ατράκτου και τελικά απόπτωση. Ενδείκνυται στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως τουλάχιστον 2 θεραπευτικά σχήματα τα οποία περιλάμβαναν ανθρακυκλίνες και ταξάνες.

Δοσεταξέλη (Taxotere, Docefrez)

Η δοσεταξέλη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την επιρουβική και την κυκλοφωσφαμίδη ως επικουρική (adjuvant) θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού με λεμφαδενική συμμετοχή. Επιπρόσθετα έχει ένδειξη στον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού μετά την αποτυχία της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής. Ανήκει στις ταξάνες, μια κατηγορία φαρμάκων που αναστέλλει την κυτταρική ανάπτυξη ενισχύοντας τους μικροσωληνίσκους και αναστέλλοντας την αποδιάταξή τους. Μέσω αυτού του μηχανισμού η κυτταρική διαίρεση δεν μπορεί να προχωρήσει και τελικά το καρκινικό κύτταρο οδηγείται σε θάνατο.

Πακλιταξέλη (Taxol)

Η πακλιταξέλη έχει ένδειξη στον καρκίνο του μαστού με λεμφαδενική συμμετοχή: χορηγείται μετά τη χημειοθεραπεία με συνδυασμό που περιέχει δοξορουβική. Dose-dense θεραπείες με πακλιταξέλη, δηλαδή θεραπείες με μικρότερο χρονικό διάστημα μεταξύ των συνεδριών χημειοθεραπείας, είναι υπό εξέταση. Ο μηχανισμός δράσης είναι ο πολυμερισμός της τουμπουλίνης και η σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων το οποίο με τη σειρά του εμποδίζει τη μίτωση και μπορεί να οδηγήσει στη διάσπαση των χρωμοσωμάτων.

Ixabepilone (Ixemptra)

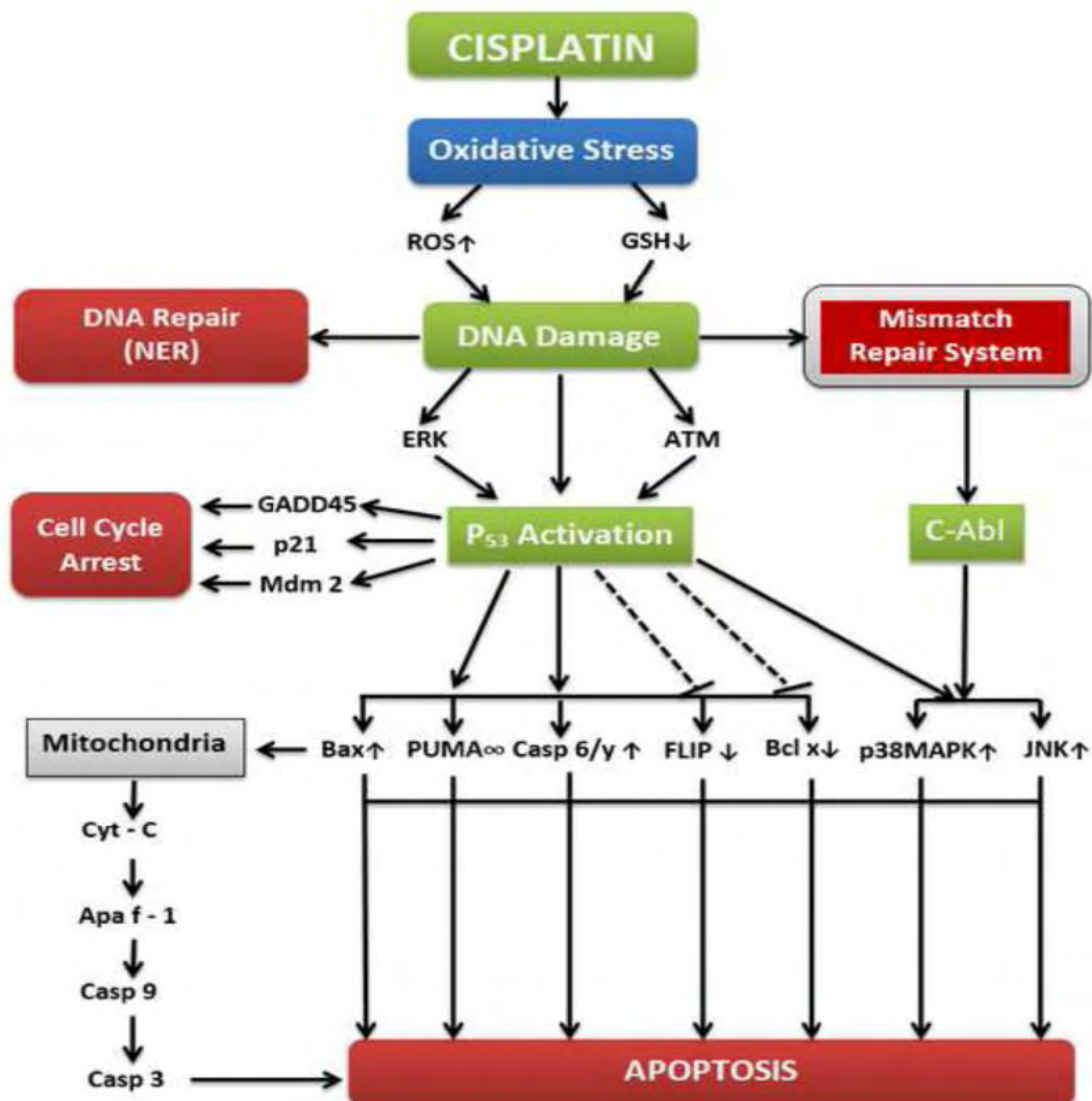
Η ixabepilone είναι ένα ημισυνθετικό ανάλογο της εποθιλόνης Β το οποίο δρα αναστέλλοντας τους μικροσωληνίσκους, εμποδίζοντας την κυτταρική διαίρεση και οδηγώντας

σε κυτταρικό θάνατο. Χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με την καπεσιταβίνη σε ασθενείς με υποτροπή του καρκίνου ή σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού όπου η first-line θεραπεία με ανθρακυκλίνες και ταξάνες έχει αποτύχει.

2.3. Αλκυλιωτικοί παράγοντες (αντινεοπλασματικά)

Γενικά

Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες αποτελούν από τα πρώτα αντινεοπλασματικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν ενάντια στον καρκίνο. Δρουν μέσω cross-linking στο DNA, εμποδίζοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό του DNA. Χρησιμοποιούνται σπάνια ως μονοθεραπεία και συνήθως συνδυαστικά με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες.



Dasari, Tchounwou 2014-Μηχανισμοί δράσης της cisplatin

Cisplatin

Η σισπλατίνη είναι σύμπλοκο βαρέως μετάλλου που συνδέεται στο DNA μέσω cross linking και αναστέλλει έτσι την αντιγραφή του DNA. Οδηγεί σε αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης, με σημαντικές ωστόσο ανεπιθύμητες ενέργειες.

Καρβοπλατίνη

Η καρβοπλατίνη είναι ανάλογο της σισπλατίνης. Αποτελεί σύμπλοκο βαρέως μετάλλου και ασκεί την κυτταροτοξική της δράση μέσω σύνδεσης με το DNA και σχηματισμό συνδέσεων εντός και μεταξύ των ελίκων του. Προσδένεται στις πρωτεΐνες και σε άλλα συστατικά που περιέχουν SH ομάδα. Η κυτταροτοξικότητα μπορεί να προκύψει σε οποιοδήποτε στάδιο του κυτταρικού κύκλου αλλά η μεγαλύτερη ευπάθεια του κυττάρου στη δράση του είναι στις φάσεις G1 και S.

Η καρβοπλατίνη έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με τη σισπλατίνη με καλύτερο προφίλ τοξικότητας. Κύρια πλεονεκτήματα είναι η μικρότερη νεφροτοξικότητα και ωτοτοξικότητα, λιγότερη ανάγκη για ενυδάτωση και λιγότερη πρόκληση ναυτίας και εμετών. Ωστόσο υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα πρόκλησης μυελοτοξικότητας.

Κυκλοφωσφαμίδη (Cytosan)

Η κυκλοφωσφαμίδη είναι μια ουσία που σχετίζεται με τις αζωτούχες μουστάρδες. Δίδεται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμούς για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού ή σε υποτροπή. Η κυκλοφωσφαμίδη είναι προφάρμακο που στο ήπαρ μετατρέπεται στην ενεργή 4-κυκλοφωσφαμίδη. Η δραστική μορφή του φαρμάκου αλκυλιώνει τις θέσεις στόχους με μία αντίδραση «όλον ή ουδέν». Ο μηχανισμός δράσης των ενεργών μεταβολιτών περιλαμβάνει το cross-linking του DNA, και την παρεμπόδιση της κυτταρικής αύξησης.

2.4 Ανθρακυκλίνες (αντινεοπλασματικά)

Γενικά

Οι ανθρακυκλίνες έχουν πολλαπλούς μηχανισμούς δράσης. Δρουν μέσω αναστολής της τοποισομεράσης τύπου II και παρεμβάλλονται μεταξύ των βάσεων του DNA, οδηγώντας σε αναστολή της μεταγραφής και της αντιγραφής αντίστοιχα. Επίσης αναστέλλουν την DNA ελικάση, οδηγώντας σε διαχωρισμό της διπλής έλικας του DNA.

Δοξορουβικίνη

Η δοξορουβικίνη είναι μια κυτταροτοξική ανθρακυκλίνη που αναστέλλει την τοποισομεράση II και οδηγεί σε παραγωγή ελεύθερων ριζών, που προκαλούν βλάβη στο DNA. Παρεμποδίζει τη σύνθεση του DNA και του RNA μέσω παρεμβολής σε παρακείμενα ζεύγη βάσεων και δέσμευσης στο σακχαρο-φωσφορικό σκελετό του DNA, αναστέλλοντας έτσι τη δράση της DNA πολυμεράσης. Συνδέεται στα νουκλεικά οξέα μέσω αλληλεπίδρασης του πυρήνα της ανθρακυκλίνης με τη διπλή έλικα του DNA. Η ουσία αυτή αποτελεί ισχυρό χηλικό παράγοντα σιδήρου. Το σύμπλοκο δοξορουβικίνης-σιδήρου επάγει την παραγωγή ελευθέρων ριζών που μπορεί να προκαλέσουν καταστροφή του DNA και του καρκινικού κυττάρου. Η μέγιστη τοξικότητα του φαρμάκου παρατηρείται στη φάση S του κυτταρικού κύκλου.

Επιρουβικίνη (Ellence)

Η επιρουβικίνη έχει ένδειξη ως επικουρική χημειοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού με συμμετοχή των μασχαλιαίων λεμφαδένων μετά την αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου (Bear et al., 2006). Μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία, αλλά συχνότερα δίνεται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες στον μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του μαστού. Η επιρουβικίνη είναι αναστολέας του κυτταρικού κύκλου—μη ειδικό παράγωγο της δοξορουβικίνης, με μέγιστη κυτταροτοξική δράση στις φάσεις S και G2 του κυτταρικού κύκλου.

2.5 Τροποποιητές του μεταβολισμού του ασβεστίου

Γενικά

Τα διφωσφονικά αποτελούν συμπληρωματική θεραπεία στη χημειοθεραπεία και την ορμονική θεραπεία, στοχεύοντας στη μείωση της οστικής βλάβης από τη μεταστατική νόσο. Τα διφωσφονικά δρουν μέσω αναστολής της δράσης των οστεοκλαστών, μειώνοντας έτσι την οστική απορρόφηση. Η ενδοφλέβια χορήγησή τους συνδυάζεται με τη χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D από το στόμα σε περιπτώσεις οστικών μεταστάσεων (National Comprehensive Cancer Network guidelines, 2019).

Παμιδρονάτη (Aredia)

Η παμιδρονάτη αναστέλλει την οστική απορρόφηση μέσω απορρόφησης των κρυστάλλων ασβεστίου, εμποδίζοντας την αφαλάτωση του οστού. Είναι ένας ισχυρός αναστολέας της οστεοκλαστικής δραστηριότητας.

Ζολεδρονικό οξύ (Zometa, Reclast)

Το ζολεδρονικό οξύ αναστέλλει την οστική απορρόφηση ασκώντας δράση στους οστεοκλάστες και στους πρόδρομους των οστεοκλαστών. Μπορεί να υπερέχει της παμιδρονάτης σε ασθενείς με λυτικές οστικές δευτεροπαθείς εντοπίσεις.

2.6 Αντιμεταβολίτες (αντινεοπλασματικά)

Γενικά

Η θεραπεία με τη χρήση αντιμεταβολιτών σταματά την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και την κυτταρική διαίρεση καθώς παρεμβαίνει και διακόπτει την αντιγραφή του DNA. Αποτελούν συχνά τη θεραπεία πρώτης γραμμής (first-line agents) για τον καρκίνο του μαστού.

Καπεσιταβίνη (Xeloda)

Η καπεσιταβίνη είναι ένα ανάλογο πυριμιδίνης. Χορηγείται συνδυασμό με τη δοσεταξέλη στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας με συμμετοχή ανθρακυκλίνης. Η καπεσιταβίνη ως μονοθεραπεία έχει ένδειξη για τις ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που είτε εμφανίζει αντίσταση τόσο στην πακλιταξέλη όσο και σε συνδυασμούς που περιλαμβάνουν ανθρακυκλίνη, ή εμφανίζουν αντίσταση στην πακλιταξέλη σε σημείο που η περαιτέρω θεραπεία με ανθρακυκλίνη δεν έχει ένδειξη (Partridge *et al.*, 2014). Αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τον HER2-positive καρκίνο του μαστού μαζί με το trastuzumab.

Γεμισιταβίνη (Gemzar)

Η γεμισιταβίνη είναι ένα ανάλογο πυριμιδίνης το οποίο μεταβολίζεται σε ενεργό νουκλεοτίδιο ενδοκυττάρια. Αναστέλλει την ριβονουκλεοτιδική αναγωγή και ανταγωνίζεται τη τριφωσφορική δεοξυκυτοσίνη για την ενσωμάτωση στο DNA. Δρα εκλεκτικά και ειδικά στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Η γεμισιταβίνη σε συνδυασμό με την πακλιταξέλη αποτελεί τη

θεραπεία πρώτης γραμμής για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού μετά από αποτυχία προηγηθείσας θεραπείας με ανθρακυκλίνη (εκτός αν οι ανθρακυκλίνες αντενδείκνυνται κλινικά).

Μεθοτρεξάτη (Trexall)

Η μεθοτρεξάτη είναι ένας αντιμεταβολίτης που αναστέλλει την αναγωγή του διυδροφυλλικού οξέος, αναστέλλοντας έτσι τη σύνθεση του DNA και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται μόνη ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού.

2.7 Αλκαλοειδή της vinca (αντινεοπλασματικά)

Βινορελμπίνη (Navelbine)

Η βινορελμπίνη είναι ένα ημισυνθετικό αλκαλοειδές της vinca που αναστέλλει τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης στη φάση G2 του κυτταρικού κύκλου, εμποδίζοντας έτσι την κυτταρική διαίρεση. Αποτελεί επιλογή πρώτης γραμμής σε συνδυασμό με το trastuzumab για τον HER2-positive καρκίνο του μαστού. Ως μονοθεραπεία χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις μεταστατικού καρκίνου ή υποτροπής της νόσου.

2.8 Μονοκλωνικά αντισώματα

Γενικά

Τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν κατασκευαστεί ώστε να αναγνωρίζουν και να αντιδρούν ενάντια σε συγκεκριμένα αντιγόνα των καρκινικών κυττάρων. Η δράση αυτή μπορεί να ενισχύσει τη συνολική ανοσιακή απόκριση του ασθενούς απέναντι στον καρκίνο και να παρεμποδίσει την ανάπτυξη των κακοήθων κυττάρων. Ο συνδυασμός των μονοκλωνικών αντισωμάτων για τον υποδοχέα HER2 (pertuzumab μαζί με trastuzumab) υπερέχει της θεραπείας με έναν μόνο παράγοντα.

Trastuzumab (Herceptin, Ogivri, Herzuma, Ontruzant, Trazimera)

Το trastuzumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται στην εξωκυττάρια περιοχή του HER2 υποδοχέα. Διαμεσολαβεί την εξαρτώμενη από αντίσωμα κυτταροτοξικότητα στα κύτταρα που υπερεκφράζουν το γονίδιο για τον υποδοχέα HER2. Ενδείκνυται ως επικουρική θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού με υπερέκφραση του HER2,

με ή χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή (ER/PR αρνητικό ή υψηλού κινδύνου), ως μέρος της θεραπείας η οποία περιλαμβάνει κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, και πακλιταξέλη/δοσεταξέλη, ή ως μέρος της θεραπείας που αποτελείται από δοσεταξέλη και καρβοπλατίνη, ή ως μονοθεραπεία μετά από θεραπεία βασισμένη στην ανθρακυκλίνη. Ο παράγοντας αυτός χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής μαζί με πακλιταξέλη για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού με υπερέκφραση HER2 ή ως μονοθεραπεία για τους ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον 1 χημειοθεραπευτικό σχήμα για τη μεταστατική νόσο. Ο συνδυασμός ανθρακυκλίνης και trastuzumab σχετίζεται με σοβαρή καρδιακή τοξικότητα.

Pertuzumab (Perjeta)

Το pertuzumab συνδέεται με την εξωκυττάρια περιοχή του υποδοχέα HER2, όπως και το trastuzumab. Χρησιμοποιείται συνδυαστικά με το trastuzumab και τη δοσεταξέλη για τη θεραπεία των ασθενών με HER2-positive μεταστατικό καρκίνο του μαστού που δεν έχουν λάβει άλλη anti-HER2 θεραπεία ή χημειοθεραπεία για τη μεταστατική νόσο. Έχει επίσης εγκριθεί ως neoadjuvant θεραπεία σε ασθενείς με HER2-positive, φλεγμονώδη, τοπικά προχωρημένο ή πρώιμο καρκίνο του μαστού (>2 cm σε διάμετρο ή με λεμφαδενική νόσο) ως μέρος του θεραπευτικού σχεδιασμού. Το pertuzumab χορηγείται ως επικουρική θεραπεία στον πρώιμο HER2-positive καρκίνο του μαστού με υψηλή πιθανότητα υποτροπής.

ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla)

Το ado-trastuzumab emtansine είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει ειδικά τον υποδοχέα HER2 (trastuzumab) συνδεδεμένο ομοιοπολικά με έναν αναστολέα μικροσωληνίσκων (DM1, maytansine παράγωγο). Έχει θέση στη θεραπεία του HER2-positive μεταστατικού καρκίνου του μαστού μετά από προηγούμενη θεραπεία με trastuzumab και ταξάνη. Ενδείκνυται επίσης ως επικουρική χημειοθεραπεία για τις ασθενείς με HER2-positive πρώιμο καρκίνο του μαστού που μετά από neo-adjuvant θεραπεία με ταξάνη και trastuzumab συνεχίζουν να έχουν υπολειμματική διηθητική νόσο. Μετά την πρόσδεση στην υποπεριοχή IV του υποδοχέα HER2, ado-trastuzumab emtansine υφίσταται ενδοκυττάρωση και αποικοδόμηση στα λυσοσώματα, οδηγώντας σε ενδοκυττάρια απελευθέρωση κυτταροτοξικών μεταβολιτών που περιέχουν DM1. Η σύνδεση του DM1 στην τουμπουλίνη οδηγεί σε αποδιάταξη των μικροσωληνίσκων, με αποτέλεσμα τη διακοπή της κυτταρικής διαίρεσης και τελικά την απόπτωση του κυττάρου.

Denosumab (Prolia, Xgeva)

Το denosumab είναι κι αυτό ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει ειδικά τον προσδέτη του RANK υποδοχέα, απαραίτητος ρυθμιστής της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Χρησιμοποιείται για την προστασία των ασθενών από επιπλοκές της οστικής μεταστατικής νόσου όπως η υπερασβεστιαϊμία, τα παθολογικά κατάγματα και η συμπίεση της σπονδυλικής στήλης, σε ασθενείς με αναμενόμενη επιβίωση τουλάχιστον 3 μηνών. Η οστεονέκρωση της κάτω γνάθου σε ασθενείς που λαμβάνουν denosumab συνδέεται συχνά με οδοντιατρικές επεμβάσεις. Συνιστάται η οδοντιατρική εξέταση των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας με denosumab για το ενδεχόμενο όφελος από προληπτικές οδοντιατρικές επεμβάσεις.

2.9 Αναστολείς τυροσινικής κινάσης-TKIs

Γενικά

Οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στο σηματοδοτικό μονοπάτι της ρύθμισης των αυξητικών παραγόντων. Συχνά συνδυάζονται με άλλους παράγοντες ή και ακτινοθεραπεία.

Lapatinib (Tykerb)

Το lapatinib αναστέλλει το ενδοκυττάριο μονοπάτι της τυροσινικής κινάσης των υποδοχέων EGFR(ErbB1) και HER2 (ErbB2). Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την καπεσιταβίνη για τον προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε όγκους με υπερέκφραση HER2 και αποτυχία προηγούμενης θεραπείας (π.χ. με ταξάνη, ανθρακυκλίνη και trastuzumab). Το lapatinib χρησιμοποιείται επίσης μαζί με λετροζόλη για τη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με hormone receptor–positive μεταστατικό καρκίνο του μαστού, σε όγκους που υπερεκφράζουν τον υποδοχέα HER2 και έχουν ένδειξη για ορμονική θεραπεία.

Neratinib (Nerlynx)

Αυτός ο αναστολέας τυροσινικής κινάσης έχει ένδειξη για την επικουρική θεραπεία που ακολουθεί θεραπεία που περιλάμβανε trastuzumab για αρχικά στάδια του HER2 -positive καρκίνου του μαστού. Συνδέεται αναστρέψιμα στους υποδοχείς EGFR, HER2 και HER4. In vitro, η αναστολή αυτή μειώνει την αυτοφωσφορυλίωση των EGFR και HER2 και το επακόλουθο ενδοκυττάριο σηματοδοτικό μονοπάτι.

Tucatinib (Tukysa)

Το tucatinib αναστέλλει τη φωσφορυλίωση του HER2 και HER3, εμποδίζοντας το μονοπάτι MAPK - AKT και την κυτταρική ανάπτυξη. Ενδείκνυται σε συνδυασμό με το trastuzumab και την καπεσιταβίνη για τη θεραπεία του προχωρημένου ανεγχείρητου ή μεταστατικού HER2-positive καρκίνου του μαστού, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις που έχουν ήδη λάβει anti-HER2 θεραπεία για τη μεταστατική νόσο.

2.10 Αναστολείς αρωματάσης

Γενικά

Οι αναστολείς αρωματάσης είναι μια σημαντική κατηγορία φαρμάκων για την επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Δρουν μέσω αναστολής της αρωματάσης, το υπεύθυνο ένζυμο για τη μετατροπή των στεροειδών ορμονών σε οιστρογόνα. Όλοι οι εκλεκτικοί αναστολείς αρωματάσης έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα και προφίλ τοξικότητας.

Αναστροζόλη (Arimidex)

Η αναστροζόλη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της κυκλοφορούσας οιστραδιόλης εμποδίζοντας τη μετατροπή της ανδροστενεδιόνης σε οιστρόνη. Χορηγείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τον καρκίνο του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με HR-positive ή HR-unknown τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο. Χρησιμοποιείται επίσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με ταμοξιφαίνη.

Λετροζόλη (Femara)

Η λετροζόλη είναι ένας μη στεροειδικός συναγωνιστικός αναστολέας της αρωματάσης που αναστέλλει τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Έχει θέση στην επικουρική θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με HR-positive πρώιμο καρκίνο του μαστού, όπως και ως θεραπεία πρώτης γραμμής στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με HR-positive ή HR-unknown προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Η λετροζόλη χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου παρά τη θεραπεία με αντιοιστρογόνα. Ακόμη, έχει ένδειξη ως επικουρική θεραπεία για τον πρώιμο καρκίνο του

μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς που έχουν λάβει επικουρική θεραπεία με ταμοξιφαίνη για 5 χρόνια (Modi et al., 2019).

Εξεμεστάνη (Aromasin)

Η εξεμεστάνη αναστέλλει αναστρέψιμα την αρωματάση δρώντας ως υπόστρωμα του ενζύμου. Συνδέεται αναστρέψιμα στο ενεργό κέντρο του ενζύμου και προκαλεί αναστολή. Η δράση της μειώνει σημαντικά τα επίπεδα οιστρογόνων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η εξεμεστάνη διαφέρει από την ταμοξιφαίνη καθώς η πρώτη αναστέλλει πρώιμα την παραγωγή των οιστρογόνων ενώ η τελευταία δρα στον οιστρογονικό υποδοχέα τον οποίο και αναστέλλει. Ενδέχεται να υπερτερεί της ταμοξιφαίνης ως χημειοπροφύλαξη με καλύτερο προφίλ ασφάλειας, αν και αυτή της η χρήση ακόμη δεν έχει εγκριθεί από την Αμερικανική Κοινότητα Κλινικής Ογκολογίας (ASCO). Συνιστάται στον προχωρημένο καρκίνο του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όπου παρατηρείται πρόοδος νόσου μετά τη θεραπεία με ταμοξιφαίνη. Εκτός εγκεκριμένης ένδειξης, η εξεμεστάνη προτείνεται ως εναλλακτική της ταμοξιφαίνης ή της ραλοξιφαίνης σύμφωνα με τις ASCO guidelines (2013) για να μειώσει τον κίνδυνο του ER-positive καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υψηλού κινδύνου (Allred et al., 2012).

2.11 Αναστολείς κυκλινοεξαρτώμενων κινασών- CDK

Γενικά

Το palbociclib και το ribociclib είναι αναστολείς των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών(CDK) 4, 6. Χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αναστολείς αρωματάσης ως αρχική ενδοκρινική θεραπεία για τον HR-positive, HER2-negative προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. .

Palbociclib (Ibrance)

Το palbociclib είναι αναστολέας των CDK 4, 6. Μειώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στον ER-positive καρκίνο του μαστού εμποδίζοντας την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου από τη φάση G1 στη φάση S. Χορηγείται σε συνδυασμό με τη λετροζόλη για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών με ER-positive, HER2-negative προχωρημένο καρκίνο του μαστού ως αρχική ενδοκρινική θεραπεία. Έχει επίσης ένδειξη για τον προχωρημένο ER+/HER2- καρκίνο του μαστού σε συνδυασμό με τη φουλβεστράντη σε

ασθενείς με πρόοδο νόσου μετά από ενδοκρινική θεραπεία (ανεξαρτήτως του εμμηνοπαυσιακού προφίλ).

Ribociclib (Kisqali)

Όπως και το palbociclib, το ribociclib είναι αναστολέας των CDK 4, 6. Δρα όπως το palbociclib και χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολέα αρωματάσης στον HR+/HER-προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Abemaciclib (Verzenio)

CDK 4, 6 αναστολέας. Οι CD κινάσες ενεργοποιούνται μετά από σύνδεση με την κυκλίνη D και παίζουν καθοριστικό ρόλο στα σηματοδοτικά μονοπάτια που επάγουν την κυτταρική διαίρεση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Στα ER-positive κακοήθη κύτταρα η κυκλίνη D1 και οι CDK4/6 επάγουν τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος (Rb), την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου. Έχει ένδειξη στον προχωρημένο ή μεταστατικό HR+/HER2- καρκίνο του μαστού με πρόοδο νόσου μετά από ενδοκρινική θεραπεία, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με τη φουλβεστράντη. Αποτελεί επίσης θεραπεία πρώτης γραμμής για τον HR-positive, HER2-negative προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σε συνδυασμό με αναστολέα αρωματάσης.

2.12 Αναστολείς της PARP (αντινεοπλασματικά)

Γενικά

Η κατηγορία αυτή των παραγόντων θεωρείται ότι έχει κυτταροτοξική δράση χωρίς να αυξάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα μέσω πρόκλησης βλαβών του DNA. Η προκαλούμενη γενωμική αστάθεια των καρκινικών κυττάρων επιτρέπει στους αναστολείς της πολυ (ADP-ribose) πολυμεράσης (PARP) να δρουν εκλεκτικά στα κακοήθη κύτταρα και όχι στα υγιή.

Το olaparib ήταν ο πρώτος αναστολέας PARP που εγκρίθηκε για τον καρκίνο του μαστού. Η έγκριση του βασίστηκε σε τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 που ανέδειξε ότι οι αναστολείς PARP υπερτερούν της χημειοθεραπείας στις ασθενείς με HER2-negative μεταστατικό καρκίνο του μαστού με μετάλλαξη BRCA (*Robson et al., 2017*).

Olaparib (Lynparza)

Ενδείκνυται για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού με επιβλαβείς ή πιθανά επιβλαβείς γενετικές BRCA μεταλλάξεις (gBRCAm) και HER2-negative σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει χημειοθεραπεία. Ασθενείς με HR-positive καρκίνο του μαστού πρέπει να έχουν ήδη λάβει ενδοκρινική θεραπεία ή να μην έχουν ένδειξη για αυτή.

Talazoparib (Talzenna)

Έχει ένδειξη σε ασθενείς με γενετικές μεταλλάξεις του BRCA και HER2-negative τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

2.13 Ανταγωνιστές των υποδοχέων οιστρογόνων

(αντινεοπλασματικά)

Γενικά

Οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (selective estrogen receptor modulators -SERMs) δρουν διεγείροντας ή αποκλείοντας τους οιστρογονικούς υποδοχείς σε πολλαπλούς ιστούς-στόχους. Στους SERMs ανήκουν η ταμοξιφαίνη, η ραλοξιφαίνη και η τορεμιφαίνη.

Ταμοξιφαίνη (Soltamox)

Η ταμοξιφαίνη είναι ένα μη στεροειδές φάρμακο που δρα ως αντιοιστρογόνο στον μαστό. Ωστόσο μπορεί να δρα ως αγωνιστής των οιστρογόνων στη μήτρα. Η CYP2C19 *2 ετεροζυγωτία θεωρείται καλός προγνωστικός παράγοντα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη (*O'Shaughnessy, 2003*). Η ταμοξιφαίνη θεωρείται το gold standard για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες υψηλού κινδύνου, τόσο ως επικουρική χημειοθεραπεία, όσο και για τη θεραπεία της μεταστατικής νόσου.

Ραλοξιφαίνη (Evista)

Η ραλοξιφαίνη είναι ένας μη στεροειδικός, εκλεκτικός τροποποιητής των ER. Ενδείκνυται για τη μείωση του κινδύνου για διηθητικό καρκίνο του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση.

Τορεμιφαίνη (Fareston)

Η τορεμιφαίνη είναι κι αυτή μη στεροειδικός τροποποιητής των οιστρογονικών υποδοχέων. Μπορεί να επάγει οιστρογονική ή αντιοιστρογονική δραστηριότητα ή και τα δύο. Χορηγείται στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ER-positive ή ER-unknown καρκίνο (*Perez et al., 2000*).

2.14 Αναστολείς PD-1/PD-L1

Γενικά

Ο PD-L1 εκφράζεται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων T κυττάρων. Η πρόσδεση του PDL1 αναστέλλει την ανοσολογική απόκριση και μειώνει την κυτταροτοξική δράση των T κυττάρων. Αυτός ο μηχανισμός αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης είναι αναγκαίος για τη διατήρηση της ομοιόστασης της ανοσολογικής απόκρισης και ελέγχει τη δράση των T κυττάρων να προστατεύουν τα φυσιολογικά κύτταρα κατά τη διάρκεια της φλεγμονής. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να παρακάμψουν την κυτταροτοξικότητα που μεσολαβείται από τα T κύτταρα εκφράζοντας PDL1 είτε στον ίδιο τον όγκο, είτε στα κύτταρα του ανοσοποιητικού που διεισδύουν τον όγκο, οδηγώντας σε αναστολή της δράσης του ανοσοποιητικού συστήματος ενάντια στον όγκο.

Atezolizumab (Tecentriq)

Μονοκλωνικό αντίσωμα για τον PDL1(programmed cell death ligand-1). Εμποδίζει την αλληλεπίδραση μεταξύ του PDL-1 και των προσδεμάτων του. Χορηγείται σε συνδυασμό με τη nab-πακλιταξέλη για ασθενείς με ανεγχείρητο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό triple-negative καρκίνο του μαστού που εκφράζει τον PD-L1.

2.15. Αναστολείς PI3K

Alpelisib (Piqray)

Είναι PI3K αναστολέας που χορηγείται σε συνδυασμό με τη φουλβεστράντη για τη θεραπεία των ανδρών και των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με HR+/HER2-, PIK3CA-μετάλλαξη, προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, μετά από πρόοδο της νόσου υπό ή μετά από ενδοκρινική θεραπεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ-PABC

Ο καρκίνος του μαστού που σχετίζεται με την κύηση (pregnancy associated breast cancer), ορίζεται ως ο καρκίνος του μαστού που διαγιγνώσκεται κατά την κύηση, τη λοχεία, την περίοδο του θηλασμού, έως και ένα έτος μετά τον τοκετό. Υπάρχουν αναφορές για περιπτώσεις καρκίνου του μαστού που επιπλέκει την κύηση ήδη από το 1869 (*Klotz et al., 1869*). Η επίπτωση του PABC κυμαίνεται μεταξύ 0,2 και 3,8% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού, με άνοδο του ποσοστού σε 7-14% όταν περιλαμβάνονται μόνο γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (<45 ετών) (*Ring et al., 2005, Pavlidis, 2002*). Αν και ο καρκίνος του μαστού στην εγκυμοσύνη είναι μια σχετικά σπάνια κλινική οντότητα, αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα κακοήθεια που απαντάται στην κύηση μετά τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, με αναφερόμενη επίπτωση 1/3.000 με 3/10.000 κυήσεις ή κατ' άλλους 10-40 περιπτώσεις ανά 100.000 κυήσεις (*Rovera et al., 2010*). Σύμφωνα με μια πρόσφατη Ιταλική μελέτη ο καρκίνος του μαστού ήταν ο πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες (32%, n=479) και ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σχετιζόμενου με την κύηση αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία της μητέρας, με συχνότητα 60 ανά 100.000 για γυναίκες ηλικίας κάτω των 30 ετών, φτάνοντας τις 265 ανά 100.000 για τις γυναίκες άνω των 40 ετών (*Parazzini et al., 2017*).

Ο καρκίνος του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί μια ιδιαίτερη οντότητα, ενώ η διαχείριση του αποτελεί ιδιαίτερη πρόκληση και απαιτεί πολυδιάστατη προσέγγιση. Τα κύρια θέματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν είναι η ορθή θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου με το μέγιστο όφελος για τη μητέρα, σε συνδυασμό με τη διατήρηση της ασφάλειας του εμβρύου και στη συνέχεια του νεογνού.

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται η τάση μετάθεσης της ηλικίας τεκνοποίησης από τις σύγχρονες γυναίκες για αργότερα σε σχέση με το παρελθόν. Αυτό εξηγεί και την αύξηση της συχνότητας του PABC που παρατηρείται τις τελευταίες δεκαετίες και η οποία αναμένεται να συνεχίσει να αυξάνει λόγω του σύγχρονου τρόπου ζωής. Η μέση ηλικία τεκνοποίησης των σύγχρονων γυναικών είναι τα 36 έτη. Μέχρι πρόσφατα είχε επικρατήσει η άποψη ότι ο καρκίνος του μαστού στην κύηση έχει χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τον καρκίνο στις μη έγκυες ασθενείς. Εντούτοις τα τελευταία χρόνια με βάση τα αποτελέσματα από μελέτες ασθενών-μαρτύρων, έχει φανεί ότι η πρόγνωση των ασθενών με PABC δε διαφέρει από αυτή των μη εγκύων ασθενών της ίδιας ηλικίας και του αντίστοιχου σταδίου νόσου. Ενδέχεται η αρχική αντίληψη της χειρότερης πρόγνωσης να σχετίζεται με την προχωρημένη νόσο με την οποία διαγιγνώσκονται οι γυναίκες με PABC ή με τις λιγότερο τυποποιημένες θεραπείες για

αυτήν την οντότητα (Loibl et al., 2006). Ένα σημαντικό αμφιλεγόμενο θέμα στον PABC είναι η καθυστέρηση που παρατηρείται στη διάγνωση, η οποία εκτιμάται από 1 έως 3 μήνες (Rovera et al., 2010). Κατά τη διάρκεια της κύησης ο μαστικός αδένας υφίσταται δραματικές αλλαγές ως αποτέλεσμα της επίδρασης των οιστρογόνων, της προγεστερόνης και της προλακτίνης, οι οποίες οδηγούν σε πολλαπλασιασμό τόσο των πόρων όσο και των αδένων (Hogge et al., 1999). Οι αλλαγές αυτές μπορεί να αποκρύψουν μια κακοήγη μάζα ή να μη δοθεί η δέουσα προσοχή ούτε από την ίδια την ασθενή αλλά ούτε και από το γιατρό της, με αποτέλεσμα η διάγνωση του PABC να γίνεται σε πιο προχωρημένο στάδιο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Bonnier et al., 1997, Pavlidis et al., 2005).

Η σπανιότητα του PABC και η μικρή εμπειρία στην αντιμετώπισή του, καθιστούν δύσκολη τη λήψη αποφάσεων για τον χειρισμό των ασθενών αυτών. Καθώς οι περισσότερες πληροφορίες που έχουμε για τον PABC προέρχονται από μικρές μελέτες, η εφαρμογή διαχείρισης βάση αποδείξεων (evidence based) δεν είναι δυνατή. Η θεραπευτική προσέγγιση των γυναικών με καρκίνο του μαστού σχετιζόμενο με την κύηση απαιτεί τροποποίηση και προσαρμογή όχι μόνο των θεραπευτικών επιλογών, αλλά και των διαγνωστικών τεχνικών και μεθόδων. Τα κύρια κριτήρια αποτελούν η ηλικία κύησης και το στάδιο της νόσου. Απαραίτητη είναι η ύπαρξη διεπιστημονικής ομάδας σε συνδυασμό με ισχυρή ψυχολογική υποστήριξη της ασθενούς τόσο από ειδικούς όσο και από την οικογένεια.

Το 1999, οι Berry et al., δημοσίευσαν μια σειρά 24 ασθενών, με καρκίνο του μαστού σχετιζόμενο με την κύηση χρησιμοποιώντας ένα standardized πρωτόκολλο στο MD Anderson Cancer Center (Houston TX, USA), το οποίο ενημερώθηκε το 2006. Η καταγραφή αυτή υπήρξε η βάση για την ανάπτυξη των πρώτων διεθνών οδηγιών για τον PABC και αποτέλεσε το κίνητρο για τη διεξαγωγή περισσότερων και καλύτερα σχεδιασμένων μελετών για τη διερεύνηση του καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με την κύηση (Hahn et al., 2006).

3.1 Χαρακτηριστικά του καρκίνου του μαστού στην κύηση

Τα βιολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου του μαστού στην κύηση είναι παρόμοια με αυτά των όγκων σε μη έγκυες νεαρές ασθενείς. Ο κύριος παράγοντας που ρυθμίζει τόσο τα χαρακτηριστικά όσο και την επιθετικότητα του όγκου, φαίνεται να είναι η ηλικία παρά η ύπαρξη κύησης. Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος καρκίνου στον PABC είναι το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα υψηλής διαφοροποίησης. Έχει φανεί ότι στις περιπτώσεις PABC ο όγκος έχει μεγαλύτερο μέγεθος και χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη λεμφαδενική συμμετοχή, συχνότερη λεμφαγγειακή διήθηση και σπανιότερη έκφραση ορμονικών υποδοχέων. Δεν

υπάρχει ομοφωνία για την ποσοστιαία έκφραση του υποδοχέα HER2/neu αλλά γενικότερα παρατηρείται υψηλότερη έκφρασή του στον καρκίνο του μαστού στην κύηση (Middleton et al., 2003, Euler et al., 2004).

3.2 Διάγνωση του καρκίνου του μαστού στην κύηση

Ιστορικό και φυσική εξέταση

Η ενδεδειγμένη εξέταση του μαστού πρέπει να γίνεται στην πρώτη εξέταση στον γυναικολόγο. Η φυσική εξέταση του μαστού στην κύηση είναι δύσκολη καθώς ο μαστός είναι πιο σκληρός και πυκνός. Δεν έχουν αναγνωρισθεί συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση PABC πέρα από τους ήδη γνωστούς γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που ενοχοποιούνται για τον καρκίνο του μαστού στον γενικό πληθυσμό.

Τυπικά, ανευρίσκεται μία ανώδυνη ψηλαφητή μάζα από την ασθενή τυχαία κατά την αυτοεξέταση. Αν και το 80% των μαζών του μαστού είναι καλοήθεις, σε περίπτωση που κάποιο οζίδιο ή μάζα επιμένει για πάνω από 2 με 4 εβδομάδες θα πρέπει να διερευνάται περαιτέρω. Η ύπαρξη αλλαγών στο δέρμα του μαστού πρέπει να εξετάζεται για αποκλεισμό κακοήθειας. Οι φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στον μαστικό αδένα στη κύηση όπως η διόγκωση, η υπερτροφία και οι εκκρίσεις από τη θηλή αποπροσανατολίζουν τόσο την ασθενή όσο και τον κλινικό γιατρό με αποτέλεσμα καθυστέρηση στη διάγνωση.

Στην κύηση ο μαστικός αδένας υφίσταται μεγάλες λειτουργικές και μορφολογικές αλλαγές. Υπάρχει σημαντική αύξηση στον αριθμό και την πολυπλοκότητα των τελικών πόρων με αποτέλεσμα υπερπλασία σε πόρους και λόβια. Στα τελευταία στάδια της κύησης οι πόροι μετατρέπονται σε πολύπλοκες δομές με υπερπλαστικά κύτταρα που παρουσιάζουν εκκριτική δραστηριότητα, ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια της κύησης υπάρχει απώλεια της χρώσης των επιθηλιακών κυττάρων των πόρων για υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης. Οποιαδήποτε ύποπτη μάζα ή φλεγμονή στον μαστό χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Εικόνα 3.1: Φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού στον αριστερό μαστό με συμμετοχή των μασχαλιαίων λεμφαδένων στην κύηση.(Amant et al., 2012)



Η χρήση των καρκινικών δεικτών για τη διερεύνηση ύποπτης μάζας του μαστού δε θεωρείται αξιόπιστη, καθώς στην κύηση παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές. Στην κύηση τόσο η LDH όσο και η ALP είναι φυσιολογικά ανεβασμένες, όπως συμβαίνει και με το CA 15-3 που χρησιμοποιείται για τον καρκίνο του μαστού, και με το CA 125 που χρησιμοποιείται για τον ωοθηκικό καρκίνο. Η αιμοσφαιρίνη και ο αιματοκρίτης είναι φυσιολογικά σε χαμηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα (*Sarandakou et al., 2007*).

Το πρώτο διαγνωστικό εργαλείο για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού είναι ο υπέρηχος μαστού. Ο υπέρηχος μπορεί να διαχωρίσει τις συμπαγείς από τις κυστικές βλάβες και χρησιμοποιείται κατά κόρον στις νεαρές ηλικίες και στην εγκυμοσύνη. Δε χρησιμοποιεί ακτινοβολία και έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (*Navrozoglou et al., 2008, Amant et al., 2012*).

Η μαστογραφία έχει ένδειξη στην υποψία κακοήθους βλάβης με ταυτόχρονη προστασία της κοιλιακής χώρας. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι συχνότερα λόγω των ανατομικών αλλαγών του μαστού στην κύηση. Όσον αφορά τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας για τη διερεύνηση όζων/μαζών του μαστού στην κύηση, δεν αποτελεί βασική επιλογή καθώς η αποτελεσματικότητά της δεν έχει τεκμηριωθεί στην κύηση. Οι ορμονικές μεταβολές των γαλακτοφόρων πόρων κατά την κύηση και τη γαλουχία, οδηγούν σε αυξημένη ενίσχυση με σκιαγραφικό, κάνοντας δύσκολη τη διάκριση των φυσιολογικών αυτών αλλαγών από τις κακοήθεις μεταβολές του PABC. Η χρήση γαδολινίου πρέπει να αποφεύγεται καθώς η δράση των ελεύθερων ιόντων γαδολινίου στο αμνιακό υγρό είναι ακόμη άγνωστη, ενώ έχει συσχετιστεί με δυσμορφίες στα έμβρυα ποντικών. Αν η MRI είναι απαραίτητη σκιαγραφικοί παράγοντες όπως το gadobenate dimeglumine (εγκεκριμένο από τη European Medicines Agency and US Food and Drug Administration) και gadoterate meglumine (εγκεκριμένο από τη European Medicines Agency) έχουν εγκριθεί.

Η διενέργεια FNA για τη διάγνωση μιας μάζας μπορεί να εφαρμοστεί στην κύηση αλλά για την οριστική και ασφαλή διάγνωση διηθητικού καρκίνου απαιτείται core biopsy ή βιοψία εκτομής. Η core biopsy με τοπική αναισθησία είναι ασφαλής στην κύηση και έχει ευαισθησία 90% (*Shannon et al., 2001*). Η πιθανότητα ανάπτυξης συριγγίου στον μαστό ως επιπλοκή είναι υπερεκτιμημένη, με λίγες αναφορές στη βιβλιογραφία (*Anderson, 1979*).

Η διάγνωση του καρκίνου του μαστού πρέπει να ακολουθείται από πλήρη σταδιοποίηση για την εφαρμογή της καλύτερης θεραπείας. Η χρήση της απλής ακτινογραφίας θώρακα είναι ασφαλής στην κύηση με ταυτόχρονη θωράκιση της κοιλιακής χώρας, καθώς εκθέτει το έμβρυο σε 0,0001Gy. Η αξονική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα οστών πρέπει να αποφεύγονται το πρώτο τρίμηνο της κύησης ενώ αν υπάρχει έντονη υποψία μεταστατικής

νόσου, θα πρέπει να πραγματοποιούνται στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Ενναλακτικά, σε ισχυρή υποψία μεταστατικής νόσου σε οστά και ήπαρ, μπορεί να διενεργηθεί MRI χωρίς σκιαγραφικό (Molcovsky et al., 2008, Vinatier et al., 2009, Berry et al., 1999). Το PET δεν αποτελεί βασικό εργαλείο σταδιοποίησης στον καρκίνο του μαστού στις μη έγκυες γυναίκες, πόσο μάλλον στην κύηση. Η θωράκιση της κοιλιακής χώρας μειώνει τη δόση της ακτινοβολίας που λαμβάνεται από το έμβρυο κατά 50-75 %.

Η περίπτωση βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού (SLNB-sentinel lymph node biopsy), αποτελεί ακόμη ένα σημείο προβληματισμού. Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού είναι κρίσιμης σημασίας για τον καθορισμό του σταδίου της νόσου με βάση τη λεμφαγγειακή διασπορά. Η χαρτογράφηση του λεμφαγγειακού δικτύου γίνεται με τη χρήση ακτινοβολίας κατόπιν ειδικών χρώσεων με χρωστικές όπως το μπλε του μεθυλενίου (methylene blue) και lymphazurin blue. Το πρώτο αποφεύγεται λόγω πιθανής πρόκλησης ατρησίας του δωδεκαδακτύλου το πρώτο τρίμηνο, ενώ το δεύτερο λόγω της πιθανής πρόκλησης αλλεργικής αντίδρασης και αναφυλαξίας. Οι προβληματισμοί σχετίζονται με την τεχνική της χρώσης και της ακόλουθης ακτινοβολίας και τις πιθανές επιπτώσεις στην υγεία του εμβρύου. Αναμφισβήτητα η λεμφαδενική σταδιοποίηση με τον προσδιορισμό του λεμφαδένα φρουρού είναι πολύ σημαντική για τη θεραπεία και την περαιτέρω διαχείριση της μητέρας.

Συμπερασματικά, οι διαγνωστικές μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν άφοβα είναι ο υπέρηχος, η μαστογραφία και οι ακτινογραφίες με την ανάλογη προστασία της κοιλιακής χώρας.

Παθοφυσιολογία

Ο πιο κοινός ιστολογικός υπότυπος είναι το διηθητικό καρκίνωμα των πόρων. Συνήθως είναι προχωρημένου σταδίου και συχνά παρατηρείται λεμφαγγειακή διήθηση. Όσον αφορά το ορμονικό προφίλ του όγκου, συνήθως είναι αρνητικό για ορμονικούς υποδοχείς, καθώς οι έγκυες γυναίκες είναι λιγότερο πιθανό να είναι ER positive (Loibl et al., 2006). Μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες με διάγνωση καρκίνου του μαστού στην εγκυμοσύνη παρουσιάζουν μεγαλύτερους όγκους, με συχνότερη τη λεμφαδενική συμμετοχή, την αγγειακή διήθηση και την παρουσία μεταστάσεων (Bonnier et al., 1997, Ishida et al., 1992). Σε μελέτες με περιορισμένο αριθμό ατόμων παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα έκφρασης Her/neu (Elledge et al., 1993, Meden et al., 1997).

Μελέτες έχουν αναφέρει σημαντική αύξηση της επίπτωσης καρκίνου του μαστού σε φορείς μετάλλαξης BRCA2 2 έτη μετά από εγκυμοσύνη. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά δεν έχουν επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες, οπότε μία φορές BRCA μετάλλαξης δεν αποτρέπεται από το

να προχωρήσει σε εγκυμοσύνη. Επιπλέον, οι φορείς των BRCA1 και BRCA2 μεταλλάξεων δε διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σχετιζόμενο με την κύηση. Είναι πιθανό σε φορείς μεταλλάξεων BRCA, τα αυξημένα οιστρογονικά επίπεδα που απαντώνται στην κύηση να επιταχύνουν την εξέλιξη ενός όγκου που ήδη έχει αρχίσει (Johannsson et al., 1998).

3.3 Αξιολόγηση του εμβρύου

Η περίπτωση γυναικών με καρκίνο του μαστού στην κύηση αποτελεί μια ιδιαίτερη οντότητα που απαιτεί στενή παρακολούθηση της κύησης. Για τον καθορισμό των θεραπευτικών επιλογών είναι απαραίτητη η γνώση της ακριβούς ημερομηνίας τοκετού. Προκειμένου να αξιολογηθεί η κατάσταση του εμβρύου πριν την έναρξη θεραπείας, συστήνεται η διενέργεια υπερήχου υψηλής ευκρίνειας. Η αμνιοπαρακέντηση αποτελεί επιλογή εφόσον υπάρχουν μαιευτικές ενδείξεις. Αν η ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε χημειοθεραπεία η παρακολούθηση του εμβρύου πρέπει να γίνεται με τη χρήση επαναλαμβανόμενων υπερήχων ανά 3 με 4 εβδομάδες πριν κάθε κύκλο χημειοθεραπείας, με αξιολόγηση του βιοφυσικού προφίλ του εμβρύου από την 28^η εβδομάδα μέχρι τον τοκετό και με παρακολούθηση του αμνιακού υγρού. Μπορεί να παρατηρηθεί αναστρέψιμη μείωση του όγκου του αμνιακού υγρού με τη χρήση ορισμένων φαρμάκων (*Protocolo de cáncer de mama y embarazo, 208*).

Η χρήση Doppler για τον έλεγχο της ομφαλικής αρτηρίας συστήνεται για τον έλεγχο του πλακούντα, όπως επίσης ο έλεγχος της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας του εμβρύου για αποκλεισμό εμβρυικής αναιμίας. Όσον αφορά τη χρήση καρδιοτοξικών φαρμάκων όπως οι ανθρακυκλίνες συστήνεται η συχνή παρακολούθηση του εμβρύου με υπέρηχο κατά τη διάρκεια τόσο της θεραπείας όσο και κατά τη νεογνική περίοδο. Είναι σημαντική η γνώση της ακριβούς ημερομηνίας τοκετού. Συστήνεται η κύηση να παρατείνεται μέχρι και τις 37 εβδομάδες αλλά μέσω των προόδων στην ιατρική, ακόμη και νεογνά 30 εβδομάδων είναι εφικτό να επιβιώσουν. Στην περίπτωση που προγραμματίζεται η συνέχιση της χημειοθεραπείας και μετά τον τοκετό, θεωρείται καλύτερη επιλογή ο φυσιολογικός τοκετός από την καισαρική τομή, καθότι συνοδεύεται από λιγότερη νοσηρότητα και θνητότητα.

Η μυελοκαταστολή στην μητέρα ως ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χημειοθεραπεία πρέπει να αποφεύγεται και όταν συμβαίνει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα, κυρίως στη διάρκεια του τοκετού και στην περιγεννητική περίοδο με στόχο τη μείωση των επιπλοκών όπως οι λοιμώξεις και η αιμορραγία. Όσον αφορά τη χορήγηση της χημειοθεραπείας, δε θα πρέπει

να χορηγείται μετά την 35^η εβδομάδα όπως και τις τελευταίες 3 ή 4 εβδομάδες προ του τοκετού, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος πρόκλησης μητρικής ή εμβρυικής ουδετεροπενίας.

Για τη συνέχιση της χημειοθεραπείας μετά τον τοκετό, η κατάλληλη στιγμή έναρξης της προτείνεται να είναι 1 με 2 εβδομάδες μετά τον τοκετό, ενώ ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται. Αν και ύπαρξη μεταστάσεων στον πλακούντα είναι σπάνια, συστήνεται η ιστολογική του εξέταση μετά τον τοκετό. (Loibl et al., 2006).

3.4 Θεραπεία του καρκίνου του μαστού στη κύηση

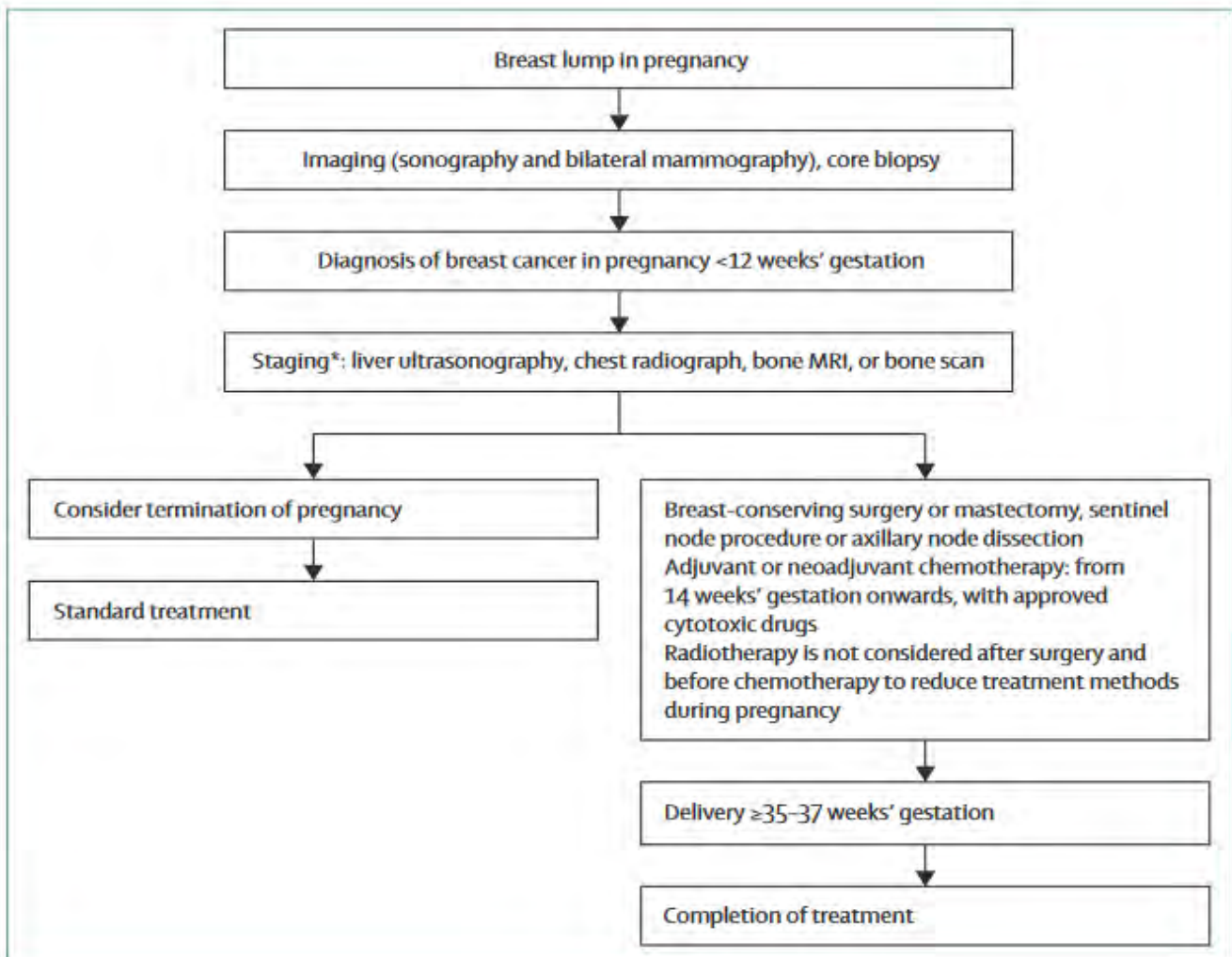
Η διάγνωση μιας νεαρής γυναίκας με καρκίνο του μαστού έχει τεράστιο ψυχολογικό αντίκτυπο, πόσο μάλλον όταν η διάγνωση αυτή γίνεται σε μία έγκυο νέα γυναίκα. Η κύηση ως συνοδός κατάσταση του καρκίνου του μαστού, επηρεάζει καθοριστικά τις θεραπευτικές επιλογές και ως εκ τούτου την πρόγνωση της νόσου.

Απαιτείται μια πολυεπιστημονική ομάδα που θα λάβει τις καλύτερες θεραπευτικές αποφάσεις με βάση το στάδιο της νόσου. Μετά από εκτενή ενημέρωση της μητέρας για τους πιθανούς κινδύνους τόσο για την ίδια όσο και για το έμβρυο, λαμβάνεται από την ασθενή και την οικογένειά της η απόφαση για τη συνέχιση ή την διακοπή της κύησης. Η ψυχολογική υποστήριξη της ασθενούς από την ιατρική ομάδα είναι αναγκαία. Για δεκαετίες έχει επικρατήσει η θεωρία ότι η κύηση σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση της νόσου οπότε και σε πολλές γυναίκες προτεινόταν η διακοπή της κύησης. Μολαταύτα από αναδρομικές μελέτες έχει προκύψει ότι η επιβίωση σε έγκυες ασθενείς με καρκίνο του μαστού που τελικά διέκοψαν την κύηση δεν ήταν αυξημένη (Gwyn et al., 2000, Trivers et al., 2007, Clark et al., 1989).

Η θεραπεία των γυναικών με PABC είναι όμοια με εκείνη των γυναικών με καρκίνο του μαστού που δε σχετίζεται με την κύηση, ενώ τροποποιήσεις απαιτούνται ανάλογα με τις ενδείξεις του εμβρύου. Η αποβολή ως θεραπευτικό μέσο δεν έχει αποδειχθεί να αυξάνει την επιβίωση της μητέρας και η επιλογή αυτή ενδείκνυται στις περιπτώσεις που ο καρκίνος εμφανίζει υψηλό ρυθμό εξέλιξης, ή σε περίπτωση που απαιτείται συνεχές και εντατικό σχήμα επικουρικής χημειοθεραπείας για τη μητέρα, κάνοντας πολύ πιθανό το ενδεχόμενο τοξικότητας για το έμβρυο. Η θεραπεία του καρκίνου του μαστού στη διάρκεια της κύησης έχει ως στόχο να μειώσει την ανάγκη για πρόωρο τοκετό που οδηγεί στην προωρότητα των νεογνών, ένα βασικό πρόβλημα στη θεραπεία του PABC.

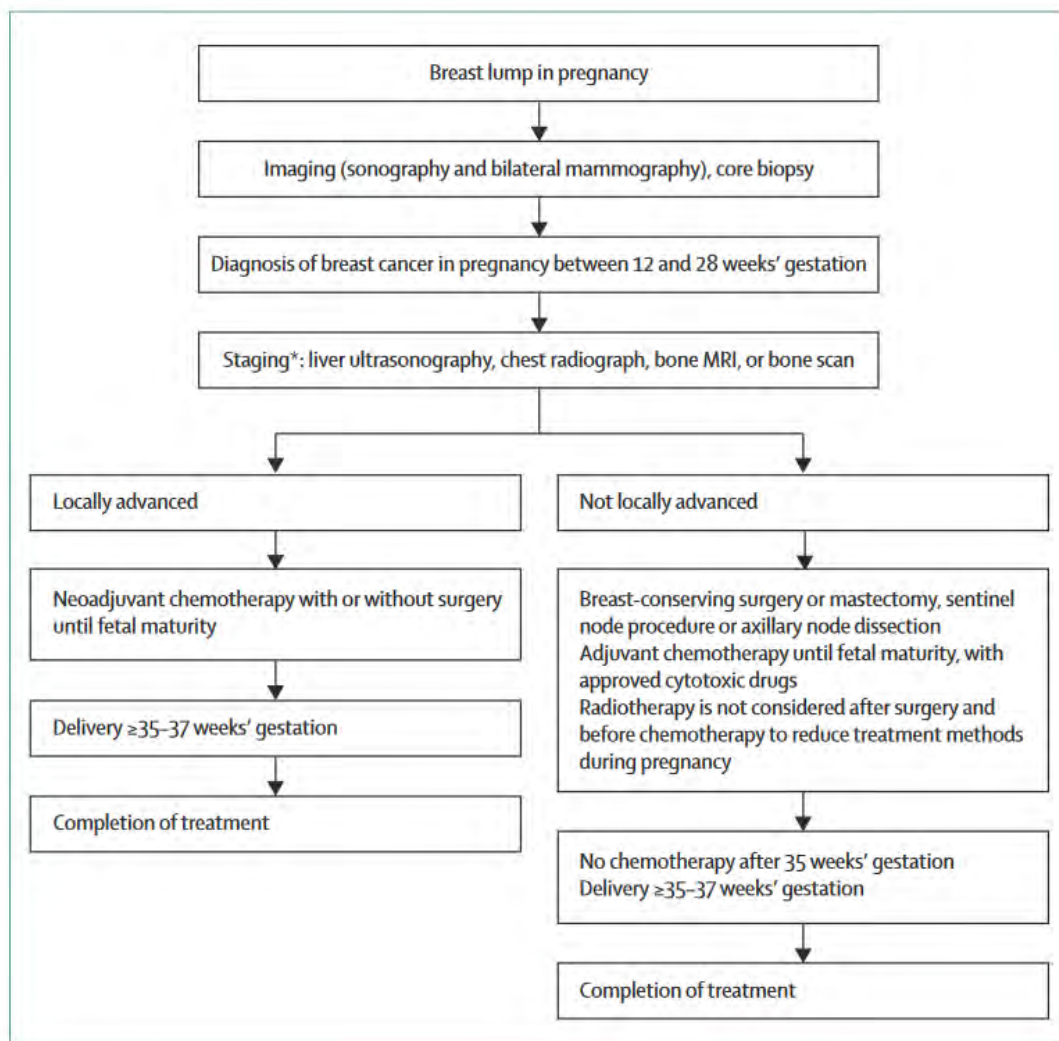
Η θεραπεία του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνει τη χειρουργική αφαίρεση, τη χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία και την ενδοκρινική θεραπεία. Για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας καθοριστικό ρόλο παίζουν η βιολογία του όγκου, το ορμονικό προφίλ,

το στάδιο της νόσου και την ηλικία κύησης. Μεγάλη σημασία πρέπει να δίνεται στην επιθυμία της μητέρας και της οικογένειας. Οι εικόνες 3.2-3.4 παρουσιάζουν αλγορίθμους για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε κάθε τρίμηνο της κύησης.

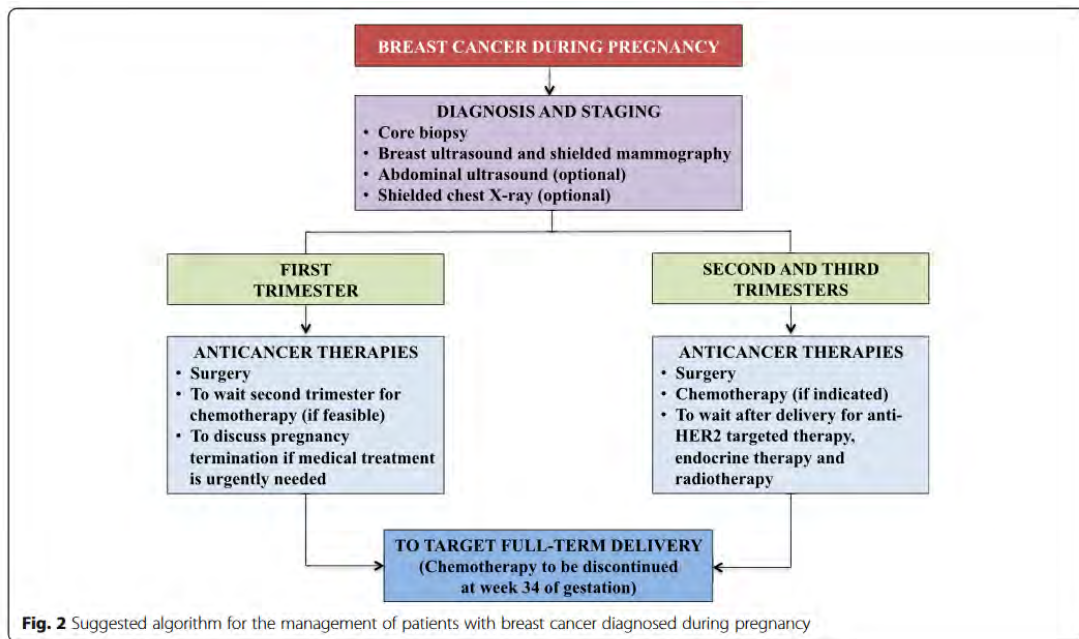


Εικόνα 3.2. Αλγόριθμος αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (Amant et al., 2012).

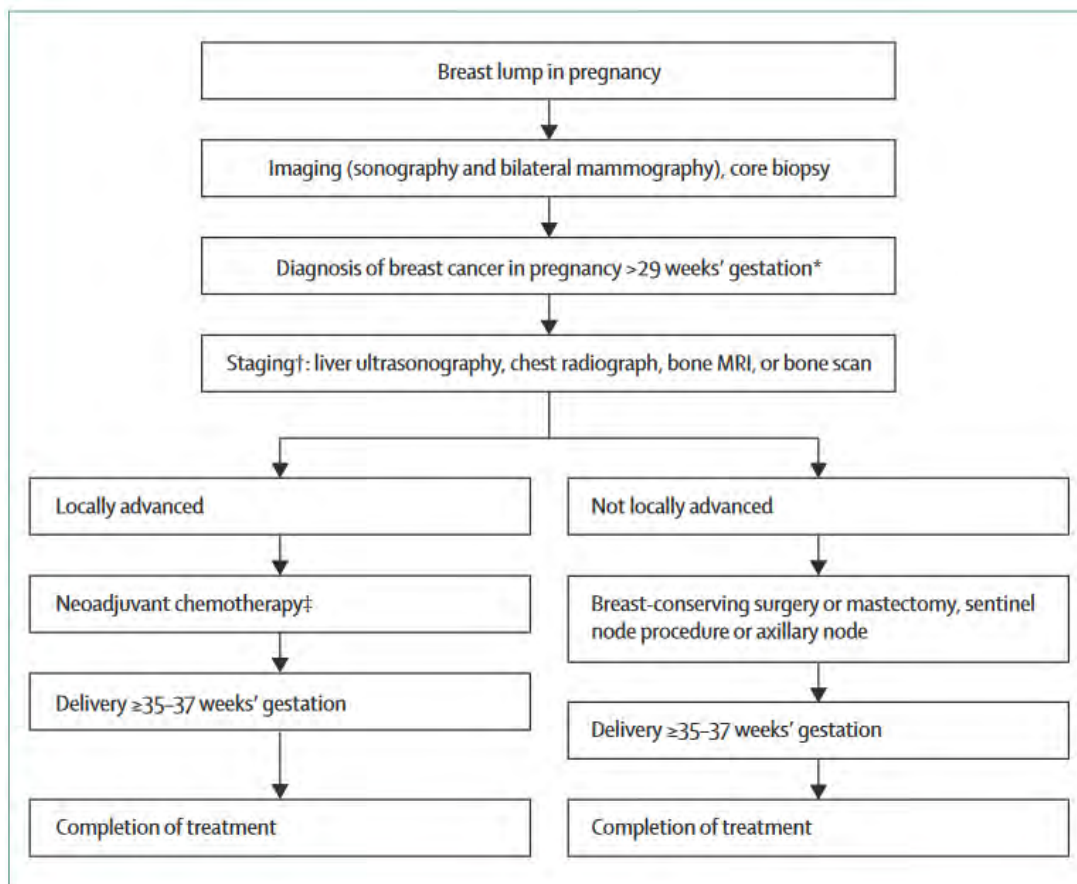
*Τα αποτελέσματα μπορεί να αλλάξουν την κλινική διαχείριση. Η βιολογία του όγκου και η σταδιοποίηση της νόσου θα επηρεάσουν την απόφαση για συνέχιση της κύησης



Εικόνα 3.3. Αλγόριθμος για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού μεταξύ 12^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας κύησης (Amant et al., 2012).



Εικόνα 3.4 Γενικός αλγόριθμος διαχείρισης του καρκίνου του μαστού που διαγιγνώσκεται στην κύηση (Lambertini et al., 2017-PREFER study)



Εικόνα 3.5 Αλγόριθμος για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού από την 29^η εβδομάδα κύησης και μετά (Amant et al., 2012).

Χειρουργική επέμβαση

Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου αποτελεί την καθοριστική θεραπεία για τον PABC και το πρώτο βήμα μιας πολλαπλής προσέγγισης του όγκου όπως και στις μη έγκυες ασθενείς. Η ολική μαστεκτομή είναι η προτεινόμενη θεραπεία αντιμετώπισης του PABC στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο κύησης. Γενικότερα, η μαστεκτομή και ο λεμφαδενικός καθαρισμός θεωρούνται ασφαλείς σε όλη τα τρίμηνα της κύησης με ελάχιστο κίνδυνο για το έμβρυο, ιδίως μετά το πέρας 12 εβδομάδων όπου η πιθανότητα αποβολής ελαχιστοποιείται. Αντιθέτως, ο κίνδυνος αποβολής αυξάνεται σε περίπτωση που το χειρουργείο μαστεκτομής πραγματοποιείται το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Υπάρχουν δύο πιθανές στρατηγικές: η ολική τροποποιημένη μαστεκτομή (RMM-radical modified mastectomy) και η συντηρητική ογκεκτομή, με μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό (ALN-axilla lymph node) ή βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (SLNB-sentinel lymph node biopsy). Η διαφορά μεταξύ των δύο επιλογών έγκειται στο γεγονός ότι μετά τη συντηρητική ογκεκτομή είναι απαραίτητο να ακολουθήσει ακτινοθεραπεία για να μειώσει την τοπική υποτροπή. Επομένως, η συντηρητική χειρουργική επέμβαση με ογκεκτομή και διατήρηση του μαστού, εφαρμόζεται συχνά στο τέλος του δευτέρου τριμήνου της κύησης και στο τρίτο τρίμηνο, με την ακτινοθεραπεία να ακολουθεί μετά τον τοκετό (Kuerer et al., 2002).

Αμφιλεγόμενο θέμα αποτελεί η χαρτογράφηση του λεμφαδένα φρουρού για τον καθορισμό της λεμφαδενικής συμμετοχής. Η τερατογόνος δράση των χρησιμοποιούμενων χρωστικών δεν έχει ακόμη αποκλειστεί ενώ ζήτημα αποτελεί η αξιοπιστία της τεχνικής για τις έγκυες γυναίκες. Πρόσφατα ο Gentilini δημοσίευσε αποτελέσματα μελέτης που καθιστούν την SLNB ασφαλή και εφικτή επιλογή όπως και για τις μη έγκυες γυναίκες (Gentilini et al., 2010). Δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χρήση της μπλε χρώσης στη χαρτογράφηση του λεμφαδενικού δικτύου σχετίζεται με τον κίνδυνο πρόκλησης αναφυλακτικής αντίδρασης στη μητέρα με ακόλουθη εμβρυική δυσφορία. Επομένως η χρήση της μπλε χρώσης πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση (Khera et al., 2008). τη θεραπεία και την περαιτέρω διαχείριση της μητέρας.

Ο λεμφαδενικός καθαρισμός μπορεί να γίνει το τρίτο τρίμηνο της κύησης, προσπαθώντας για τη δυνατή καθυστέρηση της ακτινοθεραπείας για την περίοδο μετά τον τοκετό. Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία με λεμφαδενικό καθαρισμό ακολουθούμενη από επικουρική χημειοθεραπεία, μπορεί να εφαρμοστεί κατά την κύηση, αν γίνει σε χρονικά μεγάλη

απόσταση από τον τοκετό. Η έκθεση στην ακτινοβολία ως θεραπεία είναι επιζήμια πριν τη 10^η εβδομάδα κύησης ή κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης (μέχρι την 8^η εβδομάδα). Συμπερασματικά, η ογκεκτομή σε σύγκριση με την ολική μαστεκτομή για τον PABC σταδίου I και II έχει την ίδια συνολική επιβίωση.

Ακτινοθεραπεία

Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να προσδιορίσουν την ασφαλή δόση ακτινοβολίας για το έμβρυο. Με βάση τις μελέτες αυτές οι οποίες χρησιμοποιούν μοντέλα που προσομοιάζουν τον άνθρωπο, η έκθεση σε δόση 50,000 mGy ισοδυναμεί με έκθεση σε 21-76 mGy για το έμβρυο του πρώτου τριμήνου, όπου δόση άνω των 100 mGy σχετίζεται με σοβαρή νοητική καθυστέρηση και δυσμορφίες του εμβρύου. Για το δεύτερο τρίμηνο, η εκτιμώμενη δόση είναι 22-246 mGy, όπου δόση άνω των 10 mGy έχει σχετιστεί με μειωμένο IQ, ενώ δόσεις άνω των 500-600 mGy σχετίζονται με μικρεγκεφαλία και καθυστέρηση στη νοητική και σωματική ανάπτυξη. Όσον αφορά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, εμβρυϊκή δόση της τάξης των 22-586 mGy μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα διαταραχή της ανάπτυξης του εμβρύου, με την τοξική δόση να ανέρχεται στα 500 mGy.

Η νοητική υστέρηση θεωρείται η σημαντικότερη επιπλοκή μετά την όγδοη εβδομάδα κύησης και παιδιά που είχαν εκτεθεί σε ακτινοβολία ενδομήτρια έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στην παιδική ηλικία (*Kal HB et al, 2005, Van der Giessen PH et al., 1997*). Έκθεση σε 0,01 Gy στην εμβρυϊκή ζωή αυξάνει τον διά βίου κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου κατά 0,06 %, στον ήδη εκτιμώμενο κίνδυνο χωρίς έκθεση στην ακτινοβολία που ανέρχεται στο 20 % (*Doll et al., 1997*). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την ακτινοβολία όπως ο ανεπιθύμητος θάνατος του εμβρύου, η καθυστερημένη ανάπτυξη και οι συγγενείς ανωμαλίες προκύπτουν όταν η έκθεση υπερβαίνει το κατώφλι του 0,1-0,2 Gy (*Kal HB, et al., 2005*).

Παρόλα αυτά, μελέτες όπου πράγματι έχει χορηγηθεί ακτινοθεραπεία στον μαστό κατά την κύηση δεν έχουν καταγραφεί. Η μόνη καταγεγραμμένη περίπτωση είναι μία γυναίκα που διεγνώσθη με κύηση τριών εβδομάδων, ενώ βρισκόταν ήδη στη δεύτερη εβδομάδα ακτινοθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την έκτη εβδομάδα κύησης, ενώ και πάλι η εκτιμώμενη προσλαμβανόμενη ακτινοβολία από το έμβρυο, έγινε μέσω μοντέλων προσομοίωσης.

Με βάση τα παραπάνω γίνεται εμφανές ότι τα δεδομένα για τη χορήγηση ακτινοθεραπείας στην εγκυμοσύνη είναι πλέον ανεπαρκή, οπότε η ασφάλειά της παραμένει άγνωστη. Η χρήση προστασίας τη κοιλιακής χώρας κατά την ακτινοβολήση μειώνει τη δόση

της ακτινοβολίας στο έμβρυο κατά 50-75%. Η χρήση ή μη της ακτινοθεραπείας στην κύηση, αποτελεί ακόμη σημείο διαμάχης.

Χημειοθεραπεία

Καθοριστικής σημασίας για την επιλογή της χημειοθεραπείας αποτελεί η ηλικία κύησης. Ο κίνδυνος δυσμορφιών ανέρχεται στο 25% όταν χρησιμοποιείται συνδυασμός χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στο πρώτο τρίμηνο της κύησης σε σχέση με τη θεραπεία με έναν μόνο παράγοντα (17%). Τα ποσοστά αυτά είναι σημαντικά υψηλότερα από αυτά του γενικού πληθυσμού(3%) (*Wiebe et al 1994, Doll et al., 1989*). Οι συγγενείς ανωμαλίες και δυσμορφίες προκύπτουν όταν το έμβρυο υφίσταται βλάβη την περίοδο της οργανογένεσης (10^η ημέρα με 8^η εβδομάδα κύησης). Το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης χαρακτηρίζονται κυρίως από ανάπτυξη και ωρίμανση του εμβρύου.

Η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης κι έπειτα με τροποποιήσεις προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος πρόκλησης βλάβης στο έμβρυο, και μπορεί να είναι επικουρική ή προεγχειρητική (neoadjuvant). Οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν αυξημένη συχνότητα αποβολής, μικρό βάρος γέννησης και αιματολογική τοξικότητα στο έμβρυο (*Kerr et al., 2005, Giacalone et al., 1999*). Αξίζει να αναφερθούν οι φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και οδηγούν σε αλλαγές στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των χορηγούμενων φαρμάκων.

Στην κύηση δημιουργείται ένας τρίτος χώρος, ο εμβρυοπλακουντιακός χώρος με το αμνιακό υγρό, παρατηρείται αύξηση του όγκου πλάσματος, αυξημένη λειτουργία ήπατος και νεφρών, μειωμένη κινητικότητα του εντέρου και μειωμένη συγκέντρωση αλβουμίνης. Επίσης, σχεδόν όλα τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα διαπερνούν τον πλακούντα. Μελέτες έχουν δείξει τη λειτουργία του πλακούντα ως φραγμό που προστατεύει το έμβρυο κυρίως όταν η χημειοθεραπεία χορηγείται μετά το πρώτο τρίμηνο. Οι ανθρακυκλίνες και οι ταξάνες έχουν υψηλό μοριακό βάρος, προσδένονται με υψηλή συγγένεια στις πρωτεΐνες, είναι υποστρώματα των ATP-binding μεταφορέων όπως η P-γλυκοπρωτεΐνη οπότε καταλήγουν σε μικρή έκθεση του εμβρύου. Η συγκυτιοτροφοβλάστη περιέχει μία ποικιλία μεταφορέων όπως η P-γλυκοπρωτεΐνη και η BCRP-1 για τους οποίους μία ποικιλία αντινεοπλασματικών παραγόντων είναι υποστρώματα (ανθρακυκλίνες, ταξάνες, αλκαλοειδή της vinca, και η τοποτεκάνη).

Με αυτόν τον τρόπο, οι μεταφορείς διατηρούν τις συγκεντρώσεις των φαρμάκων χαμηλές στο έμβρυο. Παρόλα αυτά, φάρμακα που αναστέλλουν την P-γλυκοπρωτεΐνη ή που

ανταγωνίζονται με κυτταροτοξικά φάρμακα για τον μεταφορέα μπορεί να μειώσουν την προστασία (*Smit et al., 1999, Gedeon et al., 2006, Evseenko et al., 2006*).

Οι παραπάνω αλλαγές στην κύηση οδηγούν στην ανάγκη τροποποίησης των θεραπευτικών σχημάτων. Οι χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί που χορηγούνται στις έγκυες ασθενείς με καρκίνο του μαστού είναι οι ίδιοι που χορηγούνται στις μη έγκυες και η δοσολογία υπολογίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος και τη νεφρική λειτουργία (*Loibl et al., 2006*). Στις έγκυες ασθενείς η δόση υπολογίζεται με βάση το πραγματικό βάρος και προσαρμόζεται στις αλλαγές βάρους κατά την κύηση (*Amant et al., 2010*).

Στην κλινική πράξη χορηγούνται κλασικοί συνδυασμοί χημειοθεραπείας όπως φθοριουρακίλη και επιρουβικίνη ή δοξορουβικίνη μαζί με κυκλοφωσφαμίδη, και ταξάνες (πακλιταξέλη εβδομαδιαία ή ανά 3 εβδομάδες ή δοσεταξέλη ανά 3 εβδομάδες). Ορισμένοι ερευνητές συστήνουν την εβδομαδιαία χορήγηση επιρουβικίνης με βάση τα δεδομένα ασφαλείας ενώ άλλοι υποστηρίζουν τη μη χορήγησή της καθώς δεν αποτελεί κλασική θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού (*Amant et al., 2010*). Οι εντατικοποιημένες θεραπείες με αυξημένη δόση φαρμάκων οδηγούν σε βελτίωση της συνολικής επιβίωσης και του διαστήματος ελεύθερου νόσου κυρίως στις γυναίκες με όγκους αρνητικούς για ορμονικούς υποδοχείς. Η κλινική εμπειρία με γυναίκες με καρκίνο του μαστού στην κύηση που έλαβαν χημειοθεραπεία οδήγησε στην έγκριση της θεραπείας με συνδυασμούς βασισμένους στις ανθρακυκλίνες με χρήση από το δεύτερο τρίμηνο κι έπειτα με σχετική ασφάλεια (*Azim et al., 2008*). Η εμπειρία και τα δεδομένα για τη χρήση άλλων παραγόντων όπως οι ταξάνες, η βινορελμπίνη και το trastuzumab είναι αρκετά περιορισμένα. Η δοσεταξέλη, η πακλιταξέλη και η βινορελμπίνη έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς σοβαρή τοξικότητα στο έμβρυο (*Mir et al., 2008*). Η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται στην κύηση (*Shahin et al., 2001, Ebert et al., 1997*) ενώ η τερατογόνος δράση της φθοριουρακίλης παραμένει αβέβαιη (*Stephens et al., 1980*). Η χρήση διφωσφονικών επίσης πρέπει να αποφεύγεται.

Τα δεδομένα για την ασφάλεια της χημειοθεραπείας και το μακροχρόνιο προφίλ τοξικότητας είναι ανεπαρκή και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την καταγραφή των επιδράσεων της χημειοθεραπείας αναδρομικά.

Ορμονική θεραπεία και στοχεύουσες θεραπείες

Καθώς ο PABC είναι συνήθως «φτωχός» σε οιστρογονικούς υποδοχείς, πιστεύεται ότι η ανταπόκριση στην ορμονοθεραπεία είναι επίσης «φτωχή». Η ενδοκρινική θεραπεία στις γυναίκες με PABC δεν ενδείκνυται στην κύηση λόγω του αυξημένου κινδύνου τερατογένεσης και αποτελούν θεραπευτικές επιλογές μετά τον τοκετό (*Marty et al., 1985, Fenig et al., 2001*,

Isaacs et al., 2001). Η ταμοξιφαίνη δεν ενδείκνυται στην κύηση (Loibl et al., 2006). Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση αναστολέων αρωματάσης σε γυναίκες με PABC, αν και έχει καταγραφεί τερατογόνος δράση σε πειραματόζωα (Tiboni et al., 2004). Ορισμένες μελέτες καταγράφουν εμβρυικές ανωμαλίες σε ποσοστό έως 20% συμπεριλαμβανομένων κρανιοπροσωπικών δυσμορφιών και αμφίβολων γεννητικών οργάνων (Ring et al., 2005).

Όσο αφορά τις στοχεύουσες θεραπείες στον καρκίνο του μαστού η χρήση του trastuzumab σε HER-2 όγκους αντενδείκνυται. Ο HER-2 υποδοχέας υπερεκφράζεται στο νεφρικό επιθήλιο του εμβρύου. Η χρήση του trastuzumab σχετίζεται με πρόκληση αντιστρεπτού ολιγοϋδραμνίου ή ανυδραμνίου η βαρύτητα του οποίου εξαρτάται από τη διάρκεια της έκθεσης. Φάρμακα όπως το bevacizumab και οι αναστολείς τυροσίνης κινάσης (TKIs) δεν έχουν δοκιμαστεί, οπότε πρέπει να αποφεύγονται στην κύηση.

Η κλινική χρήση των αυξητικών παραγόντων τόσο για τα λευκά όσο και για τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχει καταγραφεί χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, τα επιστημονικά δεδομένα για την ασφάλειά τους στην κύηση είναι ανεπαρκή. Στη περίπτωση των στεροειδών ορμονών η μεθυλπρεδνιζολόνη και η υδροκορτιζόνη μεταβολίζονται εκτενώς στον πλακούντα επομένως είναι τα προτιμώμενα στεροειδή στην κύηση. Η δεξαμεθαζόνη και η βηταμεθαζόνη διέρχονται τον πλακούντα και η συχνή χρήση τους στο πρώτο τρίμηνο της κύησης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές συγκέντρωσης, εγκεφαλική παράλυση και υπερωισχιστία (Rodriguez-Pinilla et al., 1998, Wapner et al., 2007).

Περιγεννητική φροντίδα

Οι γυναίκες με PABC πρέπει να αντιμετωπίζονται ως κήσεις υψηλού κινδύνου. Αν και σαφείς οδηγίες παρακολούθησης των ασθενών αυτών δεν υπάρχουν, η υγεία και ανάπτυξη του εμβρύου πρέπει να καταγράφεται πριν την έναρξη σταδιοποίησης και θεραπείας, με τακτική παρακολούθησή του κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο στόχος μιας τελειόμηνης κύησης (>37 εβδομάδες) είναι σημαντικός καθώς η προωρότητα επηρεάζει τη γνωσιακή και συναισθηματική ανάπτυξη των παιδιών (Amant et al., 2012, Tamaru et al., 2011, Lohaugen et al., 2010). Χρονική απόσταση 3 εβδομάδων πρέπει να παρεμβάλλεται μεταξύ της τελευταίας χημειοθεραπείας και του τοκετού, προκειμένου να αποφευχθούν οι αιματολογικές επιπλοκές (λοίμωξη, αιμορραγία, αναιμία) στη μητέρα και το έμβryo και για την αποφυγή συσσώρευσης των φαρμάκων στο έμβryo. Συστήνεται η εξέταση του πλακούντα για παρουσία μεταστάσεων καθώς με βάση τη μελέτη των Pavlidis and Pentheroudakis κατεγράφησαν 14 περιπτώσεις μεταστάσεων στον πλακούντα, χωρίς μετάσταση στο έμβryo (Pavlidis et Pentheroudakis, 2008).

Panel: Checklist for care of pregnant patients with breast cancer

At diagnosis

- Confirm progressing pregnancy and define duration of pregnancy
- Exclude pre-existing fetal anomalies by ultrasonography before examinations or interventions

Obstetric follow-up during oncological treatment

- Consider intraoperative fetal monitoring from 24 to 26 weeks' gestation onwards, according to local policy
- Chemotherapy is possible during second or third trimester
 - Check for fetal wellbeing and general development
 - Check for preterm contractions
 - Check for intrauterine growth restriction
 - No chemotherapy after 35 weeks' gestation
- Radiotherapy is possible during first or second trimester
 - Check for fetal wellbeing and general development
 - Check for preterm contractions
 - Check for intrauterine growth restriction

Delivery

- Mode of delivery is determined by obstetric indications
- Timing of delivery
 - Preferably after 35–37 weeks' gestation
 - At least 3 weeks after last cycle of chemotherapy (delivered at 21 day intervals)
 - If preterm delivery is inevitable, fetal lung maturity is essential

Post-partum

- Examine placenta for metastatic disease
- Oncological treatment can be continued immediately after vaginal delivery, and a week after uncomplicated caesarean section
- Breastfeeding
 - If physiologically possible—eg, after radiotherapy
 - Contraindicated during and after chemotherapy

Εικόνα 3.6. Συστάσεις για τα βήματα παρακολούθησης της κύησης σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού στην κύηση (*Amant et al., 2012*).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η χημειοθεραπεία που χορηγείται στις γυναίκες με ΡΑΒC οφείλει να είναι η ίδια με αυτή που χορηγείται και στις γυναίκες ασθενείς που δεν κυοφορούν, όσον αφορά το όφελος για την ασθενή. Έχει δειχθεί ότι ο σημαντικότερος κίνδυνος τερατογένεσης από τη χορήγηση συνδυαστικής θεραπείας, είναι κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και ιδίως την περίοδο της οργανογένεσης (εβδομάδα 4 έως 12). Αρκετές μελέτες πιστοποιούν την ασφάλεια της συνδυαστικής θεραπείας με φθοριουρακίλη, δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη. Αξιοσημείωτα, η χορήγηση ταμοξιφαίνης ενέχει 20% κίνδυνο πρόκλησης βλάβης στο έμβρυο και αντενδείκνυται στην κύηση.

Οι *Hahn et al. (2006)* μελέτησαν τη χορήγηση συνδυαστικής θεραπείας με 5 φθοριουρακίλη, δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη σε μία μελέτη κοορτής που περιλάμβανε 57 γυναίκες. Η χορήγηση της συνδυαστικής θεραπείας έγινε το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης ενώ η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 4 κύκλοι (με εύρος από 1-6 κύκλους). Η μέση ηλικία κυήσεως ήταν 23 εβδομάδες (εύρος 11 με 34 εβδομάδες). Μετά από 38,5 μήνες η πλειοψηφία των ασθενών ήταν ελεύθερες νόσου ενώ ολοκλήρωσαν την κύηση πριν τις 34 εβδομάδες, με γέννηση φυσιολογικών νεογνών. Η πιο συχνή επιπλοκή των νεογνών ήταν η αναπνευστική δυσχέρεια, με συχνότητα 10%.

Η παρακολούθηση 104 γυναικών με πρώιμο καρκίνο του μαστού ή με επανεμφάνιση του καρκίνου του μαστού στην κύηση, οι οποίες έλαβαν θεραπεία είτε με αδριαμυκίνη και κυκλοφωσφαμίδη είτε με αδριαμυκίνη σε συνδυασμό με κάποια άλλη ταξάνη, κατέγραψε υποτροπή σε 30 από αυτές και θάνατο σε 21. Η συχνότητα δυσμορφιών του εμβρύου δεν ήταν μεγαλύτερη από αυτή του γενικού πληθυσμού, με μέση ηλικία κύησης κατά τον τοκετό τις 36 εβδομάδες. Αξιοσημείωτη διαφορά είναι η μεγαλύτερη συχνότητα αναφερόμενης ναυτίας και παραισθήσεων σαν αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας, όταν χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με το διάστημα μετά τον τοκετό.

Οι *Ring et al. (2005)* κατέγραψαν και μελέτησαν 28 γυναίκες που έλαβαν διάφορους συνδυασμούς προεγχειρητικής (neoadjuvant), επικουρικής και ανακουφιστικής χημειοθεραπείας με διάφορα σχήματα που περιλάμβαναν δοξορουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη και φθοριουρακίλη, κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης. Οι 17 ασθενείς έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία με αθροιστικά 116 κύκλους θεραπείας (μέση διάρκεια 6 κύκλων ανά ασθενή). Η μέση ηλικία κύησης κατά την έναρξη της

χημειοθεραπείας ήταν 20 εβδομάδες. Η σημαντικότερη επιπλοκή ήταν η εμπύρετος ουδετεροπενία που καταγράφηκε σε 3 από τις ασθενείς. Η γέννηση των εμβρύων ήταν φυσιολογική, με μέση ηλικία κύησης τις 37 εβδομάδες. Μετά από διάστημα παρακολούθησης 7-159 μηνών, το 63% των ασθενών με καρκίνο σταδίου I-IIIΒ ήταν ελεύθερο νόσου.

Για τη μελέτη της ταξόλης στην κύηση, η μελέτη κοορτής των *Cardonick et al. (2012)* περιέλαβε 15 γυναίκες με καρκίνο του μαστού που εκτέθηκαν είτε σε πακλιταξέλη είτε σε δοσεταξέλη intrapartum. Η μέση ηλικία κύησης κατά το τοκετό ήταν οι 36,9 εβδομάδες, με δύο προκλητούς τοκετούς λόγω προεκλαμψίας. Διάφορες επιπλοκές κατεγράφησαν κατά τη γέννηση όπως άπνοια, ουδετεροπενία, ίκτερος, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και άλλες.

Μια εναλλακτική επιλογή για τις γυναίκες με PABC είναι η χρήση των βραχέων σχημάτων χημειοθεραπείας. Οι *Cardonick et al. (2012)* κατέγραψαν 10 γυναίκες με βραχυθεραπεία βασισμένη σε δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη. Η συνολική διάρκεια της βραχυθεραπείας είναι 12 εβδομάδες, επιτρέποντας έτσι την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πριν τον τοκετό. Αυξημένη ήταν η χρήση αυξητικών παραγόντων όπως η pegfilgrastim ή filgrastim (χρήση σε 6 στις 10 γυναίκες) σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία. Σε αυτή τη μελέτη δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ηλικία κύησης, στις επιπλοκές και την ασφάλεια κατά τον τοκετό.

Με βάση μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 18 περιπτώσεων χρήσης trastuzumab κατά την κύηση καταγράφηκε αυξημένος κίνδυνος νεφρικών και πνευμονικών επιπλοκών για τα νεογνά και ως εκ τούτου το trastuzumab δεν ενδείκνυται στην κύηση. Η χορήγηση του trastuzumab κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης οδήγησε σε εμφάνιση αναστρέψιμου ολιγουδραμνίου και ανυδραμνίου (73%) σε αντίθεση με τη χορήγησή του κατά το πρώτο τρίμηνο που δεν οδήγησε σε επιπλοκές. Ειδικότερα, το ¼ του πληθυσμού (73%) απεβίωσε, 10 από τα 19 νεογνά ήταν υγιή κατά τη γέννηση έως και 9 μήνες μετά. Τα περισσότερα εμφάνισαν ήπιες έως μέτριες νεφρικές ή/και πνευμονικές επιπλοκές ή λοιμώξεις κατά τη γέννηση. Οι ερευνητές κατέληξαν πως η χορήγηση του συγκεκριμένου φαρμάκου αντενδείκνυται στην κύηση έως και 6 μήνες μετά τον τοκετό.

Τα βασικότερα συμπεράσματα στα οποία κατέληξαν είναι:

- Οι θεραπευτικές επιλογές για τον PABC είναι όμοιες με αυτές για τον καρκίνο του μαστού εκτός κύησης.
- Σημαντικός παράγοντας για την επιλογή της θεραπείας αποτελεί το τρίμηνο της κύησης.
- Όλες οι θεραπευτικές προσεγγίσεις χειρουργικές και φαρμακολογικές αποτελούν διαθέσιμες επιλογές για τον PABC.

- Τόσο η ογκολογική όσο και η έκβαση για το νεογνό είναι καλή με τη χρήση των κλασικών συνδυασμών χημειοθεραπείας μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.
- Η ταμοξιφαίνη και το trastuzumab πρέπει να αποφεύγονται στην κύηση, ενώ η βραχυθεραπεία αποτελεί μια ελκυστική επιλογή.

Οι *Azim et al. (2012)* εξέτασαν την επίδραση του trastuzumab στην κύηση μέσω της μελέτης HERA (HERceptin Adjuvant-τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III με καταγραφή κυήσεων έως τον Μάρτιο του 2010). Το δείγμα αποτελείτο από 5102 γυναίκες με πρώιμο HER2-positive καρκίνο του μαστού. Αρχικά, χωρίστηκαν τυχαιοποιημένα σε 2 ομάδες: σε θεραπεία με trastuzumab για 1-2 χρόνια και σε παρατήρηση μετά από ολοκλήρωση προεγχειρητικής και επικουρικής χημειοθεραπείας. Περαιτέρω διαμορφώθηκαν 3 ομάδες με κριτήριο την πραγματική έκθεση στο trastuzumab ανεξάρτητα από το θεραπευτικό βραχίονα που εντάχθηκαν στην αρχή της μελέτης: α) κύηση κατά τη διάρκεια θεραπείας ή έως και 3 μήνες από τη χορήγηση trastuzumab (N=16 κυήσεις) β) κύηση 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του trastuzumab (N=45 κυήσεις), γ) κύηση χωρίς προηγούμενη έκθεση στο φάρμακο (N=9 κυήσεις). Από την πρώτη ομάδα των 16 κυήσεων προέκυψαν 4 αυτόματες αποβολές ενώ στη δεύτερη ομάδα 7 αποβολές με M.O. μεγαλύτερο από τον γενικό πληθυσμό (15%). Καταγράφηκαν μόνο 2 εκ γενετής ανωμαλίες στα νεογνά: 1 στην ομάδα 2 και 1 στην ομάδα 3 ενώ δεν σημειώθηκε κάτι ανάλογο στην πρώτη ομάδα όπου υπήρξε ενδομήτρια έκθεση στο μονοκλωνικό αντίσωμα. Συμπερασματικά, οι συγγραφείς καταλήγουν πως η χρήση trastuzumab δεν φαίνεται να επηρεάζει την υγεία του εμβρύου στις περιπτώσεις ολοκληρωμένης κύησης.

Αξιοσημείωτο είναι πως υπήρξε μεγάλη συχνότητα επιλογής διακοπής της κύησης, κάτι το οποίο αντανακλά ανησυχίες και αβεβαιότητα τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους γιατρούς για τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη trastuzumab. Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος αποβολής είναι μεγαλύτερος στο πρώτο τρίμηνο της κύησης κατά τη χορήγηση της θεραπείας. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι δεν παρατηρήθηκαν εκ γενετής ανωμαλίες παρά την έκθεση στο trastuzumab κατά την περίοδο της οργανογένεσης κάτι που έρχεται σε αντίθεση με τον κίνδυνο πρόκλησης δυσμορφιών από τη χορήγηση χημειοθεραπείας την περίοδο αυτή που ανέρχεται στο 20%. Τέλος, φάνηκε ότι για την πρόκληση ολιγουδραμνίου κύριο ρόλο παίζει η διάρκεια της έκθεσης και όχι η χρονική περίοδος. Η έρευνα ωστόσο δεν μπόρεσε να προσδιορίσει τις επιπτώσεις του trastuzumab στο καρδιακό σύστημα των νεογνών λόγω ανεπαρκών δεδομένων (σημαντικός περιορισμός της έρευνας λόγω της γνωστής καρδιοτοξικότητας του μονοκλωνικού αντισώματος).

Οι *Mandrawa et al. (2011)* μελέτησαν την περίπτωση μιας 28χρονης γυναίκας η οποία είχε λάβει θεραπεία με trastuzumab για HER2-positive καρκίνο του μαστού με ηπατικές και οστικές μεταστάσεις. Έλαβε trastuzumab από το 2006 με πλήρη ύφεση της νόσου μετά από έξι κύκλους συνδυαστικής θεραπείας και στη συνέχεια έλαβε μονοθεραπεία trastuzumab με 1 φορά/3 εβδομάδες. Το 2008 διαπιστώθηκε 12 εβδομάδων κύηση. Τη παρούσα χρονική περίοδο η υπολογιζόμενη δόση trastuzumab στο έμβρυο ήταν 1170 mg (3 δόσεις). Η ασθενής κατόπιν συμβουλευτικής για το όφελος και το ρίσκο αποφάσισε τη συνέχιση της θεραπείας με trastuzumab κατά την κύηση, με στενή παρακολούθηση του εμβρύου. Στις 23 εβδομάδες κύησης η ασθενής διεγνώσθη με εγκεφαλικές μεταστάσεις για τις οποίες υπεβλήθη σε στερεοτακτική κρानιοτομή και αποιδηματική αγωγή με μαννιτόλη και δεξαμεθαζόνη. Στις 25 εβδομάδες κύησης παρουσιάστηκε ολιγουδράμνιο. Ο επόμενος κύκλος trastuzumab ανεβλήθη και το αμνιακό υγρό συσσωρεύτηκε μετά από 2 εβδομάδες. Πέρα από αυτή την περίπτωση η ανάπτυξη και το βιοφυσικό προφίλ του εμβρύου ήταν φυσιολογικό. Η ασθενής υπεβλήθη σε προγραμματισμένο τοκετό στις 37 εβδομάδες κύησης και γεννήθηκε ένα φυσιολογικό άρρεν νεογνό. Νοσηλεύτηκε στη μονάδα νεογνών για παροδική ταχύπνοια αλλά ανέκαμψε πλήρως. Συνολικά, 9 δόσεις trastuzumab χορηγήθηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης με τη δόση για το έμβρυο στα 3510 mg.

Μέχρι τώρα με βάση τις μελέτες το trastuzumab δεν έχει αποδειχθεί τερατογόνο ενώ στις μισές και πλέον περιπτώσεις έχει αναφερθεί ολιγουδράμνιο ή ανυδράμνιο. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η σύνδεση του φαρμάκου στους EGF υποδοχείς των εμβρυικών νεφρών οι οποίοι είναι αυξημένοι και παρουσιάζουν μεγαλύτερη δεσμευτική ικανότητα στο έμβρυο. Ο αποκλεισμός των υποδοχέων οδηγεί σε μειωμένη νεφρική λειτουργία και μειωμένη παραγωγή αμνιακού υγρού. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι αντιστρεπτές αν και έχουν καταγραφεί 3 θάνατοι μετά τη γέννηση.

Οι *Witzel et al. (2008)* συσχέτισαν το trastuzumab με πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια στα νεογνήτα και επακόλουθο θάνατο σε ηλικία 21 εβδομάδων. Σε άλλη μελέτη-περίπτωσης από *Beale et al. (2009)* με τη χρήση trastuzumab σε δίδυμη κύηση, ο ένας δίδυμος είχε χρόνια νεφρική βλάβη με πιθανή χρόνια πνευμονική νόσο και κατέληξε από αναπνευστική ανεπάρκεια σε ηλικία 13 εβδομάδων. Σε άλλη μία μελέτη-περίπτωσης από *Weber-Schoendorfer and Schafer (2008)* κατέγραψαν πρόωρη γέννηση με το νεογνό να εμφανίζει ελαττωμένη νεφρική λειτουργία και ένα δυσπλαστικό ή υποπλαστικό νεφρό. Όλες οι ανωτέρω περιπτώσεις αποτελούν μειοψηφία και αξίζει να αναφέρουμε ότι οι θάνατοι των νεογνών συνδέονται με σημαντική προωρότητα που μπορεί να συνέβαλε σημαντικά στο αποτέλεσμα. Εντούτοις, σε όλες γίνεται εμφανής η σημασία παρακολούθησης του όγκου του αμνιακού υγρού. Η

παρακολούθηση των νεογέννητων για μικρό χρονικό διάστημα δεν έχει αναδείξει άλλες επιπλοκές.

Οι **Francesca Rovera et al. (2013)** μελέτησαν τον καρκίνο του μαστού στην κύηση με μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης στην οποία συμμετείχαν 12 έγκυες ασθενείς που χειρουργήθηκαν μεταξύ Φεβρουαρίου 2006 και Ιουνίου 2013 σε νοσοκομείο της Ιταλίας. Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 34 έτη (εύρος 28-44 έτη). Τρεις από τις ασθενείς ήταν φορείς της μετάλλαξης BRCA1. Η διάγνωση του PABC έγινε κατά την κύηση σε 6 ασθενείς (ομάδα 1) και στις άλλες 6 κατά τη γαλουχία (ομάδα 2). Από το σύνολο των ασθενών, στις 10 έγινε ογκεκτομή, στις 6 βιοψία λεμφαδένα φρουρού ενώ στις υπόλοιπες 6 έγινε από την αρχή λεμφικός καθαρισμός. Όλες οι περιπτώσεις ήταν διηθητικό πορογενές καρκίνωμα, σε 10 ασθενείς με στάδιο III και σε 2 με στάδιο II. Έντεκα από τις δώδεκα ασθενείς έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία και 2 neoadjuvant και επικουρική χημειοθεραπεία. Η χημειοθεραπεία που χορηγήθηκε ήταν συνδυασμοί από αλκυλιωτικούς παράγοντες ανθρακυκλίνες και ταξάνες. Σε 3 ασθενείς χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία μετά τον τοκετό. Και στις 12 περιπτώσεις γεννήθηκαν φυσιολογικά νεογνά. Εννέα από τις δώδεκα ασθενείς είναι ακόμη εν ζωή και ελεύθερες νόσου μετά από μέσο διάστημα παρακολούθησης 20 μηνών (εύρος 3-52 μήνες). Τρεις από τις ασθενείς απεβίωσαν λόγω προόδου της νόσου.

Όλες οι ασθενείς εντάχθηκαν στην μελέτη μετά την ανακάλυψη μάζας στον μαστό ή άλλα ύποπτα κλινικά χαρακτηριστικά από την εξέταση του μαστού. Τα ευρήματα αυτά διερευνήθηκαν περαιτέρω με υπέρηχο, μαστογραφία και βιοψία. Η χορηγηθείσα θεραπεία και η παρακολούθηση των ασθενών αυτών καταγράφηκαν και όλες οι ασθενείς επανελέγχονταν κάθε 4-6 μήνες από τη θεραπεία.

Το ανοσοιστοχημικό προφίλ του όγκου εξετάστηκε για την έκφραση των ER, PR, HER2/neu και Ki-67. Όλες οι γυναίκες ενημερώθηκαν ότι με βάση τη σύγχρονη βιβλιογραφία ο τερματισμός της κύησης δεν αυξάνει την συνολική επιβίωση και τους προτάθηκαν διάφορες θεραπευτικές επιλογές. Πριν τη χειρουργική παρέμβαση έγινε σταδιοποίηση της νόσου με ακτινογραφία θώρακος, υπέρηχο κοιλίας, αναισθησιολογική εκτίμηση και πολύ επισταμένη γυναικολογική εξέταση. Το follow-up των ασθενών έγινε κυρίως σε εξωτερική βάση. Από την ομάδα 1, δύο ασθενείς βρίσκονταν στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, μία στο δεύτερο και τρεις στο τρίτο τρίμηνο. Η μοναδική ασθενής η οποία διεγνώσθη ταυτόχρονα με καρκίνο του μαστού και κύηση επέλεξε τερματισμό της κύησης. Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση ορμονικής θεραπείας σε έγκυες ασθενείς, αλλά με βάση τα τρέχοντα δεδομένα, η χρήση τους αντενδείκνυται στην κύηση (*Hilakivi-Clarke L. et al., 2000*).

Η χημειοθεραπεία που χορηγείται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανωμαλιών του εμβρύου και αποβολής, οπότε αντενδείκνυται. Ωστόσο, υπάρχουν ενθαρρυντικά δεδομένα για τη χρήση της χημειοθεραπείας στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο (*Hahn et al., 2006*). Η χημειοθεραπεία στην κύηση δεν έχει συνδεθεί με αυξημένες εμβρυικές ανωμαλίες, ενώ περιπτώσεις χαμηλού βάρους γέννησης έχουν καταγραφεί σαν αποτέλεσμα ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης και της προωρότητας. Για να λάβει χώρα ο τοκετός πρέπει να έχει περάσει διάστημα τουλάχιστον 3 εβδομάδων από την τελευταία χημειοθεραπεία ώστε να μειωθεί όσο γίνεται η αιματολογική τοξικότητα για τη μητέρα και το έμβρυο.

Οι *Pentheroudakis et al.(2010)* κατέγραψαν τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO για τη διάγνωση, θεραπεία και το follow up του καρκίνου του μαστού στην κύηση. Η ιδανική θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να επιλέγεται από την ασθενή και την οικογένειά της κατόπιν εμπειριστατωμένης συμβουλευτικής από την ιατρική ομάδα. Οι θεραπευτικές επιλογές καθορίζονται από την ηλικία κύησης, το στάδιο του καρκίνου, την επιθυμία της ασθενούς και τα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα. Η ιατρική ομάδα πρέπει να περιλαμβάνει μαιευτήρα γυναικολόγο, νεογνολόγο, κλινικό ογκολόγο, ακτινοθεραπευτή ογκολόγο, χειρουργό και ψυχολόγο ενώ οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε μεγάλα νοσοκομεία με τις απαραίτητες ειδικότητες. Οι γυναίκες με PABC παρουσιάζουν μεγάλα διηθητικά, πορογενή καρκινώματα σε προχωρημένα στάδια της νόσου το οποίο εν μέρει αποδίδεται στην καθυστερημένη διάγνωση. Έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη συχνότητα της μετάλλαξης BRCA1/2 σε έγκυες γυναίκες με καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με τις μη έγκυες, κάτι που αντανακλά την νεαρή ηλικία των ασθενών αυτών. Η διεθνής BRCA1/2 Cohort Study (n=1601) δεν ανέδειξε διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που τεκνοποίησαν και μη, υποστηρίζοντας ότι η κύηση δεν πρέπει να αποφεύγεται σε φορείς των μεταλλάξεων BRCA1/2.

Η χημειοθεραπεία για τον καρκίνο του μαστού στην κύηση χορηγείται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης με σχετική ασφάλεια, αν και οι κίνδυνοι προωρότητας, καθυστερημένης ανάπτυξης και θνησιγένειας είναι υπαρκτοί. Τα φάρμακα παλαιότερης γενιάς όπως αλκυλιωτικοί παράγοντες (νιτροζουρίες, χλωραμβουκίλη, βουσουλφάνη, θειοτέπα) και αντιμεταβολίτες (μεθοτρεξάτη, αμινοπτερίνη) έχουν το πιο ισχυρό δυναμικό πρόκλησης αποβολής και τερατογένεσης, ενώ οι ανθρακυκλίνες, η 5-φθοριουρακίλη, όπως και τα αλκαλοειδή της vinca (βινμπλαστίνη και βινκριστίνη) ενέχουν τον μικρότερο κίνδυνο. Με βάση δεδομένα από μικρό αριθμό ερευνών (case-reports) προκύπτει ότι οι ταξάνες και οι πλατίνες είναι σχετικά ασφαλείς για χορήγηση μετά το πρώτο τρίμηνο. Τα δεδομένα για τη

χρήση της πεμετρεξίδης, γεμισιταβίνης, βινορελμπίνης και οξαλιπλατίνης είναι ελάχιστα έως μηδαμινά. Όσο αφορά τη χρήση της ταμοξιφαίνης και των αναστολέων αρωματάσης η χρήση τους πρέπει να αναβάλλεται μετά τον τοκετό λόγω παρατηρήσεων τερατογόνου δράσης στον άνθρωπο και τα ζώα.

Πολύ λίγες έγκυες ασθενείς έχουν εκτεθεί ατυχηματικά σε στοχευμένους παράγοντες/μονοκλωνικά αντισώματα. Σε μια μελέτη 7 γυναικών το trastuzumab προκάλεσε ολιγουδράμνιο σε 4 από αυτές και ανώμαλη εμφύτευση σε 1 ασθενή ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δράση του φαρμάκου στο καρδιακό σύστημα του εμβρύου. Ο παράγοντας αυτός θα πρέπει να φυλάσσεται για χρήση μετά τον τοκετό ή τον πιθανό τερματισμό της κύησης.

Το rituximab προκάλεσε παροδική λεμφοπενία στο νεογνό σε 4 περιπτώσεις ενώ το imatinib συνδέθηκε με πρόωρο τοκετό και μικρό βάρος γέννησης σε 29 καταγεγραμμένες περιπτώσεις. Έχουν δημοσιευτεί 1 περίπτωση υποσπαδία και 1 μηνιγγοκήλης σε σύνδεση με το imatinib. Για τη περίπτωση του erlotinib δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χορήγησή του πέρα από 1 περίπτωση εγκύου γυναίκας προχωρημένο καρκίνο πνευμόνων, χωρίς άμεσα αποτελέσματα στο έμβρυο. Η χρήση του δεν συνιστάται στην κύηση.

Με βάση αποτελέσματα πειραμάτων σε ζώα, οι αντιαγγειογενετικοί παράγοντες όπως η θαλιδομίδη, το bevacizumab, το sorafenib και το sunitinib πρέπει να αποφεύγονται στην κύηση.

Οι **Wala B. Kridis et al. (2016)** μελέτησαν τον καρκίνο του μαστού στην κύηση σε γυναίκες στο Sfax της Τυνησίας, μέσω μιας αναδρομικής μελέτης που περιλάμβανε έντεκα ασθενείς σε διάστημα 18 ετών (1994-2012). Ειδικότερα σκοπός τους ήταν να περιγράψουν τα διαγνωστικά, επιδημιολογικά χαρακτηριστικά και την θεραπευτική αντιμετώπιση του PABC στη νότια Τυνησία. Η μέση ηλικία των γυναικών τη στιγμή της διάγνωσης ήταν τα 35 έτη (31-47) και η μέση ηλικία κύησης 22 εβδομάδες. Οι δύο περιπτώσεις διεγνώσθησαν στη γαλουχία και οι εννέα στην κύηση. Οι δέκα από αυτές κατέληξαν σε υγιή νεογνά, ενώ η πρόγνωση ήταν εξαιρετική με πλήρη ύφεση της νόσου σε 7 περιπτώσεις μετά από μέση παρακολούθηση 39 μηνών.

Η διάγνωση του καρκίνου του μαστού στην εγκυμοσύνη (PABC) συχνά καθυστερεί λόγω των φυσιολογικών ανατομικών αλλαγών στην κύηση και της νεαρής ηλικίας η οποία εξηγεί και την φτωχή πρόγνωση του PABC. Σε αντίθεση με τη διεθνή βιβλιογραφία στη δική μας μελέτη η πρόγνωση ήταν πολύ καλή. Η διάγνωση του καρκίνου του μαστού έγινε στο πρώτο τρίμηνο για 1 ασθενή, στο δεύτερο για 3 ασθενείς και για ακόμη 5 ασθενείς στη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης. Για τις άλλες 2 ασθενείς η διάγνωση έγινε 3 μήνες μετά τον

τοκετό. Η μέση ηλικίας κύησης στον τοκετό ήταν 22 εβδομάδες. Σε όλες τις περιπτώσεις οι ασθενείς διερευνήθηκαν για καρκίνο μαστού μετά από ανίχνευση οζιδίου στον μαστό από τις ίδιες τις ασθενείς. Ο υπέρηχος μαστού και η συμπληρωματική μαστογραφία με προστατευτικά μέσα διενεργήθηκαν σε όλες τις περιπτώσεις και κατέληξαν σε πυκνότητα με ταξινόμηση ACR5 σε 9 περιστατικά και ACR4 σε 2 περιστατικά. Το μέσο μέγεθος των οζιδίων ήταν 5,5 εκατοστά. Η ταξινόμηση κατά TNM περιγράφεται αναλυτικά στην εικόνα 4.1. Η βιοψία κατέληξε σε διηθητικό πορογενές καρκίνωμα σε 10 περιστατικά και σε νευροενδοκρινικό καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα σε 1 περίπτωση.

Ο καρκίνος ήταν HER2/neu θετικός σε 3 περιπτώσεις και αρνητικός για ορμονικούς υποδοχείς στις 8 από αυτές. Ριζική χειρουργική επέμβαση διενεργήθη σε όλες τις περιπτώσεις οκτώ από τις οποίες κατά τη διάρκεια της κύησης, δύο ασθενείς κατά το δεύτερο τρίμηνο και έξι στο τρίτο. Μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός έγινε σε όλες τις περιπτώσεις. Neoadjuvant χημειοθεραπεία χορηγήθηκε σε 2 ασθενείς στο δεύτερο τρίμηνο με το σχήμα FEC60 (5 φθοριουρακίλη, επιρουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη). Επικουρική χημειοθεραπεία FEC60 χορηγήθηκε σε 2 ασθενείς στο τρίτο τρίμηνο. Στις άλλες 2 ασθενείς χορηγήθηκε επικουρική χημειοθεραπεία μετά τον τοκετό μέσω του συνδυασμού 6 TAC (δοσεταξέλη, κυκλοφωσφαμίδη, αδριαμυκίνη) ακολουθούμενη από αμφοτερόπλευρη τοπική ακτινοθεραπεία στην πρώτη περίπτωση και ανακουφιστική χημειοθεραπεία στην δεύτερη περίπτωση με μεταστατική νόσο. Σε γενικές γραμμές η χημειοθεραπεία έγινε καλά ανεκτή με εμφάνιση μυκητίασης βαθμού I σε 4 ασθενείς και εμέτους βαθμού I σε 3 ασθενείς. Η ολοκλήρωση της κύησης επετεύχθη σε 10 γυναίκες με φυσιολογικά νεογνά μέσω καισαρικής τομής. Θεραπευτική αποβολή εφαρμόστηκε στη μία περίπτωση όπου ο καρκίνος ανιχνεύθηκε στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Όσον αφορά τη φυσική πορεία της νόσου στην ασθενή με μεταστάσεις σημειώθηκε μερική ύφεση μετά από follow-up 3 μηνών, 2 ασθενείς απεβίωσαν από την εξέλιξη της νόσου μετά από μέσο follow-up 10 μηνών ενώ 1 ασθενής διέλαθε του follow-up μετά από 9 μήνες. Πλήρης ύφεση (2-10 χρόνια) της νόσου σημειώθηκε σε επτά περιπτώσεις με μέση παρακολούθηση τους 39 μήνες. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί το 30% των καρκίνων στον γυναικείο πληθυσμό στην Τυνησία. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι 10 χρόνια νωρίτερα από τον δυτικό κόσμο. Κατά την κύηση η επίπτωση του καρκίνου του μαστού είναι 1/3000 κηύσεις. Στη παρούσα μελέτη η μέση ηλικία των ασθενών στη διάγνωση ήταν τα 35 έτη (31-47 έτη) και η μέση ηλικία κύησης ήταν 22 εβδομάδες. Με βάση τη βιβλιογραφία οι αντίστοιχες τιμές για την Ευρώπη ήταν τα 33 έτη ως μέση ηλικία διάγνωσης (24-43 έτη) με μέση ηλικία κύησης τις 21 εβδομάδες.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί σε πολλές μελέτες οι αλλαγές στην ανατομία και ιστολογία του μαστού κατά την κύηση οδηγούν σε καθυστερημένη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Η μέση χρονική περίοδος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως τη διάγνωση κυμαίνεται από 9-15 μήνες. Στη παρούσα μελέτη 4 ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία FEC60 κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης χωρίς εμβρυοτοξικότητα. Είναι γεγονός ότι η τοξικότητα της χημειοθεραπείας εξαρτάται από τη φύση, το είδος του χορηγούμενου φαρμάκου και το στάδιο της κύησης. Στο πρώτο τρίμηνο της κύησης σημαντικός είναι ο κίνδυνος αποβολής. Τα πιο τερατογόνα χημειοθεραπευτικά φάρμακα είναι οι αντιμεταβολίτες και οι αλκυλιωτικοί παράγοντες ενώ ως λιγότερο τερατογόνα θεωρούνται τα αλκαλοειδή της vinca και οι ανθρακυκλίνες.

Σύμφωνα με τον *Dabrowiecki (2010)* μόνο οι συνδυασμοί FEC ή FAC (5 φθοριουρακίλη, αδριαμυκίνη, κυκλοφωσφαμίδη) αποτελούν πιθανή επιλογή στην κύηση. Υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα για τις ταξάνες και τη βινορελμπίνη, οπότε δεν συνιστάται η χρήση τους στην κύηση. Οι *Mir et al. (2010)* υποστηρίζουν ότι οι ταξάνες είναι τοξικές στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Ακόμη ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα αποτελεί η δόση της φαρμορουβικίνης. Ορισμένοι τροποποιούν τη δόση στα 60mg/m² ενώ άλλοι διατηρούν τη δόση των 100mg/m² (*Dabrowiecki et al., 2010*). Στη παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η δόση των 60mg/m² στη διάρκεια της κύησης. Η τελευταία δόση χημειοθεραπείας δεν έπρεπε να δοθεί μετά από 34 εβδομάδες και ο τοκετός έπρεπε να αποφευχθεί μετά 1-14 ημέρες από τον τελευταίο κύκλο για μην προκληθεί ουδετεροπενία στο νεογνό. Στη περίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας στη μητέρα η χρήση αυξητικών παραγόντων θεωρείται ασφαλής. Τα αντιοιστρογόνα θεωρούνται τερατογόνα, οπότε η ορμονική θεραπεία αντενδείκνυται στην κύηση. Η έκθεση του trastuzumab έχει συνδεθεί με εμφάνιση ολιγουδραμνίου ενώ κρίνεται απαραίτητη η καθυστέρηση χορήγησής του.

Όσον αφορά τη συνολική επιβίωση η πρόγνωση είναι γενικά φτωχή με πενταετή επιβίωση από 10-40% σε διάφορες αναδρομικές μελέτες. Αυτό φαίνεται να οφείλεται στη συχνότητα λεμφαδενικής συμμετοχής στον PABC και στην καθυστερημένη διάγνωση. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη η πρόγνωση της νόσου φαίνεται εξαιρετική.

	Age	Stage	SBR	Hormone Receptors	Her2	Surgery	Lymphadenectomy	Chemotherapy	Pregnancy Term
1	32	T3N1M0	SBR II	-	-	Radical	1N+/16N	Adjuvant 3FEC100-3TXT	9 WA
2	31	T3N1M0	SBR III	+	+++	Radical	11N+/22N	Adjuvant 3FEC100 -3TXT	31 WA
3	43	T3N1M0	SBR II	+	+++	Radical	7N+/10N	Adjuvant 3FEC100-3TXT	32 WA
4	38	T2N1M0	SBR II	-	-	Radical	21N+/21N	Adjuvant 3 FEC60-3TXT (3FEC60 during pregnancy)	14 WA
5	33	T4bN1M0	SBR III	-	-	Radical	13N+/14N	Adjuvant 3 FEC60-3TXT (2 FEC60 during pregnancy)	22 WA
6	47	T3N1M0	SBR III	+	-	Radical	1N+/10N	Adjuvant 3FEC100-3TXT	28 WA
7	33	T4bN1M0	SBR II	-	-	Radical	7N+/10N	Adjuvant 3FEC100-3TXT	32 WA
8	34	T4dN1M0	SBR II	-	-	Radical	5N+/10N	3FEC60 (neoadjuvant) during pregnancy-3TXT (adjuvant)	16 WA
9	32	T4dN1M0	SBR II	-	-	Radical		3FEC60 (neoadjuvant) during pregnancy-3TXT (adjuvant)	16 WA
10	32	T2N0M0	SBR II	-	-	Radical	2N+/12N	Adjuvant 6TAC	-
11	32	T3N1M1	SBR III	-	+++	Radical	8N+/12N	Palliative FEC75	-

FEC: 5-Fluorouracil-Epirubicin-Cyclophosphamide.
TAC: Taxotere-Adriamycin-Cyclophosphamie.
TXT: Taxotere.

Εικόνα 4.1. Κύρια επιδημιολογικά, παθολογικά και θεραπευτικά χαρακτηριστικά στην παρούσα μελέτη (B Kridis et al., 2016)

Οι *Braems et al. (2011)* εξέτασαν τη χρήση της ταμοξιφαίνης πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης μέσω ανασκόπησης δεδομένων από τη PubMed και πρόσβαση σε αρχεία της φαρμακοβιομηχανίας AstraZeneca. Η χρήση ταμοξιφαίνης για 5 έτη αποτελεί τη βασική επικουρική ορμονοθεραπεία για τις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ορμονοευαίσθητο πρώιμο καρκίνο του μαστού. Στην κύηση η ταμοξιφαίνη και οι μεταβολίτες της αλληλεπιδρούν με τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα εμβρυικά κύτταρα. Στην παρούσα μελέτη επειδή οι παρατηρήσεις είναι αναδρομικές και μπορεί να επηρεάζονται από άλλες θεραπείες και διαγνωστικά μέτρα, δεν αποδεικνύεται αιτιολογική σχέση μεταξύ της θεραπείας με

ταμοξιφαίνη και του αποτελέσματος της κύησης. Τα αρχεία από την AstraZeneca κατέγραψαν 3 γεννήσεις ζώντων με συγγενείς ανωμαλίες και 4 γεννήσεις χωρίς σχετιζόμενες με τη χρήση ταμοξιφαίνης προ κύησης. Η θεραπεία με το φάρμακο στην κύηση οδήγησε σε 16 γεννήσεις ζώντων με συγγενείς ανωμαλίες και σε συνολικά 122 γεννήσεις ζώντων χωρίς ανωμαλίες. Οι 122 γεννήσεις χωρίς ανωμαλίες περιλαμβάνουν 85 ασθενείς από μία μελέτη πρόληψης που δεν κατέγραψε καμία ανωμαλία, ενώ στη βάση δεδομένων της AstraZeneca υπήρχαν καταγεγραμμένες 11 περιπτώσεις νεογνών με συγγενείς ανωμαλίες από 44 γεννήσεις. Επιπλέον, υπήρξαν: 17 τερματισμοί της κύησης με άγνωστες εμβρυικές βλάβες, 6 τερματισμοί της κύησης με γνωστές εμβρυικές βλάβες, ένα θνησιγενές έμβρυο χωρίς ανωμαλίες, 2 θνησιγενή έμβρυα με ανωμαλίες, 12 αυτόματες αποβολές και 57 άγνωστα αποτελέσματα.

Η σχετικά υψηλή συχνότητα σοβαρών συγγενών ανωμαλιών υποδεικνύει την ανάγκη στενού ελέγχου της κύησης κατά τη διάρκεια θεραπείας με ταμοξιφαίνη. Μετά τη χρήση της απαιτείται περίοδος κάθαρσης 2 μηνών με βάση τον χρόνο ημίσειας ζωής του φαρμάκου. Στην περίπτωση ατυχηματικής εγκυμοσύνης οι επιλογές και οι κίνδυνοι πρέπει να συνηπολογίζονται. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν συνδέσει την ταμοξιφαίνη με ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο και απώλειά του. Ωστόσο, τα αποτελέσματά της στην ανάπτυξη διαφέρουν από είδος σε είδος.

Τα αποτελέσματα της ταμοξιφαίνης στην κύηση περιγράφονται από διάφορες μελέτες περιπτώσεων, μία μελέτη πρόληψης του καρκίνου του μαστού και τα αρχεία από την AstraZeneca. Σε μία μελέτη περίπτωσης από τους *Tewari et al. (1997)* περιγράφεται ένα νεογνό με αμφίβουλα γεννητικά όργανα ενώ οι *Cullins et al. (1994)* αναφέρουν ένα παιδί με σύνδρομο Goldenhar's που χαρακτηρίζεται από μικροσωμία του ημίσειος του προσώπου μικρωτία και περιακουστικά πτερύγια του δέρματος. Ωστόσο σε αυτό το περιστατικό υπάρχει ένα περίπλοκο ιστορικό με χρήση μαριχουάνας και κοκαΐνης από τη μητέρα και έκθεσης σε τεχνητό. Το 1993 δημοσιεύτηκε ένα άρθρο του *Clark (1993)* για 85 γυναίκες που έμειναν έγκυες υπό προφυλακτική θεραπεία με ταμοξιφαίνη στα πλαίσια μιας μελέτης υγιών γυναικών υψηλού κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Δεν παρατηρήθηκαν εμβρυικές ανωμαλίες αλλά οι συγγραφείς δεν αναφέρουν τη διάρκεια έκθεσης στη θεραπεία κατά την κύηση. Τα αρχεία της AstraZeneca αναφέρουν 136 κύσεις με την εξής έκβαση: 10 γεννήσεις ζώντων με συγγενείς ανωμαλίες, 1 θνησιγενές έμβρυο με εμβρυικά ελλείματα και 6 διακοπές κύησης με εμβρυικές βλάβες. Επίσης καταγράφηκαν 33 γεννήσεις ζώντων και 1 θνησιγενές έμβρυο χωρίς ανωμαλίες, και 16 διακοπές κύησης χωρίς εμβρυικές ανωμαλίες ή άγνωστη ύπαρξη αυτών, 1 έκτοπη κύηση, 11 αυτόματες αποβολές και 56 άγνωστα αποτελέσματα. Οι παραπάνω περιπτώσεις έχουν δημοσιευτεί το 2004 από τους *Barthelmes and Gateley (2004)*.

Source	n of patients	Tamoxifen exposure	Outcome
Tewari et al. [12]	1	Until 20 wks	One live birth with congenital anomaly: ambiguous genitalia with clitoris hypertrophy
Cullins et al. [13]	1	Until 26 wks	One live birth with congenital anomaly: Goldenhar's syndrome. Note: marijuana-cocaine inhalation during first 6 wks of pregnancy and bone scan
Berger and Clericuzio [14]	1	First trimester	One live birth with congenital anomaly: Pierre-Robin sequence with severe micrognathia and cleft palate
Öksüzoglu et al. [15]	1	First trimester	One live birth without congenital anomaly
Koizumi and Aono [16]	2	First trimester	Two live births without congenital anomaly
Isaacs et al. [17]	1	After first trimester	One live birth without congenital anomaly
Clark [18]	85	Unknown	No fetal abnormalities
Astra Zeneca Safety Database	37	First trimester	Two live births with congenital anomalies: one girl delivered at 29 wks with XXX chromosomes and also a phallic-like clitoris and huge labia, and one idiopathic chylothorax. Two elective terminations with fetal defects; six spontaneous abortions; six live births without congenital anomalies; four elective terminations (no fetal defects or unknown); 17 unknown
Astra Zeneca Safety Database	15	After first trimester	Two live births with congenital anomaly: one congenital hand malformation, and one vaginal adenoma at 2.5 years. One elective termination with fetal defects; eight live births without congenital anomaly; one elective termination (no fetal defects or unknown); three unknown
Astra Zeneca Safety Database	10	During all pregnancy	One live birth with congenital anomaly: one Goldenhar's syndrome (Cullins' report). Eight live births without congenital anomalies; one elective termination (no fetal defects or unknown)
Astra Zeneca Safety Database	74	Unknown	Six live births with congenital anomaly: one cleft palate, one ear malformation, one trisomy 21, one with small degree of labial fusion, one with craniofacial defects, one slight clitoral hypertrophy. One stillbirth with fetal defects; three elective terminations with fetal defects; one stillbirth without fetal defects; five spontaneous abortions; one ectopic pregnancy; 11 live births without congenital anomaly; 10 elective terminations (no fetal defects or unknown); 36 unknown

Εικόνα 4.2 Αποτελέσματα της ταμοξιφαίνης στην κύηση (Braems et al., 2011)

Η τερατογόνος δράση των φαρμάκων στο πρώτο τρίμηνο της κύησης είναι μείζονος σημασίας και αυτού του είδους η δράση υποστηρίζεται από τα υπάρχοντα δεδομένα για τη χρήση της ταμοξιφαίνης στο πρώτο τρίμηνο όσο και για ανωμαλίες μετά τη χρήση της στο πρώτο τρίμηνο. Ως εκ τούτου, η ταμοξιφαίνη αντενδείκνυται σε οποιαδήποτε περίοδο της κύησης. Δεν υπήρξε σαφής συσχέτιση της ταμοξιφαίνης με κάποια ειδική συγγενή ανωμαλία. Τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία και την βάση δεδομένων της AstraZeneca δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ ενδομήτριας έκθεσης στο φάρμακο και εμφάνισης αδενοκαρκινώματος του κόλπου ή της κύστης σε νέες γυναίκες όπως είχε βρεθεί σε πειραματόζωα. Ωστόσο τα δεδομένα είναι ανεπαρκή καθώς περιορισμένος αριθμός γυναικών εκτέθηκαν ενδομήτρια στη ταμοξιφαίνη και ακόμη μικρότερος παρακολούθηθηκε για μεγάλο χρονικό διάστημα. Τα παιδιά που είχαν τέτοιου είδους έκθεση συνιστάται να έχουν μακροχρόνια παρακολούθηση.

Οι *Danet et al. (2018)* μελέτησαν την έκβαση των κύησεων σε γυναίκες που εκτέθηκαν στη χημειοθεραπεία κατά τη περίοδο της κύησης. Όπως έχει αναφερθεί πολλάκις τα δεδομένα για την επίδραση της χημειοθεραπείας στην εγκυμοσύνη είναι πολύ λίγα. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν η περιγραφή αυτής της επίδρασης με συλλογή πληροφοριών από τη γαλλική βάση δεδομένων Terappel. Διεξήχθη μία περιγραφική προοπτική μελέτη των κύησεων σε γυναίκες που εκτέθηκαν στη χημειοθεραπεία και καταγράφονται στην βάση Terappel μεταξύ Ιουνίου 1984 και Δεκεμβρίου 2016. Η Terappel είναι μια γαλλική βάση δεδομένων που καταγράφει τους προβληματισμούς του πληθυσμού και των επαγγελματιών υγείας σε σχέση με τα φάρμακα και την κύηση στα τοπικά κέντρα φαρμακοεπαγρύπνισης. Για κάθε προβληματισμό υπάρχει παρακολούθηση των κύησεων και το αποτέλεσμα καταγράφεται στη συγκεκριμένη βάση δεδομένων. Συνολικά, μεταξύ 1997 και 2016 καταγράφησαν 75 ερωτήματα σχετικά με τα αντικαρκινικά φάρμακα και την κύηση τους οποίους επεξεργάστηκαν 16 τοπικά κέντρα φαρμακοεπαγρύπνισης. Καταγεγραμμένα περιστατικά δε βρέθηκαν μεταξύ του 1997 και του 2016. Το 62,7% των περιπτώσεων αφορούσε τον καρκίνο του μαστού ακολουθούμενο από την λευχαιμία (13,3%, συμπεριλαμβάνονται όλοι οι τύποι) και το λέμφωμα (9,3%).

Ο πληθυσμός της μελέτης αφορούσε έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν στη χημειοθεραπεία και η έκβαση της κύησης ήταν γνωστή. Όσες έγκυες γυναίκες έλαβαν χημειοθεραπεία για άλλο λόγο πέραν του καρκίνου ή γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία πριν τη σύλληψη δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Τα δεδομένα ήταν προοπτικά. Χρησιμοποιήθηκε το σύστημα ταξινόμησης ATC (Anatomical Therapeutic and Chemical) για τον διαχωρισμό των φαρμάκων (ATC code L). Τέσσερις συνολικά κατηγορίες χημειοθεραπείας: (L01) αντινεοπλασματικά, (L02) ενδοκρινική θεραπεία, (L03) ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες/ανοσοδιεγερτικά και (L04) ανοσοκατασταλτικά. Για κάθε ασθενή συλλέχθηκαν δεδομένα για την ηλικία, το ατομικό ιατρικό ιστορικό, τη φαρμακευτική αγωγή, την περίοδο της έκθεσης, την έκβαση της κύησης και την υγεία του νεογνού. Η ανάλυση των δεδομένων επικεντρώθηκε στο προφίλ της μητέρας-ασθενούς, στη χορηγούμενη χημειοθεραπεία, στην έκβαση της κύησης (γέννηση, αποβολή, εκούσιος τερματισμός της κύησης) καθώς και στην υγεία του νεογνού (συγγενείς ανωμαλίες, παρέκκλιση από τη φυσιολογική ανάπτυξη). Οι ποσοτικές παράμετροι αναφέρονται με τη μέση τιμή ενώ οι ποιοτικές με απόλυτους αριθμούς και ποσοστά.

Οι χημειοθεραπευτικές ουσίες που χορηγήθηκαν ήταν: (L01) αντινεοπλασματικά στο 76% των περιπτώσεων, (L02) ενδοκρινική θεραπεία στο 26,7% και (L03) ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες στο 8%. Ορισμένες ασθενείς έλαβαν συνδυαστική χημειοθεραπεία από διαφορετικές κατηγορίες (Εικόνα 4.3.).

ATC classification	n (%)
Antineoplastic agents (L01)	57 (76.0)
Cytotoxic antibiotics and related substances (L01D)	41 (54.7)
Alkylating agents (L01A)	38 (50.7)
Antimetabolites (L01B)	33 (44.0)
Other antineoplastic agents (L01X)	16 (21.3)
Plant alkaloids and other natural products (L01C)	15 (20.0)
Endocrine therapy (L02)	20 (26.7)
Hormone antagonists and related agents (L02B)	20 (26.7)
Hormones and related agents (L02A)	4 (5.3)
Immunomodulating agents/immunostimulants	6 (8.0)
Immunostimulants (L03A)	6 (8.0)

Εικόνα 4.3. Η αντικαρκινική θεραπεία που χορηγήθηκε στις 75 γυναίκες σύμφωνα με την ταξινόμηση ATC.

Όσον αφορά την κατηγορία L01 αντινεοπλασματικών φαρμάκων κυτταροτοξικά αντιβιοτικά και παρόμοιες ουσίες (ιδίως δοξορουβικίνη, επιρουβικίνη και μπλεομυκλίνη) και αλκυλιωτικοί παράγοντες (ιδίως κυκλοφωσφαμίδη και δακαρβαζίνη) λήφθηκαν από τις μισές ασθενείς με ακόλουθη λήψη άλλης θεραπείας όπως rituximab, υδροξυκαρβαμίδη, αλκαλοειδή της νίνα, πακλιταξέλη, δοσεταξέλη και βινμπλαστίνη στο 20% των περιπτώσεων. Στην ομάδα L02 της ενδοκρινικής θεραπείας χρησιμοποιήθηκαν κυρίως ορμονικοί ανταγωνιστές, όπως η ταμοξιφαίνη και η αναστροζόλη, ενώ ορμόνες όπως η γοσερελίνη και η λευπρορελίνη μόνο στο 5,3% των περιπτώσεων. Στην κατηγορία των ανοσοδιεγερτικών παραγόντων L03, έγινε χρήση της filgrastim και lenogastrim. Η κύρια χημειοθεραπευτική ουσία ήταν η κυκλοφωσφαμίδη με ποσοστό έκθεσης 40% των εγκύων γυναικών ακολουθούμενη από 5-φθοριοουρακίλη (34,7%), επιρουβικίνη (32%), ταμοξιφαίνη (26,7%) και δοξορουβικίνη (16%) (Εικόνα 4.4). Στο 50,7% των περιπτώσεων η έκθεση στη θεραπεία έγινε το πρώτο τρίμηνο (μέγιστη τερατογόνος δράση) και στο υπόλοιπο 70,7% στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης (Εικόνα 4.5).

International Nonproprietary Name	%
Cyclophosphamide	40.0
Fluorouracil	34.7
Epirubicin	32.0
Tamoxifen	26.7
Doxorubicin	16.0
Bleomycin	8.0
Cytarabine	8.0
Vinblastine	8.0
Methotrexate	6.7
Dacarbazine	6.7

Εικόνα 4.4 Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χορηγήθηκαν.

Exposure Period	n (%)
T2 + T3	23 (30.7)
T1	22 (29.3)
T1 + T2	10 (13.3)
T3	7 (9.3)
T2	7 (9.3)
T1 + T2 + T3	6 (8.0)

Εικόνα 4.5 Περίοδος έκθεσης στη χημειοθεραπεία.

Για τις 75 κήσεις παρατηρήθηκαν 55 γεννήσεις με 57 νεογνά (73,3%), 2 περιπτώσεις διδύμων, 9 φαρμακευτικοί τερματισμοί της κύησης (12%), 6 οικειοθελείς τερματισμοί της κύησης (8%), 3 ενδομήτριοι θάνατοι (4%) και 2 αποβολές (2,7%). Το ποσοστό ανίχνευσης ανωμαλιών ήταν 7,8%. Συνολικά 28 νεογνά ήταν πρόωρα ενώ 16 από τα 57 (28,1%) ανέπτυξαν μία ή περισσότερες παθήσεις.

Συνολικά παρατηρήθηκαν δυσμορφίες σε ποσοστό 7,8% των εμβρύων (συνολικά 77 έμβρυα). Τα 4 έμβρυα εκτέθηκαν στη χημειοθεραπεία το πρώτο τρίμηνο της κύησης ή ακόμη νωρίτερα, ενώ τα άλλα 2 από το δεύτερο τρίμηνο και μετά. Από τις 6 δυσμορφίες, οι δύο αφορούσαν το νευρικό σύστημα (διάταση των κόλπων ή αγενεσία του διαφράγματος), μία το καρδιαγγειακό σύστημα, μία δυσμορφία του προσώπου (προεξέχουσα γλώσσα, επιπεδωμένη μύτη, υπερτελορισμός) η οποία οδήγησε σε τερματισμό της κύησης, αλλοιώσεις οστών και

αρθρώσεων (αμφοτερόπλευρη εξάρθρωση του ισχίου) και μία γενετική ανωμαλία (τρισωμία 21), που οδήγησε σε διακοπή της κύησης. Οι χημειοθεραπευτικές ουσίες στις οποίες εκτέθηκαν αυτά τα 6 έμβρυα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στην εικόνα 4.6.

Maternal Age, γ	Maternal Cancer Pathology	Drugs Taken During Pregnancy	Exposure Period	Malformation Observed in the Foetus or Newborn	Progression
28	Hodgkin's disease	Doxorubicin Bleomycin Dacarbazine Vinblastine	T1 T1 T1 T1	Bilateral hip dislocation	Unknown
38	Breast cancer	Cyclophosphamide Epirubicin Fluorouracil Ondansetron	T1 + T2 + T3 T1 + T2 + T3 T1 + T2 + T3 ?	Foramen ovale	Favourable
44	Breast cancer	Bisoprolol Trastuzumab Levothyroxine Fluindione	Before - T1 Before - T1 Before - T1 + T2 Before - T1	Trisomy 21	Medical termination of pregnancy
25	Hodgkin's disease	Bleomycin Corticosteroid Epirubicin Vinblastine	T1 + T2 T1 + T2 T1 + T2 T1 + T2	Facial dysmorphism (hypertelorism, flattened nose, protrusion of the tongue)	Medical termination of pregnancy
33	Colorectal cancer	Fluorouracil Oxaliplatin Irinotecan Paclitaxel Carboplatin	T2 T2 T2 T2 T2	Moderate ventricular dilatation diagnosed prenatally	Unknown
36	CUP syndrome	Carboplatin Etoposide Paclitaxel Tazocillin Amikacin Ceftriaxone Oxycodone Fentanyl Lenograstim Aprepitant Pantoprazole Rasburicase Pegfilgrastim Fluoroquinolone Phloroglucinol Metoclopramide	T2 + T3 T2 T3 T2 T2 T2 T2 + T3 T3 T2 + T3 T2 + T3 T2 T2 T2 T2 + T3 T2 + T3	Septal agenesis	Clinical monitoring and MRI check at 1 year old

Εικόνα 4.6. Χαρακτηριστικά των περιπτώσεων όπου παρουσιάστηκαν δυσμορφίες, N=6

Δεκαέξι από τα 57 νεογνά (28,1%) ανέπτυξαν 1 ή περισσότερες παθήσεις. Η έκθεση στη χημειοθεραπεία σημειώθηκε στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης στις 14 περιπτώσεις (87,5 %). 6 από τα 16 νεογνά με νεογνική παθολογία ήταν πρόωρα.

Ειδικότερα, σε 6 από τα 16 νεογνά εκδηλώθηκαν παθήσεις του αναπνευστικού (1 χυλοθώρακας, 1 αμφοτερόπλευρη βρογχιολίτιδα και 4 περιπτώσεις αναπνευστικής δυσχέρειας), 4 περιπτώσεις καρδιακών βλαβών (2 βραδυκαρδίες και 2 συστολικά φυσήματα), 2 νεογνά με βακτηριακές λοιμώξεις (ουρολοίμωξη από *Escherichia coli* και λοίμωξη από τη μητέρα στο έμβryo) και 2 νεογνά με ίκτερο. Στα 12 περιστατικά είχαμε θετική έκβαση της νόσου. Συνολικά παρατηρήθηκαν 9 τερματισμοί της κύησης (12%) εκ των οποίων 2 λόγω τρισωμίας 21 και δυσμορφίας προσώπου. Στις υπόλοιπες 7 περιπτώσεις η θεραπευτική διακοπή της κύησης προτιμήθηκε λόγω της νόσου της μητέρας ή λόγω έκθεσης στη χημειοθεραπεία στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Στην παρούσα μελέτη τα 5 κύρια χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για τον καρκίνο του μαστού ήταν η κυκλοφωσφαμίδη, η φθοριουρακίλη, η επιρουβικίνη, η ταμοξιφαίνη και δοξορουβικίνη. Η θεραπεία με ανθρακυκλίνη σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη ή φθοριουρακίλη θεωρείται από τις καλύτερες θεραπείες για τον καρκίνο του μαστού στην εγκυμοσύνη. Η ταμοξιφαίνη αντενδείκνυται στην κύηση. Στη μελέτη παρατηρήθηκε ότι σχεδόν τα μισά νεογέννητα ήταν πρόωρα (49,1%). Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την παθολογία της μητέρας και τη χορήγηση θεραπείας αλλά ίσως σχετίζεται με την πρόκληση τοκετού πριν τις 37 εβδομάδες για να επιτραπεί η καλύτερη δυνατή θεραπεία για τη μητέρα μετά το πέρας της εγκυμοσύνης. Η συχνότητα δυσμορφιών κατά την έκθεση στο πρώτο τρίμηνο της κύησης είναι συγκρίσιμη με τη διεθνή βιβλιογραφία. Σε 2 περιπτώσεις με ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος έλαβαν χημειοθεραπεία από το δεύτερο τρίμηνο κι έπειτα. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που ενοχοποιούνται για αυτές τις δυσμορφίες είναι η επιρουβικίνη, η μπλεομυκίνη, βινμπλαστίνη και άλλα φάρμακα που είναι γνωστά για την πιθανή μεταλλαξιγόνο και τερατογόνο δράση τους. Έχουν περιγραφεί περιστατικά με οστεοαρθρικές ανωμαλίες μετά από έκθεση σε δακαρβαζίνη, δοξορουβικίνη και βινμπλαστίνη κατά την κύηση.

Συμπερασματικά, η κύηση σε γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία οδήγησε σε τοκετό στο 73% των περιπτώσεων. Μολοταύτα, οι έγκυες γυναίκες που εκτίθενται στη χημειοθεραπεία διατρέχουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανωμαλιών και άλλων παθήσεων του νεογνού που συνδέονται με την προωρότητα και τη χημειοθεραπεία.

Οι *Rovera et al. (2010)* έκανε μία βιβλιογραφική ανασκόπηση για τον PABC. Καθώς ο PABC συχνά απαντάται με τοπικά προχωρημένη νόσο τη στιγμή της διάγνωσης η χημειοθεραπεία αποτελεί επιλογή ως επικουρική ή neoadjuvant θεραπεία. Είναι γνωστό πως τα υπάρχοντα δεδομένα είναι πολύ λίγα. Στο πρώτο τρίμηνο της κύησης ο κίνδυνος εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών κυμαίνεται μεταξύ 10-20 % ενώ για το τρίτο τρίμηνο φτάνει μόλις το 1,3%. Με βάση μια μεγάλη προοπτική, πολυκεντρική μελέτη από 5 νοσοκομεία του Λονδίνου (*Ring et al., 2005*) δεν κατεγράφησαν μείζονες συγγενείς ανωμαλίες σε 27 παιδιά που εκτέθηκαν στη χημειοθεραπεία με χρήση κυκλοφωσφαμίδης, μεθοτρεξάτης, φθοριουρακίλης και ανθρακυκλίνης στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο υποστηρίζοντας την ασφάλεια της χημειοθεραπείας στην κύηση τα δύο τελευταία τρίμηνα. Παρομοίως, μία ομάδα ογκολόγων από το πανεπιστήμιο του Τέξας MD Anderson Cancer Center παρουσίασε μία μελέτη 57 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φθοριουρακίλη, δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη χωρίς σημαντικές βραχυπρόθεσμες επιπλοκές για το έμβρυο (*Hahn et al., 2006*). Η χρήση της ορμονικής θεραπείας στον PABC δε συνιστάται καθώς συνήθως ο PABC δεν υπερεκφράζει

οιστρογονικούς υποδοχείς (Loibl et al., 2006). Υπάρχουν ορισμένα δεδομένα για νεογνικές ανωμαλίες του γεννητικού συστήματος (Tewari et al., 1997). Αν και στη μελέτη του Clark (1993) για τη χρήση ταμοξιφαίνης σε 85 γυναίκες δεν παρατηρήθηκαν εμβρυικές ανωμαλίες χρειάζεται περισσότερη έρευνα πριν τη χρήση της ορμονοθεραπείας στην κύηση.

Οι *M.Framarino-dei-Malatesta et al. (2014)* πραγματοποίησαν μια αναδρομική έρευνα ασθενών-μαρτύρων με σκοπό τη μελέτη των μαιευτικών επιπλοκών και της επιβίωσης σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού στην κύηση. Η έρευνα περιλάμβανε 22 γυναίκες με καρκίνο του μαστού στην κύηση (BCP) και 45 μη έγκυες ασθενείς με καρκίνο του μαστού (BP), οι οποίες αντιστοιχίστηκαν με βάση την ηλικία, το στάδιο και το ορμονικό προφίλ της νόσου. Η συνολική επιβίωση των BCP και BC ασθενών υπολογίστηκε με βάση τη μέθοδο Kaplan-Meier και βρέθηκε παρόμοια (86,4% στους ασθενείς και 80% στους μάρτυρες με $p=0.392$) και η επιβίωση των BCP ασθενών σχετίζεται με το στάδιο της νόσου ενώ η χορηγούμενη θεραπεία ήταν σύμφωνα με τα πρωτόκολλα. Όσον αφορά τον πρόωρο τοκετό, η συνολική συχνότητα ήταν 54,6 % με εμφάνιση επιπλοκών σε 3 από τα 23 νεογνά (13%). Η πρόκληση πρόωρου τοκετού χωρίς να υπάρχουν μαιευτικές ενδείξεις εξαιτίας της επιθυμίας της ασθενούς να συνεχίσει τη χημειοθεραπεία μετά την κύηση μπορεί να μειωθεί εξηγώντας στις ασθενείς τους κινδύνους της προωρότητας και την απουσία ανεπιθύμητων δράσεων στο έμβρυο από πολλά χημειοθεραπευτικά σκευάσματα.

Στα περιστατικά περιλήφθηκαν 28 έγκυες γυναίκες με καρκίνο του μαστού με διάγνωση μεταξύ 1 Ιανουαρίου 2004 και 15 Μαρτίου 2013 με διαθέσιμα δεδομένα για την ηλικία διάγνωσης, την ιστολογία του καρκίνου, το μέγεθος, το ιστολογικό και λεμφαδενικό στάδιο και το ορμονικό προφίλ του όγκου. Ασθενείς με καρκίνο του μαστού που διεγνώσθησαν μέχρι και 1 έτος μετά τον τοκετό ή με ανεπαρκή δεδομένα αποκλείστηκαν. Όλες οι ασθενείς εγγράφηκαν στο τμήμα γυναικολογικών μαιευτικών και ουρολογικών επιστημών και στο τμήμα χειρουργικής Pedro Valdoni University Sapienza στη Ρώμη. Ως μάρτυρες για μελέτη της συνολικής επιβίωσης επιλέχθηκαν 45 ασθενείς με καρκίνο του μαστού με ηλικιακή αντιστοιχία οι οποίες αναφέρθηκαν στο συγκεκριμένο κέντρο την ίδια χρονική περίοδο. Έγγραφη

συναίνεση ζητήθηκε από όλες τις ασθενείς και τους οικείους τους για τη χρήση των προσωπικών και κλινικών τους δεδομένων στη μελέτη.

			Groups of patients			p-Value
			Case (BCP)	Control (BC)	Total	
Status at (15_3_2013)	Alive	N	19	36	55	0.392 ^a
		%	86.4%	80.0%	82.1%	
	Death	N	3	9	12	
		%	13.6%	20.0%	17.9%	
Age		n	22	45	67	0.095 ^b
		Mean	37.2	39.3	38.6	
		SD	3.18	6.895	5.99	
Site of lesion	Left	n	9	19	28	0.585 ^c
			13	24	37	
		Right/Left	0	2	2	
pTNM classification (tumore)	T1	n	10	24	34	0.815 ^c
			7	13	20	
		T3	5	8	13	
pTNM classification (linfonodi)	N0	n	11	19	30	0.763 ^c
			8	17	25	
		N2	3	9	12	
Grading	2	n	10	18	28	0.375 ^a
			11	27	38	
Histological type	Lobular	n	2	11	13	0.120 ^a
			20	34	53	
ER expression	-	n	12	16	28	0.112 ^a
			10	29	39	

^a Fisher's exact test.

^b t test for equality of means.

^c Pearson chi-square.

Εικόνα 4.7. Χαρακτηριστικά των ασθενών ανά ομάδα (M.Framarino-dei-Malatesta et al., 2014)

Η χειρουργική παρέμβαση περιλάμβανε ριζική μαστεκτομή ή τεταρτεκτομή ακολουθούμενη από λεμφαδενικό καθαρισμό. Η συντηρητική επέμβαση ακολουθήθηκε από ακτινοθεραπεία στη λοχεία. Η χημειοθεραπεία στην κύηση περιλάμβανε συγκεκριμένους κύκλους FEC (κυκλοφωσφαμίδη 500mg/m² την ημέρα 1, επιρουβικίνη 70 mg/m² την ημέρα 1, πέντε φθοριουρακίλη 500 mg /m² την ημέρα 1 κάθε 21 μέρες) ή EC (επιρουβικίνη 100 mg/m² και κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/m² κάθε 21 μέρες) ή μονοθεραπεία με επιρουβικίνη 100 mg/m² κάθε 21 μέρες. Οι ασθενείς που ήταν ζωντανοί σημειώθηκαν κατά το τελευταίο follow up (15 Μαρτίου 2013). Ως επιβίωση σε έτη ορίστηκε το διάστημα μεταξύ της πρώτης διαγνωστικής βιοψίας και του τελευταίου follow up ή του θανάτου. Η κατανομή των διακυμάνσεων έγινε με χρήση του χ² test και του Fisher's test για κατηγορικές μεταβλητές, ενώ το t-test

χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση σχέσεων με ποσοτικές μεταβλητές. Η σχέση θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική αν $p < 0.005$. Η επιβίωση για τους BCP και BP αναλύθηκε με βάση τη μέθοδο Kaplan-Meier και το long-rank test χρησιμοποιήθηκε για να καθορίσει αν οι διαφορές στην καμπύλη επιβίωσης των δύο ομάδων ήταν τυχαίες. Η στατιστική ανάλυση έγινε με χρήση του SPSS17.0.

Στην παρούσα μελέτη οι έγκυες ασθενείς βρίσκονταν συνήθως σε στάδιο II και II κυρίως γιατί στην εγκυμοσύνη υπάρχει καθυστέρηση στη διάγνωση. Η ανάλυση Kaplan-Meier μεταξύ της ομάδας ασθενών και της ομάδας ελέγχου δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση. Οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού ή με καρκίνο κακής πρόγνωσης λόγω του ανοσοιστοχημικού προφίλ του όγκου χρειάστηκαν neoadjuvant χημειοθεραπεία ενώ οι ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού αντιμετωπίστηκαν με ογκεκτομή ακολουθούμενη από επικουρική χημειοθεραπεία με βάση τον κίνδυνο υποτροπής. Η παρουσία εγκυμοσύνης δεν οδήγησε σε καθυστέρηση της θεραπείας ενώ οι ασθενείς δεν αποκλείστηκαν από τις ενδεδειγμένες θεραπείες που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο του μαστού. Σε μία περίπτωση που η διάγνωση έγινε σε πολύ πρώιμο στάδιο (5 εβδομάδες) η θεραπεία με ανθρακυκλίνες αναβλήθηκε μέχρι τις 14 εβδομάδες δεδομένης της πιθανότητας τερατογένεσης στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (Zemlickis et al., 1992).

Σε έγκυες ασθενείς η χορηγούμενη χημειοθεραπεία περιλάμβανε σχήματα με βάση τις ανθρακυκλίνες σύμφωνα με τις οδηγίες για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, με έναρξη από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης τόσο ως επικουρική όσο και ως neoadjuvant χημειοθεραπεία (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2011, Azim et al. 2011,).

Cases no.	Maternal and fetal complications	Time of delivery (weeks)	Chemotherapy	Newborn complications
1	Preeclampsia	35	No	No
6	Preeclampsia	33	Yes	Respiratory distress syndrome
9	Premature rupture of membranes (PROM)	28	Yes	No
11	Intrauterine growth restriction (IUGR)	35	Yes	No
16	Intrauterine growth restriction (IUGR)	35	No	No
19	Abruptio placentae	32	Yes	Necrotizing enterocolitis
22	Intrauterine death of one twin	32	Yes	No

Εικόνα 4.8. Μαιευτικές επιπλοκές σε 7 από 22 τους ασθενείς (M.Framarino-dei-Malatesta et al., 2014)

Οι 5 από τους 9 ασθενείς που έλαβαν ανθρακυκλίνες παρουσίασαν μητρικές ή εμβρυικές επιπλοκές οι οποίες είναι πολύ διαφορετικές μεταξύ τους για να συσχετιστούν με

μία κοινή αιτία. Η χημειοθεραπεία μπορούσε να τροποποιηθεί αν αυτό κρινόταν απαραίτητο μετά τον τοκετό. Η ακτινοθεραπεία εφαρμόστηκε στο τέλος των κύκλων χημειοθεραπείας για τον τοπικό έλεγχο της νόσου. Όλες οι ασθενείς με ορμονοευαίσθητο καρκίνο έλαβαν ορμονοθεραπεία στο τέλος της επικουρικής χημειοθεραπείας. Το κύριο μαιευτικό πρόβλημα που σχετίστηκε με PBC στην παρούσα μελέτη ήταν η προωρότητα, με συχνότητα 54,6%, υψηλότερη σε σύγκριση με αυτή του γενικού πληθυσμού.

Cases no.	Gestational age at diagnosis (weeks)	Surgery pre-delivery	Chemotherapy pre-delivery	Surgery post-delivery	Chemotherapy post-delivery	Radiotherapy post-delivery
1	28	Patay Mastectomy	No	No	FEC 6 cycles	No
2	32	Quadrantectomy+LN	No	No	CMF 6 cycles	Yes 50+10Gy
3	35	Quadrantectomy+LN	No	No	FEC 6 cycles	Yes 50+10Gy
4	34	Quadrantectomy+LN	No	No	FEC 6 cycles	Yes 50+10Gy
5	28	No	FEC 3 cycles	Madden Mastectomy	FEC 3 cycles	No
6	26	No	E 3 cycles	Patay Mastectomy	FEC 6 cycles	No
7	37	No	No	Quadrantectomy+LN	FEC 6 cycles	Yes 50+10Gy
8	30	Quadrantectomy+LN	No	No	FEC 6 cycles	Yes 50+10Gy
9	5	No	E 3 cycles	Madden Mastectomy	EP 6 cycles	No
10	32	Quadrantectomy+LN	No	No	EP 6 cycles	Yes 50+10Gy
11	27	No	E 3 cycles	Madden Mastectomy	EP 6 cycles	No
12	33	Quadrantectomy+LN	No	No	FEC 6 cycles	Yes 50+10Gy
13	30	No	No	Madden Mastectomy	FEC 3 cycles+TXT 4 cycles	No
14	30	No	E 3 cycles	Madden Mastectomy	No	No
15	35	No	No	Madden Mastectomy	EP 6 cycles/P 3 cycles/Trastuzumab 11 cycles	No
16	34	No	No	Quadrantectomy+LN	CMF 6 cycles/C+Doxorubicin 6 cycles	Yes 50+10Gy
17	32	Quadrantectomy+LN	No	No	No	Yes 50+10Gy
18	32	No	No	Quadrantectomy+LN	E 4 cycles/CMF 6 cycles	Yes 50+10Gy
19	30	Quadrantectomy+LN	EC 2 cycles	No	EC 2 cycles	No
20	30	No	EC 2 cycles	Madden Mastectomy	EC 2 cycles/P 9 cycles/Pegylated Liposomal Doxorubicin+CDDP 4 cycles	No
21	26	No	EC 3 cycles	Madden Mastectomy	P 2cycles/P+CDDP(AUC2) sett.2 cycles	No
22	28	No	EC 2 cycles	Quadrantectomy+LN	EC 4 cycles+TXT 4 cycles	Yes 50+10Gy

LN: lymphadenectomy; CMF: cyclophosphamide-methotrexate-5-fluorouracil; FEC: 5-fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide; EP: epirubicin-paclitaxel; TXT: docetaxel; C: cyclophosphamide; E: epirubicin; EC: epirubicin-cyclophosphamide; P: paclitaxel; CDDP: cis-diamminedichloroplatinum.

Εικόνα 4.9. Είδη θεραπείας στις έγκυες ασθενείς με καρκίνο του μαστού (M.Framarino-dei-Malatesta et al., 2014)

Η κύρια αιτία πρόκλησης πρόωρου τοκετού σε 7 ασθενείς ήταν οι μαιευτικές επιπλοκές της μητέρας (2 περιπτώσεις προ-εκλαμψίας, 1 αποκόλληση πλακούντα και 1 πρόωρη ρήξη μεμβρανών) ή του εμβρύου (2 περιπτώσεις IUGR και 1 ενδομήτριου θανάτου). Και οι 2 ασθενείς με προεκλαμψία ήταν πρωτοτόκες και η μία από αυτές εκτέθηκε στη χημειοθεραπεία στην κύηση. Το οξειδωτικό στρες το οποίο θεωρείται ένας από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς πρόκλησης προεκλαμψίας μπορεί να προκληθεί από κυτταροτοξικά φάρμακα (Skatulla et al., 2012). Σε ακόμη 5 ασθενείς ο πρόωρος τοκετός αποφασίστηκε με βάση την επιθυμία της ασθενούς να συνεχίσει εκτός κύησης θεραπεία με ανθρακυκλίνες ή ταζάνες. Μέχρι και πριν μερικά χρόνια, συνδυαστικές θεραπείες με δοξορουβικίνη και

κυκλοφωσφαμίδη, με ή χωρίς 5FU, θεωρούνταν σχετικά ασφαλή τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Η χρήση ταξάνης αναβάλλονταν για μετά τον τοκετό καθώς με βάση διάφορες μελέτες δεν μπορούσε να αποκλειστεί η επιβλαβής δράση στο έμβρυο (*Calsteren et al., 2010*).

Προσφάτως οι *Mir et al. (2010)* κατέγραψαν 27 BC ασθενείς που έλαβαν ταξάνη με θετική πορεία και έκβαση κύησης. Συμπερασματικά, στον υπό μελέτη πληθυσμό δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη συνολική επιβίωση μεταξύ των BCP γυναικών και της ομάδας ελέγχου. Το υψηλό ποσοστό πρόωρων τοκετών που δε σχετίζεται με εμβρυικές ή μητρικές επιπλοκές μπορεί να μειωθεί μετά από σωστή ενημέρωση της μητέρας για τα οφέλη και τους κινδύνους. Τα αυξανόμενα δεδομένα που καθιστούν τις ταξάνες μία διαθέσιμη επιλογή στην κύηση θα πρέπει να γνωστοποιούνται στις μητέρες (*Cardonick et al., 2012*).

Οι *Córdoba et al. (2013)* αξιολόγησαν τα αποτελέσματα σε μητέρα και νεογνό σε γυναίκες που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού στη διάρκεια της κύησης. Διεξήχθη μια αναδρομική μελέτη κοορτής ενός κέντρου σε 25 έγκυες γυναίκες που διαγνώστηκαν και έλαβαν θεραπεία για καρκίνο του μαστού μεταξύ 2000-2011. Η θεραπεία κάθε ασθενούς εξατομικεύθηκε με βάση τον τύπο του όγκου και την ηλικία κύησης. Δώδεκα ασθενείς διεγνώσθησαν στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Επτά ασθενείς είχαν BI-RADS score<3 στη μαστογραφία. Μία ύποπτη βλάβη ανιχνεύθηκε υπερηχογραφικά σε 20 από 21 ασθενείς που ελέγχθηκαν με υπέρηχο. Σε 19 ασθενείς ο όγκος ήταν θετικός για ορμονικούς υποδοχείς και 7 υπερέκφραζαν HER2. Μία ασθενής ήταν σταδίου 0, οκτώ σταδίου I, οκτώ σταδίου II, τρεις σταδίου III και πέντε σταδίου IV. Τέσσερις ασθενείς επέλεξαν τον τερματισμό της κύησης, σε 1 σημειώθηκε αυτόματη αποβολή και σε τρεις ασθενείς η κύηση διεκόπη στο τέλος του τρίτου τριμήνου πριν την ογκολογική θεραπεία. Σε 11 ασθενείς χορηγήθηκε χημειοθεραπεία στη διάρκεια της κύησης με συνδυασμούς που βασίζονταν στην ανθρακυκλίνη. Σε 5 ασθενείς η κύηση έληξε πριν τις 34 εβδομάδες. Σε 9 ασθενείς αναφέρθηκαν επιπλοκές της κύησης οι οποίες περιλαμβάνουν πρόωρο τοκετό, πνευμονία, ολιγουδράμνιο, προεκλαμψία, αυξημένη ροή στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, σημαντική προωρότητα, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, δύσπνοια, αυτόματη αποβολή και κυτταροπενία σχετιζόμενη με τη χημειοθεραπεία. Σε 6 ασθενείς έγινε χρήση βηταμεθαζόνης για να βοηθήσει την ωρίμανση των σημαντικό αριθμό επιπλοκών που δε σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία. Για να υπάρξουν καλά αποτελέσματα για το νεογνό απαιτείται διεπιστημονική προσέγγιση. Στη μελέτη συμμετείχαν γυναίκες με ιστολογική διάγνωση πρωτοεμφανιζόμενου ή υποτροπιάζοντος καρκίνου του μαστού όπου η διάγνωση ετέθη μετά την ύπαρξη καθορισμένου πρωτοκόλλου για τη θεραπεία πνευμόνων του εμβρύου. Γυναίκες με καρκίνο του μαστού στην εγκυμοσύνη παρουσίασαν του καρκίνου του μαστού στην κύηση (University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, 1999).

Variable	No. (%)
Age, years, mean (range)	36 (23–48)
Trimester of gestation	
First	6 (24)
Second	12 (48)
Third	7 (28)
Mammography, BI-RADS category, n = 24	
0	4 (16.6)
1	2 (8.3)
2	1 (4.1)
3	1 (4.1)
4	4 (16.6)
5	12 (5)
Ultrasound, n = 22	
Suspicious findings	21 (95.4)
Clinical staging	
0	1 (4)
I	8 (32)
IIA	3 (12)
IIB	5 (20)
IIIA	2 (8)
IIIB	1 (4)
IV	5 (20)
Histological grade, n = 24	
1	1 (4.1)
2	11 (45.8)
3	12 (50)
Immunohistochemistry, n = 24	
Positive hormone receptors ^a	20 (80)
HER2 overexpression ^b	7 (25)
Triple negative	3 (12)
Histological type	
Infiltrating ductal carcinoma	23 (92)
Infiltrating lobar Carcinoma	1 (4)
Squamous cell carcinoma	1 (4)

Immunohistochemical studies were not performed in the case of angiosarcoma.

^a Estrogen receptor or progesterone receptor score >10%.

^b Herceptest positive (3+) or fluorescence in situ hybridization (FISH) positive for HER2.

Εικόνα 4.10. Τα βασικά χαρακτηριστικά των 25 ασθενών με διάγνωση καρκίνου του μαστού στην εγκυμοσύνη (Córdoba et al., 2013)

Για τη μελέτη των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από το γυναικολογικό τμήμα του νοσοκομείου Vall d'Hebron στη Βαρκελώνη της Ισπανίας. Για κάθε περιστατικό κατεγράφησαν στοιχεία για την κλινική εικόνα και τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά τη στιγμή της διάγνωσης, τη θεραπεία που χορηγήθηκε, τις επιπλοκές, τον γυναικολογικό και εμβρυικό έλεγχο, την επίδραση στο έμβρυο και το follow up της μητέρας. Η διάγνωση και θεραπεία όλων των ασθενών έγινε στο συγκεκριμένο νοσοκομείο. Μετά τη διάγνωση του καρκίνου ακολούθησε πλήρης σταδιοποίηση με εργαστηριακό έλεγχο, ακτινογραφία θώρακος και

υπέρηχο ήπατος. Για τις ασθενείς με κλινικά στάδια I και ΙΙΑ η προτεινόμενη θεραπεία ήταν η χειρουργική εκτομή με διατήρηση του μαστού με ή χωρίς χρήση neoadjuvant χημειοθεραπείας. Σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο χορηγήθηκε χημειοθεραπεία. Σε κάθε περίπτωση οι πιθανές επιλογές, τα οφέλη και οι κίνδυνοι εξηγήθηκαν και συζητήθηκαν με τους ασθενείς. Σε ασθενείς που αποφάσισαν να συνεχίσουν την κύηση και στις οποίες απαραίτητη ήταν η χειρουργική εκτομή, η αφαίρεση του λεμφαδένα φρουρού για την λεμφαδενική σταδιοποίηση έγινε μέχρι το 2008. Έκτοτε, η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού γίνεται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις με χρήση FNA υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση.

Το follow up των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία ήταν 2 φορές τον μήνα από διεπιστημονική ομάδα που περιελάμβανε ογκολόγους, νεογνολόγους, γυναικολόγους και χειρουργούς. Μία εβδομάδα μετά από κάθε κύκλο χημειοθεραπείας οι ασθενείς επισκέπτονταν τη μαιευτική κλινική όπου ελέγχονταν η αρτηριακή πίεση και το βάρος της μητέρας ενώ παράλληλα γινόταν υπέρηχος στο έμβρυο. Διάφορες εμβρυικές παράμετροι αξιολογούνταν όπως το βάρος του εμβρύου, το αμνιακό υγρό και τα αγγεία. Ως ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR) θεωρήθηκε όταν το βάρος του εμβρύου ήταν κάτω από τη 10^η ποσοστιαία μονάδα με αυξημένη αντίσταση της ομφαλικής αρτηρίας στο Doppler.

Management	No. patients	Characteristics
Voluntary interruption of pregnancy	3	Stage I at 6 weeks, $n = 1$ Locally advanced tumor at 4 weeks, neoadjuvant treatment, $n = 1$ Stage IV (multiple bone metastases) at 17 weeks, $n = 1$
Interruption of pregnancy before treatment	4	At 36 weeks, $n = 2$ At ≥ 37 weeks, $n = 2$
Surgical treatment during pregnancy	10	Mastectomy, $n = 7$ Tumourectomy, $n = 3$ All lymph node dissection without SLNB, $n = 4$ (All 4 positive) Sentinel node biopsy, $n = 5$ (4 negative, micrometastasis in 1 case)
Chemotherapy during pregnancy	11	Neoadjuvant, $n = 5$ Adjuvant, $n = 4$ Treatment of metastatic disease, $n = 2$

Εικόνα 4.11. Διαχείριση των 25 ασθενών με PABC (Córdoba et al., 2013)

Συμπερασματικά, η διάγνωση του καρκίνου του μαστού στην κύηση είναι καθυστερημένη λόγω των ανατομικών αλλαγών στον μαστό και ως εκ τούτου στη δυσκολία στη διάγνωση. Η εξέταση εκλογής για τη διάκριση καλοήθους και κακοήθους βλάβης είναι ο υπέρηχος. Στις περισσότερες περιπτώσεις υπήρξε προχωρημένη νόσος στην μητέρα (στάδιο IV). Η έκφραση ορμονικών υποδοχέων (80%) και HER2 (25%) ήταν παρόμοια με αυτή του γενικού πληθυσμού. Παρατηρήθηκαν περιπτώσεις εκούσιας διακοπής της κύησης κατόπιν πλήρους ενημέρωσης των ασθενών. Η χρήση χημειοθεραπείας στην κύηση είναι ασφαλής από το δεύτερο τρίμηνο με τις ανθρακυκλίνες να παρουσιάζουν καλύτερο προφίλ τοξικότητας (Loibl *et al.*, 2006). Οι ασθενείς έλαβαν συνδυασμούς με επιρουβική και δοξορουβική. Η χρήση χημειοθεραπείας πρέπει να αποφεύγεται μετά τις 35 εβδομάδες κύησης ή 3 εβδομάδες πριν την αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού για την αποφυγή αιματολογικών επιπλοκών στον τοκετό. Το ποσοστό συγγενών ανωμαλιών ανέρχεται στο 1,3%, παρόμοιο με τον γενικό πληθυσμό, και η μακροχρόνια παρακολούθηση δεν ανέδειξε διαταραχές στην ανάπτυξη και την ωρίμανση. Όσον αφορά τη χρήση ταξάνης, παρότι υπάρχει ως επιλογή δε συστήνεται λόγω ανεπαρκών δεδομένων ασφαλείας. Επιπλέον, η χρήση του trastuzumab αντενδείκνυται στην κύηση λόγω του κινδύνου πρόκλησης ανυδραμνίου και νεφρικής ανεπάρκειας (Bader *et al.*, 2007, Witzel *et al.*, 2008). Επιπλοκές παρουσιάστηκαν σε 9 από τις 21 ασθενείς (43%) ενώ στην ομάδα των 11 ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία επιπλοκές κατεγράφησαν σε 6 ασθενείς (54,5 %).

Ωστόσο, μόνο μία περίπτωση σχετίστηκε με τη χημειοθεραπεία. Δύο ασθενείς παρουσίασαν σοβαρές επιπλοκές μη σχετιζόμενες με τη χημειοθεραπεία. Στην πρώτη ασθενή ο πρώτος κύκλος FEC χορηγήθηκε στις 26 εβδομάδες χωρίς προηγούμενο εμβρυικό υπερηχογράφημα και μετά από 48 ώρες πραγματοποιήθηκε δοκιμασία του εμβρύου που ήταν παθολογική, οπότε αποφασίστηκε διακοπή της κύησης. Σε αυτό το περιστατικό η IUGR πιθανά προϋπήρχε της χημειοθεραπείας καθώς μια τέτοια σοβαρή καθυστέρηση στην ανάπτυξη δεν συμβαίνει μέσα σε 48 ώρες. Είναι αρκετά πιθανό ότι στην ήδη υπάρχουσα ανεπάρκεια του πλακούντα η προσθήκη κυτταροτοξικής θεραπείας να προκάλεσε την IUGR. Αυτή ήταν η πρώτη ασθενής με καρκίνο του μαστού στην κύηση που έλαβε χημειοθεραπεία στο συγκεκριμένο νοσοκομείο (2003). Ο χειρισμός αυτού του περιστατικού οδήγησε σε τροποποίηση του υπάρχοντος πρωτοκόλλου θεραπείας προσθέτοντας τη χρήση Doppler ροής πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας και με στενή παρακολούθηση του εμβρύου στη διάρκεια αυτής. Η συχνότητα πρόωρων νεογνών ήταν υψηλότερη από αυτή του γενικού πληθυσμού (Langagergaard *et al.*, 2006) κυρίως επειδή ο πρόωρος τοκετός επιλέγεται στις 35 εβδομάδες,

δηλαδή όταν υπάρχει ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου, προκειμένου να μειωθεί η ενδομήτρια έκθεση στη χημειοθεραπεία.

Case #	Complication	Weeks' gestation	Treatment/outcome	Relation with treatment (?)	Reason
1	Intrauterine growth restriction	26	End of pregnancy with extreme prematurity	Unlikely	Manifestations appeared 48 h after the first dose of chemotherapy. Possibly a previous cause worsened by chemotherapy
2	Febrile neutropenia	33	Admission. Observation during 24 h. Antibiotic treatment	Yes	Secondary to chemotherapy
3	Dyspnea	30	Admission, echocardiogram, ventilation/perfusion scan	Possible	Chemotherapy-induced stress
	Preterm labor	32	Admission and tocolytic treatment	Possible	Chemotherapy-induced stress
	Suspicion of fetal anemia	34	Interruption of pregnancy. Anemia in the neonate not confirmed	No	False positive. Post-chemotherapy fetal Doppler control.
4	Preterm labor	29	Admission and tocolytic treatment	No	Diagnosis-related stress. No chemotherapy during pregnancy because of treatment with adriamycin for a previous breast cancer
5	Preeclampsia	33	Admission and interruption of pregnancy	No	Patient diagnosed of antiphospholipid syndrome
6	IUGR and oligohydramnios	29	Control every 48 h Doppler velocimetry	No	Clinical picture diagnosed before the first dose of chemotherapy and recovery during treatment
	Preterm labor	32	Admission and tocolytic treatment. Anticipation of termination of pregnancy	Possible	Chemotherapy-related stress
7	Pneumonia	26	Admission and antibiotic treatment	No	Patient with asthma. No leucopenia
	Preterm labor	33	Admission and tocolytic treatment. Anticipation of termination of pregnancy	Possible	Chemotherapy-related stress
8	Spontaneous miscarriage	7	Dilation and curettage	No	Spontaneous abortion before initiation of treatment
9	Preterm rupture of membranes	33	Admission and tocolytic treatment. Anticipation of termination of pregnancy	No	Clinical manifestations before starting treatment

Εικόνα 4.12. Επιπλοκές στην κύηση σε 9 ασθενείς με διάγνωση καρκίνου του μαστού στην κύηση (Córdoba et al., 2013)

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της παρούσας έρευνας υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού στην κύηση (PABC) παρουσίασαν μεγάλο αριθμό επιπλοκών που δε σχετίζονται με την αντινεοπλασματική θεραπεία.

Οι *Murthy et al.*(2014) μελέτησαν την επίδραση της ενδομήτριας έκθεσης στη χημειοθεραπεία για τον καρκίνο του μαστού στην υγεία των παιδιών που γεννήθηκαν. Για τον λόγο αυτό διεξήχθη μία αναδρομική μελέτη μεταξύ 1992 και 2010 με 81 ασθενείς και ένα κέντρο αναφοράς. Αυτές οι ασθενείς εκτέθηκαν σε συγκεκριμένο πρωτόκολλο χημειοθεραπείας στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης υπό την επίβλεψη του ιατρικού τμήματος του πανεπιστημίου του Τέξας Anderson Cancer Center. Οι ασθενείς έλαβαν συνδυασμένη χημειοθεραπεία FAC με κυκλοφωσφαμίδη (500 mg/m² ενδοφλέβια την ημέρα 1), δοξορουβικίνη (50 mg/m² σε συνεχή έγχυση για πάνω από 72 ώρες) και 2 εφάπαξ δόσεις 5-φθοριουρακίλης (500 mg/m² ενδοφλέβια την ημέρα 1 και 4) (*Hahn et al., 2006*). Κάθε κύκλος επαναλαμβανόταν ανά 21 με 28 ημέρες και η θεραπεία συνεχιζόταν μέχρι την 35^η εβδομάδα

κύησης. Άλλου είδους θεραπείες όπως ταμοξιφαίνη ή trastuzumab χορηγούνταν μετά τον τοκετό. Όλες οι ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα συναίνεσαν στην λήψη δεδομένων περί του τοκετού και για απάντηση σε μελλοντικά ερωτηματολόγια για τη συλλογή δεδομένων. Στους γονείς ή κηδεμόνες των παιδιών που εκτέθηκαν ενδομήτρια σε θεραπεία στάλθηκε ένα ερωτηματολόγιο για την αξιολόγηση των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων επιπλοκών (Εικόνα 4.9). Η έρευνα χωρίστηκε σε 2 μέρη: τις επιδράσεις στο νεογνό και τις επιδράσεις μετά τη νεογνική περίοδο.

Questionnaire items

Delivery and current health status

- 1 Delivery statistics: weight, weeks gestation, C-section or vaginal delivery
- 2 Did your child have any medical problems at the time of delivery such as having fever, needing oxygen, or being admitted to a special care unit, such as intensive care?
- 3 Did your child have any medical problems in the first month after birth after being discharged home after delivery?
- 4 Do you consider your child to be healthy?
- 5 Does your child have any of the following:
 - Breathing problems such as asthma
 - Heart problems such as a heart murmur
 - Stomach or other gastrointestinal problems such as heartburn
 - Bone/skeletal problems such as arthritis
 - Urinary problems (kidney or bladder problems)
 - Neurological problems (numbness, weakness)
 - Ear/nose/throat problems including hearing
 - Allergies/eczema
 - Eye/visual problems

Developmental/social history

- 6 If in school, has your child had any difficulties in school such as requiring smaller class size, extra tutoring or one-on-one teaching?
- 7 Has your child started to have any developmental changes related to puberty?
- 8 Has your child become pregnant or fathered a child?
- 9 Has your child tried to conceive, but had difficulty?

Concerns about cancer and parenthood

This section detailed the number of previous pregnancies at time of diagnosis, wishes for future pregnancies, Reproductive Concerns Scale and questions related to how pervasive the thoughts of cancer are in day-to-day life.

Εικόνα 4.13. Το ερωτηματολόγιο που δόθηκε στα παιδιά που εκτέθηκαν ενδομήτρια σε χημειοθεραπεία (Murthy et al., 2014)

Η συγκεκριμένη έρευνα εντάχθηκε σε πρωτόκολλο μελέτης το 2001 και τα δεδομένα συλλέχθηκαν προοπτικά από το 2001 ως το 2005. Η μελέτη επανήλθε για δεύτερη φορά το 2010 για τη συλλογή περισσότερων δεδομένων.

Η παρούσα μελέτη κατέδειξε ότι η χορήγηση θεραπείας με ανθρακυκλίνη για τον καρκίνο του μαστού στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης μπορεί να χορηγηθεί με σχετική ασφάλεια χωρίς σημαντικές επιπλοκές για την υγεία των νεογνών και μετέπειτα παιδιών. Αντίστοιχα αποτελέσματα είχαν και οι έρευνες των *Hahn et al. (2006)*, *German Breast Group (2012)* και *Amant et al. (2012)*. Κύριες μακροχρόνιες επιπλοκές που παρατηρήθηκαν ήταν οι αλλεργίες ή το έκζεμα με υψηλότερη συχνότητα από εκείνη του γενικού πληθυσμού. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, τα έμβρυα είχαν εκτεθεί σε 4 ή περισσότερους κύκλους χημειοθεραπείας βασισμένη στην ανθρακυκλίνη. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά μπορεί να είναι το αποτέλεσμα υπερ-καταγραφής των αποτελεσμάτων.

Τέλος, στους περιορισμούς της έρευνας εντάσσονται το μικρό μέγεθος του δείγματος, η μικρή περίοδος του follow-up και η υποκειμενικότητα της μεθόδου (ερωτηματολόγια) ενώ τονίζουμε ότι δεν υπήρξε άμεση πρόσβαση στα παιδιά που ήταν και το αντικείμενο της έρευνας, αφού τα ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν από τους γονείς ή κηδεμόνες αυτών.

Οι *Maxwell et al. (2019)* πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη κοορτής για τον καρκίνο του μαστού στην κύηση (GBC-gestational breast cancer). Ο GBC αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα κακοήθεια που απαντάται στις έγκυες γυναίκες. Η διαχείρισή του είναι πολύπλοκη και αποτελεί πρόκληση για τους θεράποντες ιατρούς. Δεδομένα από τη μητέρα, το έμβρυο, το νεογνό και την ιστολογία του πλακούντα συλλέχθηκαν από μία αναδρομική μελέτη κοορτής που περιελάμβανε δύο ομάδες εγκύων γυναικών με καρκίνο του μαστού: η ομάδα 1 αφορούσε έγκυες γυναίκες με διάγνωση καρκίνου του μαστού προ κύησης ενώ η ομάδα 2 αφορούσε γυναίκες ασθενείς με καρκίνο του μαστού στην κύηση (GBC). Σε βάθος χρόνου 12 ετών (2004-2015) εντάχθηκαν 69 γυναίκες, 47 στην ομάδα 1 και 22 στην ομάδα 2. Το στάδιο της νόσου και τα δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, εθνικότητα και ιστορικό τεκνοποίησης) ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Πληροφορίες για το μέγεθος του όγκου, την κλινική εικόνα, τον τύπο της χορηγούμενης θεραπείας (χειρουργείο, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία), την πορεία της κύησης, τις επιπλοκές της μητέρας και του εμβρύου/νεογνού, καθώς και πληροφορίες για τον τοκετό και την πορεία του νεογνού μέχρι του εξιτηρίου από το νοσοκομείο επίσης καταγράφηκαν. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας τα Chi-square tests για τις κατηγορικές μεταβλητές και το Student's test ή το Fisher's test για τις συνεχείς μεταβλητές.

	Prior history of breast cancer (n = 47)	Current history of breast cancer (n = 22)
Age, years, mean ± SD	37.32±3.53	35.64±4.78
Ethnicity, n (%)		
Caucasian	24 (51.1)	9 (40.9)
Black	2 (4.3)	2 (9.1)
Asian	11 (23.4)	4 (18.2)
Other	5 (10.6)	3 (13.6)
Unknown	5 (10.6)	4 (18.2)
Current smokers, n (%)	2 (4.3)	1 (4.5)
Alcohol consumption during pregnancy, n (%)	6 (12.8)	3 (13.6)
Other medical comorbidities, n (%)	29 (61.7)	11 (50)
Nulliparity, n (%)	26 (55.3)	10 (45.5)
Twin gestation, n (%)	1 (2.1)	0 (0)
Prior history of congenital anomaly, n (%)	2 (4.3)	1 (4.5)
Gestational diabetes, n (%)	7 (14.9)	3 (13.6)
Type of malignancy, n (%)	27 left; 20 right	10 left; 11 right; 1 bilateral
In situ carcinoma	8 (17)	3 (13.6)
Invasive carcinoma	32 (68.1)	19 (86.4)
Phylloides tumour	1 (2.1)	0 (0)
Unknown/not documented	6 (12.8)	0 (0)
Stage of malignancy, n (%)		
Stage I	12 (25.5)	3 (6.4)
Stage II	15 (31.9)	4 (8.5)
Stage III	1 (2.1)	4 (8.5)
Stage IV	1 (2.1)	3 (6.4)
Unknown/not documented	18 (38.3)	8 (17)
Tumor grade, n (%)		
Grade I	9 (19.2)	1 (4.5)
Grade II	8 (17)	2 (9.1)
Grade III	20 (42.6)	11 (50)
Unknown	10 (21.3)	8 (17)
Treatment, n (%)		
Surgery	6 (12.8)	7 (31.8)
Surgery + chemotherapy	4 (8.5)	11 (50)
Surgery + radiotherapy	2 (4.3)	0 (0)
Surgery + radiotherapy + chemotherapy	33 (70.2)	2 (9.1)
Chemotherapy only	0 (0)	2 (9.1)
Surgery + radiotherapy + other treatments	1 (2.1)	0 (0)
Unknown	1 (2.1)	0 (0)
Chemotherapy in pregnancy, n (%)	Not applicable	15 (68.2)
Surgery type, n (%)		
Resection/lumpectomy ± sentinel node biopsy	23 (48.9)	7 (31.8)
Lumpectomy with lymph node dissection	7 (14.9)	4 (18.2)
Mastectomy ± lymph node dissection	14 (29.8)	9 (40.9)
Unknown/no surgery	3 (6.4)	2 (9.1)

Εικόνα 4.14. Χαρακτηριστικά των ασθενών στη μελέτη (Maxwell et al., 2019)

Οι γυναίκες της ομάδας 2 ήταν πιθανότερο να αντιμετωπιστούν με χειρουργείο και χημειοθεραπεία ή μόνο με χειρουργείο σε σχέση με την ομάδα 1. Καμία γυναίκα από αυτή την ομάδα δεν έλαβε ακτινοθεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης, με 2 από αυτές να υπόκεινται σε ακτινοθεραπεία μετά τον τοκετό. Η βασική παρατήρηση ήταν η μεγαλύτερη συχνότητα πρόκλησης πρόωρου τοκετού ως ιατρική επιλογή με σκοπό τη συνέχιση της θεραπείας στη λοχεία, στις ασθενείς με GBC. Προηγούμενες μελέτες αναφέρουν μέση ηλικία κύησης τη στιγμή του τοκετού τις 36-37 εβδομάδες υποστηρίζοντας πως σημαντικό ποσοστό των ασθενών γεννούν πρόωρα (ιατρογενώς) (Loibl et al., 2012). Τα δεδομένα της έρευνας υποστηρίζουν ότι παρά την πρόκληση πρόωρου τοκετού δεν υπήρξαν αυξημένα ποσοστά καισαρικών τομών ή μικρότερο βάρος γέννησης ή εισαγωγές στη μονάδα εντατικής θεραπείας των νεογνών. Τα

δεδομένα της μελέτης δεν ανέδειξαν αρνητικές συνέπειες για την υγεία και τη συνολική επιβίωση της μητέρας. Όπως είναι γνωστό οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες διαπερνούν τον πλακούντα και μπορεί να έχουν αρνητική επίδραση στην εμβρυογένεση. Η έκθεση στη χημειοθεραπεία μετά το πρώτο τρίμηνο δεν συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο δυσμορφιών (Koren *et al.*, 2013) αλλά σε σχέση με άλλες μελέτες δεν παρατηρήθηκε χαμηλότερο βάρος γέννησης για τα εκτεθειμένα νεογνά (Amant *et al.*, 2015) πιθανά λόγω του μικρού αριθμού των εμβρύων/νεογνών. Οι κλασικοί συνδυασμοί χημειοθεραπείας που χορηγήθηκαν περιλαμβάνουν το FEC (5 φθοριουρακίλη, επιρουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη), δοσεταξέλη και ACT (αδριαμυκίνη, κυκλοφωσφαμίδη και πακλιταξέλη), με το trastuzumab και την ταμοξιφαίνη να φυλάσσονται για μετά την κύηση.

Στους περιορισμούς της μελέτης ανήκουν το μικρό δείγμα, η αναδρομική φύση της μελέτης και η διαφορετική θεραπεία που χορηγήθηκε για τον GBC. Ως εκ τούτου, δεν μπορούμε να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα για τη σύνδεση μεταξύ γνωσιακών ανωμαλιών και παθολογιών του πλακούντα που παρατηρήθηκαν με τη χημειοθεραπεία. Η έκβαση της κύησης στις δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμη.

Initiation of treatment (<i>n</i> = 22)	
During pregnancy	21
Deferred until after delivery	1
Surgical treatment (<i>n</i> = 20)	
Resection/lumpectomy ± sentinel node biopsy	7
Lumpectomy with lymph node dissection	4
Mastectomy ± lymph node dissection	9
Timing of surgery	
Antepartum	16
Postpartum	4
Gestational age at surgery, if antepartum, weeks, mean (SD); range	22.4 (7.9); 11–35
Chemotherapy (<i>n</i> = 15)	
FEC (5-fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide)	10
FEC ± docetaxel ± herceptin	3
A-CT (adriamycin + cyclophosphamide + paclitaxel) + tamoxifen	1
Unknown/not reported	1
Timing of initiation of chemotherapy	
Antepartum	13
Postpartum	2
Gestational age at initiation of chemotherapy if antepartum, weeks, mean (SD); range	25.7 (5.4); 20–35
Radiation (<i>n</i> = 2)	Both postpartum

Εικόνα 4.15. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των γυναικών με GBC (χειρουργείο, χημειοθεραπεία) και ο χρόνος εφαρμογής στη διάρκεια της κύησης (Maxwell *et al.*, 2019)

Στη μελέτη PREFER οι *Lambertini et al. (2017)* μελέτησαν τα θέματα που αφορούν τη γονιμότητα και την αναπαραγωγή σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Αποτελεί μια μεγάλη προοπτική πολυκεντρική μελέτη κοορτής που στην ουσία χωρίζεται σε δύο διαφορετικές έρευνες, τη μελέτη FERtility που σχετίζεται με τη γονιμότητα και τη μελέτη PREGnancy που σχετίζεται με την κύηση (PREFER study), με δύο διαφορετικά πρωτόκολλα για κάθε μία. Έλαβε χώρα σε διάφορα κέντρα στην Ιταλία υπό την αιγίδα του Grupo Italiano Mammella (GIM). Η μελέτη που μας αφορά και είχε ως πληθυσμό τις γυναίκες με καρκίνο του μαστού στην κύηση είναι η PREFER-PREGNANCY μελέτη. Σε αυτήν τη μελέτη συμπεριλήφθηκαν οι γυναίκες εκείνες που επιβίωσαν από καρκίνο του μαστού και στη συνέχεια πέτυχαν να μείνουν έγκυες, καθώς και οι γυναίκες ασθενείς με PABC. Οι κύριοι στόχοι της έρευνας ήταν να συλλεχθούν δεδομένα για τη διαχείριση και τα κλινικά αποτελέσματα στις γυναίκες αυτές. Η αρχική περίοδος συλλογής ασθενών ήταν 5 έτη και για τις δύο μελέτες ενώ η περίοδος παρακολούθησης ήταν 15 χρόνια. Η μελέτη PREFER-FERTILITY ξεκίνησε τον Νοέμβριο του 2012 ενώ η PREFER- PREGNANCY τον Μάιο του 2013.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγή σε νέους ογκολογικούς ασθενείς είναι πολύ σημαντικές προκλήσεις με λίγα δεδομένα μέχρι και σήμερα. Στόχοι της μελέτης PREFER ήταν να βελτιώσει τη γνώση για τη συμβουλευτική για θέματα γονιμότητας και αναπαραγωγής σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού, να συλλέξει δεδομένα για τις μεθόδους διατήρησης γονιμότητας και προοπτικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των κυήσεων σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού ή για γυναίκες με καρκίνο του μαστού στην κύηση, συμπεριλαμβανομένων των πιθανών βραχυπρόθεσμων ή μακροχρόνιων επιπλοκών των παιδιών που προκύπτουν από αυτές τις κυήσεις.

Η PREFER-PREGNANCY μελέτη συγκεκριμένα είχε δύο κύρια αντικείμενα μελέτης: τα κλινικά αποτελέσματα των κυήσεων σε γυναίκες που στο ιστορικό τους νόσησαν και έλαβαν θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού και τα αποτελέσματα αυτών των κυήσεων, και η διαχείριση, τα γυναικολογικά, μαιευτικά και περιγεννητικά αποτελέσματα των γυναικών με καρκίνο του μαστού στην κύηση, καθώς και την επίδραση της ενδομήτριας έκθεσης σε χημειοθεραπεία για τα νεογνά που προέκυψαν. Επίσης, σημαντική παράμετρος ήταν η συνολική επιβίωση των ασθενών με PABC και οι θεραπευτικές επιλογές που εφαρμόστηκαν σε αυτή την ειδική ομάδα ασθενών. Ο πληθυσμός της PREFER-PREGNANCY μελέτης ήταν όλες οι γυναίκες με διάγνωση καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της κύησης έως και 1 έτος μετά τον τοκετό καθώς και οι ασθενείς που νόσησαν από καρκίνο του μαστού, έλαβαν θεραπεία και κατόπιν αυτών ακολούθησε κύηση. Αποκλείστηκαν μόνο οι ασθενείς που δεν

μπορούσαν να δώσουν γραπτή συγκατάθεση για τη μελέτη και σε όσες υπήρχαν ψυχιατρικές διαταραχές.

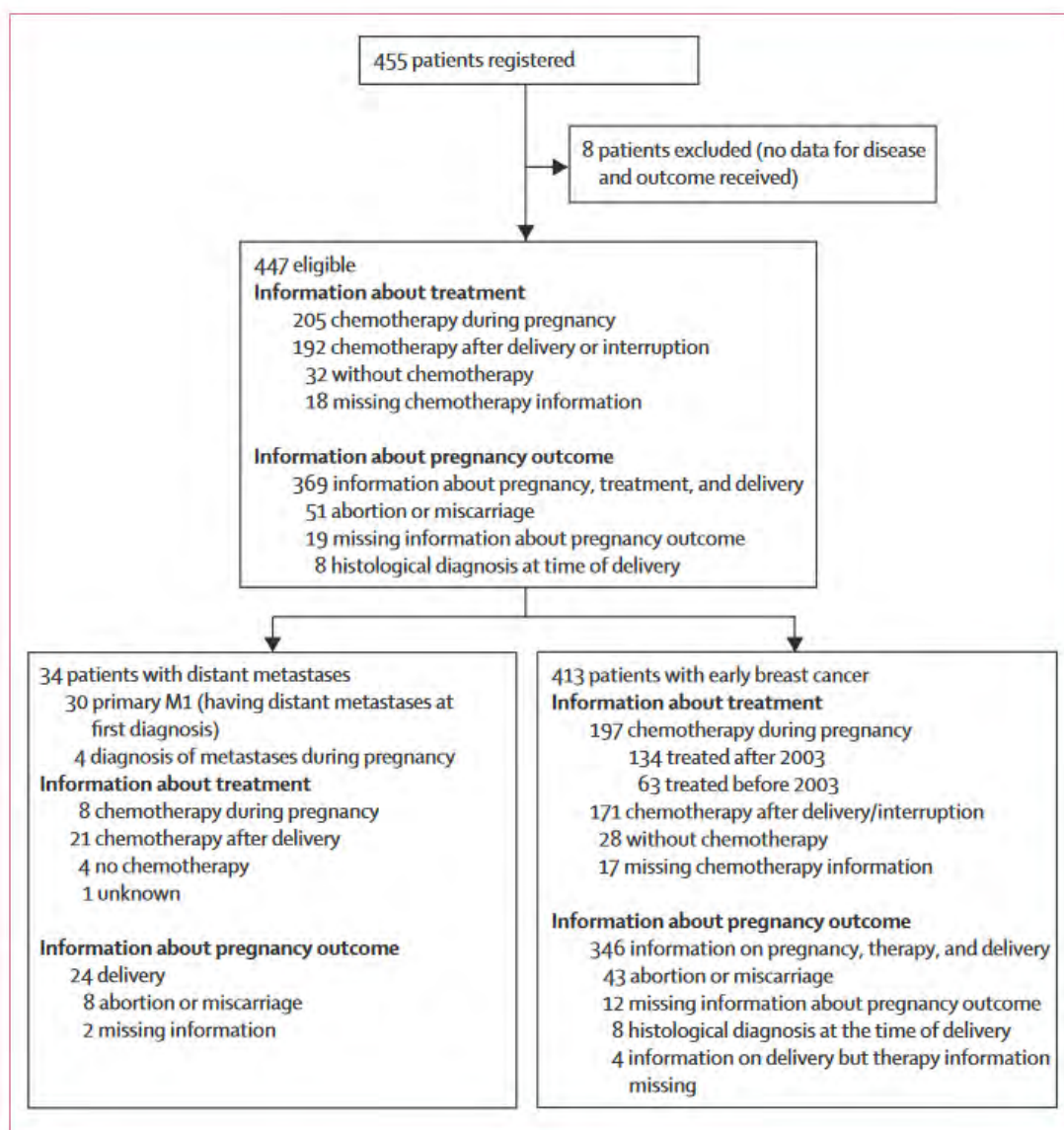
Για τη διαχείριση του καρκίνου του μαστού στην κύηση οι κλινικοί γιατροί ακολούθησαν τα πρωτόκολλα της AIOM (Italian Association of Medical Oncology) όπως αυτά έχουν προκύψει από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (*Peccatori et al., 2013, Loibl et al., 2015*). Αν και η θεραπεία και διαχείριση των ασθενών με διάγνωση καρκίνου του μαστού έως και ένα χρόνο μετά τον τοκετό δε διαφέρει από αυτή των ασθενών αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν είναι έγκυες, με τη μόνη διαφορά ότι ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας, η διαχείριση ταυτόχρονης ύπαρξης κήματος και καρκίνου του μαστού χαρακτηρίζεται από τροποποιήσεις.

Όσον αφορά τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού στην κύηση, η χειρουργική εκτομή εφαρμόζεται οποιαδήποτε στιγμή στην κύηση και διέπεται από τις ίδιες αρχές όπως και για τις μη έγκυες ασθενείς. Η επικουρική τοπική ακτινοθεραπεία πρέπει να αναβάλλεται για μετά τον τοκετό. Η χορήγηση χημειοθεραπείας αντενδείκνυται το πρώτο τρίμηνο ωστόσο μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια στα επόμενα τρίμηνα της κύησης. Όταν η διάγνωση γίνεται το πρώτο τρίμηνο, με άμεση ανάγκη για έναρξη θεραπείας, η θεραπευτική αποβολή πρέπει να συζητάται σοβαρά. Προκειμένου να αποφευχθούν περιγεννητικές επιπλοκές, συστήνεται η παρεμβολή διαστήματος τουλάχιστον 3 εβδομάδων μεταξύ της τελευταίας δόσης χημειοθεραπείας και της αναμενόμενης ημερομηνίας τοκετού. Επιπρόσθετα, η χορήγηση της χημειοθεραπείας πρέπει να γίνεται μέχρι την 34^η εβδομάδα κύησης. Στόχος είναι να επιτευχθεί τελειόμηνη κύηση (37 εβδομάδων). Η χορήγηση anti-HER2 και ενδοκρινικής θεραπείας πρέπει να αναβάλλεται για μετά τον τοκετό.

Η κύηση σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού ενέχει αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβryo. Ως εκ τούτου μια τέτοια κύηση θεωρείται υψηλού κινδύνου και πρέπει να αντιμετωπίζεται ανάλογα. Παρακολούθηση της υγείας και της ανάπτυξης του εμβρύου με χρήση υπερήχου πρέπει να γίνεται κάθε 3 με 4 εβδομάδες. Σε περίπτωση ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης με εμβρυική δυσπραγία η χρήση MRI για το έμβryo και το καρδιοτοκογράφημα αποτελούν διαθέσιμες επιλογές. Συστήνεται ο τοκετός να λαμβάνει χώρα σε τεταρτοβάθμια κέντρα προκειμένου να αντιμετωπιστούν όλες οι ενδεχόμενες επιπλοκές, ενώ η ιστολογική εξέταση του πλακούντα κρίνεται απαραίτητη για την ανίχνευση πιθανής καρκινικής διήθησης. Ακολουθεί η στενή παρακολούθηση του νεογνού για την εμφάνιση βραχυπρόθεσμων ή μακροπρόθεσμων επιπλοκών.

Οι *Loibl et al. (2012)* πραγματοποίησαν μια μεγάλη μελέτη παρατήρησης για την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού στην κύηση. Στόχος της μελέτης ήταν να ελέγξει την αρχική υπόθεση ότι η θεραπεία του καρκίνου του μαστού στην κύηση είναι ασφαλής τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο, καθώς και ότι οι έγκυες ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά ομοίως με τις μη έγκυες ασθενείς. Η μελέτη ξεκίνησε τον Απρίλιο του 2003 μέχρι τον Δεκέμβρη του 2011 και σε αυτήν συμπεριλήφθηκαν 447 ασθενείς από 7 διαφορετικές Ευρωπαϊκές χώρες, 413 από τις οποίες με πρώιμο καρκίνο του μαστού (**Εικόνα 4.16**). Η μελέτη ξεκίνησε υπό την αιγίδα του German Breast Group (GBG) και επεκτάθηκε σε Ηνωμένο Βασίλειο, Βέλγιο, Ολλανδία, Ιταλία, Πολωνία και Τσεχία, ενώ μέσω της Breast International Group (BIG) περιέλαβε πολλές διεθνείς συνεργασίες (115 κέντρα). Όλες οι ασθενείς που διεγνώσθησαν με καρκίνο του μαστού στην κύηση μπορούσαν να συμμετάσχουν στην έρευνα, χωρίς περιορισμούς όσον αφορά την έκβαση της κύησης, τη χρονική στιγμή και το είδος της θεραπείας που έλαβαν. Στις περιπτώσεις που η διάγνωση είχε τεθεί πριν τον Απρίλιο του 2003 τα δεδομένα συλλέχθηκαν αναδρομικά ενώ σε όλες τις άλλες περιπτώσεις η καταγραφή και συλλογή έγινε προοπτικά. Η μέση ηλικία κύησης τη στιγμή της διάγνωσης ήταν οι 24 εβδομάδες (εύρος από 5-40). Το πρωτόκολλο της μελέτης περιλάμβανε έναν αλγόριθμο για τη θεραπεία του PABC με βάση την ηλικία κύησης.

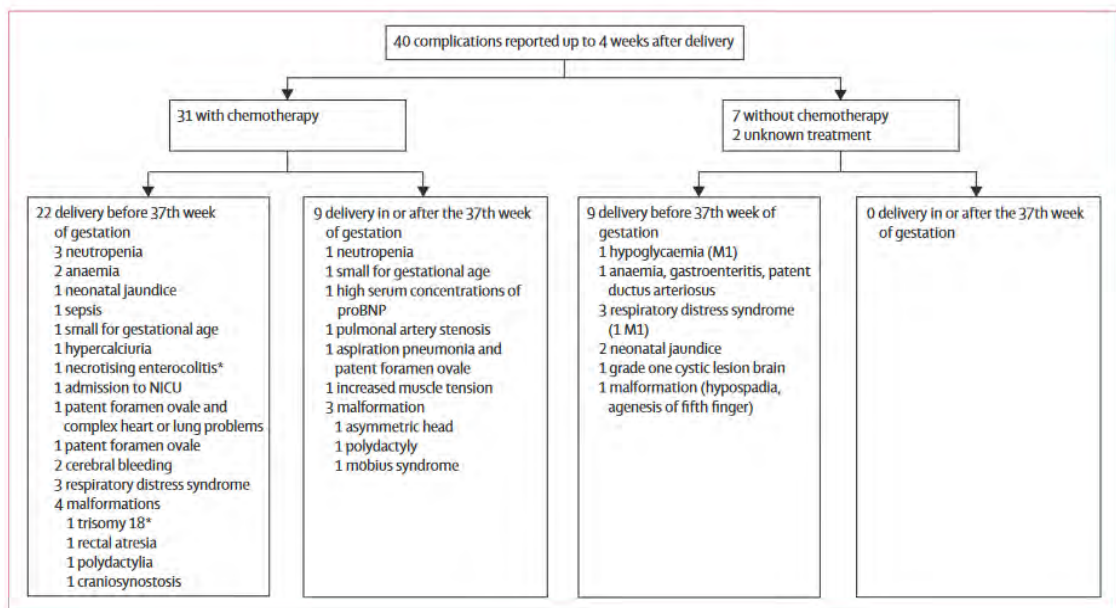
Το κύριο αντικείμενο της μελέτης ήταν τα αποτελέσματα για το νεογνό έως και 4 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης ήταν οι επιπλοκές της κύησης για τη μητέρα, ο τύπος και τα βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου, η θεραπεία που χορηγήθηκε, οι διαγνωστικές τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν καθώς και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα τόσο για τη μητέρα όσο και για τα παιδιά που γεννήθηκαν. Το ύψος, το βάρος, το αιματολογικό προφίλ, η απώλεια μαλλιών, περιπτώσεις λοίμωξης και το Apgar score στα 5 και 10 λεπτά κατεγράφησαν μέσω ερωτηματολογίων, τη στιγμή της γέννησης και 4 εβδομάδες μετά. Το follow up έγινε με ετήσιο επανέλεγχο από τον γιατρό. Τη στιγμή δημοσίευσης αυτού του άρθρου η μελέτη ήταν σε εξέλιξη.



Εικόνα 4.16. Το προφίλ της μελέτης (Loibl et al., 2012)

Από τις 413 ασθενείς 197(48%) έλαβαν χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης με μέσο όρο 4 κύκλων χημειοθεραπείας(εύρος από 1-8 κύκλους). Από αυτές 178 έλαβαν ανθρακυκλίνη, 15 κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη και φθοριουρακίλη και 14 έλαβαν ταξάνη. Η θεραπεία με συνδυασμό που δεν περιλάμβανε ταξάνη ήταν πιο συχνή όταν η θεραπεία γινόταν κατά την κύηση σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία που ξεκινούσε μετά τον τοκετό(118 [60%] of 197 ασθενείς vs 81 [47%] of 171 ασθενείς; $p=0,021$). Συνδυασμοί δοσεταξέλης, δοξορουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης και dose dense σχήματα επιρουβικίνης, πακλιταξέλης και κυκλοφωσφαμίδης χορηγήθηκαν μόνο μετά τον τοκετό. Καμία ασθενής δεν έλαβε ακτινοθεραπεία, ενδοκρινική θεραπεία ή trastuzumab κατά την κύηση.

Το βάρος γέννησης επηρεάστηκε από τη χημειοθεραπεία αλλά όχι από τον αριθμό των κύκλων θεραπείας. Δεν κατεγράφησαν διαφορές μεταξύ των νεογνών που εκτέθηκαν ενδομήτρια στη χημειοθεραπεία σε σύγκριση με αυτά που δεν εκτέθηκαν στο Argar score, το αιματολογικό προφίλ, το ύψος, το βάρος και την αλωπεκία, τόσο στη γέννηση όσο και 4 εβδομάδες μετά. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων για τις πρώτες γεννήσεις πριν την 37^η εβδομάδα κύησης. Από τα 386 νεογνά που προέκυψαν, τα 40(10%) παρουσίασαν ανεπιθύμητες επιπλοκές, συγγενείς ανωμαλίες ή άλλα ανεπιθύμητα συμβάντα (Εικόνα 4.17). Οι επιπλοκές αυτές παρατηρήθηκαν κυρίως στα πρόωρα σε σχέση με τα τελειόμηνα νεογνά (31 [16%] από τα 191 νεογνά vs 9 [5%] από τα 195 νεογνά; p=0,0002). Για τα νεογνά για τα οποία γνωρίζουμε τη θεραπεία που έλαβε η μητέρα, τα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν πιο συχνά σε όσα εκτέθηκαν ενδομήτρια σε χημειοθεραπεία σε σχέση με όσα δεν εκτέθηκαν (31 [15%] από 203 vs 7 [4%] από 170 νεογνά; p=0,00045). Δύο νεογνά απεβίωσαν. Είχαν εκτεθεί ενδομήτρια σε χημειοθεραπεία και γεννήθηκαν πρόωρα, Ωστόσο και οι δύο θάνατοι δε φαίνεται να σχετίζονται με τη θεραπεία.



Εικόνα 4.17. Ανεπιθύμητα συμβάντα στα νεογνά έως και 4 εβδομάδες μετά τη γέννηση *το νεογνό με την τρισωμία 18 (Σύνδρομο Edwards) απεβίωσε, NICU: neonatal intensive care unit , proBNP: pro-brain natriuretic peptide (Loibl et al., 2012).

Όσον αφορά το διάστημα ελεύθερο νόσου για τις ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού ανέρχεται σε 70,6 μήνες (95% CI 62,1–105,5) για τις ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης και 94,4 μήνες (κατώτερο 95% CI 64,4;

υψηλότερο 95% CI ακόμη δεν έχει επιτευχθεί) για τις ασθενείς που ξεκίνησαν τη χημειοθεραπεία μετά τον τοκετό (unadjusted hazard ratio 1,13 [95% CI 0,76–1,69]; p=0,539).

Σύμφωνα με την έρευνα, τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα νεογνά που εκτέθηκαν ενδομήτρια στη χημειοθεραπεία είχαν μικρότερο βάρος γέννησης σε σχέση με αυτά που δεν εκτέθηκαν, και η εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερη. Αυτές οι διαφορές δεν ήταν κλινικά σημαντικές και δεδομένου ότι κανένα έμβρυο δεν εκτέθηκε στη χημειοθεραπεία κατά το πρώτο τρίμηνο, οι διαφορές αυτές φαίνεται να σχετίζονται περισσότερο με την προωρότητα. Η προωρότητα στον γενικό πληθυσμό ανέρχεται σε 10-15%. Στην παρούσα μελέτη το 50% των ασθενών γέννησε πρόωρα, εκ των οποίων το 23% πριν την 35^η εβδομάδα κύησης. Οι πρόωροι τοκετοί ήταν συχνότεροι όταν οι ασθενείς επρόκειτο να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία μετά τον τοκετό. Στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία στην κύηση ο πρόωρος τοκετός ήταν αρκετά συχνός καθώς η θεραπεία χορηγείται μέχρι την 35^η εβδομάδα και ακολουθείται από περίοδο παύσης πριν τον τοκετό (*Amant et al., 2012*).

Η θνητότητα και η νοσηρότητα σχετίζονται άμεσα με την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό. Αυτό αποτελεί μια σημαντική παρατήρηση καθώς συχνά η απόφαση για πρόωρο τοκετό λαμβάνεται χωρίς ισχυρές ιατρικές ενδείξεις. Περισσότερες επιπλοκές σημειώθηκαν στην ομάδα των νεογνών που εκτέθηκαν ενδομήτρια σε χημειοθεραπεία σε σχέση με αυτά που δεν εκτέθηκαν. Ωστόσο, οι περισσότερες επιπλοκές καταγράφηκαν στα πρόωρα νεογνά, ανεξάρτητα από την έκθεση στη χημειοθεραπεία. Οι επιπλοκές σχετίζονται περισσότερο με την προωρότητα παρά με την έκθεση στη χημειοθεραπεία. Δεδομένα προηγούμενων μελετών υποστηρίζουν ότι δεν παρατηρείται μεγαλύτερη μακροπρόθεσμη νοσηρότητα στα παιδιά που εκτέθηκαν ενδομήτρια σε χημειοθεραπεία σε σύγκριση με όσα δεν εκτέθηκαν (*Amant et al., 2012, Aviles et al., 2006*).

Πρόωρες ωδίνες και πρόωρη ρήξη της μεμβράνης (PROM-premature rupture of the membrane) σημειώθηκαν συχνότερα στις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στη διάρκεια της κύησης, χωρίς ωστόσο να οδηγηθούν σε πρόωρο τοκετό. Πιθανές εξηγήσεις του παραπάνω ευρήματος είναι το ψυχολογικό και σωματικό stress, οι λοιμώξεις και κάποιος άγνωστος μηχανισμός δράσης των κυτταροτοξικών παραγόντων που χορηγούνται (*Dole et al., 2003*). Το οξειδωτικό stress που έχει ενοχοποιηθεί για την προεκλαμψία μπορεί επίσης να προκληθεί από τα κυτταροτοξικά φάρμακα (*LM Skatulla et al., 2012*).

Συγκρίνοντας τις δύο ομάδες ασθενών, οι γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία στην κύηση παρουσίαζαν προχωρημένη νόσο σε σχέση με αυτές που έλαβαν θεραπεία μετά τον τοκετό, και πιο συχνά υπεβλήθησαν σε μαστεκτομή. Τα βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Η συνολική επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων ήταν

παρόμοια, γεγονός που υπογραμμίζει ότι παρά την τροποποιημένη φαρμακοκινητική κατά την κύηση, η χημειοθεραπεία για τον καρκίνο του μαστού είναι αποτελεσματική και πολύ σημαντική και στην κύηση (Syme *et al.*, 2004). Η καθυστέρηση στην έναρξη χημειοθεραπείας δε φαίνεται να επηρεάζει το διάστημα ελεύθερο νόσου για τις γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού. Καταλήγοντας, η προωρότητα σχετίζεται ισχυρά με ανεπιθύμητες ενέργειες και επιπλοκές και ως εκ τούτου, η τελειόμηνη κύηση αποτελεί πολύ σημαντικό στόχο. Στους περιορισμούς της μελέτης ανήκει η αναπόφευκτη απώλεια δεδομένων κυρίως κατά το follow up των ασθενών, και η πιθανή πιο στενή παρακολούθηση της ομάδας των νεογνών που εκτέθηκαν ενδομήτρια σε χημειοθεραπεία. Ακόμη, δεν έγινε ακριβής αντιστοιχία των ασθενών με βάση το βιολογικό προφίλ του όγκου, κάτι το οποίο διορθώθηκε στην προσαρμοσμένη ανάλυση των αποτελεσμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο καρκίνος του μαστού στην κύηση αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα κακοήθεια που απαντάται στις έγκυες γυναίκες. Η διαχείρισή του είναι πολύπλοκη και αποτελεί πρόκληση για τους θεράποντες ιατρούς (Maxwell *et al.*, 2019)

Τα υπάρχοντα δεδομένα για τη διαχείριση αυτής της τόσο ιδιαίτερης και σχετικά σπάνιας κατάστασης είναι πολύ λίγα. Το γεγονός αυτό οφείλεται στη δυσκολία ανεύρεσης μεγάλου αριθμού γυναικών που να διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού στην εγκυμοσύνη, ή που να μένουν έγκυες ενώ λαμβάνουν θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού. Μεγάλο ζήτημα αποτελεί η δυσκολία διαχείρισης των ασθενών αυτών ως προς τον αλγόριθμο της θεραπείας. Μια επιπρόσθετη δυσκολία πέρα από την έλλειψη κλινικής εμπειρίας στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι οι απόψεις που υπήρχαν μέχρι και σήμερα για τον ενδεχόμενο κίνδυνο του εμβρύου από τη χημειοθεραπεία αλλά και για τη χειρότερη πρόγνωση των ασθενών με PABC.

Σύμφωνα με τις μελέτες που αναλύσαμε στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση προκύπτουν ορισμένα σαφή συμπεράσματα τα οποία και παρατίθενται.

Οι θεραπευτικές επιλογές καθορίστηκαν από την ηλικία κύησης, το στάδιο του καρκίνου, την επιθυμία της ασθενούς και τα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα. Η ιατρική ομάδα οφείλει να περιλαμβάνει μαιευτήρα γυναικολόγο, νεογνολόγο, κλινικό ογκολόγο, ακτινοθεραπευτή ογκολόγο, χειρουργό και ψυχολόγο ενώ οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε μεγάλα νοσοκομεία με τις απαραίτητες ειδικότητες.

Οι γυναίκες με PABC παρουσιάζουν μεγάλα διηθητικά, πορογενή καρκινώματα σε προχωρημένα στάδια της νόσου το οποίο εν μέρει αποδίδεται στην καθυστερημένη διάγνωση. Έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη συχνότητα της μετάλλαξης BRCA1/2 σε έγκυες γυναίκες με καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με τις μη έγκυες, κάτι που αντανακλά την νεαρή ηλικία των ασθενών αυτών. Η διεθνής BRCA1/2 Cohort Study (n=1601) δεν ανέδειξε διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που τεκνοποίησαν και μη, υποστηρίζοντας ότι η κύηση δεν πρέπει να αποφεύγεται σε φορείς των μεταλλάξεων BRCA1/2.

Η χημειοθεραπεία που χορηγείται στις γυναίκες με PABC οφείλει σε γενικό πλαίσιο να είναι η ίδια με αυτή που χορηγείται και στις γυναίκες ασθενείς που δεν κυοφορούν, όσον αφορά το όφελος για την ασθενή. Έχει δειχθεί ότι ο σημαντικότερος κίνδυνος τερατογένεσης από τη χορήγηση συνδυαστικής θεραπείας, είναι κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και ιδίως την περίοδο της οργανογένεσης (εβδομάδα 4 έως 12).

Σημαντικός παράγοντας για την επιλογή της θεραπείας αποτελεί το τρίμηνο της κύησης ενώ όλες οι θεραπευτικές προσεγγίσεις, χειρουργικές και φαρμακολογικές αποτελούν διαθέσιμες επιλογές για τον καρκίνο του μαστού στην κύηση. .

Τόσο το όφελος της ασθενούς όσο και η έκβαση για το νεογνό είναι καλά με τη χρήση των κλασικών συνδυασμών χημειοθεραπείας μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Η χημειοθεραπεία που χορηγείται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανωμαλιών του εμβρύου και αποβολής, οπότε αντενδείκνυται. Ωστόσο, υπάρχουν ενθαρρυντικά δεδομένα για τη χρήση της χημειοθεραπείας στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο (*Hahn et al., 2006*). Η χημειοθεραπεία στην κύηση δεν έχει συνδεθεί με αυξημένες εμβρυικές ανωμαλίες, ενώ περιπτώσεις χαμηλού βάρους γέννησης έχουν καταγραφεί σαν αποτέλεσμα της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης και της προωρότητας. Για να λάβει χώρα ο τοκετός πρέπει να μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον 3 εβδομάδων από την τελευταία χημειοθεραπεία ώστε να μειωθεί όσο γίνεται η αιματολογική τοξικότητα για τη μητέρα και το έμβryo.

Μία εναλλακτική επιλογή για την περίπτωση των γυναικών με PABC είναι η χρήση των βραχέων σχημάτων χημειοθεραπείας.

Αρκετά καλά έχει μελετηθεί η χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος trastuzumab για τον καρκίνο του μαστού με υπερέκφραση HER2/neu.

Η χρήση του trastuzumab στην κύηση έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο νεφρικών και πνευμονικών επιπλοκών για τα νεογνά και ως εκ τούτου το trastuzumab δεν ενδείκνυται στην κύηση. Η χορήγηση του trastuzumab κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης οδήγησε σε εμφάνιση αναστρέψιμου ολιγουδραμνίου και ανυδραμνίου σε αντίθεση με τη χορήγησή του κατά το πρώτο τρίμηνο που δεν οδήγησε σε επιπλοκές.

Οι *Azim et al. (2012)* εξέτασαν την επίδραση του trastuzumab στην κύηση μέσω της μελέτης HERA (HERceptin Adjuvant-τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III με καταγραφή κυήσεων έως τον Μάρτιο του 2010). Οι συγγραφείς κατέληξαν πως η χρήση trastuzumab δεν φαίνεται να επηρεάζει την υγεία του εμβρύου στις περιπτώσεις ολοκληρωμένης κύησης. Όσον αφορά την ανάγκη θεραπείας με το trastuzumab, αξίζει να αναφερθεί πως υπήρξε μεγάλη συχνότητα επιλεγμένης διακοπής της κύησης, κάτι το οποίο αντανακλά ανησυχίες και αβεβαιότητα τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους γιατρούς για τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη trastuzumab. Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος αποβολής είναι μεγαλύτερος στο πρώτο τρίμηνο της κύησης κατά τη χορήγηση της θεραπείας. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι δεν παρατηρήθηκαν εκ γενετής ανωμαλίες παρά την έκθεση στο trastuzumab κατά την περίοδο της οργανογένεσης κάτι που έρχεται σε αντίθεση με τον κίνδυνο πρόκλησης δυσμορφιών από

τη χορήγηση χημειοθεραπείας την περίοδο αυτή που ανέρχεται στο 20%. Τέλος, φάνηκε ότι για την πρόκληση ολιγουδραμνίου κύριο ρόλο παίζει η διάρκεια της έκθεσης και όχι η χρονική περίοδος.

Μέχρι τώρα με βάση τις μελέτες το trastuzumab δεν έχει αποδειχθεί τερατογόνο ενώ στις μισές και πλέον περιπτώσεις έχει αναφερθεί ολιγουδράμνιο ή ανυδράμνιο. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η σύνδεση του φαρμάκου στους EGF υποδοχείς των εμβρυικών νεφρών οι οποίοι είναι αυξημένοι και παρουσιάζουν μεγαλύτερη δεσμευτική ικανότητα στο έμβρυο. Ο αποκλεισμός των υποδοχέων οδηγεί σε μειωμένη νεφρική λειτουργία και μειωμένη παραγωγή αμνιακού υγρού. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι αντιστρεπτές αν και έχουν καταγραφεί 3 θάνατοι μετά τη γέννηση (*Mandrawa et al., 2011*).

Οι *Witzel et al. (2008)* συσχέτισαν το trastuzumab με πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια στα νεογνήτα και επακόλουθο θάνατο σε ηλικία 21 εβδομάδων. Σε άλλη μία μελέτη-περίπτωσης οι *Weber-Schoendorfer and Schafer (2008)* κατέγραψαν πρόωρη γέννηση με το νεογνό να εμφανίζει ελαττωμένη νεφρική λειτουργία και ένα δυσπλαστικό ή υποπλαστικό νεφρό. Όλες οι ανωτέρω περιπτώσεις αποτελούν μειοψηφία και αξίζει να αναφέρουμε ότι οι θάνατοι των νεογνών συνδέονται με σημαντική προωρότητα που μπορεί να συνέβαλε σημαντικά στο αποτέλεσμα. Εντούτοις, σε όλες γίνεται εμφανής η σημασία παρακολούθησης του όγκου του αμνιακού υγρού.

Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση ορμονικής θεραπείας σε έγκυες ασθενείς, αλλά με βάση τα τρέχοντα δεδομένα, η χρήση τους αντενδείκνυται στην κύηση (*Hilakivi-Clarke L. et al., 2000*).

Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες (νιτροζουρίες, χλωραμβουκίλη, βουσουλφάνη, θειοτέπα) και οι αντιμεταβολίτες (μεθοτρεξάτη, αμινοπτερίνη) έχουν το πιο ισχυρό δυναμικό πρόκλησης αποβολής και τερατογένεσης, ενώ οι ανθρακυκλίνες, η 5-φθοριουρακίλη, όπως και τα αλκαλοειδή της vinca (βινμπλαστίνη και βινκριστίνη) ενέχουν τον μικρότερο κίνδυνο. Με βάση δεδομένα από μικρό αριθμό ερευνών (case-reports) προκύπτει ότι οι ταξάνες και οι πλατίνες είναι σχετικά ασφαλείς για χορήγηση μετά το πρώτο τρίμηνο.

Όσον αφορά τους αναστολείς τυροσινικής κινάσης, όπως το imatinib οι καταγεγραμμένες περιπτώσεις είναι λίγες και η κύρια συσχέτισή τους είναι η πρόκληση πρόωρου τοκετού. Για τη περίπτωση του erlotinib δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χορήγησή του πέρα από 1 περίπτωση εγκύου γυναίκας με προχωρημένο καρκίνο πνευμόνων, χωρίς άμεσα αποτελέσματα στο έμβρυο. Η χρήση του δε συνιστάται στην κύηση.

Με βάση αποτελέσματα πειραμάτων σε ζώα, οι αντιαγγειογενετικοί παράγοντες όπως η θαλιδομίδη, το bevacizumab, το sorafenib και το sunitinib πρέπει να αποφεύγονται στην κύηση.

Η μελέτη των *Loibl et al.*, (2012) επιβεβαιώνει το προφίλ ασφάλειας για την επιρουβική και τη δοξορουβική, αλλά δεν προσθέτει νέα γνώση για τις ταξάνες. Με βάση τις διεθνείς συστάσεις για τον προσδιορισμό της δόσης συνιστάται η εμπειρική χρήση του σωματικού βάρους και της σωματικής επιφάνειας. Λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας στην κύηση

Τα δεδομένα για τη χρήση της πεμετρεξίδης, γεμισιταβίνης, βινορελμπίνης και οξαλιπλατίνης είναι ελάχιστα έως μηδαμινά.

Όσον αφορά τη χρήση της ταμοξιφαίνης και των αναστολέων αρωματάσης η χρήση τους πρέπει να αναβάλλεται για μετά τον τοκετό λόγω παρατηρήσεων τερατογόνου δράσης στον άνθρωπο και τα ζώα.

Οι *Mir et al.* (2010) κατέγραψαν 27 BC ασθενείς που έλαβαν ταξάνη με θετική πορεία και έκβαση της κύησης. Συμπερασματικά, στον υπό μελέτη πληθυσμό δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη συνολική επιβίωση μεταξύ των BCP γυναικών και της ομάδας ελέγχου. Το υψηλό ποσοστό πρόωρων τοκετών που δε σχετίζεται με εμβρυικές ή μητρικές επιπλοκές μπορεί να μειωθεί μετά από σωστή ενημέρωση της μητέρας για τα οφέλη και τους κινδύνους. Τα αυξανόμενα δεδομένα που καθιστούν τις ταξάνες μία διαθέσιμη επιλογή στην κύηση θα πρέπει να γνωστοποιούνται στις μητέρες (*Cardonick et al.*, 2012).

Τα ευρήματα πολλών ερευνών υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού στην κύηση (PABC) παρουσίασαν μεγάλο αριθμό επιπλοκών που δε σχετίζονται με την αντινεοπλασματική θεραπεία.

Επιπρόσθετα, η χορήγηση της χημειοθεραπείας πρέπει να γίνεται μέχρι την 34^η εβδομάδα κύησης. Στόχος είναι να επιτευχθεί τελειόμηνη κύηση(37 εβδομάδων). Η χορήγηση anti-HER2 και ενδοκρινικής θεραπείας πρέπει να αναβάλλεται για μετά τον τοκετό (*Lambertini et al.*, 2017).

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ

Ο καρκίνος του μαστού στην κύηση αποτελεί μια ιδιαίτερη οντότητα με πολύ μεγάλο ενδιαφέρον, που απαιτεί τη δέουσα προσοχή. Αναγκαία είναι η διεξαγωγή μελετών με μεγαλύτερο πληθυσμό, πράγμα που είναι αρκετά δύσκολο λόγω της συνύπαρξης καρκίνου μαστού και κύησης. Αξίζει να αναφερθεί ότι μεγάλο και πρόσφορο έδαφος για μελέτη αποτελεί η χρήση ορισμένων κατηγοριών φαρμάκων όπως οι ταξάνες, οι πλατίνες, οι αναστολείς αρωματάσης και η ταμοξιφαίνη, για τα οποία υπάρχουν λίγες μελέτες και δεδομένα. Οι TKIs είναι ακόμη μία ομάδα φαρμάκων με ελλιπή εμπειρία στην κύηση που χρήζει περαιτέρω έρευνας. Η ακτινοθεραπεία δεν έχει δοκιμαστεί στη διάρκεια της κύησης και ίσως να μην υπάρξουν και αντίστοιχες μελέτες καθώς η εφαρμογή της θεωρείται επισφαλής στην κύηση.

Αξιοσημείωτα, πέρα από τη βελτίωση της γνώσης στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού στην κύηση, με έλεγχο του προφίλ ασφαλείας και τοξικότητας των φαρμάκων και λαμβάνοντας υπόψη το μέγιστο θεραπευτικό όφελος για την ασθενή, πρόδος πρέπει να σημειωθεί στην ολιστική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. Καθώς μιλάμε για μια σπάνια συνύπαρξη, η ογκολογική ασθενής που παράλληλα είναι και μέλλουσα μητέρα, καλείται να αντιμετωπίσει περίπλοκες καταστάσεις και να πάρει δύσκολες αποφάσεις. Αξίζει την καλύτερη δυνατή ιατροφαρμακευτική αλλά και ψυχολογική υποστήριξη, με εκτενή ενημέρωση για όλες τις δυνατές επιλογές, τους κινδύνους και τα οφέλη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Allred, D. C., Anderson, S. J., Paik, S., Wickerham, D. L., Nagtegaal, I. D., Swain, S. M., ... & Land, S. R. (2012). Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor–positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *Journal of Clinical Oncology*, 30(12), 1268.
- Amant, F., Deckers, S., Van Calsteren, K., Loibl, S., Halaska, M., Brepoels, L., ... & Mir, O. (2010). Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *European journal of cancer*, 46(18), 3158-3168.
- Amant, F., Loibl, S., Neven, P., & Van Calsteren, K. (2012). Breast cancer in pregnancy. *The Lancet*, 379(9815), 570-579.
- Amant, F., Van Calsteren, K., Halaska, M. J., Gziri, M. M., Hui, W., Lagae, L., ... & Heyns, L. (2012). Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *The lancet oncology*, 13(3), 256-264.
- Amant, F., Vandenbroucke, T., Verheecke, M., Fumagalli, M., Halaska, M. J., Boere, I., ... & Lok, C. (2015). Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 373(19), 1824-1834.
- among female rat offspring. *Clin Cancer Res* 2000;6(1):305–8
- Anderson, J. M. (1979). Mammary cancers and pregnancy. *Br Med J*, 1(6171), 1124-1127.
- Aviles, A., Neri, N., & Nambo, M. J. (2006). Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Annals of oncology*, 17(2), 286-288.
- Azim Jr, H. A., Del Mastro, L., Scarfone, G., & Peccatori, F. A. (2011). Treatment of breast cancer during pregnancy: Regimen selection, pregnancy monitoring and more.... *The Breast*, 20(1), 1-6.
- Azim Jr, H. A., Peccatori, F. A., Scarfone, G., Acaia, B., Rossi, P., Cascio, R., & Goldhirsch, A. (2008). Anthracyclines for gestational breast cancer: course and outcome of pregnancy. *Annals of oncology*, 19(8), 1511-1512.
- Azim, H. A., Metzger-Filho, O., de Azambuja, E., Loibl, S., Focant, F., Gresko, E., ... & Piccart-Gebhart, M. (2012). Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast cancer research and treatment*, 133(1), 387-391.
- B Kridis, W., Feki, J., Khanfir, A., Toumi, N., Boudawara, T., Daoud, J., & Frikha, M. (2016). The Difficulties in the Management of Breast Cancer and Pregnancy. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 11(2), 141-144.
- Bader, A. A., Schlembach, D., Tamussino, K. F., Pristauz, G., & Petru, E. (2007). Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *The lancet oncology*, 8(1), 79-81.

Barthelmes, L., & Gateley, C. A. (2004). Tamoxifen and pregnancy. *The Breast*, 13(6), 446-451.

Beale, J. M., Tuohy, J., & McDowell, S. J. (2009). Herceptin (trastuzumab) therapy in a twin pregnancy with associated oligohydramnios. *American journal of obstetrics and gynecology*, 201(1), e13-e14.

Bear, H. D., Anderson, S., Smith, R. E., Geyer Jr, C. E., Mamounas, E. P., Fisher, B., ... & Paik, S. (2006). Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*, 24(13), 2019-2027.

Berry, D. L., Theriault, R. L., Holmes, F. A., Parisi, V. M., Booser, D. J., Singletary, S. E., ... & Hortobagyi, G. N. (1999). Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *Obstetrical & gynecological survey*, 54(10), 620-621.

Bonnier, P., Romain, S., Dilhuydy, J. M., Bonichon, F., Julien, J. P., Charpin, C., ... & Piana, L. (1997). Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: A case-control study. *International journal of cancer*, 72(5), 720-727.

Braems, G., Denys, H., De Wever, O., Cocquyt, V., & Van den Broecke, R. (2011). Use of tamoxifen before and during pregnancy. *The oncologist*, 16(11), 1547.

Calsteren, K. V., Heyns, L., Smet, F. D., Eycken, L. V., Gziri, M. M., Gemert, W. V., ... & Amant, F. (2010). Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes.

Cardonick, E., Bhat, A., Gilmandyar, D., & Somer, R. (2012). Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Annals of oncology*, 23(12), 3016-3023.

Clark, R. M., & Chua, T. (1989). Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clinical Oncology*, 1(1), 11-18.

Clark, S. (1993). Prophylactic tamoxifen. *The Lancet*, 342(8864), 168.

Córdoba, O., Llurba, E., Saura, C., Rubio, I., Ferrer, Q., Cortés, J., & Xercavins, J. (2013). Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *The Breast*, 22(4), 515-519.

Cowell, C. F., Weigelt, B., Sakr, R. A., Ng, C. K., Hicks, J., King, T. A., & Reis-Filho, J. S. (2013). Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: revisited. *Molecular oncology*, 7(5), 859-869.

Cullins, S. L., Pridjian, G., & Sutherland, C. M. (1994). Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *Jama*, 271(24), 1905-1906.

Dabrowiecki, V., & Vanlemmens, L. (2010). Cancer du sein et grossesse: prise en charge et place de la sage-femme dans le diagnostic. *La revue sage-femme*, 9(6), 264-278.

Danet, C., Araujo, M., Bos-Thompson, M. A., Portolan, G., Gautier, S., Vanlemmens, L., ... & Bavoux, F. (2018). Pregnancy outcomes in women exposed to cancer chemotherapy. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 27(12), 1302-1308.

Dasari, S., & Tchounwou, P. B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European journal of pharmacology*, 740, 364-378.

Dole, N., Savitz, D. A., Hertz-Picciotto, I., Siega-Riz, A. M., McMahon, M. J., & Buekens, P. (2003). Maternal stress and preterm birth. *American journal of epidemiology*, 157(1), 14-24.

Doll, D. C., Ringenberg, Q. S., & Yarbrow, J. W. (1989, October). Antineoplastic agents and pregnancy. In *Seminars in oncology* (Vol. 16, No. 5, p. 337).

Doll, R., & Wakeford, R. (1997). Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *The British journal of radiology*, 70(830), 130-139.

Ebert, U., Löffler, H., & Kirch, W. (1997). Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacology & therapeutics*, 74(2), 207-220.

Elledge, R. M., Ciocca, D. R., Langone, G., & McGuire, W. L. (1993). Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer*, 71(8), 2499-2506.

Euler, U., Knopf, B., & Tulusan, A. H. (2004). Breast cancer in young women aged 35 or less. *Journal of Clinical Oncology*, 22(14_suppl), 754-754.

Evseenko, D. A., Paxton, J. W., & Keelan, J. A. (2006). ABC drug transporter expression and functional activity in trophoblast-like cell lines and differentiating primary trophoblast. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 290(5), R1357-R1365.

Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M (2001) Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 27(1):1-7

Framarino-dei-Malatesta, M., Piccioni, M. G., Brunelli, R., Iannini, I., Casciulli, G., & Sammartino, P. (2014). Breast cancer during pregnancy: a retrospective study on obstetrical problems and survival. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 173, 48-52.

Gedeon, C., & Koren, G. (2006). Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta*, 27(8), 861-868.

Gentilini, O., Cremonesi, M., Toesca, A., Colombo, N., Peccatori, F., Sironi, R., ... & Veronesi, P. (2010). Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 37(1), 78-83.

Giacalone, P. L., Laffargue, F., & Bénos, P. (1999). Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 86(11), 2266-2272.

Gwyn, K. M., & Theriault, R. L. (2000). Breast cancer during pregnancy. *Current treatment options in oncology*, 1(3), 239-243.

Hahn, K. M., Johnson, P. H., Gordon, N., Kuerer, H., Middleton, L., Ramirez, M., ... & Theriault, R. L. (2006). Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*, 107(6), 1219-1226.

Hilakivi-Clarke, L., Cho, E., Onojafe, I., Liao, D. J., & Clarke, R. (2000). Maternal exposure to tamoxifen during pregnancy increases carcinogen-induced mammary tumorigenesis among female rat offspring. *Clinical cancer research*, 6(1), 305-308.

Hogge, J. P., De Paredes, E. S., Magnant, C. M., & Lage, J. (1999). Imaging and management of breast masses during pregnancy and lactation. *The breast journal*, 5(4), 272-283.

Isaacs, R. J., Hunter, W., & Clark, K. (2001). Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy—case report and literature review. *Gynecologic oncology*, 80(3), 405-408.

Ishida, T., Yokoe, T., Kasumi, F., Sakamoto, G., Makita, M., Tominaga, T., ... & Fukutomi, T. (1992). Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Japanese journal of cancer research*, 83(11), 1143-1149.

Jain, S., & Vahdat, L. T. (2011). Eribulin mesylate. *Clinical Cancer Research*, 17(21), 6615-6622.

Johannsson, O., Loman, N., Borg, A., & Olsson, H. (1998). Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet (British edition)*, 352(9137), 1359-1360.

Kal, H. B., & Struikmans, H. (2005). Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *The lancet oncology*, 6(5), 328-333.

Kerr, J. R. (2005). Neonatal effects of breast cancer chemotherapy administered during pregnancy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 25(3), 438-441.

Khera, S. Y., Kiluk, J. V., Hasson, D. M., Meade, T. L., Meyers, M. P., Dupont, E. L., ... & Cox, C. E. (2008). Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *The breast journal*, 14(3), 250-254.

Klotz, I. D. (1869). *Uber Mastitis Carcinomatosa Gravidarum et Lactantium*. Halle (Doctoral dissertation, These).

Koren, G., Carey, N., Gagnon, R., Maxwell, C., Nulman, I., & Senikas, V. (2013). Cancer chemotherapy and pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 35(3), 263-278.

Kuerer, H. M., Gwyn, K., Ames, F. C., & Theriault, R. L. (2002). Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery*, 131(1), 108-110.

- Lamb, C. A., Fabris, V. T., Jacobsen, B. M., Molinolo, A., & Lanari, C. (2018). Biological and clinical impact of imbalanced progesterone receptor isoform ratios in breast cancer. *Endocrine-related cancer*, 25(12), R605-R624.
- Lambertini, M., Anserini, P., Fontana, V., Poggio, F., Iacono, G., Abate, A., ... & D'Alonzo, A. (2017). The PREgnancy and FERtility (PREFER) study: an Italian multicenter prospective cohort study on fertility preservation and pregnancy issues in young breast cancer patients. *BMC cancer*, 17(1), 346.
- Langagergaard, V., Gislum, M., Skriver, M. V., Nørgård, B., Lash, T. L., Rothman, K. J., & Sørensen, H. T. (2006). Birth outcome in women with breast cancer. *British journal of cancer*, 94(1), 142-146.
- Løhaugen, G. C., Gramstad, A., Evensen, K. A. I., Martinussen, M., Lindqvist, S., Indredavik, M., ... & Skranes, J. (2010). Cognitive profile in young adults born preterm at very low birthweight. *Developmental medicine & child neurology*, 52(12), 1133-1138.
- Loibl, S., Han, S. N., von Minckwitz, G., Bontenbal, M., Ring, A., Giermek, J., ... & Gziri, M. M. (2012). Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *The lancet oncology*, 13(9), 887-896.
- Loibl, S., Schmidt, A., Gentilini, O., Kaufman, B., Kuhl, C., Denkert, C., ... & Van Calsteren, K. (2015). Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA oncology*, 1(8), 1145-1153.
- Loibl, S., Von Minckwitz, G., Gwyn, K., Ellis, P., Blohmer, J. U., Schlegelberger, B., ... & Klingebiel, T. (2006). Breast carcinoma during pregnancy: international recommendations from an expert meeting. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 106(2), 237-246.
- Mandrawa, C. L., Stewart, J., Fabinyi, G. C., & Walker, S. P. (2011). A case study of trastuzumab treatment for metastatic breast cancer in pregnancy: fetal risks and management of cerebral metastases. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 51(4), 372-376.
- Marty, M., Mignot, L., Gisselbrecht, G., Morvan, F., Gorins, A., & Boiron, M. (1985). Teratogenic and mutagenic risks of radiotherapy: when and how to prescribe contraception. *Contraception, fertilité, sexualité*, 13(1 Suppl), 181.
- Maxwell, C. V., Al-Sehli, H., Parrish, J., & D'Souza, R. (2019). Breast cancer in pregnancy: A retrospective cohort study. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 84(1), 79-85.
- Meden, H., Mielke, S., Schauer, A., & Kuhn, W. (1997). Serum levels of the c-erbB-2 (HER2/neu) encoded oncoprotein fragment p105 in normal pregnancies. *In Vivo*, 11(1), 51-54.
- Middleton, L. P., Amin, M., Gwyn, K., Theriault, R., & Sahin, A. (2003). Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 98(5), 1055-1060.

Mir, O., Berveiller, P., Goffinet, F., Treluyer, J. M., Serreau, R., Goldwasser, F., & Rouzier, R. (2010). Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Annals of Oncology*, 21(2), 425-426.

Mir, O., Berveiller, P., Ropert, S., Goffinet, F., Pons, G., Treluyer, J. M., & Goldwasser, F. (2008). Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Annals of oncology*, 19(4), 607-613.

Modi, S., Saura, C., Yamashita, T., Park, Y. H., Kim, S. B., Tamura, K., ... & Sohn, J. (2019). Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 382(7), 610-621.

Molckovsky, A., & Madarnas, Y. (2008). Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast cancer research and treatment*, 108(3), 333-338.

Murthy, R. K., Theriault, R. L., Barnett, C. M., Hodge, S., Ramirez, M. M., Milbourne, A., ... & Litton, J. K. (2014). Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Research*, 16(6), 500.

Navrozoglou, I., Vrekoussis, T., Kontostolis, E., Dousias, V., Zervoudis, S., Stathopoulos, E. N., ... & Paraskevaidis, E. (2008). Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 34(8), 837-843.

[Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. Available at https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Version 1.2019-March 14, 2019).

[Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Version 3.2020-March 24, 2020).

O'Shaughnessy, J. (2003). Gemcitabine combination chemotherapy in metastatic breast cancer: phase II experience. *Oncology (Williston Park, NY)*, 17(12 Suppl 14), 15-21.

Parazzini, F., Franchi, M., Tavani, A., Negri, E., & Peccatori, F. A. (2017). Frequency of pregnancy related cancer: a population based linkage study in Lombardy, Italy. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 27(3).

Partridge, A. H., Rumble, R. B., Carey, L. A., Come, S. E., Davidson, N. E., Di Leo, A., ... & Brundage, S. B. (2014). Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology*, 32(29), 3307.

Pavlidis, N. A. (2002). Coexistence of pregnancy and malignancy. *The oncologist*, 7(6), 573-573.

Pavlidis, N., & Pentheroudakis, G. (2005). The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer treatment reviews*, 31(6), 439-447.

Pavlidis, N., & Pentheroudakis, G. (2008). Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. In *Cancer and Pregnancy* (pp. 183-194). Springer, Berlin, Heidelberg.

Peccatori, F. A., Azim Jr, H. A., Orecchia, R., Hoekstra, H. J., Pavlidis, N., Kesic, V., ... & ESMO Guidelines Working Group. (2013). Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 24(suppl_6), vi160-vi170.

Pentheroudakis, G., Orecchia, R., Hoekstra, H. J., Pavlidis, N., & ESMO Guidelines Working Group. (2010). Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21(suppl_5), v266-v273.

Perez, E. A., Hillman, D. W., Stella, P. J., Krook, J. E., Hartmann, L. C., Fitch, T. R., ... & Ingle, J. N. (2000). A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer*, 88(1), 124-131.

Prat, A., & Perou, C. M. (2009). Mammary development meets cancer genomics. *Nature medicine*, 15(8), 842-844.

(2008) Protocolo de cáncer de mama y embarazo. www.sego.es.

Ring AE, Smith IE, Ellis PA (2005) Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 16(12):1855–1860

Ring, A. E., Smith, I. E., Jones, A., Shannon, C., Galani, E., & Ellis, P. A. (2005). Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *Journal of Clinical Oncology*, 23(18), 4192-4197.

Robson, M., Im, S. A., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., ... & Wu, W. (2017). Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, 377(6), 523-533.

Rodríguez-Pinilla, E., & Luisa Martínez-Frías, M. (1998). Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology*, 58(1), 2-5.

Rovera, F., Chiappa, C., Coglitore, A., Baratelli, G. M., Fachinetti, A., Marelli, M., ... & Boni, L. (2013). Management of breast cancer during pregnancy. *International Journal of Surgery*, 11, S64-S68.

Rovera, F., Frattini, F., Coglitore, A., Marelli, M., Rausei, S., Dionigi, G., ... & Dionigi, R. (2010). Breast cancer in pregnancy. *The Breast Journal*, 16, S22-S25.

Sarandakou, A., Protonotariou, E., & Rizos, D. (2007). Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 44(2), 151-178.

Shahin, M., Sorosky, J., Yankowitz, J., & Niebyl, J. (2001). The use of antineoplastic agents in pregnancy. *Drug Therapy in Pregnancy*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins.

Shannon, J., Douglas-Jones, A. G., & Dallimore, N. S. (2001). Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: is it justified by results?. *Journal of clinical pathology*, 54(10), 762-765.

Skatulla, L. M., Loibl, S., Schauf, B., & Müller, T. (2012). Pre-eclampsia following chemotherapy for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Archives of gynecology and obstetrics*, 286(1), 89-92.

Smit, J. W., Huisman, M. T., van Tellingen, O., Wiltshire, H. R., & Schinkel, A. H. (1999). Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *The Journal of clinical investigation*, 104(10), 1441-1447.

Stephens, J. D., Golbus, M. S., Miller, T. R., Wilber, R. R., & Epstein, C. J. (1980). Multiple congenital anomalies in a fetus exposed to 5-fluorouracil during the first trimester. *American journal of obstetrics and gynecology*, 137(6), 747-749.

Syme, M. R., Paxton, J. W., & Keelan, J. A. (2004). Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clinical pharmacokinetics*, 43(8), 487-514.

Tamaru, S., Kikuchi, A., Takagi, K., Wakamatsu, M., Ono, K., Horikoshi, T., ... & Nakamura, T. (2011). Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight and extremely low birth weight infants at 18 months of corrected age associated with prenatal risk factors. *Early human development*, 87(1), 55-59.

Tewari, K., Bonebrake, R. G., Asrat, T., & Shanberg, A. M. (1997). Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *The Lancet*, 350(9072), 183.

Tiboni, G. M. (2004). Aromatase inhibitors and teratogenesis. *Fertility and sterility*, 81(4), 1158-1159.

Trivers, K. F., Gammon, M. D., Abrahamson, P. E., Lund, M. J., Flagg, E. W., Kaufman, J. S., ... & Brinton, L. A. (2007). Association between reproductive factors and breast cancer survival in younger women. *Breast cancer research and treatment*, 103(1), 93-102.

Van der Giessen, P. H. (1997). Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. *Radiotherapy and oncology*, 42(3), 257-264.

Vinatier, E., Merlot, B., Poncelet, E., Collinet, P., & Vinatier, D. (2009). Breast cancer during pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 147(1), 9-14.

Wang, R. A., Li, Z. S., Zhang, H. Z., Zheng, P. J., Li, Q. L., Shi, J. G., ... & Huang, X. F. (2013). Invasive cancers are not necessarily from preformed in situ tumours—an alternative way of

carcinogenesis from misplaced stem cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 17(7), 921-926.

Wapner, R. J., Sorokin, Y., Mele, L., Johnson, F., Dudley, D. J., Spong, C. Y., ... & Mercer, B. (2007). Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *New England Journal of Medicine*, 357(12), 1190-1198.

Weber-Schoendorfer, C., & Schaefer, C. (2008). Trastuzumb exposure during pregnancy. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*, 25(3), 390-1.

Wiebe, V. J., & Sipila, P. E. (1994). Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Critical reviews in oncology/hematology*, 16(2), 75-112.

Witzel, I. D., Müller, V., Harps, E., Janicke, F., & Dewit, M. (2008). Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Annals of oncology*, 19(1), 191-192.

Zemlickis, D., Lishner, M., Degendorfer, P., Panzarella, T., Sutcliffe, S. B., & Koren, G. (1992). Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Archives of Internal Medicine*, 152(3), 573-576.

ΔΙΕΥΘΥΝΣΕΙΣ ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΩΝ

<https://www.webmd.com/women/picture-of-the-breasts#1>

<https://emedicine.medscape.com/article/1947145-overview#a4>.

<http://biomechanicalregulation-lab.org/breast-cancer>

<https://emedicine.medscape.com/article/1947145-workup#c13>