



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΚΑΙ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ**

Διπλωματική Εργασία

Τίτλος Εργασίας

**Καρκίνος του μαστού κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης –
Συστηματική Ανασκόπηση**

Συγγραφέας

Ξανθή Χαρμπαλή

ΑΜ: 21054

Επιβλέπων/ουσα:

Ονοματεπώνυμο: Ερμιονή Παλάσκα

Αθήνα Φεβρουάριος 2024



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
FACULTY OF HEALTH & CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF MIDWIFE**

Diploma Thesis

Title

Breast Cancer during pregnancy – A Systematic Review

Student name and surname: Xanthi Charmpali

Registration Number: 21054

Supervisor name and surname: Ermioni Palaska

Athens, February 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΚΑΙ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

Τίτλος Εργασίας

Καρκίνος του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

ΕΡΜΙΟΝΗ ΠΑΛΑΣΚΑ

ΑΝΤΙΓΟΝΗ ΣΑΡΑΝΤΑΚΗ

ΒΙΚΤΩΡΙΑ ΒΙΒΙΛΑΚΗ

A/a	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΕΡΜΙΟΝΗ ΠΑΛΑΣΚΑ	ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
2	ΑΝΤΙΓΟΝΗ ΣΑΡΑΝΤΑΚΗ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
3	ΒΙΚΤΩΡΙΑ ΒΙΒΙΛΑΚΗ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Χαρμπαλή Ξανθή του Ιωάννη με αριθμό μητρώου 21054 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προηγμένη και Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα» του Τμήματος Μαιευτικής της Σχολής Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνει ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως ανεγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδιων ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματός.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου αλήθειας αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Χαρμπαλή Ξανθή



Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

* Σε εξαιρετικές περιπτώσεις και μετά από αιτιολόγηση και έγκριση του επιβλέποντα, προβλέπεται χρονικός περιορισμός πρόσβασης (embargo) 6-12 μήνες. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να υπογράψει ψηφιακά ο/η επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια, για να γνωστοποιεί ότι είναι ενημερωμένος/η και συναινεί. Οι λόγοι χρονικού αποκλεισμού πρόσβασης περιγράφονται αναλυτικά στις πολιτικές του Ι.Α. (σελ.

6):https://www.uniwa.gr/wp-content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του μαστού που διαγιγνώσκεται στην εγκυμοσύνη (PABC), επηρεάζει περίπου 1 στις 3000 εγκυμοσύνες και είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου στην κύηση. Οι φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στον μαστό κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να καθυστερήσουν τη διάγνωση, έχοντας ως αποτέλεσμα την κακή πρόγνωση που χαρακτηρίζει αυτό το είδος καρκίνου. Για τη διάγνωση οι προτιμώμενες μέθοδοι είναι η διενέργεια υπερηχογραφήματος και η βιοψία πυρήνα. Η διαχείριση εγκύων ασθενών με καρκίνο του μαστού αποτελεί μια πρόκληση για την ομάδα που τις παρακολουθεί καθώς τόσο η ασφάλεια της ασθενούς όσο και του αναπτυσσόμενου εμβρύου είναι προτεραιότητα.

Σκοπός: Να διερευνηθεί η θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθείται όταν μια γυναίκα διαγιγνώσκεται με καρκίνο του μαστού κατά την κύηση και εάν είναι ασφαλής για τη μητέρα και το βρέφος. Θα επιχειρηθεί επιπλέον να εντοπιστούν τα αποτελέσματα στα βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για PABC. Τέλος, δεδομένου ότι η διάγνωση του PABC συχνά συνδέεται με νεαρότερες ηλικίες, θα μελετηθούν οι τρόποι με τους οποίους μπορούν οι νεαρές γυναίκες με καρκίνο του μαστού να διατηρήσουν την γονιμότητά τους.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στο PubMed και περιορίστηκε στην Αγγλική γλώσσα και σε κλινικές δοκιμές. Δεν τέθηκαν χρονικοί περιορισμοί.

Αποτελέσματα: Η αναζήτηση έδωσε 67 απότελεσματα αντίστοιχα, εκ των οποίων 10 έρευνες συμπεριλήφθηκαν.

Συμπεράσματα: Η χημειοθεραπεία συστήνεται σε γυναίκες με διάγνωση καρκίνου του μαστού κατά την κύηση μετά το 1^ο τρίμηνο. Αν και τα αποτελέσματα δείχνουν πιο συχνές παρενέργειες στα βρέφη που εκτέθηκαν σε χημειοθεραπεία κατά την κύηση, τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης για τις γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία κατά την κύηση είναι αυξημένα σε σύγκριση με εκείνες που ξεκίνησαν μετά τον τοκετό. Απαιτείται περισσότερη έρευνα τόσο για τους τρόπους διατήρησης της γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες με καρκίνο του μαστού όσο και για την ασφάλεια χορήγησής τους. Συστήνεται η διεξαγωγή μεγάλων μελετών με επαρκή αριθμό ασθενών τόσο για την βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση για αυτόν τον τύπο καρκίνου όσο και για την ασφάλεια αυτής για τις μητέρες και τα παιδιά. Συστήνεται, επιπλέον, η διεξαγωγή μεγάλων δοκιμών για την διατήρηση της γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες με καρκίνο του μαστού.

ΛΕΞΕΙΣ – ΚΛΕΙΔΙΑ: καρκίνος του μαστού στην εγκυμοσύνη, πρόγνωση, παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, διάγνωση, θεραπεία

ABSTRACT

Introduction: Pregnancy-diagnosed breast cancer (PABC) affects approximately 1 in 3000 pregnancies and is the most common type of cancer in pregnancy. Physiological changes that occur in the breast during pregnancy can delay diagnosis, resulting in the poor prognosis that characterizes this type of cancer. For diagnosis the preferred methods are ultrasound and core biopsy. The management of pregnant patients with breast cancer is a challenge for the care team as the safety of both the patient and the developing fetus is a priority.

Aim: To investigate the therapeutic approach taken when a woman is diagnosed with breast cancer during pregnancy and whether it is safe for the mother and the infant. An additional attempt will be made to identify outcomes in infants whose mothers have been treated for PABC. Finally, since the diagnosis of PABC is often associated with younger ages, ways in which young women with breast cancer can preserve their fertility will be studied.

Methodology: A systematic literature review was performed. The search was performed in PubMed and limited to the English language and clinical trials. No time limits were set.

Results: the search yielded 67 results, of which 10 studies were included.

Conclusions: Chemotherapy is recommended for women diagnosed with breast cancer during pregnancy after the 1st trimester. Although the results show more frequent side effects in infants exposed to chemotherapy during pregnancy, overall survival rates for women who received chemotherapy during pregnancy are increased compared to those who started after delivery. More research is needed on both ways to preserve fertility in young women with breast cancer and how safe it is to administer. Large studies with a sufficient number of patients are recommended for both the optimal treatment approach for this type of cancer and its safety for mothers and children. In addition, large fertility preservation trials in young women with breast cancer are recommended.

KEY – WORDS: pregnancy – associated breast cancer, prognosis, pathophysiology, diagnosis, management

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT.....	6
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	7
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ.....	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο : Ο ΜΑΣΤΟΣ	12
1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ, ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	12
1.2 ΟΙ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟ ΜΑΣΤΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	13
1.3 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	14
1.3.1 Ορισμός και είδη του καρκίνου του μαστού.....	14
1.3.2 Στοιχεία.....	15
1.3.3 Παράγοντες κινδύνου	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο : Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ	17
2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	17
2.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	17
2.3 ΠΙΘΑΝΟΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	18
2.4 ΠΡΟΓΝΩΣΗ	19
2.5 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ.....	20
2.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	20
2.6.1 Κλινική/Σωματική εξέταση	21
2.6.2 Υπερηχογράφημα.....	21
2.6.3 Μαστογραφία.....	21
2.6.4 Ακτινογραφία θώρακος.....	22
2.6.5 Μαγνητική τομογραφία	22
2.6.6 Βιοψία	23
2.7 ΘΕΡΑΠΕΙΑ/ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ	23
2.7.1 Χειρουργική επέμβαση	23
2.7.2 Ακτινοθεραπεία.....	24
2.7.3 Χημειοθεραπεία	24
2.7.4 Αντι-HER2 παράγοντες	25
2.7.5 Διακοπή εγκυμοσύνης	25

2.8 ΜΑΙΕΥΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο : Ο ΜΑΙΕΥΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ	27
1. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ	30
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	30
2.1 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ PRISMA	31
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	33
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	41
5. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ.....	45
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	46
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	49

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1: Διάγραμμα ροής.....	32
----------------------------------	----

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν	36
Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν (συνέχεια)	40

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

PABC – Prengnacy Associated Breast Cancer

BC – Breast Cancer

DCIS – Ductal Carcinoma in Situ

HER2 – Human Epidermal growth factor Receptor 2

TNBC – Triple – negative Breast Cancer

WHO – World Health Organization

IGF – 1 Insulin – Like Growth Factor – 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη (PABC) ορίζεται ως ο καρκίνος του μαστού που διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και έως 1 έτος μετά τον τοκετό ή και περισσότερο. Οι καθυστερήσεις στη διάγνωση συνδέονται συχνά με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η διεθνής βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι μια πιθανή εξήγηση για την αύξηση της διάγνωσης του καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι το γεγονός ότι οι γυναίκες πλέον τεκνοποιούν σε μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με παλαιότερα. (Johansson & Stensheim, 2020, Polivka et al., 2018, Ruiz et al., 2017). Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού κατά την κύηση είναι σε γενικές γραμμές οι ίδιοι με τον καρκίνο του μαστού που διαγιγνώσκεται εκτός εγκυμοσύνης ή μετά από αυτήν. Ωστόσο, μελέτες αναφέρουν ότι η ηλικία άνω των 30 ετών κατά την πρώτη κύηση είναι ένας από τους καλύτερα αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για PABC (Johansson & Stensheim, 2020, Polivka et al., 2018, Ruiz et al., 2017). Στο μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας, ο καρκίνος του μαστού διαγνώστηκε με μεγαλύτερη συχνότητα κατά την περίοδο μετά τον τοκετό από ό,τι σε οποιοδήποτε τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Η πρόγνωση για το PABC στο μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας δεν είναι καλή καθώς αναφέρονται πιο επιθετικοί υπότυποι καρκίνου, σε μικρότερη ηλικία και με χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης. Αυτό ίσως οφείλεται στην καθυστερημένη διάγνωση που χαρακτηρίζει το PABC. Η καθυστέρηση στη διάγνωση περιπλέκεται από μετάσταση στους μασχालιαίους λεμφαδένες, όγκους υψηλού βαθμού κατά τη διάγνωση και κακή έκβαση (Shao et al., 2020). Η έγκαιρη ανίχνευση είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας βελτιωμένων αποτελεσμάτων. Διαγνωστικές μέθοδοι όπως ο υπέρηχος, η μαστογραφία και η βιοψία μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια για διαγνωστικούς σκοπούς στην αξιολόγηση πιθανών περιπτώσεων PABC κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Zagouri et al., 2013). Άλλες μέθοδοι εξέτασης, όπως η μαστογραφία ή η μαγνητική τομογραφία, απαιτούν αυστηρές ενδείξεις όταν τα αποτελέσματα του υπερήχου είναι αβέβαια για τον προσδιορισμό ενός PABC.

Η προγεννητική θεραπεία θα πρέπει να ακολουθεί όσο το δυνατόν περισσότερο την καθιερωμένη θεραπεία για τη βελτιστοποίηση της πρόγνωσης της μητέρας, λαμβάνοντας πάντα υπόψη την ευημερία του εμβρύου. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με ασφάλεια, ενώ η χημειοθεραπεία μπορεί να ξεκινήσει από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Η διακοπή της κύησης δεν φαίνεται να βελτιώνει τα αποτελέσματα και ως εκ τούτου, πραγματοποιείται μόνο όταν υπάρχει απόλυτη ένδειξη. Η ακτινοθεραπεία αναβάλλεται για μετά τον τοκετό.

Η διαχείριση εγκύων γυναικών με καρκίνο του μαστού απαιτεί περίπλοκη, συντονισμένη, πολυεπιστημονική φροντίδα και αποτελεί μια πρόκληση για την ομάδα που παρακολουθεί αυτές τις ασθενείς. Ο μαιευτικός ρόλος είναι πολύ σημαντικός στη

διαχείριση τέτοιων περιστατικών από την πρόληψη και την έγκαιρη ανίχνευση μέχρι τη θεραπεία και τον τοκετό.

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να διερευνηθεί η θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθείται όταν μια γυναίκα διαγιγνώσκεται με καρκίνο του μαστού κατά την κύηση και εάν είναι ασφαλής για τη μητέρα και το βρέφος. Θα επιχειρηθεί επιπλέον να εντοπιστούν τα αποτελέσματα στα βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για PABC. Τέλος, δεδομένου ότι η διάγνωση του PABC συχνά συνδέεται με νεαρότερες ηλικίες, θα μελετηθούν οι τρόποι με τους οποίους μπορούν οι νεαρές γυναίκες με καρκίνο του μαστού να διατηρήσουν την γονιμότητά τους. Διεξάγεται μια συστηματική ανασκόπηση στο PubMed σε κλινικές δοκιμές χωρίς χρονικό περιορισμό προκειμένου να απαντηθούν τα εξής ερευνητικά ερωτήματα:

1. Ποια είναι η θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθείται στον PABC και κατά πόσο είναι ασφαλής;
2. Ποια είναι τα αποτελέσματα στα βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για PABC;
3. Ποιοι οι τρόποι διατήρησης της γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες με καρκίνο του μαστού (με ή χωρίς PABC);

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση χωρίζεται σε 2 μέρη. Στο πρώτο μέρος, πραγματοποιείται μια βιβλιογραφική ανασκόπηση, η οποία χωρίζεται σε 3 μέρη. Το πρώτο αφορά την ανατομία του μαστού, τις φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στην εγκυμοσύνη και τον καρκίνο του μαστού (επιδημιολογικά στοιχεία, παράγοντες κινδύνου). Το δεύτερο μέρος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης αφορά τον καρκίνο του μαστού στην εγκυμοσύνη (επιδημιολογικά στοιχεία, παράγοντες κινδύνου, πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, πρόγνωση, συμπτώματα, διάγνωση, θεραπεία διαχείριση και αποτελέσματα). Το τρίτο μέρος περιγράφει τον μαιευτικό ρόλο στη διαχείριση εγκύων ασθενών με καρκίνο του μαστού.

Το 2^ο μέρος της παρούσας εργασίας είναι το ειδικό μέρος στο οποίο πραγματοποιείται η συστηματική ανασκόπηση. Παρουσιάζονται αναλυτικά η μεθοδολογία, ο σκοπός, τα ερευνητικά ερωτήματα και τα αποτελέσματα. Στη συνέχεια, συζητώνται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη συστηματική ανασκόπηση. Τέλος, παρουσιάζονται τα συμπεράσματα και οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Ο ΜΑΣΤΟΣ

Η γνώση της φυσιολογικής ανατομίας του μαστού στις απεικονιστικές εξετάσεις είναι σημαντική ώστε να γίνονται κατανοητές οι διαταραχές που επηρεάζουν τον μαστό και να σχεδιάζονται ασφαλείς - και μη περιττές - επεμβάσεις (Rivard et al., 2022, Jesinger, 2014). Η ανάπτυξη του μαστού ξεκινά από την τέταρτη εβδομάδα της κύησης και συνεχίζει να αναπτύσσεται καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε όλη τη διάρκεια της ζωής μας ο μαστός υφίσταται ανατομικές αλλαγές. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πολλές αλλαγές που συμβαίνουν στον γυναικείο μαστό είναι για να προετοιμαστεί για τη γαλουχία.

1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ, ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Το στήθος βρίσκεται πάνω από το τοίχωμα του θώρακα και η ανατομική δομή του περιλαμβάνει το δέρμα, το λίπος, τα στρώματα της περιτονίας, τους συνδέσμους Cooper, τον ινοαδενικό ιστό, τα λεμφαγγεία και τις νευροαγγειακές δομές (Jesinger, 2014). Η θηλή βρίσκεται συνήθως ακριβώς πάνω από την υπομαστική πτυχή και παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στο θηλασμό (Rivard et al., 2022). Το μεγαλύτερο μέρος του μαστού αποτελείται από αδενικούς (γαλακτοπαραγωγούς) και λιπώδεις ιστούς (Rivard et al., 2022).

Το δέρμα πάνω από το στήθος συνδέεται με τον υποκείμενο ιστό του μαστού μέσω ενός πρόσθιου στρώματος προσώπου καθώς και μέσω επιφανειακών ινωδών επεκτάσεων – των συνδέσμων Cooper. Ο μαστός υπερκαλύπτει τον μείζονα θωρακικό μυ προς τα πάνω, τον οδοντωτό πρόσθιο μυ πλάγια και τους άνω λοξούς μύες της κοιλιάς κάτω (Rivard et al., 2022, Jesinger, 2014). Ο γυναικείος μαστός είναι συνήθως μεγαλύτερος από τον ανδρικό μαστό και περιέχει μεγαλύτερο όγκο ινοαδενικού ιστού, ενώ ο ανδρικός μαστός αποτελείται σχεδόν εξ ολοκλήρου από λίπος (Jesinger, 2014).

Ο μαστός αναπτύσσεται από τα πρόδρομα κύτταρα του δέρματος κατά την τέταρτη έως τη δωδέκατη εβδομάδα κύησης και ο προκύπτων οφθαλμός του μαστού συνεχίζει να επιμηκύνεται και να διακλαδίζεται σε όλη την υπόλοιπη κύηση, σχηματίζοντας ένα σύνθετο δίκτυο ακτινικά διατεταγμένων αγωγών του μαστού που συνδέουν τη θηλή με τους μαστικούς λοβούς (Jesinger, 2014). Πιο συγκεκριμένα, γύρω στην 7^η εβδομάδα εμφανίζεται η γραμμή γάλακτος (μια ευδιάκριτη γραμμική ανύψωση) και στο τέλος της 8^{ης} εβδομάδας, το υποτυπώδες στήθος σχηματίζεται από την παχύρρευστη λευκή γραμμή και τελικά θα γίνει το ώριμο στήθος (Rivard et al., 2022). Καθ' όλη τη διάρκεια της εμβρυογένεσης, υπάρχει πολλαπλασιασμός των βασικών κυττάρων. Περίπου στις 30 εβδομάδες κύησης, η απόφραξη του θηλώδους σάκου έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό του θηλαίου συμπλέγματος της θηλής. Η τελευταία θηλή θα εμφανιστεί περίπου στις 38 με 40 εβδομάδες (Rivard et al., 2022).

Η βασική παροχή αρτηριακού αίματος στο μαστό προέρχεται από την έσω θωρακική αρτηρία, αλλά η πρόσθετη παροχή αρτηριακού αίματος φαίνεται από τις μεσοπλευρίες και τις πλάγιες θωρακικές αρτηρίες. Η φλεβική ανατομία και η λεμφική παροχέτευση του μαστού γενικά είναι παράλληλη με την αρτηριακή ανατομία, με παρουσία διακύμανσης στα κανάλια επικοινωνίας μεταξύ των βαθιών και των επιφανειακών φλεβικών και λεμφικών καναλιών (Jesinger, 2014). Ο μαστός έχει εκτεταμένη λεμφική παροχέτευση που τρέχει τόσο επιφανειακά όσο και βαθιά μέσα στο στήθος. Τα επιφανειακά λεμφαγγεία συνεχίζονται οπίσθια και μεσαία και τελικά φτάνουν στους μασχαλιαίους λεμφαδένες (Rivard et al., 2022).

Όσον αφορά το γυναικείο στήθος, κατά την εφηβεία, αυξάνονται τα οιστρογόνα που κυκλοφορούν, διεγείροντας την ανάπτυξη του λίπους και του περιαγωγικού συνδετικού ιστού με επιμήκυνση και πάχυνση του συστήματος του πόρου (Jesinger, 2014). Η πρόωμη έναρξη της εφηβείας στα κορίτσια μπορεί να οδηγήσει σε ψηλαφητό οπίσθιο ιστό που αφορά μια «μάζα του μαστού», η οποία δεν θα πρέπει να υποβάλλεται σε βιοψία καθώς ο τραυματισμός του ιστού μπορεί να σταματήσει την ανάπτυξη του μαστού. Με την τελική ωριμότητα του γυναικείου μαστού, το γυναικείο στήθος περιέχει μια ισορροπία αγωγών, ινοαδενικού στρωματικού ιστού και λίπους (Jesinger, 2014).

Σε περίπτωση εγκυμοσύνης, ο λοβιακός ιστός του μαστού φθάνει σε λειτουργική ωριμότητα. Εντός των λοβών του μαστού, το μονό στρώμα των επιθηλιακών λοβιακών κυττάρων, με ένα υποκείμενο στρώμα μυοεπιθηλιακών κυττάρων, διαφοροποιείται για τη γαλουχία (Jesinger, 2014). Μετά τον τοκετό, η ορμόνη προλακτίνης διεγείρει τα λοβιακά επιθηλιακά κύτταρα να παράγουν και να εκκρίνουν πρωτεΐνες γάλακτος και η ωκυτοκίνη προκαλεί συστολή των μυοεπιθηλιακών κυττάρων που περιβάλλουν τις λοβιακές κυψελίδες για να αποβάλλει το γάλα για το θηλάζον παιδί. Μετά τη διακοπή του θηλασμού, τα λοβιακά επιθηλιακά κύτταρα επιστρέφουν στη μη λειτουργική τους κατάσταση.

Αργότερα στη ζωή (ξεκινώντας περίπου στην ηλικία των 40 ετών), ο λοβιακός και ο πόρων ιστός του μαστού στο μαστό αρχίζει να ατροφεί, με περιέλιξη του αδενικού ιστού και αντικατάσταση από συνδετικό ιστό και λίπος (Jesinger, 2014).

Η ανατομία των μαστών, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, μπορεί να διερευνηθεί με πολλαπλές απεικονιστικές μεθόδους, όπως μαστογραφία, υπερηχογράφημα, μαγνητική τομογραφία μαστού (MRI) και απεικόνιση ακτίνων γάμμα ειδική για το μαστό (Jesinger, 2014).

1.2 ΟΙ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟ ΜΑΣΤΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Οι αλλαγές στην εφηβεία οδηγούν σε ατελή ανάπτυξη του μαστού, μια διαδικασία που ολοκληρώνεται μόνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο ημιτελής μαστός αποτελείται κυρίως από λιπώδη ιστό αλλά και γαλακτοφόρους αδένες που ονομάζονται λοβοί. Αυτά τελικά παροχετεύονται στους γαλακτοφόρους πόρους και στη συνέχεια στον γαλακτοφόρο κόλπο και στη συνέχεια στο σύμπλεγμα θηλής-αποθαλασσίου.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο μαστός υφίσταται τόσο ανατομικές όσο και φυσιολογικές αλλαγές για να προετοιμαστεί για τη γαλουχία. Σε κάθε εγκυμοσύνη, ο μαστικός αδένας υφίσταται διαδοχικούς κύκλους πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης, έκκρισης και προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου που οδηγούν σε σημαντική αναδιαμόρφωση της δομής του αδενικού ιστού (Ruiz et al., 2017). Κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, το σύστημα του πόρου διαστέλλεται και διακλαδίζεται στον λιπώδη ιστό ως απόκριση στην αύξηση των οιστρογόνων (Alex et al., 2020). Τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων προκαλούν επίσης μείωση του λιπώδους ιστού και του πολλαπλασιασμού και επιμήκυνσης των πόρων. Τα οιστρογόνα διεγείρουν επίσης την υπόφυση που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα προλακτίνης (Alex et al., 2020). Μέχρι την εικοστή εβδομάδα της κύησης, οι μαστικοί αδένες έχουν αναπτυχθεί επαρκώς ώστε να παράγουν συστατικά γάλακτος λόγω της διέγερσης της προλακτίνης. Η παραγωγή γάλακτος αναστέλλεται από τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης και κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου παράγεται πρωτόγαλα. Κατά το τρίτο τρίμηνο και στη συνέχεια, γρήγορα μετά τη γέννηση, αυτά τα επίπεδα μειώνονται, επιτρέποντας την παραγωγή γάλακτος και τελικά αποδυνάμωση για να επιτρέψει το θηλασμό (Alex et al., 2020). Οι περισσότερες εγκυμοσύνες προκαλούν σκουρόχρωμο άλγος, αύξηση του μεγέθους του μαστού και εμφάνιση των αδένων Μοντγκόμερυ. Η μετά τη γαλουχία περιέλιξη συμβαίνει με τη διακοπή της παραγωγής γάλακτος που προκαλείται από μείωση της προλακτίνης. Οι μαστικοί αδένες είναι επαρκώς ανεπτυγμένοι ώστε να παράγουν συστατικά γάλακτος λόγω της διέγερσης της προλακτίνης (Alex et al., 2020). Με τον απογαλακτισμό, τα ερεθίσματα για την παραγωγή γάλακτος παύουν και το διευρυμένο επιθηλιακό διαμέρισμα υφίσταται περιέλιξη μέσω της απόπτωσης και της αναδιαμόρφωσης της εξωκυττάριας μήτρας για να επιστρέψει στην κατάσταση του μαστικού αδένου σε ηρεμία. Σε αυτό το σημείο, η εγκυμοσύνη και η γαλουχία έχουν δημιουργήσει μόνιμες ιστολογικές και μοριακές τροποποιήσεις στο μαστό (Ruiz et al., 2017). Μετά την πλήρη εγκυμοσύνη, ο ανθρώπινος μαστός χαρακτηρίζεται από μια συγκεκριμένη γονιδιωματική υπογραφή που διαφέρει από τους μηδενικούς ιστούς και που έχει συνδεθεί με τη μακροπρόθεσμη προστατευτική επίδραση της εγκυμοσύνης στον κίνδυνο BC (Ruiz et al., 2017).

1.3 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

1.3.1 Ορισμός και είδη του καρκίνου του μαστού

Σύμφωνα με το CDC (2022), ο καρκίνος του μαστού είναι μια ασθένεια κατά την οποία τα κύτταρα του μαστού αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να ξεκινήσει σε διάφορα μέρη του μαστού. Ωστόσο, αναφέρεται πως οι περισσότεροι καρκίνοι του μαστού ξεκινούν στους πόρους ή στους λοβούς (CDC, 2022). Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να εξαπλωθεί εκτός του μαστού μέσω των αιμοφόρων αγγείων και των λεμφαγγείων. Όταν ο καρκίνος του μαστού εξαπλώνεται σε άλλα μέρη του σώματος, λέγεται ότι έχει κάνει μετάσταση.

Τα πιο κοινά είδη καρκίνου του μαστού είναι το διηθητικό καρκίνωμα του πόρου (τα καρκινικά κύτταρα ξεκινούν από τους πόρους και στη συνέχεια αναπτύσσονται έξω από τους πόρους σε άλλα μέρη του ιστού του μαστού) και το διηθητικό λοβιακό

καρκίνωμα (τα καρκινικά κύτταρα ξεκινούν από τους λοβούς και στη συνέχεια εξαπλώνονται από τους λοβούς στους ιστούς του μαστού που βρίσκονται κοντά). Άλλα λιγότερο κοινά είδη καρκίνου του μαστού είναι η νόσος του Paget, ο μυελοειδής, ο βλεννώδης και ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού (CDC, 2022). Το καρκίνωμα του πόρου in situ (DCIS) είναι μια ασθένεια του μαστού που μπορεί να οδηγήσει σε διηθητικό καρκίνο του μαστού. Τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται μόνο στην επένδυση των αγωγών και δεν έχουν εξαπλωθεί σε άλλους ιστούς του μαστού.

Ο καρκίνος του μαστού ταξινομείται σε τέσσερις μοριακούς υποτύπους με διακριτά πρότυπα γονιδιακής έκφρασης και κλινικά αποτελέσματα. Αυτοί οι υποτύποι περιλαμβάνουν τον αυλό (A και B), τον τύπο υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2) και τους τριπλά αρνητικούς καρκίνους του μαστού (TNBC) (Allouch et al., 2020). Ο TNBC διαθέτει μοριακά χαρακτηριστικά και κλινική επιθετικότητα που είναι ανάλογη με αυτή του βασικού καρκίνου και στερείται υποδοχέα οιστρογόνου (ER), υποδοχέα προγεστερόνης (PR) και έκφρασης HER2 (Allouch et al., 2020). Ο TNBC αντιπροσωπεύει περίπου το 15% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού και σχετίζεται με υψηλού βαθμού διηθητικά καρκινώματα του πόρου και, σε σύγκριση με άλλους υποτύπους, βρέθηκε να είναι μεγαλύτερος με υψηλότερη μεταστατική τάση στους πνεύμονες, τον εγκέφαλο και άλλα σπλαχνικά όργανα (Allouch et al., 2020).

1.3.2 Στοιχεία

Ο καρκίνος του μαστού είναι μια από τις πιο συχνές κακοήθειες των γυναικών παγκοσμίως (Rivard et al., 2022). Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2021), το 2020, υπήρχαν 2,3 εκατομμύρια γυναίκες που διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού και 685.000 θάνατοι παγκοσμίως. Μέχρι το τέλος του 2020, υπήρχαν 7,8 εκατομμύρια γυναίκες που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού τα τελευταία 5 χρόνια, καθιστώντας τον τον πιο διαδεδομένο καρκίνο στον κόσμο. Έως το 2040 η επιβάρυνση του καρκίνου του μαστού αναμένεται να αυξηθεί σε περισσότερα από 3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ετησίως (αύξηση 40%) και περισσότερους από 1 εκατομμύριο θανάτους ετησίως (αύξηση 50%) (Arnold et al., 2022).

1.3.3 Παράγοντες κινδύνου

Ορισμένοι παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Αυτοί είναι (WHO, 2021):

- η αύξηση της ηλικίας,
- η παχυσαρκία,
- η επιβλαβής χρήση αλκοόλ,
- το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού,
- το ιστορικό έκθεσης σε ακτινοβολία,
- το αναπαραγωγικό ιστορικό (όπως η ηλικία έναρξης της εμμηνου ρύσεως και η ηλικία κατά την πρώτη εγκυμοσύνη),

- η χρήση καπνού και
- η ορμονοθεραπεία που λαμβάνεται μετά την εμμηνόπαυση.

Ακόμη, ορισμένες κληρονομικές γονιδιακές μεταλλάξεις «υψηλής διείσδυσης» αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, με τις πιο κυρίαρχες να είναι οι μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1, BRCA2 και PALB-2 (WHO, 2021). Το γυναικείο φύλο είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του μαστού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ

Η εγκυμοσύνη είναι μια κατάσταση κατά την οποία συμβαίνουν πολλές φυσιολογικές – ορμονικές και ανατομικές – αλλαγές στο σώμα. Ο καρκίνος του μαστού που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη (Pregnancy-Associated Breast Cancer - PABC) ορίζεται συνήθως ως ο καρκίνος του μαστού που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κατά τη διάρκεια ενός έτους μετά τον τοκετό ή κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (Galati et al., 2023). Έχει προταθεί χρονικό διάστημα μετά τον τοκετό ακόμη και έως 5 έτη (Shao et al., 2020). Σύμφωνα με τους Park et al., (2022), ο όρος «καρκίνος του μαστού που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη» δεν χρησιμοποιείται πλέον καθώς έχει αναφερθεί πολλάκις στη διεθνή βιβλιογραφία ότι ο καρκίνος του μαστού κατά την εγκυμοσύνη και ο καρκίνος του μαστού μετά τον τοκετό έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά και πρόγνωση. Ωστόσο, επειδή οι όροι «καρκίνος του μαστού που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη» (PABC) και «καρκίνος του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης» (BCDP) συναντώνται συχνά μαζί και συγχέονται στην βιβλιογραφία, παρακάτω αναλύονται τα χαρακτηριστικά του PABC με εστίαση στο BCDP.

2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Περίπου 1 στις 3000 γυναίκες διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την κύηση. Ο καρκίνος του μαστού είναι ένας από τους πιο συχνούς όγκους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (De Haan et al., 2018) μαζί με το μελάνωμα και τους καρκίνους του τραχήλου της μήτρας (Zagouri et al., 2013). Σχεδόν το 4% των γυναικών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού σε ηλικία άνω των 45 ετών και περίπου το 20% αυτών που διαγιγνώσκονται σε ηλικία 25-29 ετών, είναι επίσης έγκυες ή σε περίοδο γαλουχίας (Matar et al., 2022). Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού είναι υψηλότερη στην περίοδο μετά τον τοκετό σε σχέση με την περίοδο της εγκυμοσύνης (Galati et al., 2023, Johansson & Stensheim, 2020), με την πλειοψηφία των περιπτώσεων να ανιχνεύονται εντός έξι μηνών μετά τον τοκετό (Galati et al., 2023). Περίπου 0,2%-2,6% όλων των καρκίνων του μαστού συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ το 35-55% όλων των περιπτώσεων ηλικίας κάτω των 45 ετών εκτιμάται ότι συμβαίνουν εντός 5-10 ετών μετά την εγκυμοσύνη (Boere et al., 2022). Η μέση ηλικία των γυναικών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη (PABC) είναι 32–38 έτη (Bae et al., 2018). Περίπου το 75%-90% των όγκων είναι διηθητικά καρκινώματα του πόρου. Ενώ, το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα και άλλοι ιστολογικοί τύποι είναι ασυνήθιστοι σε ασθενείς με PABC (Allouch et al., 2020).

2.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού στην εγκυμοσύνη οι παράγοντες κινδύνου είναι σε γενικές γραμμές οι ίδιοι με τον καρκίνο του μαστού που διαγιγνώσκεται εκτός εγκυμοσύνης ή μετά από αυτήν (βλ. παραπάνω: 2.1.3.3). Ωστόσο, μελέτες αναφέρουν ότι η ηλικία άνω των 30 ετών κατά την πρώτη κύηση είναι ένας από τους καλύτερα αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για PABC

(Johansson & Stensheim, 2020, Polivka et al., 2018, Ruiz et al., 2017). Επιπλέον, η ίδια η εγκυμοσύνη μπορεί να αυξήσει προσωρινά τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (Shao et al., 2020), γεγονός το οποίο μπορεί να αποδίδεται στις γυναικείες ορμόνες – κυρίως τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη – οι οποίες, όπως αναφέρει ο Hurlbert (2017), έχουν μια περίπλοκη σχέση με τον καρκίνο του μαστού. Παρόλ' αυτά, η εγκυμοσύνη μακροπρόθεσμα έχει προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού (Shao et al., 2020).

Όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού που διαγιγνώσκεται μετά τον τοκετό, ο μη θηλασμός φαίνεται να είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης PABC. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι ο θηλασμός μπορεί να μειώσει τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού μετά από πρόσφατο τοκετό, ειδικά εάν ο θηλασμός συνεχίζεται για ενάμιση έως δύο χρόνια ή εάν θηλάζουν πολλά παιδιά (Migliavacca et al., 2020, Durrani et al., 2018) και οι γυναίκες εμφανίζουν μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού, η οποία είναι ανάλογη με τη συνολική διάρκεια της γαλουχίας αλλά και με τον αριθμό των τελειόμηνων κυήσεων (Migliavacca et al., 2020). Ένας πιθανός λόγος για αυτό μπορεί να είναι ότι τόσο η εγκυμοσύνη όσο και ο θηλασμός μειώνουν τον συνολικό αριθμό των εμμηνορροϊκών κύκλων της γυναίκας στη διάρκεια της ζωής (Durrani et al., 2018). Πιο συγκεκριμένα, ο συνεχής θηλασμός εμποδίζει την ωορρηξία, η οποία με τη σειρά της μειώνει την έκθεση της γυναίκας στα οιστρογόνα, τα οποία συνδέονται με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών (Migliavacca et al., 2020). Ωστόσο, χρειάζεται περισσότερη έρευνα σε αυτόν τον τομέα.

2.3 ΠΙΘΑΝΟΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Το μοναδικό ορμονικό περιβάλλον κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντος οιστρογόνου, προγεστερόνης και αυξητικών παραγόντων όπως το IGF1, επάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του μαστού και θα μπορούσε έτσι να ξεκινήσει την ογκογένεση ή να διεγείρει την ανάπτυξη κυττάρων που έχουν ήδη υποστεί κακοήθη μεταμόρφωση (Margioula-Siarkou et al., 2023, Durrani et al., 2018). Οι ανοσολογικές αλλαγές που παρατηρούνται κατά την κύηση έχουν, επίσης, αναφερθεί ως πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του PABC. Αυτές περιλαμβάνουν την κυτταρική ανοσοκαταστολή, την ανοσολογική ανοχή και τις ενισχυμένες φλεγμονώδεις αποκρίσεις που προκαλούνται από τις μεταβολές στον μαστό (Margioula-Siarkou et al., 2023).

Όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού που διαγιγνώσκεται μετά τον τοκετό ή τη γαλουχία, ένας δυναμικός μηχανισμός φέρεται να είναι η συρρίκνωση του μαστού που παρατηρείται σε αυτό το διάστημα. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η διαδικασία της επιστροφής του μαστικού ιστού στη λιγότερο ώριμη, προκύπτουσα κατάσταση είναι πολύπλοκη καθώς περιλαμβάνει απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων, εκτεταμένη στρωματική αναδιαμόρφωση, λιπογένεση και έναρξη διαφόρων φλεγμονωδών αντιδράσεων, κοινά χαρακτηριστικά με την αποκατάσταση πληγών και τα φλεγμονώδη μικροπεριβάλλοντα, τα οποία είναι γνωστό ότι ασκούν προ-ογκογονικές ιδιότητες (Margioula-Siarkou et al., 2023, Shao et al., 2020).

2.4 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση για τον καρκίνο του μαστού κατά την εγκυμοσύνη είναι αμφιλεγόμενη. Η πλειοψηφία της βιβλιογραφίας υποδεικνύει ότι έχει άσχημα αποτελέσματα για τον πληθυσμό.

Σε σύγκριση με γυναίκες που δεν είναι έγκυες ή θηλάζουσες, οι γυναίκες με PABC είναι νεότερες, έχουν υψηλότερα ποσοστά αρνητικών όγκων στους υποδοχείς οιστρογόνων (ER-) και έχουν όγκους υψηλού ιστολογικού βαθμού – όλα αυτά οδηγούν σε μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας (Shao et al., 2020). Για παράδειγμα, μια μετά – ανάλυση των Shao et al. (2020), υπέδειξε ότι σε σύγκριση με τις άτοκες γυναίκες, η θνησιμότητα ήταν σχεδόν 60% υψηλότερη σε γυναίκες με PABC που διαγνώστηκε στους 12 μήνες μετά τον τελευταίο τοκετό. Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη των Zhang et al. (2021) η διαφορά επιβίωσης σε ασθενείς με PABC και σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού εκτός εγκυμοσύνης δεν ήταν σημαντική καθώς η διάμεση επιβίωση χωρίς νόσο (DFS)¹ ήταν 29 μήνες στην ομάδα PABC και 40,9 μήνες στην ομάδα χωρίς PABC. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS)² ήταν 82,8 μήνες στην ομάδα PABC έναντι 80,1 μήνες στην ομάδα χωρίς PABC. Οι Amant et al., (2013) διεξήγαγαν μια διεθνή συνεργατική μελέτη, συνολικά 311 PABC ήταν επιλέξιμα για ανάλυση και βρήκαν ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά τόσο στην επιβίωση χωρίς νόσο όσο και στη συνολική επιβίωση. Ενώ, σε μια μετα-ανάλυση 30 μελετών που εξέτασαν το PABC διαπίστωσε ότι συσχετίστηκε με χειρότερη πρόγνωση, ειδικά εάν διαγνωστεί αμέσως μετά τον τοκετό (Azim et al., 2012).

Η πλειοψηφία των ασθενών με PABC έχουν νόσο προχωρημένου σταδίου κατά την αρχική διάγνωση και αντιμετωπίζουν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση, με μειωμένα ποσοστά επιβίωσης (Margioula-Siarkou et al., 2023). Επιπλέον, οι ασθενείς με PABC διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μεταστατικής νόσου σε σύγκριση με μη έγκυες ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Ακόμη, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με PABC διαγιγνώσκονται με πιο επιθετικούς υποτύπους όπως TNBC ή HER2-θετικοί (Poggio et al., 2020). Μια μεγάλη μελέτη των Margioula-Siarkou et al. (2023), η οποία περιλάμβανε 2810 ασθενείς κάτω των 40 ετών υπέδειξε ότι ο πιο κοινός υποτύπος του PABC ήταν ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού (TNBC) σε ποσοστό 35,9%. Στην ίδια μελέτη, οι ασθενείς με PABC είχαν σημαντικά χαμηλότερη έκφραση υποδοχέα οιστρογόνου (ER) και υποδοχέα προγεστερόνης (PR) (ER-θετικό 50,0%, PR-θετικό 45,0%) και υψηλότερη υπερέκφραση HER2 (38,5%) από τις γυναίκες με καρκίνο του μαστού που διαγνώστηκε εκτός εγκυμοσύνης. Όλα αυτά συμβάλλουν στην κακή πρόγνωση που χαρακτηρίζει τον καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, σε μια μελέτη των Liao et al. (2022), ενώ οι ασθενείς με PABC παρουσίασαν πιο επιθετικά χαρακτηριστικά όγκου σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς PABC, η εγκυμοσύνη κατά τη διάγνωση ή εντός 1 έτους μετά τον

¹ Το DFS υπολογίζεται ως το διάστημα από την αρχική διάγνωση του καρκίνου του μαστού έως την υποτροπή της νόσου ή μέχρι το χρόνο θανάτου ή μέχρι την ημερομηνία της τελευταίας παρακολούθησης εάν ο ασθενής ήταν ελεύθερος νόσου (Zhang et al., 2021).

² Η συνολική επιβίωση (OS) ορίζεται ως το διάστημα μεταξύ της αρχικής διάγνωσης και του χρόνου θανάτου ή της ημερομηνίας της τελευταίας παρακολούθησης (Zhang et al., 2021).

τοκετό δεν αποτέλεσε παράγοντα κινδύνου για χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με PABC.

Η καθυστερημένη διάγνωση είναι ακόμη ένας από τους αρνητικούς παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση για τις ασθενείς με PABC. Διάφοροι λόγοι, ως συνέπειες της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, μπορεί να σχετίζονται με την καθυστερημένη διάγνωση PABC, όπως ασθενείς ή γιατροί που παραβλέπουν τα κλινικά συμπτώματα PABC και η δυσκολία στην ακτινολογική αξιολόγηση ως αποτέλεσμα αλλαγών στην πυκνότητα του μαστού (Wang et al., 2019). Η καθυστερημένη διάγνωση επιτρέπει περισσότερο χρόνο για την ανάπτυξη του όγκου, αυξάνοντας το μεταστατικό δυναμικό της νόσου (Shao et al., 2020).

2.5 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Το μεγαλύτερο μέρος της υπάρχουσας βιβλιογραφίας υποστηρίζει ότι ο καρκίνος του μαστού στην εγκυμοσύνη εμφανίζεται κυρίως με τη μορφή μιας επιμονής ψηλαφητής μάζας στον μαστό (Galati et al., 2023, Boere et al., 2022, Durrani et al., 2018). Αυτό επιβεβαιώνεται με διάφορες μελέτες όπως αυτή του Al-Amri (2015) όπου από τις 20 ασθενείς με καρκίνο του μαστού που διαγνώστηκε κατά την κύηση, οι 18 (ποσοστό 90%) παρουσίασαν κυρίως μια μάζα. Σε μια μεγαλύτερη μελέτη των Wang et al. (2019) με 142 συμμετέχοντες ασθενείς, όλοι (ποσοστό 100%) εμφάνισαν ως πρώτο σύμπτωμα μια ψηλαφητή μάζα μαστού την οποία ανακάλυψαν οι ίδιοι. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν πάχυνση του δέρματος και εκκρίσεις της θηλής, είτε αιματηρές είτε πυώδεις (Galati et al., 2023), πόνο, ερυθρότητα του δέρματος, έλκος, αναστροφή της θηλής (Al-Amri, 2015).

Ωστόσο, συχνά υπάρχει καθυστέρηση στη διάγνωση, λόγω των φυσιολογικών αλλοιώσεων του μαστού κατά τη διάρκεια της κύησης (Boere et al., 2022), οι οποίες μπορούν να συγκαλύψουν τα συμπτώματα (Durrani et al., 2018). Επιπλέον, η φυσική εξέταση, είτε αυτοεξέταση είτε ιατρική εξέταση, είναι ιδιαίτερα δύσκολη (Galati et al., 2023). Ως εκ τούτου, οι γυναίκες μπορεί να παρουσιάσουν πιο προχωρημένα στάδια της νόσου κατά τη διάγνωση.

2.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η περαιτέρω διερεύνηση μιας ψηλαφητής μάζας στην εγκυμοσύνη περιλαμβάνει κλινική εξέταση, απεικόνιση και βιοψία. Φυσιολογικά, το μέσο βάρος του μαστού διπλασιάζεται στην εγκυμοσύνη από 200 g σε 400 g, με αποτέλεσμα την αύξηση της σφριγηλότητας και της πυκνότητας του μαστού, γεγονός που δυσχεραίνει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της κλινικής εξέτασης και της μαστογραφίας (Durrani et al., 2018). Η υπερτροφία και η διόγκωση των μαστών μπορεί να καταστήσει τόσο τη φυσική εξέταση όσο και τη μαστογραφία πιο δύσκολες σε έγκυες από ό,τι σε μη έγκυες ασθενείς. Η προκαταρκτική έρευνα μπορεί να γίνει σε μη έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, για τις έγκυες γυναίκες, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στους κινδύνους της έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία για το έμβρυο (Durrani et al., 2018).

2.6.1 Κλινική/Σωματική εξέταση

Η κλινική αξιολόγηση του μαστού είναι απαραίτητη από την πρώτη φυσική εξέταση των εγκύων γυναικών (Durrani et al., 2018), ώστε να μπορούν να εντοπιστούν τυχόν αλλοιώσεις στο μαστό καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης. Εάν μια γυναίκα εμφανίσει ένα εξόγκωμα στο στήθος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θα πρέπει να παραπεμφθεί σε ομάδα ειδικών με εξειδίκευση στον μαστό. Εδώ, αξίζει να αναφερθεί ότι πάνω από το 80% των μαζών του μαστού που εντοπίζονται στην εγκυμοσύνη αντιπροσωπεύουν καλοήθεις παθολογίες (Untanas et al., 2019). Οι αιτιολογίες περιλαμβάνουν λοβιακή υπερπλασία, ινοαδένωμα, κυστική νόσο, γαλακτοκήλη, απόστημα και λίπωμα. Ωστόσο, κάθε μάζα πρέπει να αξιολογηθεί διεξοδικά.

2.6.2 Υπερηχογράφημα

Το υπερηχογράφημα μαστού, συμπεριλαμβανομένης της μασχαλιαίας περιοχής, είναι η πρώτη απεικονιστική μέθοδος επιλογής, καθώς δεν περιλαμβάνει ιονίζουσα ακτινοβολία και επιτρέπει την άμεση αναγνώριση προφανών καλοήθων βλαβών όπως κύστες και γαλακτοκήλες που δεν χρειάζονται περαιτέρω αξιολόγηση (Boere et al., 2022). Το πιο κοινό υπερηχογραφικό εύρημα είναι μια ακανόνιστη μαζική βλάβη με οπίσθια ακουστική ενίσχυση και περιστασιακά παρατηρείται ένα έντονο κυστικό συστατικό (Durrani et al., 2018). Επιπλέον, το υπερηχογράφημα είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη συστηματική θεραπεία σε έγκυες γυναίκες με καρκίνο του μαστού (Boere et al., 2022). Τυχόν ηπατικές μεταστάσεις μπορούν να αξιολογηθούν επίσης με υπερηχογράφημα (Untanas et al., 2019). Η συνδυασμένη ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση κακοήθειας στην εγκυμοσύνη είναι 80,1% και 88,4%, αντίστοιχα (Boere et al., 2022). Ως εκ τούτου, πρόκειται για μια απλή και ευαίσθητη μέθοδο για την αρχική αξιολόγηση του καρκίνου του μαστού σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες. Επομένως, το υπερηχογράφημα θεωρείται πως είναι η προτιμώμενη μέθοδος απεικόνισης.

2.6.3 Μαστογραφία

Σε ορισμένες περιπτώσεις οι απεικονιστικές βλάβες με υπερηχογράφημα είναι δυσδιάκριτες, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στη χρήση μαστογραφίας. Η μαστογραφία μπορεί να γίνει μόνο με κατάλληλη θωράκιση της κοιλιάς, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος της ιονίζουσας ακτινοβολίας για το έμβρυο (Untanas et al., 2019, Durrani et al., 2018). Μια μαστογραφία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να αποκαλύψει ασβεστοποίηση, ασύμμετρη πυκνότητα, μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια και πάχυνση του δέρματος, τα οποία είναι χρήσιμα στη διάγνωση του καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη (Durrani et al., 2018). Ωστόσο, οι μαστογραφίες είναι δύσκολο να ερμηνευθούν καθώς η αυξημένη πυκνότητα του μαστού, η αυξημένη περιεκτικότητα σε νερό και η απώλεια λίπους μπορεί να μειώσουν την ευαισθησία των απεικονιστικών μεθόδων γενικά και ιδιαίτερα της μαστογραφίας (Margioulas-Siarkou et al., 2023, Sekhon et al., 2018). Η

μαστογραφία συνιστάται για την απόρριψη ή την έγκριση κακοήθειας μιας μάζας σε μαστό εάν η υπερηχογραφική εξέταση δείξει μια εξαιρετικά ύποπτη μάζα, ψηλαφητή κατά την εξέταση (Untanas et al., 2019). Ως εκ τούτου, δεν ενδείκνυνται για τη διερεύνηση του καρκίνου του μαστού σε έγκυες γυναίκες (Durrani et al., 2018) και θα πρέπει να γίνεται μόνο για την ανίχνευση PABC όταν είναι πραγματικά απαραίτητο ή όταν τα αποτελέσματα του υπερήχου είναι αμφίβολα (Untanas et al., 2019).

2.6.4 Ακτινογραφία θώρακος

Ο καρκίνος του μαστού δίνει συχνότερα μεταστάσεις στους πνεύμονες, το συκώτι και τα οστά (Untanas et al., 2019). Με επαρκή θωράκιση, η ακτινογραφία θώρακος θεωρείται ασφαλής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς η δόση που λαμβάνει είναι μικρότερη από το επιβλαβές όριο (Durrani et al., 2018) και είναι ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για την αξιολόγηση τυχόν μετάστασης στους πνεύμονες (Untanas et al., 2019). Με την κατάλληλη θωράκιση της κοιλιάς, οι ακτινογραφίες θώρακα θεωρούνται ασφαλείς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, για την αξιολόγηση τυχόν μετάστασης στους πνεύμονες. Ωστόσο, η χρήση του υπερηχογραφήματος συνιστάται μόνο όταν ενδείκνυται αποκλειστικά.

2.6.5 Μαγνητική τομογραφία

Η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται κυρίως για την ανίχνευση κακοήθειας του μαστού σε μη έγκυες γυναίκες (Untanas et al., 2019). Ωστόσο, η μαγνητική τομογραφία σχετίζεται με κινδύνους για το έμβρυο λόγω θέρμανσης και σπηλαιώσης (Durrani et al., 2018). Η μαγνητική τομογραφία ενισχυμένη με γαδολίνιο αντενδείκνυται για έγκυες γυναίκες, επειδή το γαδολίνιο μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και οι επιπτώσεις του στο αναπτυσσόμενο έμβρυο είναι άγνωστες (Boere et al., 2022, Untanas et al., 2019, Durrani et al., 2018). Αναφέρεται, επίσης, ότι μετά την απέκκριση μέσω των ούρων, μικρές ποσότητες γαδολινίου που παραμένουν στο αμνιακό υγρό μπορεί να διασπαστούν σε δυνητικά τοξικά ελεύθερα ιόντα γαδολινίου με ασαφείς μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στο έμβρυο (Boere et al., 2022). Κατά συνέπεια, η μαγνητική τομογραφία ως διαγνωστική μέθοδος δεν συνιστάται για την αξιολόγηση του PABC κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μπορεί να πραγματοποιηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις όπου τα οφέλη αυτής της μεθόδου είναι μεγαλύτερα από τον κίνδυνο για το έμβρυο. Μια τέτοια περίπτωση μπορεί να είναι η αξιολόγηση για οστική μετάσταση, η οποία εκτός εγκυμοσύνης αξιολογείται με την πραγματοποίηση μιας σάρωσης οστών. Ωστόσο, στην εγκυμοσύνη το ραδιενεργό τεχνητό μπορεί να είναι επιβλαβές για τον ταχέως αναπτυσσόμενο εμβρυϊκό σκελετό. Επομένως, η αξιολόγηση για οστική μετάσταση στην εγκυμοσύνη μπορεί να γίνει με μαγνητική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό (Untanas et al., 2019). Μια μαγνητική τομογραφία μαστού με σκιαγραφικό γαδολινίου μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια όταν ο ασθενής με PABC βρίσκεται σε γαλουχία, αλλά αντενδείκνυται ο θηλασμός ενός μωρού για 24 ώρες μετά τη μαγνητική τομογραφία μαστού (Untanas et al., 2019).

2.6.6 Βιοψία

Η ιστοπαθολογική διάγνωση που βασίζεται στη βιοψία πυρήνα μιας ύποπτης μάζας έχει γίνει αποδεκτή ως το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού και θα πρέπει να ακολουθεί τυπικές διαδικασίες όπως σε μη έγκυες ασθενείς, αλλά ο παθολόγος πρέπει να ενημερωθεί για την κατάσταση εγκυμοσύνης για να εξετάσει σωστά τις αλλαγές που μπορεί να προκληθούν από τις φυσιολογικές τροποποιήσεις του ιστού του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Peccatori et al., 2018).

Επειδή ο φυσιολογικός ιστός του μαστού εμφανίζει άτυπα κυτταρομορφολογικά χαρακτηριστικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, η αξιολόγηση των δειγμάτων αναρρόφησης είναι δύσκολη. Η βιοψία με βελόνα πυρήνα μπορεί να είναι μια κατάλληλη αρχική διαδικασία με ευαισθησία 90%. Ωστόσο, αυξάνει τον κίνδυνο σχηματισμού συριγγίου γάλακτος, μόλυνσης και αιμορραγίας (Boere et al., 2022). Οι κατάλληλες στρατηγικές μείωσης του κινδύνου περιλαμβάνουν τη χρήση προφυλακτικών αντιβιοτικών και τη σχολαστική προσοχή στην αιμόσταση (Durrani et al., 2018).

2.7 ΘΕΡΑΠΕΙΑ/ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Ο καρκίνος του μαστού κατά τη διάρκεια της κύησης είναι μια πολύπλοκη ασθένεια που επηρεάζει τόσο τους ασθενείς και τις οικογένειές τους, όσο και τους κλινικούς γιατρούς. Η θεραπεία αποτελεί πρόκληση για τους γιατρούς, επειδή ο στόχος είναι να διασφαλιστεί η ασφάλεια τόσο της μητέρας όσο και του μωρού. Η βέλτιστη διαχείριση και θεραπεία των εγκύων πολλές φορές παρεμποδίζεται από τις ανησυχίες για την ευημερία του εμβρύου. Η επίδραση των φαρμάκων στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και οι μακροχρόνιες επιπλοκές μετά από ενδομήτρια έκθεση σε αντικαρκινικά φάρμακα αποτελούν μεγάλα ζητήματα όσον αφορά την ασφάλεια του μωρού (Zagouri et al., 2013).

Η θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης απαιτεί συζήτηση μεταξύ της εγκύου με καρκίνο του μαστού, του ογκολόγου και του μαιευτήρα, σχετικά με τα σχετικά οφέλη του πρόωρου τοκετού που ακολουθείται από θεραπεία έναντι έναρξης θεραπειάς ενώ η εγκυμοσύνη συνεχίζεται κανονικά. Κατά την επιλογή της θεραπείας, οι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη κατά τη στιγμή της διάγνωσης είναι το τρέχον στάδιο της νόσου, η κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων και το τρίμηνο της εγκυμοσύνης (Durrani et al., 2018).

2.7.1 Χειρουργική επέμβαση

Στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης συνιστάται χειρουργική επέμβαση με μαστεκτομή και μασχालαία σταδιοποίηση (Durrani et al., 2018, Zagouri et al., 2013). Η χειρουργική εκτομή είναι η κύρια θεραπεία για τον πρώιμο καρκίνο του μαστού που διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού (ογκεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό) δεν προτιμάται στο πρώτο τρίμηνο, επειδή αυτή η τεχνική απαιτεί ακτινοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία

πρέπει να καθυστερήσει κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου (Durrani et al., 2018, Zagouri et al., 2013). Η αναδόμηση του μαστού επίσης δεν είναι επιλογή στο πρώτο τρίμηνο. Θα πρέπει να καθυστερήσει για να περιοριστεί όσο το δυνατόν περισσότερο η έκθεση του ασθενούς και του εμβρύου στο αναισθητικό, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται γενική αναισθησία. Έχει αναφερθεί ότι οι έγκυες γυναίκες που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία είναι πιο πιθανό να γεννήσουν βρέφη χαμηλού βάρους λόγω της προωρότητας και της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης (Shachar et al., 2017). Η χειρουργική επέμβαση καθυστερεί μέχρι τη 12^η εβδομάδα κύησης για να αποφευχθεί ο υψηλός κίνδυνος αυτόματης αποβολής, και το έμβρυο παρακολουθείται ανάλογα με την ηλικία κύησης (Zagouri et al., 2013). Τα αναισθητικά φάρμακα δεν σχετίζονται με την εμβρυϊκή νευροτοξικότητα, ειδικά εάν η έκθεση είναι περιορισμένη (<3 ώρες) (Liberale et al., 2019). Έτσι, η χειρουργική επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη χωρίς απροσδόκητες επιπλοκές (Durrani et al., 2018).

Κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης, οι ασθενείς μπορούν να υποβληθούν σε μαστεκτομή με μασχαλιαία κάθαρση – ειδικά αυτές οι οποίες έχουν διαγνωστεί πιο αργά με καρκίνο του μαστού στην κύηση. Ωστόσο, σε γυναίκες με προχωρημένη νόσο κατά την εμφάνιση, η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να γίνονται αργότερα κατά την εγκυμοσύνη ή μετά τον τοκετό (Durrani et al., 2018, Zagouri et al., 2013). Για ασθενείς στους οποίους διαγνώστηκε καρκίνος στο τέλος του δεύτερου και τρίτου τριμήνου, η ογκεκτομή και η μασχαλιαία ανατομή που ακολουθούνται από ακτινοβολία μετά τον τοκετό προτιμώνται έναντι της μασχαλιαίας ανατομής (Durrani et al., 2018, Zagouri et al., 2013). Εάν η γυναίκα είναι μακριά από τον τερματισμό, την ογκεκτομή μπορεί να ακολουθήσει χημειοθεραπεία μετά το πρώτο τρίμηνο και μπορεί να προστεθεί ακτινοβολία μετά τον τοκετό (Durrani et al., 2018).

2.7.2 Ακτινοθεραπεία

Καθώς οποιαδήποτε έκθεση σε ακτινοβολία μπορεί να θέσει το έμβρυο σε κίνδυνο, η επικουρική ακτινοθεραπεία συνήθως καθυστερεί μετά τον τοκετό.

2.7.3 Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης αποφεύγεται καθώς υπάρχει σημαντικός κίνδυνος αυτόματης αποβολής και εμβρυϊκών δυσπλασιών (Durrani et al., 2018, Zagouri et al., 2013).

Η χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται ευρέως στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, καθώς η οργανογένεση έχει ολοκληρωθεί σε αυτά τα στάδια. Ωστόσο, όλα τα φάρμακα έχουν τη δυνατότητα να διασχίσουν τον πλακούντα ανάλογα με τις φυσικές και χημικές τους ιδιότητες. Η χημειοθεραπεία μπορεί να έχει πολλά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, όπως δυσλειτουργία των γονάδων, μεταλλαξιογένεση γεννητικών κυττάρων, τερατογένεση στις επόμενες γενιές και εξασθενημένη σωματική και νευρολογική ανάπτυξη (Durrani et al., 2018).

Η τυπική χημειοθεραπεία φροντίδας περιλαμβάνει τυπικά δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη χωρίς σημαντικές ανησυχίες για την ασφάλεια (Tang et al., 2020). Τα σχήματα που βασίζονται σε ανθρακυκλίνες είναι, επίσης, από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού και έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας όταν χορηγούνται κατά τη διάρκεια της (Zagouri et al., 2013). Η χημειοθεραπεία που βασίζεται στην πιραρουβικίνη σε συνδυασμό με την κυκλοφωσφαμίδη δεν έχει κανένα κίνδυνο για το έμβρυο (Tang et al., 2020). Ωστόσο, η χρήση χημειοθεραπείας κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο αριθμό μαιευτικών και εμβρυϊκών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένου του περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης, των υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης και του πρώιμου τοκετού (Durrani et al., 2018). Αυτός ο σχετικά υψηλός κίνδυνος επιπλοκών της εγκυμοσύνης απαιτεί διεπιστημονική αξιολόγηση των ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της προσεκτικής παρακολούθησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης και της αρτηριακής πίεσης της μητέρας (Durrani et al., 2018). Τα εβδομαδιαία σχήματα χημειοθεραπείας έχουν μικρότερο κίνδυνο αιματολογικής τοξικότητας και μικρότερες περιόδους ναδίρ. Ως εκ τούτου, μπορεί να θεωρηθούν ως έγκυρη θεραπευτική επιλογή σε εγκύους ασθενείς, ιδιαίτερα ως θεραπεία με ένα μόνο φάρμακο σε μεταστατικό περιβάλλον (Peccatori et al., 2018). Λόγω της πιθανής εμφάνισης αυτόματου τοκετού μετά την 34^η εβδομάδα κύησης, η χημειοθεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται την εβδομάδα 34 της κύησης (Peccatori et al., 2018). Ο θηλασμός γενικά δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας επειδή τα φάρμακα απεκκρίνονται στο γάλα του ασθενούς.

2.7.4 Αντι-HER2 παράγοντες

Η νεοεπικουρική θεραπεία με βάση το anti-HER2 έχει γίνει η τυπική θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού θετικού HER2. Ορισμένα φάρμακα κατά του HER2, όπως η τραστοζουμάμπη, σχετίζονται με ολιγοϋδράμνιο όταν χορηγούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Tang et al., 2020, Zagouri et al., 2013).

2.7.5 Διακοπή εγκυμοσύνης

Η εξέταση της διακοπής της εγκυμοσύνης εξαρτάται από την πρόγνωση του καρκίνου και τις θεραπευτικές επιλογές. Ο τερματισμός της εγκυμοσύνης μπορεί να επιτρέψει την πρώιμη επικουρική ακτινοθεραπεία, αλλά δεν φαίνεται να βελτιώνει την πρόγνωση ή την επιβίωση (Durrani et al., 2018). Ακόμη και στα προχωρημένα στάδια, η εκλεκτική άμβλωση σε συνδυασμό με την αμφίπλευρη ωθηκεκτομή για τη μείωση της πιθανής ορμονικής διέγερσης των καρκίνων του μαστού δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση (Durrani et al., 2018).

2.8 ΜΑΙΕΥΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια έχουν παρατηρηθεί περισσότεροι ζωντανοί τοκετοί και λιγότεροι ιατρογενείς πρόωφοι τοκετοί. Σε μια μεγάλη περιγραφική μελέτη κούρτης

των De Haan et al. (2018) όπου συμπεριλήφθηκαν 1170 ασθενείς στην ανάλυση, το 88% των μονήρων κυήσεων (955 από τις 1089) κατέληξαν σε ζωντανό τοκετό και κάθε 5 χρόνια οι ζωντανοί τοκετοί αυξάνονταν. Επιπλέον, έχει αποδειχτεί ότι η ιατρογενής προωρότητα σχετίζεται με εξασθενημένη γνωστική ανάπτυξη και θα πρέπει να αποφεύγεται όποτε είναι δυνατόν (Peccatori et al., 2018).

Επίσης, η διακοπή της κύησης δεν είναι συχνό φαινόμενο πάρα μόνο εάν υπάρχει σοβαρός λόγος. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη των Suelmann et al. (2022) όπου ταυτοποιήθηκαν 744 ασθενείς με PABC, μόνο οι 38 (5,0%) από αυτές διέκοψαν την εγκυμοσύνη τους στο πρώτο ή το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι η λήψη του κατάλληλου σχήματος χημειοθεραπείας στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο δεν επηρέασε τη μητρική έκβαση ή τη νεογνική έκβαση των ασθενών με PABC (Liao et al., 2022).

Μια μεγάλη αναδρομική μελέτη κοόρτης με βάση τον πληθυσμό συνέκρινε τα αποτελέσματα εγκυμοσύνης μεταξύ εγκύων γυναικών με και χωρίς νεοπλάσματα (Lu et al., 2017). Ο καρκίνος που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη είχε υψηλότερο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, μικρό για την ηλικία κύησης, θνησιγένεια και νεογνική θνησιμότητα. Μια παρόμοια μελέτη βρήκε αυξημένο κίνδυνο αναιμίας σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη, ολιγοϋδραμνίων, καισαρικής τομής, πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους γέννησης, βρεφικού ίκτερου, χαμηλής βαθμολογίας Apgar και μεγαλύτερης διάρκειας νοσηλείας νεογνών σε γυναίκες με καλοήγη ή κακοήγη νεόπλασμα (Niu et al., 2019). Ωστόσο, μια μελέτη που περιλάμβανε περισσότερες από 11 εκατομμύρια γεννήσεις, μεταξύ των οποίων 772 ασθενών με PABC, βρήκε μεγαλύτερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και πρόωρης ρήξης των μεμβρανών, αν και δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ PABC και περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR), συγγενών δυσπλασιών ή εμβρυϊκού θανάτου (Shechter et al., 2019).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: Ο ΜΑΙΕΥΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ

Ο μαιευτικός ρόλος στον καρκίνο του μαστού στην εγκυμοσύνη είναι πολύ σημαντικός. Από την πρόληψη και την ενημέρωση μέχρι τη θεραπεία, τον τοκετό και τη μεταγεννητική περίοδο, το μαιευτικό προσωπικό διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Σε πολλές χώρες, οι μαίες είναι συχνά το πρωταρχικό σημείο επαφής στην περιγεννητική περίοδο και, επομένως, βρίσκονται σε ιδανική θέση για τον εντοπισμό, την ερμηνεία και τη διαχείριση περίπλοκων καταστάσεων, όπως είναι ο καρκίνος του μαστού στην εγκυμοσύνη.

Γενικά, οι γυναίκες με καρκίνο που διαγιγνώσκονται στην εγκυμοσύνη απαιτούν πολύπλοκη, συντονισμένη, πολυεπιστημονική φροντίδα. Η παροχή ολοκληρωμένης φροντίδας αποτελεί μια πρόκληση για το ίδιο το ιατρικό και μαιευτικό προσωπικό, καθώς απαιτείται να συσταθεί μια ομάδα ειδικών (μαιευτήρες – γυναικολόγοι, ογκολόγοι, ειδικοί μητρικής-εμβρυϊκής ιατρικής κ.λπ.), οι οποίοι συνεργάζονται κάτω από μερικές φορές δύσκολες, ευαίσθητες στο χρόνο και ταχέως μεταβαλλόμενες συνθήκες. Μπορεί να αντιμετωπίσουν αντικρουόμενες ηθικές υποχρεώσεις και δυσκολίες διασφαλίζοντας την επίτευξη κοινής λήψης αποφάσεων και ενημερωμένης συναίνεσης, καθώς η καλύτερη ογκολογική θεραπεία για τη μητέρα μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη μαιευτική έκβαση ή το έμβρυο και αντίστροφα. Σε μια έρευνα με τη μορφή του ερωτηματολογίου των Stafford et al. (2022), το ιατρικό προσωπικό που διαχειρίζεται ασθενείς με PABC όταν ερωτήθηκαν είπαν ότι αντιλαμβάνονται τις ασθενείς αυτές ως έναν ευάλωτο και πολύπλοκο πληθυσμό και τόνισαν ότι το κυριότερο εμπόδιο στην παροχή ολοκληρωμένης φροντίδας είναι ότι πολλές φορές οι γυναίκες παραπέμπονται σε άλλα νοσοκομεία, δυσκολεύοντας έτσι την απαραίτητη διεπιστημονική επικοινωνία. Απαιτείται, λοιπόν, να δοθεί προτεραιότητα στην ολιστική φροντίδα.

Το μαιευτικό προσωπικό έχει να αντιμετωπίσει την πρόκληση τη διαχείρισης της εγκυμοσύνης, της διατήρησης της ασφάλειας του αγέννητου παιδιού, της παροχής αποτελεσματικής θεραπείας καθώς και της λήψης αποφάσεων που σχετίζονται με τη θεραπεία.

Όσον αφορά την πρόληψη, υπάρχουν πολλές εκστρατείες δημόσιας υγείας που αφορούν την προώθηση ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής με σκοπό τη μείωση του κινδύνου νόσησης από καρκίνο. Η εγκυμοσύνη είναι μια καλή ευκαιρία για το μαιευτικό προσωπικό να επικοινωνήσει τα μηνύματα αυτά και τη σημασία τους για την ανάπτυξη ενός υγιούς μωρού και τη βέλτιστη υγεία της οικογένειας για τα επόμενα χρόνια.

Δεδομένου ότι η διάγνωση του καρκίνου του μαστού σε πρώιμο στάδιο αυξάνει το ποσοστό επιβίωσης και υπάρχει μεγάλη πιθανότητα θεραπείας, η σημασία του μαιευτικού προσωπικού είναι μεγάλη, καθώς έχει τις απαραίτητες γνώσεις και εκπαίδευση να εξηγήσει τη σημασία του καρκίνου του μαστού, των συμπτωμάτων και των μεθόδων προσυμπτωματικού ελέγχου στις γυναίκες. Επιπλέον, μπορούν να τους παρακινήσουν τις γυναίκες ενθαρρύνοντας την αυτοεξέταση του μαστού (και εκπαιδεύοντάς τις), τις κλινικές εξετάσεις μαστού και τη μαστογραφία (εκτός

εγκυμοσύνης), ώστε τελικά να μετατρέψουν αυτούς τους ελέγχους σε συμπεριφορά ρουτίνας.

Μπορεί να υπάρχουν ορισμένα πιθανά σημεία και συμπτώματα καρκίνου που είναι στην πραγματικότητα κοινά στην εγκυμοσύνη. Ως εκ τούτου, είναι υψίστης σημασίας ακόμη και τα φαινομενικά μικρά σημεία και συμπτώματα που αποκαλύπτονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης να τεκμηριώνονται με σαφήνεια και να παρακολουθούνται και να παροτρύνεται η παραπομπή όπου επιμένει (Boere et al., 2022).

Όταν τελικά διαγνωστεί ο καρκίνος του μαστού σε μια έγκυο ασθενή, ο ρόλος του μαιευτικού προσωπικού είναι και πάλι πολύ σημαντικός τόσο όσον αφορά την ενημέρωση σχετικά με τις υπάρχουσες θεραπείες όσο και για τη διαχείριση της ψυχολογικής κατάστασης της ασθενούς. Για τη βέλτιστη διαχείριση των εγκύων είναι σημαντικό οι μαιές/μαιευτήρες να είναι ενημερωμένοι σχετικά με τις τελευταίες εξελίξεις στην θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του μαστού και να παρέχουν ολοκληρωμένη ενημέρωση σχετικά με τα αποτελέσματα κατά περίπτωση. Για να μεγιστοποιηθεί το όφελος και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος για τη μητέρα και το έμβryo, μια ενημερωμένη συζήτηση με την ασθενή και την ιατρική της ομάδα θα πρέπει να οδηγήσει σε ένα εξατομικευμένο σχέδιο θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο της εγκυμοσύνης και το στάδιο και τον υποτύπο του καρκίνου του μαστού (Baston et al., 2019, Durrani et al., 2018)) Η τελική απόφαση θα πρέπει να είναι πάντα της ασθενούς και τόσο αυτή όσο και η οικογένειά της θα χρειαστούν ευαίσθητη φροντίδα με ενσυναίσθηση τόσο κατά τη διαδικασία λήψης αποφάσεων όσο και στη συνέχεια. Τα ψυχοκοινωνικά ζητήματα θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν δυσφορία, άγχος, κατάθλιψη, κακή ψυχική υγεία, ποιότητα ζωής, προσκόλληση, σχέσεις με σύντροφο/βρέφος/άλλα παιδιά και κοινωνική υποστήριξη/δίκτυα στις γυναίκες ή/και στους συντρόφους τους (Baston et al., 2019).

Δεδομένου ότι υπάρχουν σωματικές παρενέργειες της θεραπείας, όπως η ναυτία και ο έμετος, οι γυναίκες θα πρέπει να ενθαρρύνονται να αποδέχονται όλες τις προσφορές βοήθειας που θα της επιτρέψουν να επικεντρωθεί στο αναπτυσσόμενο μωρό της ή σε άλλα παιδιά. Ωστόσο, είναι επίσης ζωτικής σημασίας οι γυναίκες να έχουν κάποιον στον οποίο μπορούν να εμπιστευτούν τις ελπίδες και τους φόβους τους. Και εδώ οι μαιές/μαιευτήρες μπορούν να κατευθύνουν την ασθενή να αναζητήσει βοήθεια και ψυχολογική υποστήριξη σε τοπικά κέντρα υγείας ή σε οργανισμούς που δίνουν αυτή τη δυνατότητα ή σε κάποια μαιά με εξειδίκευση στην προγεννητική ψυχολογία.

Γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και που θέλουν περισσότερα παιδιά στο μέλλον μπορεί να επιθυμούν να εξετάσουν τις επιλογές σε σχέση με τη διατήρηση της γονιμότητας. Θα πρέπει να γίνει συζήτηση για την εγκυμοσύνη και τη μελλοντική γονιμότητα και η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται ότι η θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού μπορεί να συμβάλει ή να προκαλέσει υπογονιμότητα (Durrani et al., 2018). Η κρυοσυντήρηση εμβρύων και ωαρίων είναι και οι δύο τυπικές διαδικασίες γονιμότητας στα περισσότερα προηγμένα κέντρα παγκοσμίως, αν και η χρήση τους είναι περιορισμένη στις αναπτυσσόμενες χώρες. Άλλες διαθέσιμες επιλογές είναι το πάγωμα ωθηκικού ιστού και η καταστολή

των ωοθηκών (Baston et al., 2019). Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπείες γονιμότητας, δεν υπάρχει καμία εγγύηση ότι τέτοιες διαδικασίες θα οδηγήσουν σε μελλοντική εγκυμοσύνη και οι επιλογές ποικίλλουν ανάλογα με τις τοπικές διαθέσιμες υπηρεσίες.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να διερευνηθεί η θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθείται όταν μια γυναίκα διαγιγνώσκεται με καρκίνο του μαστού κατά την κύηση και εάν είναι ασφαλής για τη μητέρα και το βρέφος. Θα επιχειρηθεί επιπλέον να εντοπιστούν τα αποτελέσματα στα βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για PABC. Τέλος, δεδομένου ότι η διάγνωση του PABC συχνά συνδέεται με νεαρότερες ηλικίες, θα μελετηθούν οι τρόποι με τους οποίους μπορούν οι νεαρές γυναίκες με καρκίνο του μαστού να διατηρήσουν την γονιμότητά τους.

Έτσι, τα ερευνητικά ερωτήματα που προκύπτουν είναι τα εξής:

1^ο Ερευνητικό ερώτημα: Ποια είναι η θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθείται στον PABC και κατά πόσο είναι ασφαλής;

2^ο Ερευνητικό ερώτημα: Ποια είναι τα αποτελέσματα στα βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για PABC;

3^ο Ερευνητικό ερώτημα: Ποιοι οι τρόποι διατήρησης της γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες με καρκίνο του μαστού (με ή χωρίς PABC);

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η οποία βασίστηκε στο Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta – Analyses (PRISMA) (Page et al., 2021), το οποίο απεικονίζει και συνοψίζει οπτικά τη διαδικασία διαλογής των μελετών.

Η αναζήτηση των επιλέξιμων μελετών πραγματοποιήθηκε στο PubMed και περιορίστηκε στην Αγγλική γλώσσα και σε κλινικές δοκιμές. Δεν τέθηκαν χρονικοί περιορισμοί.

Για το 1^ο ερευνητικό ερώτημα τα φίλτρα αναζήτησης περιλάμβαναν τους όρους «pregnancy associated breast cancer» AND «treatment». Για το 2^ο ερευνητικό ερώτημα τα φίλτρα αναζήτησης ήταν «treatment of breast cancer in pregnancy» AND «infant outcomes». Όσον αφορά το 3^ο ερευνητικό ερώτημα, τα φίλτρα αναζήτησης που εφαρμόστηκαν ήταν «pregnancy associated breast cancer» AND «fertility preservation» και «fertility preservation in premenopausal women with breast cancer».

Για τη συστηματική ανασκόπηση τέθηκαν κριτήρια αποκλεισμού σχετικά με το σκοπό της μελέτης και τα αποτελέσματα, τα οποία έπρεπε να δίνουν απάντηση στα ερευνητικά ερωτήματα. Επιπλέον, για το 1^ο και 2^ο ερευνητικό ερώτημα το δείγμα του πληθυσμού θα έπρεπε να περιλαμβάνει γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης ή μετά

τον τοκετό και για το 3^ο ερευνητικό ερώτημα το δείγμα του πληθυσμού έπρεπε να μην έχει μπει στην εμμηνόπαυση.

Για την αναζήτηση πραγματοποιήθηκε πρώτα έλεγχος των μελετών σε επίπεδο τίτλου, περίληψης και λέξεων – κλειδιών και στη συνέχεια, οι μελέτες που προέκυψαν μελετήθηκαν σε επίπεδο πλήρους άρθρου με σκοπό να διαπιστωθεί εάν συνάδουν με τα προκαθορισμένα κριτήρια επιλογής.

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες οι οποίες δεν πληρούσαν τα κριτήρια που τέθηκαν παραπάνω.

Από τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εντοπίστηκαν 67 μελέτες. Αφού αποκλείστηκαν οι διπλότυπες (8 σε αριθμό) στη συνέχεια μελετήθηκαν σε επίπεδο τίτλου, λέξεων – κλειδιών και περίληψης όπου οι 45 αποκλείστηκαν καθώς δεν ήταν σχετικές με το ερευνητικό ερώτημα και 1 αποκλείστηκε καθώς δεν υπήρχε η δυνατότητα ανοιχτής πρόσβασης. Στη συνέχεια, οι 13 εναπομείνουσες μελέτες μελετήθηκαν σε επίπεδο πλήρους κειμένου και αποκλείστηκαν οι 3 καθώς δεν υπήρχε η δυνατότητα πλήρους ανάγνωσης.

Παρακάτω παρουσιάζεται το αναλυτικό διάγραμμα ροής (1) σύμφωνα με το PRISMA και ο πίνακας όπου συνοψίζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

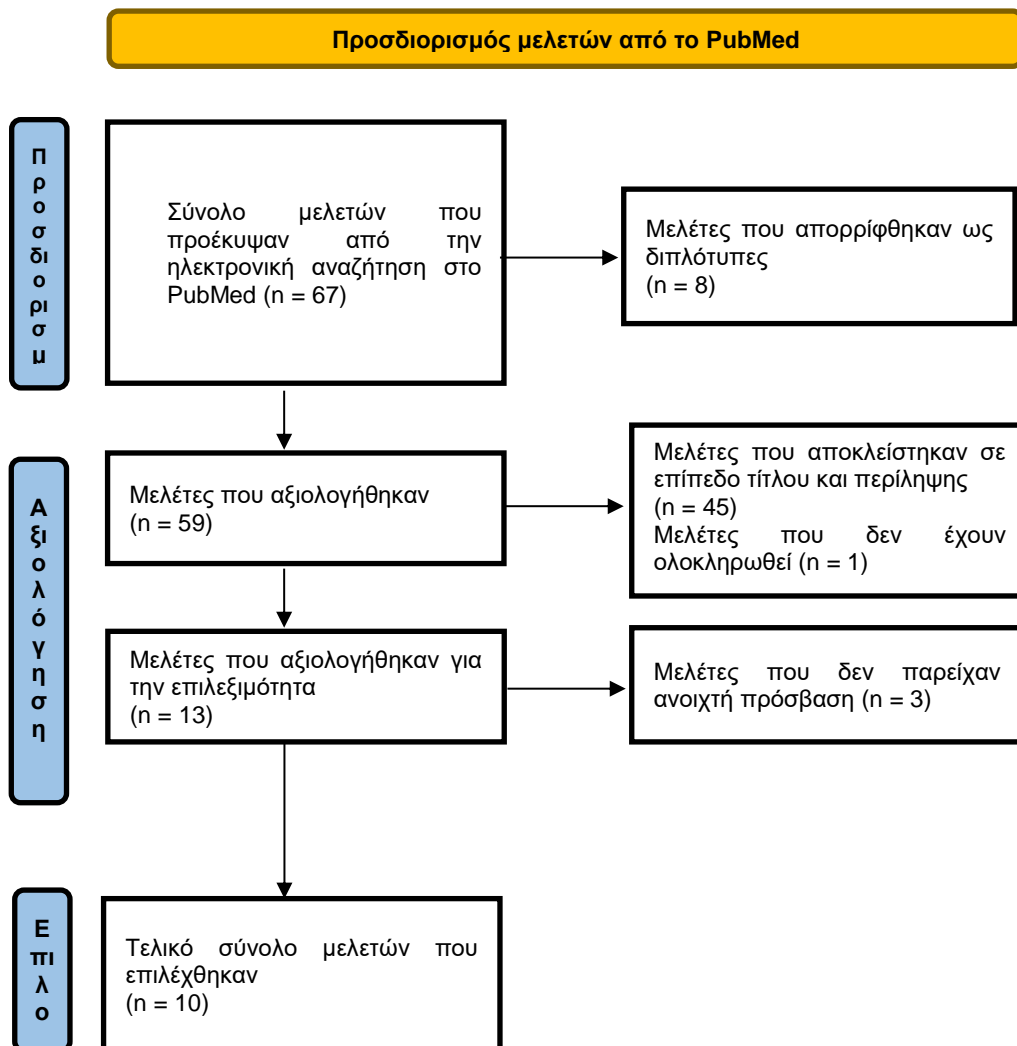
2.1 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ PRISMA

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση επιχειρήθηκε να διερευνηθεί η θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθείται όταν μια γυναίκα διαγιγνώσκεται με καρκίνο του μαστού κατά την κύηση, κατά πόσο είναι ασφαλής για τη μητέρα και το βρέφος και οι τρόποι με τους οποίους μπορούν οι νεαρές γυναίκες με καρκίνο του μαστού να διατηρήσουν την γονιμότητά τους – με ή χωρίς PABC.

Για την αναζήτηση των αποτελεσμάτων επιλέχθηκε το PubMed και τα κριτήρια αποκλεισμού που ετέθησαν αφορούσαν τον σχεδιασμό των ερευνών, οι οποίες έπρεπε να είναι κλινικές δοκιμές, και να είναι στην Αγγλική γλώσσα. Δεν τέθηκαν χρονικοί περιορισμοί.

Κατά την αναζήτηση στο Pubmed εντοπίστηκαν 67 αποτελέσματα και στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 10 μελέτες των οποίων τα αποτελέσματα συζητώνται παρακάτω.

Διάγραμμα 1: Διάγραμμα ροής



3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συγγραφείς – Έτος	Τίτλος μελέτης	Χώρα	Είδος μελέτης	Χρονική Περίοδος	Μέγεθος πληθυσμού	Θεραπεία
Lambertini et al., 2022	Long-Term Outcomes With Pharmacological Ovarian Suppression During Chemotherapy in Premenopausal Early Breast Cancer Patients	Ιταλία	Πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, ανοιχτή δοκιμή	Οκτώβριος 2003 – Ιανουάριος 2008	281, εκ των οποίων οι 125 ολοκλήρωσαν τη μελέτη.	Νεοεπικουρική μόνη ή σε συνδυασμό με τριπτορελίνη GnRH
Urruticoechea et al., 2008	Ovarian protection with goserelin during adjuvant chemotherapy for premenopausal women with early breast cancer	Ηνωμένο Βασίλειο	Κλινική δοκιμή	Ιούνιος 2001 – Νοέμβριος 2004	60, εκ των οποίων 50 ολοκλήρωσαν την έρευνα	47 Επικουρική 13 Νεοεπικουρική
Munster et al., 2012	Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adju	Φλόριντα, ΗΠΑ	Προοπτική τυχαίοποιημένη δοκιμή	Ιούλιος 2003 – Ιανουάριος 2007	124, εκ των οποίων 49 ολοκλήρωσαν την δοκιμή.	Νεοεπικουρική μόνη ή σε συνδυασμό με τριπτορελίνη GnRH

	vant chemoth erapy for breast cancer					
Labrosse et al., 2021	Time to Pregnancy, Obstetrical and Neonatal Outcomes after Breast Cancer: A Study from the Maternity Network for Young Breast Cancer Patients	Γαλλία	Αναδρομική μελέτη	2005 – 2017	133 ασθενείς, που αντιστοιχούν σε 197 εγκυμοσύνες	Για ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιήθηκε 4 -6 εβδομάδες μετά το τέλος της χημειοθεραπείας. Η τραστοζουμάμπη χρησιμοποιήθηκε σε επικουρικό ή/και νεοενισχυτικό για τον HER2 - θετικό καρκίνο του μαστού. Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν επικουρική ακτινοθεραπεία. Σε ορισμένες περιπτώσεις συνταγογραφήθηκε ενδοκρινική θεραπεία (ταμοξιφαίνη, αναστολέας αρωματάσης και/ή αγωνιστές GnRH)
Jo et al., 2022	Long-Term Breast Cancer Outcomes of Pregnancy-Associated Breast Cancer (PABC)	Κορέα	Μελέτη κοόρτης	Μάϊου 2013 - Νοέμβριος 2020	1492 ασθενείς και συμπεριλήφθηκαν 1364 ασθενείς, εκ των οποίων οι 93 είχαν PABC (6,8%).	Μεθοδολογία: Συλλογή δεδομένων από την κοόρτη YBC

	in a Prospective Cohort					
Saura et al., 2023	Early-Stage Breast Cancer Detection in Breast Milk	Ισπανία	Μελέτη υπόθεσης	Δεν αναφέρεται	31 – 27 ολοκλήρωσαν την μελέτη	Βιοψία μητρικού γάλακτος με απομόνωση ctDNA
Blundo et al., 2021	Early Breast Cancers During Pregnancy Treated With Breast-Conserving Surgery in the First Trimester of Gestation : A Feasibility Study	Μιλάνο, Ιταλία	Μελέτη σκοπιμότητας	2000 - 2020	168 ασθενείς με καρκίνο κατά τη διάρκεια της κύησης, διεγνωσμένο έως 12 ημέρες και 6 εβδ. μετά την 1 ^η μέρα της τελευταίας εμμήνου ρύσεως, 43 συμμετείχαν στην τελική μελέτη	Χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού κατά την κύηση ακολουθούμενη από προγραμματισμένα μηνιαία ακτινοθεραπευτικά σε ολόκληρο τον μαστό μετά τον τοκετό.
Simionescu et al., 2020	Real-World Data Analysis of Pregnancy-Associated Breast Cancer at a Tertiary-Level Hospital in Romania	Ρουμανία	Αναδρομική και προοπτική συλλογή δεδομένων	Ιούνιος 2012 – Ιούνιος 2020	Εντοπίστηκαν 13 περιπτώσεις PABC, εκ των οποίων συμπεριλήφθηκαν οι 12.	
Maxwell et al., 2019	Breast Cancer in Pregnancy: A Retrospective Cohort Study	Ελβετία	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	2004 - 2015	69 γυναίκες με BC. 47 με προηγούμενο ιστορικό 22 κατά τη διάρκεια της κύησης	Χειρουργική επέμβαση ή/και χημειοθεραπεία κατά την κύηση.

Loibl et al., 2012	Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study	7 Ευρωπαϊκές χώρες (Γερμανία, Ολλανδία, Ηνωμένο Βασίλειο, Πολωνία, Ιταλία, Τσεχία, Βέλγιο)	Μελέτη παρατήρησης	01/04/2003 – 31/12/2011	447 γυναίκες, εκ των οποίων οι 413 είχαν πρώιμο καρκίνο του μαστού.	Χειρουργική επέμβαση διατήρησης μαστού ή/και χημειοθεραπεία (ανθρακυκλίνη, ταξάνη, μεθοτρεξάτη, φθοριοουρακίλη, κυκλοφωσφαμίδη) κατά την κύηση.
--------------------	---	--	--------------------	-------------------------	---	---

Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν

Συγγραφείς – Έτος	Σκοπός	Ηλικία	Παρέμβαση/Διάγνωση	Αποτελέσματα	Εγκυμοσύνες
Lambertini et al., 2022	Να διαπιστωθεί εάν η χρήση GnRH για την προστασία της λειτουργίας των ωθηκών σε προεμμηνοπαυσιακούς ασθενείς με καρκίνο του μαστού είναι μακροπρόθεσμα ασφαλής και έχει το ζητούμενο αποτέλεσμα.	18 -45	133 ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία (ομάδα ελέγχου), εκ των οποίων 77 ολοκλήρωσαν τη μελέτη. 148 έλαβαν χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με τριπτορελίνη (ομάδα GnRH), εκ των οποίων 79 ολοκλήρωσαν τη μελέτη.	Σύμφωνα με τους ερευνητές η χρήση GnRH φαίνεται να είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική στρατηγική για τη διατήρηση της λειτουργίας των ωθηκών σε προεμμηνοπαυσιακούς ασθενείς με καρκίνο του μαστού.	GnRH: 9 ασθενείς πέτυχαν εγκυμοσύνη Ομάδα ελέγχου: 4 ασθενείς πέτυχαν εγκυμοσύνη
Urruticoc hea et al., 2008	Να διαπιστωθεί εάν η χορήγηση γοσερελίνης ταυτόχρονα με τη χημειοθεραπεία μπορεί να διατηρήσει τη λειτουργία των ωθηκών.	<34 (M.O. 34)	Χορήγηση 3,6 mg γοσερελίνης (Zotadex) με υποδόρια ένεση κάθε 28 ημέρες	Στο 90% των ασθενών (45) επανήλθε η έμμηνος ρύση εντός 0 – 17 μηνών από τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας (στους 43 μέσα στο πρώτο έτος και σε 2 σε 17 μήνες).	10 προσπάθησαν να μείνουν έγκυες, εκ των οποίων οι 7 τα κατάφεραν (η 1 με δύο διαδοχικές κυήσεις). 6 υγιή μωρά γεννήθηκαν, 1 εκούσια άμβλωση και 1 κύηση κατά την περίοδο συγγραφής των αποτελεσμάτων.
Munster et al., 2012	Να αξιολογηθεί εάν η χρήση τριπτορελίνης για τη διατήρηση της λειτουργίας των ωθηκών σε γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία για καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου.	<45	Ομάδα ελέγχου: 4 κύκλοι χημειοθεραπείας Ομάδα GnRH: 4 κύκλοι χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με τριπτορελίνη.	Ομάδα ελέγχου: στο 90 % (19 από τους 21 ασθενείς) επανήλθε η έμμηνος ρύση σε διάστημα 0 – 28 μήνες (διάμεσος 5 μήνες) Ομάδα τριπτορελίνης: στο 88% (23 από τους 26 ασθενείς) επανήλθε η έμμηνος ρύση σε διάστημα 1 –	2 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (26 και 35 ετών) έμειναν έγκυες και είχαν φυσιολογικούς τοκετούς.

				19 μήνες (διάμεσος 5,8 μήνες). Σύμφωνα με τους ερευνητές, η χρήση GnRH ταυτόχρονα με τη λήψη νεοεπικουρικής θεραπείας δεν προσφέρει όφελος στη διατήρηση της λειτουργίας των ωθηκών.
Labrosse et al., 2021	Να προσδιοριστεί ο χρόνος έως την εξελικτική εγκυμοσύνη, ο οποίος ορίζεται ως ο χρόνος από την πρώτη προσπάθεια έως την εμφάνιση μιας εξελικτικής εγκυμοσύνης, σε μια ομάδα επιζώντων BC και να περιγραφούν τα επακόλουθα μαιευτικά και νεογνικά αποτελέσματα	18 – 43 κατά τη διάγνωση	Συλλογή δεδομένων και στατιστική ανάλυση	18 % των κήσεων ήταν προγραμματιστές. 64% των κήσεων (n = 131) οδήγησαν σε ζωντανή γέννηση (n = 92 ασθενείς με μία ζωντανή γέννηση, n = 18 ασθενείς με δύο γεννήσεις ζωντανών γεννήσεων, n = 1 ασθενής με τρεις γεννήσεις ζωντανών γεννήσεων). Το 21% (n = 42) οδήγησε σε αποβολές, το 9% των ασθενών έκανε αμβλώσεις (εκλεκτικές αμβλώσεις n = 11 και αμβλώσεις για ιατρικούς λόγους n = 6). Το 2% (n = 3) αντιστοιχούσε σε έκτοπες κήσεις Ποσοστό καισαρικών τομών: 37,6%
Blundo et al., 2021	Να διερευνηθεί η σκοπιμότητα και η ασφάλεια της χειρ/κής επέμβασης του μαστού κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε γυναίκες BCDP πρώιμου σταδίου.	36 ± 4.8	Ομάδα ελέγχου: 13 γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή. Ομάδα μελέτης: 30 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή. Διάγνωση: αμφοτερόπλευρο υπερηχογράφημα μαστού με τη μασχαλαία εξέταση	Ομάδα μελέτης: Διάμεση ηλικία κύησης κατά τον τοκετό: 36 εβδ. 15 κοιλικοί τοκετοί Και στις δύο ομάδες: Ποσοστό συν. επιβίωσης: 97% Δεν αναφέρθηκαν εμβρυϊκοί θάνατοι ούτε συγγενείς ανωμαλίες των νεογνών Δεν παρουσιάστηκαν περιεγχειρητικές επιπλοκές
Jo et al., 2022	Να αναλυθούν τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα θεραπείας και επιβίωσης ασθενών με PABC σε σύγκριση με	26 – 43 (ομάδα PABC) 19 – 40 (ομάδα μη PABC)	Συνδυασμός υπερηχογραφήματος, μαστογραφίας ή/και μαγνητικής τομογραφίας που ακολουθήθηκε από βιοψία πυρήνα με βελόνα.	Η έκφραση των ορμονικών υποδοχέων ήταν χαμηλότερη (64,6% έναντι 74,6%) και η συχνότητα υπερέκφρασης του HER2 ήταν υψηλότερη (26,9% έναντι 17,6%) σε ασθενείς με PABC από ό,τι σε ασθενείς χωρίς PABC. Τα ποσοστά 5ετούς συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν 83,2% και 93,4% σε ασθενείς με ασθενείς με PABC και μη PABC, αντίστοιχα (p <

	ασθενείς χωρίς PABC			0,001). Τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης χωρίς νόσο (DFS) ήταν 72,2% και 83,8% σε ασθενείς με PABC και μη ασθενείς.
Saura et al., 2023	Η εξέταση του μητρικού γάλακτος ως μη επεμβατική μέθοδος για την πρόωμη ανίχνευση του PABC.	25 – 48	Ομάδα ασθενών: 19 γυναίκες (10 με διάγνωση κατά τη διάρκεια της κύησης, 9 με διάγνωση κατά τον θηλασμό) Ομάδα ελέγχου: 12 υγιείς γυναίκες	Η παρουσία DNA όγκου χωρίς κύτταρα (ctDNA) αναφέρθηκε στο μητρικό γάλα ασθενών με καρκίνο του μαστού και η χρήση του ως μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου ξεπέρασε τη βιοψία υγρού πλάσματος όσον αφορά την ανίχνευση και τον μοριακό προσδιορισμό όγκων πρώιμου σταδίου, ακόμη και πριν από τη διάγνωση. Σε δύο περιπτώσεις, το ctDNA ήταν ανιχνεύσιμο σε BM που συλλέχθηκε 18 και 6 μήνες πριν από την τυπική διάγνωση.
Simionescu et al., 2020	Να περιγραφούν τα χαρακτηριστικά, η διαχείριση και τα αποτελέσματα των γυναικών με PABC σε νοσοκομείο τριτοβάθμιας εκπαίδευσης στη Ρουμανία.	24 – 38	Υπερηχογραφική αξιολόγηση - με μαστογραφία ή άλλες απεικονιστικές μελέτες Η συστηματική θεραπεία πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τα ίδια σχήματα και προγράμματα όπως σε μη έγκυες ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των ανθρακυκλινών (επιρουβικίνη ή δοξορουβικίνη/κυκλοφωσφαμίδη) και χημειοθεραπεία με βάση ταξάνη (πακλιταξέλη, ντοσεταξέλη)	Με PABC διαγνώστηκαν κατά το δεύτερο τρίμηνο στο 41,67% των περιπτώσεων και κατά το τρίτο τρίμηνο στο 33,33% των περιπτώσεων. Κατά τη διάγνωση, το 16,67% των ασθενών ήταν σε προχωρημένο/μεταστατικό στάδιο, ενώ το 75% σε πρώιμα χειρουργικά στάδια. Κανένας ασθενής δεν πέτυχε πλήρη παθολογική ύφεση, αλλά μόνο ένας ασθενής υποτροπίασε. Δεν καταγράφηκε υποτροπή εντός 12 μηνών μεταξύ των ασθενών πρώιμου σταδίου. Σε όλες τις περιπτώσεις είχαν περάσει <5 χρόνια από την προηγούμενη εγκυμοσύνη.
Maxwell et al., 2019	Να αναφερθούν τα μητρικά, εμβρυϊκά και βραχυπρόθεσμα νεογνικά αποτελέσματα καθώς και τα ιστοπαθολογικά ευρήματα του πλακούντα σε γυναίκες με τρέχουσα ή προηγούμενη διάγνωση BC.	31 - 40	Για τις γυναίκες με BCDP: Στο 50% το στάδιο διάγνωσης ήταν βαθμού III. 21 γυναίκες έλαβαν θεραπεία πριν τον τοκετό (16 χειρουργική επέμβαση και 13 έλαβαν χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης – με μέση ηλικία κύησης 26 εβδ.) 1 ξεκίνησε θεραπεία μετά τον τοκετό	Τοκετοί: 6 με καισαρική τομή 16 κοιλικοί τοκετοί, ο ένας αυθόρμητος. Μέση ηλικία κύησης κατά τη γέννηση: 36,3 εβδ. Ανεπιθύμητες βρεφικές εκβάσεις: 1 περίπτωση περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου Ιστοπαθολογία πλακούντα: Στο 44,4,% μη φυσιολογική – κυρίως πρόωρη γήρανση του πλακούντα.
Loibl et al., 2012	Να προσδιοριστεί εάν η θεραπεία του PABC είναι	22 – 51 (Μέση Ηλικία	Υπερηχογράφημα στο 83% (322 από 387 ασθενείς) Μαστογραφία στο 51%	Βρεφικά αποτελέσματα: 386 ζωντανά μωρά (374 ασθενείς συνέχισαν την εγκυμοσύνη μετά τη διάγνωση,

	ασφαλής τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί.	33 έτη)	(198 από 387 ασθενείς) Μαγνητική τομογραφία στο 16% (60 από 387 ασθενείς) των ασθενών 60 ασθενείς με άγνωστο απεικονιστικό τύπο 1187 κύκλοι χημειοθεραπείας, εκ των οποίων οι 745 (63%) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.	8 ασθενείς διαγνώστηκαν κατά τη γέννηση, 7 γυναίκες είχαν δίδυμα, 3 μωρά ήταν θνησιγενή – δεν συσχετίστηκε με τη θεραπεία ο θάνατός τους) Παρενέργειες, δυσμορφίες ή νεογνικές επιπλοκές σε 40 (10%) από 386 ζωντανά βρέφη (πιο συχνά σε βρέφη που γεννήθηκαν πριν από την 37 ^η εβδομάδα κύησης) Μητρικά αποτελέσματα: 51 ασθενείς διέκοψαν (εκούσια ή ακούσια) την κύηση κατά το πρώτο τρίμηνο. Σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού, το διάμεσο DFS ήταν 76,3 μήνες (95%). Δεν καταγράφηκε σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με πρώιμο καρκίνο του μαστού που ξεκίνησαν χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και εκείνων που ξεκίνησαν χημειοθεραπεία μετά τον τοκετό σε DFS.
--	--	---------	---	---

Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν (συνέχεια)

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι Lambertini et al. (2022) διεξήγαγαν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή δοκιμή με σκοπό να διαπιστώσουν εάν η χρήση τριπτορελίνης GnRH για την προστασία της λειτουργίας των ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακούς ασθενείς με καρκίνο του μαστού είναι μακροπρόθεσμα ασφαλής και έχει το ζητούμενο αποτέλεσμα. Το δείγμα του πληθυσμού που ολοκλήρωσε τη μελέτη ήταν 125 ασθενείς, Σύμφωνα με τους ερευνητές η χρήση GnRH φαίνεται να είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική στρατηγική για τη διατήρηση της λειτουργίας των ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακούς ασθενείς με καρκίνο του μαστού, καθώς στην ομάδα GnRH 9 ασθενείς πέτυχαν εγκυμοσύνη ενώ στην ομάδα ελέγχου ο αντίστοιχος αριθμός ήταν 4 ασθενείς.

Μια αντίστοιχη μελέτη των Munster et al. (2012) είχε σκοπό να αξιολογήσει εάν η χρήση τριπτορελίνης είναι αποτελεσματική για τη διατήρηση της λειτουργίας των ωοθηκών σε γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία για καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου. Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη ήταν 49. Στην ομάδα ελέγχου, στο 90 % (19 απο τους 21 ασθενείς) επανήλθε η έμμηνος ρύση σε διάστημα 0 – 28 μήνες (διάμεσος 5 μήνες), ενώ στην ομάδα τριπτορελίνης: στο 88% (23 από τους 26 ασθενείς) επανήλθε η έμμηνος ρύση σε διάστημα 1 – 19 μήνες (διάμεσος 5,8 μήνες). Ακόμη, 2 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (26 και 35 ετών) έμειναν έγκυες και είχαν φυσιολογικούς τοκετούς. Σε αντίθεση με τους Lambertini et al. (2022), οι Munster et al. (2012) υποστηρίζουν ότι η χρήση GnRH ταυτόχρονα με τη λήψη νεοεπικουρικής θεραπείας δεν προσφέρει όφελος στη διατήρηση της λειτουργίας των ωοθηκών.

Η κλινική δοκιμή των Urruticoechea et al. (2008) είχε σκοπό να μελετήσει εάν η χορήγηση γοσερελίνης ταυτόχρονα με τη χημειοθεραπεία μπορεί να διατηρήσει τη λειτουργία των ωοθηκών. Από τους 50 ασθενείς που ολοκλήρωσαν την έρευνα, στο 90% (45 σε αριθμό) επανήλθε η έμμηνος ρύση εντός 0 – 17 μηνών από τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας (στους 43 μέσα στο πρώτο έτος και σε 2 σε 17 μήνες). Επιπλέον, 10 ασθενείς προσπάθησαν να μείνουν έγκυες, εκ των οποίων οι 7 τα κατάφεραν (η 1 με δύο διαδοχικές κυήσεις). Όσον αφορά τα βρεφικά αποτελέσματα, 6 υγιή μωρά γεννήθηκαν, έγινε 1 εκούσια άμβλωση και υπήρχε 1 κύηση σε εξέλιξη κατά την περίοδο συγγραφής των αποτελεσμάτων.

Οι Labrosse et al. (2021) διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη η οποία είχε σκοπό να προσδιοριστεί ο χρόνος έως την εξελικτική εγκυμοσύνη, ο οποίος ορίζεται ως ο χρόνος από την πρώτη προσπάθεια έως την εμφάνιση μιας εξελικτικής εγκυμοσύνης, σε μια ομάδα επιζώντων καρκίνου του μαστού και να περιγραφούν τα επακόλουθα μαιευτικά και νεογνικά αποτελέσματα. Το μέγεθος του πληθυσμού ήταν 133 ασθενείς, οι οποίες αντιστοιχούσαν σε 197 κυήσεις. Με τη μέθοδο της συλλογής δεδομένων και της στατιστικής ανάλυσης τα αποτελέσματα ήταν τα εξής: 18 % των κυήσεων ήταν απρογραμματίστες. Οι 131 κυήσεις (64%) οδήγησαν σε τοκετούς με ζωντανά βρέφη (92 ασθενείς με έναν τοκετό, 18 ασθενείς με δύο τοκετούς, 1 ασθενής με τρεις τοκετούς). Το 21% (42 σε αριθμό) οδήγησε σε αποβολές, το 9% των ασθενών έκανε αμβλώσεις (11 εκλεκτικές αμβλώσεις και 6 αμβλώσεις για ιατρικούς λόγους). Το 2% (3 σε αριθμό) αντιστοιχούσε σε έκτοπες

κυήσεις. Για τα παραπάνω αποτελέσματα το ποσοστό των καισαρικών τομών ήταν 37,6%.

Οι Jo et al. (2022) διεξήγαγαν μια μελέτη κοόρτης με σκοπό να αναλύσουν τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα θεραπείας και επιβίωσης ασθενών με PABC σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς PABC. Το δείγμα του πληθυσμού που συμπεριλήφθηκε στην έρευνα ήταν 1364 ασθενείς, εκ των οποίων οι 93 είχαν PABC (6,8%). Η διάγνωση πραγματοποιήθηκε με συνδυασμό υπερηχογραφήματος, μαστογραφίας ή/και μαγνητικής τομογραφίας που ακολουθήθηκε από βιοψία πυρήνα με βελόνα. Όσον αφορά τα αποτελέσματα στις ασθενείς με PABC, διαπιστώθηκε ότι η έκφραση των ορμονικών υποδοχέων ήταν χαμηλότερη (64,6% έναντι 74,6%) και η συχνότητα υπερέκφρασης του HER2 ήταν υψηλότερη (26,9% έναντι 17,6%) σε ασθενείς με PABC από ό,τι σε ασθενείς χωρίς PABC. Τα ποσοστά 5ετούς συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν 83,2% και 93,4% σε ασθενείς με PABC και μη PABC αντίστοιχα. Τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης χωρίς νόσο (DFS) ήταν 72,2% και 83,8% σε ασθενείς με PABC και μη ασθενείς.

Η μελέτη σκοπιμότητας των Blundo et al. (2021) είχε στόχο να διερευνήσει την σκοπιμότητα και την ασφάλεια της χειρουργικής επέμβασης διατήρησης του μαστού κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού στη διάρκεια της κύησης πρώιμου σταδίου. Οι 43 ασθενείς που συμμετείχαν στην τελική μελέτη διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού στην εγκυμοσύνη έως 12 ημέρες και 6 εβδ. μετά την 1^η μέρα της τελευταίας εμμηνου ρύσεως και η διάγνωση έγινε με αμφοτερόπλευρο υπερηχογράφημα μαστού με μασχαλιαία εξέταση. Η ομάδα ελέγχου περιλάμβανε 13 γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή, ενώ η ομάδα μελέτης 30 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή. Τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα μελέτης η διάμεση ηλικία κύησης κατά τον τοκετό ήταν στις 36 εβδομάδες και το ποσοστό συνολικής επιβίωσης στο 97%. Επιπλέον, σε καμία από τις δύο ομάδες δεν αναφέρθηκαν εμβρυϊκοί θάνατοι ούτε συγγενείς ανωμαλίες των νεογνών και δεν παρουσιάστηκαν περιεγχειρητικές επιπλοκές.

Στην μελέτη των Simionescu et al. (2020) πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική και προοπτική συλλογή δεδομένων με σκοπό να περιγραφούν τα χαρακτηριστικά, η διαχείριση και τα αποτελέσματα των γυναικών με PABC σε νοσοκομείο τριτοβάθμιας εκπαίδευσης στη Ρουμανία. Από την έρευνά τους, εντοπίστηκαν 13 περιπτώσεις PABC, εκ των οποίων συμπεριλήφθηκαν οι 12. Σε αυτές τις περιπτώσεις η διάγνωση έγινε με υπερηχογραφική αξιολόγηση (μαστογραφία ή άλλες απεικονιστικές μελέτες). Η συστηματική θεραπεία πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τα ίδια σχήματα και προγράμματα όπως σε μη έγκυες ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των ανθρακυκλινών (επιρουβικίνη ή δοξορουβικίνη/κυκλοφωσφamide) και χημειοθεραπεία με βάση ταξάνη (πακλιταξέλη, ντοσεταξέλη). Το 41,67% των περιπτώσεων διαγνώστηκε με PABC κατά το δεύτερο τρίμηνο και το 33,33% των περιπτώσεων κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Κατά τη διάγνωση, το 16,67% των ασθενών ήταν σε προχωρημένο/μεταστατικό στάδιο, ενώ το 75% σε πρώιμα χειρουργικά στάδια. Κανένας ασθενής δεν πέτυχε πλήρη παθολογική ύφεση, αλλά μόνο ένας ασθενής υποτροπίασε. Δεν καταγράφηκε υποτροπή εντός 12 μηνών μεταξύ των ασθενών πρώιμου σταδίου. Επιπλέον, σε όλες τις περιπτώσεις είχαν περάσει <5 χρόνια από την προηγούμενη εγκυμοσύνη, γεγονός το οποίο μπορεί να επιβεβαιώσει

ότι το μικρό μεσοδιάστημα μεταξύ των κήσεων είναι ένας από τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση PABC.

Στην αναδρομική μελέτη κοόρτης των Maxwell et al. (2019), η οποία είχε σκοπό να αναφερθούν τα μητρικά, εμβρυϊκά και βραχυπρόθεσμα νεογνικά αποτελέσματα καθώς και τα ιστοπαθολογικά ευρήματα του πλακούντα σε γυναίκες με τρέχουσα ή προηγούμενη διάγνωση καρκίνου του μαστού, συμμετείχαν 69 γυναίκες με καρκίνο του μαστού (47 με προηγούμενο ιστορικό και 22 με διάγνωση κατά τη διάρκεια της κύησης). Όσον αφορά τις γυναίκες στις οποίες οι διάγνωση έγινε κατά την κύηση, στο 50 % το στάδιο διάγνωσης ήταν βαθμού III. Από αυτές, οι 21 γυναίκες έλαβαν θεραπεία πριν τον τοκετό (16 χειρουργική επέμβαση και 13 έλαβαν χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης – με μέση ηλικία κύησης 26 εβδ.) και η 1 ξεκίνησε θεραπεία μετά τον τοκετό. Η μέση κύησης κατά τη γέννηση ήταν οι 36,3 εβδομάδες. Πραγματοποιήθηκαν 16 κολπικοί τοκετοί, εκ των οποίων ο ένας ήταν αυθόρμητος και 6 τοκετοί με καισαρική τομή. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες βρεφικές εκβάσεις υπήρξε μια περίπτωση περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου. Η ιστοπαθολογία του πλακούντα στο 44,4,% ήταν μη φυσιολογική και αφορούσε κυρίως την πρόωρη γήρανσή του.

Η έρευνα των Loibl et al. (2012) είχε ως πρωταρχικό στόχο να προσδιοριστεί εάν η θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού που διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της κύησης είναι ασφαλής τόσο για τις μητέρες όσο και για τα παιδιά, τα οποία παρακολούθηθηκαν μέχρι και 4 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Τα αποτελέσματα της έρευνας υπέδειξαν ότι οι γυναίκες που διαγνώστηκαν με μεταστάσεις ήταν πιο πιθανό να διακόψουν (ακούσια ή εκουσία) την εγκυμοσύνη κατά το πρώτο τρίμηνο. Όσον αφορά τις επιπλοκές στα παιδιά, μεγαλύτερο ποσοστό αναφέρθηκε στην ομάδα των βρεφών που εκτέθηκαν σε χημειοθεραπεία παρά στην ομάδα που δεν εκτέθηκαν σε χημειοθεραπεία. Ωστόσο, οι περισσότερες επιπλοκές αναφέρθηκαν σε μωρά που γεννήθηκαν πρόωρα, ανεξάρτητα από την έκθεση σε χημειοθεραπεία. Οι επιπλοκές που καταγράφηκαν σχετίζονταν ως επί το πλείστον με πρόωρο τοκετό ή δυσπλασίες παρά με έκθεση σε χημειοθεραπεία (κανένα από τα παιδιά δεν εκτέθηκε σε χημειοθεραπεία κατά το πρώτο τρίμηνο και δυσπλασίες μπορεί να εμφανιστούν μόνο κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου). Όσον αφορά τις επιπλοκές στις μητέρες, η συχνότητα της προεκλαμψίας δεν αυξήθηκε όταν χορηγήθηκε χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμφανιστούν σε προχωρημένο στάδιο της νόσου από ό,τι οι γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία μετά την εγκυμοσύνη και πιο συχνά υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μαστεκτομή. Η επιβίωση δεν ήταν στατιστικά διαφορετική στις δύο ομάδες ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μετά, υποδεικνύοντας ότι η χημειοθεραπεία που χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι αποτελεσματική. Επιπλέον, οι προσαρμοσμένες αναλύσεις επιβίωσης, σύμφωνα με τους ερευνητές, δείχνουν ότι οι γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να έχουν καλύτερη έκβαση επιβίωσης (Loibl et al., 2012).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η έρευνα των Saura et al. (2023), οι οποίοι εξέτασαν το μητρικό γάλα ως μη επεμβατική μέθοδο για την πρόωμη ανίχνευση του PABC. Το

δείγμα του πληθυσμού ήταν δύο ομάδες: η ομάδα των ασθενών, η οποία περιλάμβανε 19 γυναίκες (10 με διάγνωση κατά τη διάρκεια της κύησης, 9 με διάγνωση κατά τον θηλασμό) και η ομάδα ελέγχου η οποία περιλάμβανε 12 υγιείς γυναίκες. Αναφέρθηκε ότι υπήρχε παρουσία DNA όγκου χωρίς κύτταρα (ctDNA) στο μητρικό γάλα ασθενών με καρκίνο του μαστού και η χρήση του ως μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου ξεπέρασε τη βιοψία υγρού πλάσματος όσον αφορά την ανίχνευση και τον μοριακό προσδιορισμό όγκων πρώιμου σταδίου, ακόμη και πριν από τη διάγνωση. Επιπλέον, σε δύο περιπτώσεις, το ctDNA ήταν ανιχνεύσιμο σε μητρικό γάλα που συλλέχθηκε 18 και 6 μήνες πριν από την τυπική διάγνωση. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας υποδηλώνουν την ανάγκη για περαιτέρω έρευνες όσον αφορά το μητρικό γάλα και τη χρησιμότητά του ως ένα έγκαιρο εργαλείο ανίχνευσης του καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη.

Συνολικά, όσον αφορά τα ερευνητικά ερωτήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, φαίνεται ότι με τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας ανάλογα με το τρίμηνο της εγκυμοσύνης τα νεογνικά, μητρικά και μαιευτικά αποτελέσματα βελτιώνονται. Ο πρόωρος τοκετός σχετίζεται συχνότερα με επιπλοκές ανεξάρτητα από την έκθεση στη χημειοθεραπεία, επομένως ο ιατρογενής πρόωρος τοκετός θα πρέπει να αποφεύγεται όταν είναι δυνατόν. Επιπλέον, φαίνεται πως απαιτείται περισσότερη έρευνα τόσο για τους τρόπους διατήρησης της γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες με καρκίνο του μαστού όσο και για την ασφάλεια χορήγησής τους. Τέλος, απαιτώνται περισσότερες μελέτες για την ανεύρεση μη επεμβατικών και ασφαλών μεθόδων διάγνωσης του καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη.

5. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Για τη διεξαγωγή της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, υπήρξαν αρκετοί περιορισμοί. Παρόλο που για την αναζήτηση των αποτελεσμάτων επιλέχθηκε μια μεγάλη ιατρική βάση όπως είναι το PubMed και χωρίς χρονικούς περιορισμούς, τα αποτελέσματα ήταν πολύ λιγά. Υπάρχει μεγάλη ανάγκη για επιπλέον έρευνα τόσο όσον αφορά τις διαθέσιμες θεραπείες για τον PABC και την ασφάλεια τους για τη μητέρα και το παιδί αλλά και για τους τρόπους διατήρησης γονιμότητας των νεαρών γυναικών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το PABC ορίζεται ως ο καρκίνος του μαστού που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά τη διάρκεια ενός έτους μετά τον τοκετό ή και περισσότερο, επηρεάζοντας περίπου 1 στις 3000 εγκυμοσύνες. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην καρκινογένεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Οι αλλαγές στα επίπεδα ορμονών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται να διεγείρουν την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, η έλλειψη συνολικής κατανόησης της αλληλεπίδρασης μεταξύ εγκυμοσύνης και PABC υποδεικνύει την ανάγκη για περισσότερες γνώσεις στην ανάπτυξη του PABC, κάτι που μπορεί τελικά να οδηγήσει σε εξατομικευμένη θεραπεία PABC και να οδηγήσει σε βελτιωμένα αποτελέσματα. Ωστόσο, η σχετική σπανιότητα της νόσου αποκλείει τη διεξαγωγή μεγάλων μελετών με επαρκή αριθμό ασθενών.

Η πρόγνωση του PABC είναι αμφιλεγόμενη καθώς, ενώ η πλειοψηφία της βιβλιογραφίας υποστηρίζει ότι έχει χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τον καρκίνο του μαστού που διαγιγνώσκεται εκτός εγκυμοσύνης, πολλές πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι αν ληφθεί η κατάλληλη θεραπεία την κατάλληλη στιγμή τα ποσοστά επιβίωσης είναι παρόμοια με αυτά του γενικού πληθυσμού. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι ο καρκίνος του μαστού που διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει ξεχωριστή βιολογία και πρόγνωση από τον καρκίνο που διαγιγνώσκεται κατά την περίοδο μετά τον τοκετό. Είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν στοχευμένες μελέτες, οι οποίες θα διαφοροποιούν τον καρκίνο του μαστού στην εγκυμοσύνη από τον καρκίνο του μαστού μετά τον τοκετό για να βελτιώσουμε την κατανόησή μας σχετικά με τη βιολογία του καρκίνου του μαστού κατά τα διάφορα στάδια της εγκυμοσύνης, της γαλουχίας και του τοκετού.

Στην πλειοψηφία των ασθενών το πρώτο σύμπτωμα είναι μια επίμονη ψηλαφητή μάζα. Ωστόσο, πολλές γυναίκες καθυστερούν να αναζητήσουν βοήθεια και πολλές φορές οι γιατροί θεωρούν πως πρόκειται για τις φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στο στήθος στην εγκυμοσύνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη διάγνωση, η οποία οδηγεί σε χειρότερα αποτελέσματα. Είναι απαραίτητο να διερευνάται κάθε αλλαγή που παρατηρείται για την έγκαιρη ανίχνευση και παρέμβαση με σκοπό τη βελτίωση των αποτελεσμάτων. Οι αλλαγές στο στήθος που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, όπως η αυξημένη πυκνότητα και οζώδης όγκος του μαστού, καθώς και η περίπλοκη ερμηνεία της κλινικής εξέτασης και της απεικόνισης του μαστού, δυσχεραίνουν τη διάγνωση. Το υπερηχογράφημα είναι ακίνδυνο για το έμβρυο γιατί δεν υπάρχει κίνδυνος έκθεσης σε ακτινοβολία και είναι ευαίσθητο σε πυκνούς μαστούς, καθιστώντας το ως την καλύτερη προσέγγιση εξέτασης για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μαγνητική τομογραφία δεν συνιστάται παρά μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις (και μόνο με θωράκιση της κοιλιάς και χωρίς χρήση σκιαγραφικού) , καθώς οι επιπτώσεις στο έμβρυο παραμένουν άγνωστες. Το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση του PABC είναι η ιστοπαθολογική διάγνωση που βασίζεται σε βιοψία πυρήνα με βελόνα.

Η διάγνωση και η θεραπεία του PABC αποτελεί πρόκληση για τους ασθενείς, τους συγγενείς τους και τους γιατρούς. Οι θεραπευτικές στρατηγικές καθορίζονται από τη βιολογία του όγκου, το στάδιο του όγκου, την ηλικία κύησης και τις επιθυμίες της ασθενούς και της οικογένειάς της. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις ότι η διακοπή της εγκυμοσύνης μπορεί να βελτιώσει την έκβαση των ασθενών με PABC. Οι ασθενείς θα πρέπει να τερματίσουν την εγκυμοσύνη όταν εντοπιστεί δυσμενής πρόγνωση και νόσος σε προχωρημένο στάδιο στο πρώτο τρίμηνο. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, ενώ η χημειοθεραπεία δεν συνιστάται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Διαφορετικές θεραπείες έχουν διαφορετικά αποτελέσματα στο έμβρυο σε διαφορετικά στάδια εγκυμοσύνης. Επομένως, είναι απαραίτητο να διασφαλιστεί η φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας, με την αύξηση των ζωντανών τοκετών και την μείωση των ιατρογενώς προκλητών τοκετών.

Το μαιευτικό προσωπικό έχει πολύ σημαντικό ρόλο στην ενημέρωση, την πρόληψη, τη διάγνωση και την υποστήριξη της εγκύου και των συγγενών της. Ο μαιευτικός ρόλος είναι η ενημέρωση για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού, η εκπαίδευση των γυναικών να αναγνωρίζουν τυχόν αλλαγές στο στήθος τους, η παραπομπή των γυναικών σε εξειδικευμένη ομάδα όταν υπάρχει κάποιο ανησυχητικό εύρημα, η παραπομπή της εγκύου με PABC σε δομές που παρέχουν ψυχολογική υποστήριξη, η ενημέρωση για τις μεθόδους γονιμοποίησης μετά τη θεραπεία. Μεγάλο εμπόδιο στο έργο του μαιευτικού και του ιατρικού προσωπικού αποτελεί η ανεπαρκής διεπιστημονική επικοινωνία κυρίως λόγω της παραπομπής των εγκύων σε διαφορετικά νοσοκομεία. Απαιτείται να δοθεί προτεραιότητα στην ολιστική φροντίδα των εγκύων για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων και η διευκόλυνση της διεπιστημονικής επικοινωνίας από τους αρμοδίους φορείς ώστε να μην παρεμποδίζεται το έργο του ιατρικού και μαιευτικού προσωπικού.

Διεξήχθη μια συστηματική ανασκόπηση στο PubMed, χωρίς χρονικούς περιορισμούς, με σκοπό να διερευνηθεί η θεραπεία σε γυναίκες που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού κατά την κύηση και εάν είναι ασφαλής για τη μητέρα και το βρέφος. Επιχειρήθηκε, επιπλέον, να μελετηθούν οι τρόποι με τους οποίους μπορούν οι νεαρές γυναίκες με καρκίνο του μαστού να διατηρήσουν την γονιμότητά τους. Έτσι, τα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν ήταν τα εξής:

1. Ποια είναι η θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθείται στον PABC και κατά πόσο είναι ασφαλής;
2. Ποια είναι τα αποτελέσματα στα βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για PABC;
3. Ποιοι οι τρόποι διατήρησης της γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες με καρκίνο του μαστού (με ή χωρίς PABC);

Όσον αφορά τα 2 πρώτα ερευνητικά ερωτήματα, η χημειοθεραπεία συστήνεται σε γυναίκες με διάγνωση καρκίνου του μαστού κατά την κύηση μετά το 1^ο τρίμηνο. Τα αποτελέσματα δείχνουν αυξημένα ποσοστά συνολικής επιβίωσης για τις γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία κατά την κύηση σε σύγκριση με εκείνες που ξεκίνησαν μετά τον τοκετό. Οι παρενέργειες στα παιδιά που εκτέθηκαν σε

χημειοθεραπεία κατά την κύηση ήταν πιο συχνές στην ομάδα των βρεφών που εκτέθηκαν σε χημειοθεραπεία παρά στην ομάδα που δεν εκτέθηκαν σε χημειοθεραπεία. Ωστόσο, οι περισσότερες επιπλοκές αναφέρθηκαν σε μωρά που γεννήθηκαν πρόωρα, ανεξάρτητα από την έκθεση σε χημειοθεραπεία. Οι επιπλοκές που καταγράφηκαν σχετίζονταν ως επί το πλείστον με πρόωρο τοκετό ή δυσπλασίες παρά με έκθεση σε χημειοθεραπεία.

Όσον αφορά το 3^ο ερευνητικό ερώτημα, φαίνεται πως απαιτείται περισσότερη έρευνα τόσο για τους τρόπους διατήρησης της γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες με καρκίνο του μαστού όσο και για την ασφάλεια χορήγησής τους.

Ακόμη, απαιτώνται περισσότερες μελέτες για την ανεύρεση μη επεμβατικών και ασφαλών μεθόδων διάγνωσης του καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη.

Δεδομένων των περιορισμένων δοκιμών που υπάρχουν για τον PABC, συστήνεται η διεξαγωγή μεγάλων – στοχευμένων στον καρκίνο του μαστού που διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης – μελετών με επαρκή αριθμό ασθενών τόσο για την βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση για αυτόν τον τύπο καρκίνου όσο και για την ασφάλεια αυτής για τις μητέρες και τα παιδιά. Συστήνεται, επιπλέον, η διεξαγωγή μεγάλων δοκιμών για την διατήρηση της γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες με καρκίνο του μαστού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Al-Amri A. M. (2015). Clinical presentation and causes of the delayed diagnosis of breast cancer in patients with pregnancy associated breast cancer. *Journal of family & community medicine*, 22(2), 96–100. <https://doi.org/10.4103/2230-8229.155383>
2. Alex, A., Bhandary, E., & McGuire, K. P. (2020). Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. *Advances in experimental medicine and biology*, 1252, 3–7. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41596-9_1
3. Allouch, S., Gupta, I., Malik, S., Al Farsi, H. F., Vranic, S., & Al Moustafa, A. (2020). Breast cancer during pregnancy: A marked propensity to triple-negative phenotype. *Frontiers in Oncology*, 10. Doi:10.3389/fonc.2020.580345
4. Amant, F., von Minckwitz, G., Han, S. N., Bontenbal, M., Ring, A. E., Giermek, J., Wildiers, H., Fehm, T., Linn, S. C., Schlehe, B., Neven, P., Westenend, P. J., Müller, V., Van Calsteren, K., Rack, B., Nekljudova, V., Harbeck, N., Untch, M., Witteveen, P. O., Schwedler, K., ... Loibl, S. (2013). Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(20), 2532–2539. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6335>
5. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, Vignat J., Gralow J.R., Cardoso F., Siesling S., Soerjomataram I. (2022). Current and future burden of breast cancer: global statistics for 2020 and 2040. *The Breast*, 66, 15 – 23. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>
6. Azim, H. A., Jr, Santoro, L., Russell-Edu, W., Pentheroudakis, G., Pavlidis, N., & Peccatori, F. A. (2012). Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer treatment reviews*, 38(7), 834–842. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.06.004>
7. Bae, S. Y., Jung, S. P., Jung, E. S., Park, S. M., Lee, S. K., Yu, J. H., Lee, J. E., Kim, S. W. & Nam, S. J. (2018). Clinical characteristics and prognosis of pregnancy-associated breast cancer: poor survival of luminal B subtype. *Oncology*, 95, 163–169. (<https://doi.org/10.1159/000488944>)
8. Baston, H., Hall, J., Samples, J. (2019). *Midwifery Essentials: Medical Conditions: Volume 8*. Ολλανδία: Elsevier Health Sciences
9. Blundo, C., Giroda, M., Fusco, N., Sajjadi, E., Venetis, K., Leonardi, M. C., Vicini, E., Despini, L., Rossi, C. F., Runza, L., Sfondrini, M. S., Piciotti, R., Di Loreto, E., Scarfone, G., Guerini-Rocco, E., Viale, G., Veronesi, P., Buonomo, B., Peccatori, F. A., & Galimberti, V. E. (2021). Early Breast Cancers During Pregnancy Treated With Breast-Conserving Surgery in the First Trimester of Gestation: A Feasibility Study. *Frontiers in oncology*, 11, 723693. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.723693>

10. BMJ (OPEN ACCESS) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. Doi: 10.1136/bmj.n71
11. Boere, I., Lok, C., Poortmans, P., Koppert, L., Painter, R., vd Heuvel-Eibrink, M. M. & Amant, F. (2022). Breast cancer during pregnancy: Epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 82, 46–59. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.05.001>
12. Brauten-Smith, G. (2020). Supporting women with breast cancer during pregnancy. *British Journal of Midwifery*, 28 (6). <https://www.britishjournalofmidwifery.com/content/charity-spotlight/supporting-women-with-breast-cancer-during-pregnancy/>
13. CDC. (2022). *What is breast cancer?*. Τελευταία αναθεώρηση: 26 Σεπτεμβρίου 2022. Τελευταία επίσκεψη: 27 Φεβρουάριου 2022. Διαθέσιμο στο: https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm
14. De Haan, J., Verheecke, M., Van Calsteren, K., Van Calster, B., Shmakov, R. G., Mhallem Gziri, M., Halaska, M. J., Fruscio, R., Lok, C. A., Boere, I. A., Zola, P., Ottevanger, P. B., de Groot, C. J., Peccatori, F. A., Dahl Steffensen, K., Cardonick, E. H., Polushkina, E., Rob, L., Ceppi, L., ... Amant, F. (2018). Oncological management and Obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: A 20-year international cohort study of 1170 patients. *The Lancet Oncology*, 19(3), 337–346. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30059-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30059-7)
15. Durrani, S., Akbar, S., & Heena, H. (2018). Breast Cancer During Pregnancy. *Cureus*, 10(7), e2941. <https://doi.org/10.7759/cureus.2941>
16. Galati, F., Magri, V., Arias-Cadena, P. A., Moffa, G., Rizzo, V., Pasculli, M., Botticelli, A., & Pediconi, F. (2023). Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(4), 604. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040604>
17. Gwak, H., Woo, S.S., Lee, E-S., Park, M. H., Lee, S., Youn, H.J., Park, S., Suh, I. S., Kim, S. H. (2022). Survival of women with pregnancy-associated breast cancer according to clinical characteristics: A propensity score matching study. *Medicine*, 101(40). DOI: 10.1097/MD.00000000000030831
18. Hurlbert, M. (2017). *The Complexities of Hormones, Motherhood, and Breast Cancer*. Διαθέσιμο στο: <https://www.bcrf.org/blog/complexities-hormones-motherhood-and-breast-cancer>
19. Jesinger R. A. (2014). Breast anatomy for the interventionalist. *Techniques in vascular and interventional radiology*, 17(1), 3–9. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2013.12.002>
20. Jo, H., Park, S., Kim, H. R., Kim, H., Hong, J., Lee, J. E., Yu, J., Chae, B. J., Lee, S. K., Ryu, J. M., Oh, S., Choi, S. J., Kim, J.-Y., Ahn, J. S., Im, Y.-H., Nam, E. M., Nam, S. J., & Park, Y. H. (2022). Long-Term Breast Cancer Outcomes of Pregnancy-Associated Breast Cancer (PABC) in a Prospective Cohort. *Cancers*, 14(19), 4839. <https://doi.org/10.3390/cancers14194839>

21. Johansson, A. L. V., & Stensheim, H. (2020). Epidemiology of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Advances in experimental medicine and biology*, 1252, 75–79. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41596-9_9
22. Labrosse, J., Lecourt, A., Hours, A., Sebbag, C., Toussaint, A., Laas, E., Coussy, F., Grandal, B., Dumas, E., Daoud, E., Morel, C., Feron, J.-G., Faron, M., Pierga, J.-Y., Reyal, F., & Hamy, A.-S. (2021). Time to Pregnancy, Obstetrical and Neonatal Outcomes after Breast Cancer: A Study from the Maternity Network for Young Breast Cancer Patients. *Cancers*, 13(5), 1070. <https://doi.org/10.3390/cancers13051070>
23. Lambertini, M., Boni, L., Michelotti, A., Magnolfi, E., Cogoni, A. A., Mosconi, A. M., Giordano, M., Garrone, O., Arpino, G., Poggio, F., Cinacchi, P., Bighin, C., Fregatti, P., Pronzato, P., Blondeaux, E., Del Mastro, L., & GIM study group (2022). Long-Term Outcomes With Pharmacological Ovarian Suppression During Chemotherapy in Premenopausal Early Breast Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 114(3), 400–408. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab213>
24. Liao, Q., Deng, D., Xie, Q., Gong, X., Meng, X., Xia, Y., Ai, J., & Li, K. (2022). Clinical characteristics, pregnancy outcomes and ovarian function of pregnancy-associated breast cancer patients: a retrospective age-matched study. *BMC cancer*, 22(1), 152. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09260-6>
25. Liberale, V., Tripodi, E., Ottino, L., & Biglia, N. (2019). Surgery on breast cancer in pregnancy. *Translational cancer research*, 8(Suppl 5), S493–S502. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.07.16>
26. Loibl, S., Han, S. N., von Minckwitz, G., Bontenbal, M., Ring, A., Giermek, J., Fehm, T., Van Calsteren, K., Linn, S. C., Schlehe, B., Gziri, M. M., Westenend, P. J., Müller, V., Heyns, L., Rack, B., Van Calster, B., Harbeck, N., Lenhard, M., Halaska, M. J., Kaufmann, M., ... Amant, F. (2012). Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *The Lancet. Oncology*, 13(9), 887–896. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70261-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70261-9)
27. Lu, D., Ludvigsson, J.F., Smedby, K.E., Fall, K., Valdimarsdóttir, U., Cnattingius, S., Fang, F. (2017). Maternal cancer during pregnancy and risks of stillbirth and infant mortality. *J. Clin. Oncol.*, 35, 1522–1529.
28. Margioulou-Siarkou, G., Margioulou-Siarkou, C., Petousis, S., Vavoulidis, E., Margaritis, K., Almperis, A., Haitoglou, C., Mavromatidis, G., & Dinas, K. (2023). Breast Carcinogenesis during Pregnancy: Molecular Mechanisms, Maternal and Fetal Adverse Outcomes. *Biology*, 12(3), 408. <https://doi.org/10.3390/biology12030408>
29. Matar, R., Crown, A., Sevilimedu, V., Goldfarb, S. B., & Gemignani, M. L. (2022). Timing of Presentation and Outcomes of Women with Stage IV Pregnancy-Associated Breast Cancer (PABC). *Annals of surgical oncology*, 29(3), 1695–1702. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10901-6>
30. 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. <https://doi.org/10.1159/000493128>

31. Migliavacca Z., B., Peccatori, F. A., & Codacci-Pisanelli, G. (2020). Pregnancy and Lactation: Risk or Protective Factors for Breast Cancer?. *Advances in experimental medicine and biology*, 1252, 195–197. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41596-9_27
32. Munster, P. N., Moore, A. P., Ismail-Khan, R., Cox, C. E., Lacey, M., Gross-King, M., Xu, P., Carter, W. B., & Minton, S. E. (2012). Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(5), 533–538. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.6890>
33. Niu, X., Li, C.I., Mueller, B.A. (2019). Obstetrical and infant outcomes among women with neoplasms during pregnancy. *Cancer Causes Control*, 30, 651–661.
34. Park, S., Lee, J. S., Yoon, J. S., Kim, N. H., Park, S., Youn, H. J., Lee, J. W., Lee, J. E., Lee, J., Hur, H., Jeong, J., Kim, K. C., & Bae, S. Y. (2022). The Risk Factors, Incidence and Prognosis of Postpartum Breast Cancer: A Nationwide Study by the SMARTSHIP Group. *Frontiers in oncology*, 12, 889433. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.889433>
35. Peccatori, F. A., Lambertini, M., Scarfone, G., Del Pup, L., & Codacci-Pisanelli, G. (2018). Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: reassessing the evidences. *Cancer biology & medicine*, 15(1), 6–13. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0146>
36. Poggio, F., Tagliamento, M., Pirrone, C., Soldato, D., Conte, B., Molinelli, C., Cosso, M., Fregatti, P., Del Mastro, L., & Lambertini, M. (2020). Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy. *Cancers*, 12(12), 3616. <https://doi.org/10.3390/cancers12123616>
37. Polivka, J., Jr, Altun, I., & Golubnitschaja, O. (2018). Pregnancy-associated breast cancer: the risky status quo and new concepts of predictive medicine. *The EPMA journal*, 9(1), 1–13. <https://doi.org/10.1007/s13167-018-0129-7>
38. Rivard AB, Galarza-Paez L, Peterson DC. *Anatomy, Thorax, Breast*. [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519575/>
39. Ruiz, R., Herrero, C., Strasser-Weippl, K., Touya, D., St. Louis, J., Bukowski, A., Goss, P. E. (2017). Epidemiology and pathophysiology of pregnancy-associated breast cancer: A review. *The Breast*, 35, 136-141, <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.07.008>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977617305234>)
40. Saura, C., Ortiz, C., Matito, J., Arenas, E. J., Suñol, A., Martín, Á., Córdoba, O., Martínez-Sabadell, A., García-Ruiz, I., Miranda, I., Morales-Comas, C., Carrasco, E., Viaplana, C., Peg, V., Nuciforo, P., Bayó-Puxan, N., Gonzalez-Medina, A., Miquel, J. M., Gómez-Rey, M., Villacampa, G., ... Sansó, M. (2023). Early-Stage Breast Cancer Detection in Breast Milk. *Cancer discovery*, 13(10), 2180–2191. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-1340>

41. Sekhon, J. S., Naik, N., Bansal, P., Bansal, I., Dhull, A., Goel, A., Ramachandran, C. S., Shinde, S., Aggarwal, S., & Parikh, P. M. (2018). Practical consensus recommendations for gestational breast cancer. *South Asian journal of cancer*, 7(2), 115–117. https://doi.org/10.4103/sajc.sajc_115_18
42. Shachar, S. S., Gallagher, K., McGuire, K., Zagar, T. M., Faso, A., Muss, H. B., Sweeting, R., & Anders, C. K. (2017). Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. *The oncologist*, 22(3), 324–334. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0208>
43. Shao, C., Yu, Z., Xiao, J. Et al. (2020). Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 20, 746. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07248-8>
44. Shechter Maor, G., Czuzoj-Shulman, N., Spence, A.R., Abenheim, H.A. (2019). Neonatal outcomes of pregnancy-associated breast cancer: Population based study on 11 millions births. *Breast J.*, 25, 86–90.
45. Simionescu, A. A., Horobet, A., Belaşcu, L., & Median, D. M. (2020). Real-World Data Analysis of Pregnancy-Associated Breast Cancer at a Tertiary-Level Hospital in Romania. *Medicina*, 56(10), 522. <https://doi.org/10.3390/medicina56100522>
46. Stafford, L., Sinclair, M., Gerber, K., Christobel Saunders, Ives, A., Peate, M., . . . Little, R. (2022). Experiences of health professionals treating women diagnosed with cancer during pregnancy and proposals for service improvement. *The Breast*, 63, 71-76. Doi:10.1016/j.breast.2022.03.003
47. Tang, T., Liu, Y., Yang, C., & Ma, L. (2020). Diagnosis and treatment of advanced HER2-positive breast cancer in young pregnant female: A case report. *Medicine*, 99(44), e22929. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022929>
48. Untanas, A., Grigaitė, I., & Briedienė, R. (2019). Imaging in pregnancy-associated breast cancer: a case report. *Acta medica Lituanica*, 26(2), 134–139. <https://doi.org/10.6001/actamedica.v26i2.4034>
49. Urruticoechea, A., Arnedos, M., Walsh, G., Dowsett, M., & Smith, I. E. (2008). Ovarian protection with goserelin during adjuvant chemotherapy for pre-menopausal women with early breast cancer (EBC). *Breast cancer research and treatment*, 110(3), 411–416. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9745-y>
50. Wang, B., Yang, Y., Jiang, Z., Zhao, J., Mao, Y., Liu, J., & Zhang, J. (2019). Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Thoracic cancer*, 10(5), 1060–1068. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13045>
51. WHO. (2021). *Breast Cancer*. Διαθέσιμο στο: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
52. Zagouri, F., Psaltopoulou, T., Dimitrakakis, C., Bartsch, R., Dimopoulos, M. A. (2013). Challenges in managing breast cancer during pregnancy. *J Thorac Dis* 5(1), 62-67. Doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.21
53. Zhang, R., Liu, X., Huang, W., Shao, B., Yan, Y., Liang, X., Ran, R., Song, G., Di, L., Jiang, H., & Li, H. (2021). Clinicopathological features and

prognosis of patients with pregnancy-associated breast cancer: A matched case control study. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, 17(4), 396–402. <https://doi.org/10.1111/ajco.13528>