



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

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Η ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ»

ΛΑΖΑΡΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

Μαία

ΑΜ: 21033

Επιβλέπων Καθηγητής

Μήτρου Σωτήριος

Αθήνα, Μάρτιος 2024

Ψηφιακή Βεβαίωση Εγγράφου

Μπορείτε να ελέγξετε την ισχύ του εγγράφου
σκανάροντας το QR code ή εισάγοντας τον κωδικό
στο docs.gov.gr/validate



Κωδικός εγγράφου: t5phi_YizR1vgfeIS7Vsig

: 1/44



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA SCHOOL
FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF MIDWIFERY
MSc IN ADVANCED AND EVIDENCE BASED MIDWIFERY CARE**

DIPLOMA THESIS

“MIDWIFERY CARE OF WOMEN WITH CANCER”

LAZAROU EVANGELIA

R.N.: 21033

Supervisor name and surname:

Mitrou Sotirios

Athens, March 2024

2

Ψηφιακή Βεβαίωση Εγγράφου

Μπορείτε να ελέγξετε την ισχύ του εγγράφου
σκανάροντας το QR code ή εισάγοντας τον κωδικό
στο docs.gov.gr/validate



Κωδικός εγγράφου: t5phi_YizR1vgfeIS7Vsig

: 2/44



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

«Η ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ»

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/a	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	Μήτρου Σωτήριος	Μαιευτήρας - Γυναικολόγος Συνεργάτης Π.Μ.Σ. Επιβλέπων Καθηγητής	
	Γουρουντή Κλεάνθη	Επίκουρη καθηγήτρια Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής	
	Λυκερίδου Αικατερίνη	Καθηγήτρια Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής	



ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Λαζάρου Ευαγγελία του Αθανασίου, με αριθμό μητρώου 21033 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προηγμένη και Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα» του Τμήματος Μαιευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών 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 Ιδρύματος.

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

Η Δηλούσα

Λαζάρου Ευαγγελία



Ψηφιακή Βεβαίωση Εγγράφου

Μπορείτε να ελέγξετε την ισχύ του εγγράφου
σκανάροντας το QR code ή εισάγοντας τον κωδικό
στο docs.gov.gr/validate



Κωδικός εγγράφου: t5phi_YizR1vgfeIS7Vsig

: 4/44

Στην οικογένεια μου...

Ψηφιακή Βεβαίωση Εγγράφου

Μπορείτε να ελέγξετε την ισχύ του εγγράφου
σκανάροντας το QR code ή εισάγοντας τον κωδικό
στο docs.gov.gr/validate



Κωδικός εγγράφου: t5phi_YizR1vgfeIS7Vsig

: 5/44

Περίληψη

Η συνύπαρξη κύησης και καρκίνου δυστυχώς επιπλέκει 1:1000-1:3000 κυήσεις. Η πρόοδος τόσο της μαιευτικής όσο και της ογκολογίας επιτρέπει την αντιμετώπιση της νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης σε ορισμένους τύπους καρκίνων. Τα αυξανόμενα στοιχεία δείχνουν ότι πολλές χειρουργικές και συστηματικές θεραπείες μπορούν να είναι αποτελεσματικές για τα ογκολογικά αποτελέσματα της μητέρας χωρίς σημαντική βλάβη στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Ωστόσο, η βελτιστοποίηση της θεραπείας του καρκίνου και η ελαχιστοποίηση της βλάβης στο έμβρυο συχνά εξαρτώνται από την έκταση της νόσου, τις επιλογές θεραπείας που απαιτούνται καθώς και από την ηλικία κύησης του εμβρύου. Η τρέχουσα έρευνα έχει επικεντρωθεί κυρίως στη σκοπιμότητα και την ασφάλεια της ογκολογικής θεραπείας σε γυναίκες με καρκίνο και οι αναφορές με μαιευτική άποψη για αυτό το θέμα είναι σπάνιες.

Σε αυτήν την ανασκόπηση, περιγράφουμε τις διάφορες πτυχές της μαιευτικής και περιγεννητικής διαχείρισης των γυναικών με καρκίνο και παρουσιάζουμε τη τρέχουσα δημοσιευμένη βιβλιογραφία σχετικά με τις εμβρυϊκές και νεογνικές επιπτώσεις της διάγνωσης και της θεραπείας του καρκίνου κατά τη κύηση.

Λέξεις κλειδιά: Καρκίνος στην εγκυμοσύνη, Μαιευτική διαχείριση, Περιγεννητική Διαχείριση, Νεογνικά αποτελέσματα



Abstract

The coexistence of pregnancy and cancer unfortunately complicates 1:1000-1:3000 pregnancies. Advances in both obstetrics and oncology allow treatment of disease during pregnancy in certain types of cancer. Growing evidence suggests that many surgical and systemic therapies can be effective for a mother's oncologic outcomes without significant detriment to the developing fetus. However, optimizing cancer treatment and minimizing harm to the fetus often depends on the extent of the disease, treatment options needed, and the gestational age of the fetus. Current research has mainly focused on the feasibility and safety of oncologic treatment in women with cancer and the reports with an obstetric point of view on this topic are scarce.

In this review, we describe the various aspects of the obstetric and perinatal management of women with cancer and present the current published literature on the fetal and neonatal effects of cancer diagnosis and treatment during pregnancy.

Key words: Cancer in pregnancy, Obstetric management, Perinatal management, Neonatal outcomes



Περιεχόμενα

<u>1.</u> Εισαγωγή.....	9
<u>2.</u> Καρκίνος στην εγκυμοσύνη	10
2.1 Τύποι καρκίνου στην εγκυμοσύνη	10
2.2 Διάγνωση	14
2.3 Επίδραση της εγκυμοσύνης στον καρκίνο	16
2.4 Επίδραση του καρκίνου στην εγκυμοσύνη	16
2.5 Πρόγνωση γυναικών με διάγνωση καρκίνου στην εγκυμοσύνη	17
<u>3.</u> Θεραπεία Καρκίνου στην Εγκυμοσύνη	19
<u>4.</u> Μαιευτική φροντίδα σε εγκύους με καρκίνο	26
4.1 Προγεννητική Φροντίδα	26
4.2 Μεταγεννητική φροντίδα.....	29
4.3 Μαιευτικά, νεογνικά & παιδιατρικά αποτελέσματα	33
<u>5.</u> Συμπεράσματα	37
<u>6.</u> Βιβλιογραφία	39



1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σχετικά σπάνιος και εμφανίζεται σε περίπου 1:1000-1:3000 εγκυμοσύνες (Pavlidis N.A. 2002., Smith L.H. et al. 2003, de Haan J. et al. 2018). Ωστόσο, ο καρκίνος είναι η δεύτερη πιο κοινή αιτία θανάτου για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (Siegel R.L. et al. 2019). Σε πολλές δημοσιεύσεις, ο καρκίνος κύησης ορίζεται ως καρκίνος μέχρι τον πρώτο χρόνο μετά τον τοκετό (McCormick A. & Peterson E. 2018). Οι δημοσιεύσεις από το Διεθνές Δίκτυο για τον Καρκίνο, την Υπογονιμότητα και την Εγκυμοσύνη (INCIP), που εδρεύει στην Ευρώπη, εστιάζουν κυρίως στη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου μόνο κατά την περίοδο της κύησης. Δεδομένου ότι η ηλικία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για κακοήθεια, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνεται καθώς περισσότερες γυναίκες καθυστερούν την τεκνοποίηση (Alfasi A. & Ben-Aharon I. 2019).

Σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η λήψη ιατρικών αποφάσεων είναι ηθικά και συναισθηματικά φορτισμένη, υπογραμμίζοντας την ανάγκη στάθμισης των πιθανών οφελών για τη μητέρα έναντι των κινδύνων για το έμβρυο. Η ηλικία κύησης του εμβρύου είναι ένας κρίσιμος παράγοντας, με άμβλυση των κινδύνων καθώς προχωρά η εγκυμοσύνη. Στην παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τις προκλήσεις της διάγνωσης, της θεραπείας καθώς επίσης και της μαιευτικής διαχείρισης για γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.



2. Καρκίνος στην εγκυμοσύνη

2.1 Τύποι καρκίνου στην εγκυμοσύνη

Καρκίνος του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη, γνωστός και ως «καρκίνος μαστού κύησης» ορίζεται ως ο καρκίνος του μαστού που διαγιγνώσκεται είτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είτε έως και ένα χρόνο μετά τον τοκετό. Αποτελεί τη πιο συχνή κακοήθεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με περίπου 1400 νέες διαγνώσεις κάθε χρόνο στην Ευρώπη (AmantF. et al. 2021, Korenaga T.K. & Tewari K.S. 2020), με τον επιπολασμό του να αυξάνεται σταθερά (Munoz-Montano W.R. et al. 2021, GoochJ.C. et al. 2020). Οι ιστολογικοί υπότυποι του καρκίνου του μαστού που ανιχνεύονται κατά την εγκυμοσύνη είναι συνήθως παρόμοιοι με τους τύπους των άτοκων γυναικών, με περίπου το 75%-90% των όγκων να είναι διηθητικά πορογενή καρκινώματα με μη ειδικού τύπου (NST) (Keyser E.A. et al. 2012, Callihan E.B. et al. 2013, Michieletto S. et al. 2014, WangB. et al. 2019). Ενώ, το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (ILC) και άλλοι ιστολογικοί τύποι είναι ασυνήθιστοι σε έγκυες γυναίκες με καρκίνο του μαστού (Parente J.T. et al. 1988, Tobon H. et al. 1993, FisherC.J. et al. 1997, MiddletonL.P. et al. 2003). Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η περίοδος μετά τον τοκετό συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης πιο επιθετικού καρκίνου, με υψηλούς βαθμούς κακοήθειας (Middleton L.P. et al. 2003, Schedin P. 2006, Asztalos S. et al. 2015, Michieletto S. et al. 2014) και κακή διαφοροποίηση (Callihan E.B. et al. 2013). Ο καρκίνος μαστού κύησης σχετίζεται επίσης με λεμφαγγειακή εισβολή (Ishida T. et al. 1992, Kollias J. 1997, Middleton L.P. et al. 2003), συχνότερη συμμετοχή των λεμφαδένων και μεγαλύτερο μέγεθος όγκου (Guinee V.F. et al. 1994, UsmaniK. et al. 1995, Middleton L.P. et al. 2003, Keyser E.A. et al. 2012, JoshiS. et al. 2013, McCreadyJ. et al. 2014). Όσον αφορά την κλινική έκβαση και το ποσοστό θνησιμότητας, αν και υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι, οι γυναίκες αυτές παρουσιάζουν χειρότερη κλινική έκβαση και υψηλότερο

10

Ψηφιακή Βεβαίωση Εγγράφου

Μπορείτε να ελέγξετε την ισχύ του εγγράφου
σκανάροντας το QR code ή εισάγοντας τον κωδικό
στο docs.gov.gr/validate



Κωδικός εγγράφου: t5phi_YizR1vgfeIS7Vsig

: 10/44

ποσοστό θνησιμότητας σε σύγκριση με τις άτοκες γυναίκες (*Mathelin C. et al. 2008, Sullivan M. et al. 2013, Genin A.S. et al. 2014, Johansson A.L. et al. 2018*), ωστόσο, η μεγαλύτερη μελέτη κοόρτης που ακολούθησε μέχρι σήμερα παρατήρησαν ότι, οι έγκυες γυναίκες που έλαβαν θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού είχαν επιβίωση χωρίς νόσο και συνολική επιβίωση συγκρίσιμη με εκείνη του γενικού πληθυσμού (*Amant F. et al. 2013*). Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία και θα πρέπει να αποφεύγουν τις καθυστερήσεις όσο το δυνατόν περισσότερο. Η στρατηγική θεραπείας θα πρέπει να ορίζεται διεπιστημονικά, να σταθμίζει προσεκτικά την επιλογή, τη σειρά και το χρονοδιάγραμμα των τρόπων θεραπείας ανάλογα με τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την ασθενή, τον όγκο και την εγκυμοσύνη, καθώς και τις προτιμήσεις των ασθενών.

Λέμφωμα Hodgkin και αιματολογικές κακοήθειες

Το λέμφωμα Hodgkin, το οποίο εμφανίζεται σε περίπου 5 έως 8 ανά 100.000 εγκυμοσύνες, αποτελεί τη πιο συχνή αιματολογική κακοήθεια στην εγκυμοσύνη (*Maggen C. et al. 2019a*). Δεδομένης της επιθετικής φύσης των αιματολογικών ασθενειών και της ανταπόκρισής τους στη χημειοθεραπεία, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να μην συμβαίνουν καθυστερήσεις στη διάγνωση και τη θεραπεία για αυτή τη κατηγορία ασθενών (*Moshe Y. et al. 2017*). Επίσης, άλλες αιματολογικές κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων των οξείων λευχαιμιών, απαιτούν ακόμη πιο έγκαιρη θεραπεία. Εάν διαγνωστεί κατά το πρώτο τρίμηνο, η οξεία λευχαιμία μπορεί να είναι μια κακοήθεια που δεν μπορεί να αντέξει μια καθυστέρηση της θεραπείας μέχρι το δεύτερο τρίμηνο. Οι οξείες λευχαιμίες είναι ιδιαίτερα χημειοευαίσθητες και η χημειοθεραπεία που καθυστερεί ακόμη και κατά μία εβδομάδα για εμβρυϊκό όφελος έχει δείξει χειρότερα μητρικά αποτελέσματα (*Farhadfar N. et al. 2017*). Η παροχή συμβουλών σε ασθενείς σχετικά με τον τερματισμό μπορεί να είναι κατάλληλη εάν η οξεία μυελογενής λευχαιμία, η οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία ή η οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία διαγνωστεί στο πρώτο τρίμηνο (*Farhadfar N. et al. 2017*).



Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι η πιο κοινή γυναικολογική κακοήθεια κατά την κύηση, αλλά εξακολουθεί να είναι ένα σπάνιο περιστατικό. Οι αναφερόμενες περιπτώσεις κυμαίνονται από 1,4 έως 4,6 ανά 100.000 εγκυμοσύνες (Cordeiro C.N. & Gemignani M.L. 2017). Δεδομένης της θέσης του και του γεγονότος ότι η χειρουργική θεραπεία προτιμάται για τη νόσο σε πρώιμο στάδιο, η θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην εγκυμοσύνη είναι ιδιαίτερα προκλητική. Εάν ο όγκος διαγνωστεί σε πρώιμο στάδιο (όγκοι IA1 έως IB1), η χειρουργική επέμβαση για τη διατήρηση της γονιμότητας μπορεί να είναι μια επιλογή. Αν και το πρότυπο περίθαλψης εκτός εγκυμοσύνης για αυτούς τους όγκους παραμένει η υστερεκτομή, πρόσφατες μελέτες έχουν διερευνήσει τη χρήση της χειρουργικής κωνοειδούς εκτομής (Cordeiro C.N. & Gemignani M.L. 2017). Σε μια μελέτη κοόρτης που δημοσιεύθηκε το 2019, τα αποτελέσματα για τις εγκύους που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και χημειοθεραπεία ήταν παρόμοια με εκείνα των μη εγκύων ασθενών (Halaska M.J. et al. 2019). Σε κάθε περίπτωση όμως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο υψηλός κίνδυνος αποβολής ή πρόωρου τοκετού με αυτές τις διαδικασίες. Επιπρόσθετα, η οδός τοκετού θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά με βάση το μέγεθος του όγκου του τραχήλου της μήτρας. Εάν διαταραχθεί κατά τη διάρκεια ενός κολπικού τοκετού, μεγάλοι όγκοι μπορεί να προδιαθέσουν τους ασθενείς σε σημαντική αιμορραγία. Για τέτοιους όγκους, συνιστάται καισαρική τομή (Ricci C. et al. 2016). Αν και προηγούμενες μελέτες υποστήριζαν τον κολπικό τοκετό για ασθενείς με διαγνωσμένη μικροδιηθητική νόσο, αναφορές θανατηφόρων υποτροπών του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, οδήγησαν τους ειδικούς στον τομέα να συστήσουν καισαρική τομή ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου (van den Broek N.R. et al. 1992). Η ριζική υστερεκτομή, εάν υποδεικνύεται από το μέγεθος του όγκου, θα πρέπει να γίνει κατά τη στιγμή του τοκετού. Επίσης, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η αυξημένη χειρουργική πολυπλοκότητα της μήτρας μετά τον τοκετό και η αυξημένη απώλεια αίματος (Ricci C. et al. 2016, Halaska M.J. et al. 2019).



Μελάνωμα

Το μελάνωμα δεν είναι ο πιο συχνός κακοήθης όγκος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου που δίνει μετάσταση στον πλακούντα και στο έμβρυο. Ενώ η μεταστατική εξάπλωση στον πλακούντα είναι σπάνια, το μελάνωμα αντιπροσωπεύει περίπου το 30% των αναφερόμενων περιπτώσεων αυτού (Dillman R.O.etal. 1996, StillR. &BrenneckeS. 2017) και με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας (AlexanderA. etal. 2003, StensheimH. etal. 2009,Byrom L. etal. 2015,KyrgidisA.etal. 2017).

Η πρόγνωση του μελανώματος δεν μεταβάλλεται σημαντικά από την εγκυμοσύνη, αλλά τα αποτελέσματα για τη μητέρα και το έμβρυο εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το στάδιο της νόσου (Mendizabal E.etal. 2017).Αν και η χειρουργική εκτομή, το πρότυπο για το μελάνωμα πρώιμου σταδίου, θεωρείται ασφαλής στην εγκυμοσύνη, η νόσος προχωρημένου σταδίου παρουσιάζει σημαντικές προκλήσεις (Morton S.K. & Morton A.P. 2017, Mendizabal E. etal. 2017).Ανάλογα με το στάδιο του όγκου, μπορεί να χρειαστεί λεμφαδεκτομή ή βιοψία φρουρού λεμφαδένα. Σε περιπτώσεις μελανώματος σταδίου III ή IV, μπορεί να είναι απαραίτητο να γεννηθεί πρόωρα μια ασθενής ή να διακοπεί η εγκυμοσύνη του πρώτου τριμήνου προκειμένου να βελτιστοποιηθούν τα ογκολογικά αποτελέσματα (Mendizabal E. etal. 2017).

Καρκίνος ωοθηκών

Αν και ο ίδιος ο καρκίνος των ωοθηκών είναι εξαιρετικά σπάνιος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (4 έως 8 ανά 100.000 εγκυμοσύνες), οι κυστικές μάζες των ωοθηκών είναι ένα κοινό εύρημα στις έγκυες γυναίκες. Η πλειονότητα αυτών των κυστικών μαζών είναι ώριμα τερατώματα, ακολουθούμενα από ορώδες κυσταδένωμα, βλεννώδες κυσταδένωμα και ενδομητρίωμα (Cordeiro C.N. & Gemignani M.L. 2017).Εκτός εγκυμοσύνης, ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών είναι ο πιο κοινός υπότυπος και συνήθως εμφανίζεται σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι στρωματικοί όγκοι των γεννητικών κυττάρων είναι συχνότεροι (Cordeiro C.N. & Gemignani M.L.

13



2017). Αν και οι πιθανότητες κακοήθειας μπορεί να είναι χαμηλές, οι έγκυες γυναίκες διατρέχουν επίσης κίνδυνο συστροφής της κύστης στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο (Fruscio R.etal. 2017). Η χειρουργική αντιμετώπιση ύποπτων κυστικών μαζών μπορεί να αποτρέψει τη στρέψη και επίσης να παράσχει οριστική διάγνωση. Εάν διαγνωστεί καρκίνος, η σταδιοποίηση που προφυλάσσει τη γονιμότητα μπορεί να συνεχιστεί με λεμφαδενεκτομή, περιτοναϊκή βιοψία και σκωληκοειδεκτομή όπως ενδείκνυται. Για πιο προχωρημένα στάδια του καρκίνου των ωοθηκών ή για νόσο που θεωρείται ανεγχείρητη, θα πρέπει να χορηγείται νεοεπιχειρησιακή χημειοθεραπεία, όπως και στον μη έγκυο πληθυσμό (Folsom S.M. & Woodruff T.K. 2020).

2.2 Διάγνωση

Η διάγνωση του καρκίνου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συχνά καθυστερεί επειδή πολλά από τα σημεία και συμπτώματα που παρουσιάζουν, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της κόπωσης, των αλλαγών στο στήθος, της αναιμίας, της ναυτίας και/ή της αιμορραγίας από το ορθό, μπορεί να μιμούνται αυτά της εγκυμοσύνης. Ως αποτέλεσμα αυτών των διαγνωστικών προκλήσεων, οι περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου που σχετίζονται με εγκυμοσύνη (64%) διαγιγνώσκονται μετά τον τοκετό (Smith L.H. etal. 2003). Όταν αναγνωρίζονται ύποπτα συμπτώματα, το υπερηχογράφημα είναι η προτιμώμενη μέθοδος απεικόνισης, επειδή δεν εγκυμονεί κινδύνους για το έμβρυο. Ωστόσο, ο υπέρηχος εξαρτάται από τον χειριστή και μερικές φορές είναι αδύνατη η λήψη ικανοποιητικών εικόνων. Σε τέτοιες περιπτώσεις προτιμάται η μαγνητική τομογραφία (MRI), γιατί δεν παράγει ιονίζουσα ακτινοβολία και είναι συνήθως επαρκής ως προς την ποιότητα της εικόνας (Leyendecker J.R. etal. 2004). Ωστόσο, στη μαγνητική τομογραφία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το σκιαγραφικό μέσο γαδολίνιο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, διότι μπορεί να διασχίσει τον πλακούντα (Leyendecker J.R. etal. 2004, Ray J.G. etal. 2016). Η μαγνητική τομογραφία ολικής διάχυσης έχει αποδειχθεί ότι είναι εφικτή στην ανίχνευση πρωτογενών βλαβών και κομβικών απομακρυσμένων μεταστάσεων σε γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο κατά τη διάρκεια της



εγκυμοσύνης. Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου για υποκείμενη κακοήθεια στην περίπτωση ενός ανώμαλου μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου (*Lenaerts L. et al. 2019, 2 Han S.N. et al. 2018*).

Η ακτινογραφία, η μαστογραφία, ακόμη και η αξονική τομογραφία και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων χρησιμοποιούνται όταν είναι κλινικά απαραίτητο για τη διάγνωση ή το στάδιο μιας κακοήθειας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μόνο όταν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο (*Kal H.B. & Struikmans H. 2005, Case A.S. 2016, Becker S. 2016*). Οι βιοψίες, οι αναρροφήσεις με λεπτή βελόνα, οι ενδοσκοπήσεις, οι οσφυϊκές παρακεντήσεις και οι αναρροφήσεις μυελού των οστών μπορούν να πραγματοποιηθούν με ασφάλεια, με προσεκτική χρήση ηρεμιστικών σε έγκυο ασθενή. Επίσης, οι καρκινικοί δείκτες, όπως ο CA-125 και ο CEA, είναι σημαντικοί στη διάγνωση πολλών κακοηθειών. Ωστόσο, αυτοί οι δείκτες συχνά μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της κύησης και υπάρχουν λίγες μελέτες που αξιολογούν αυτούς τους δείκτες όγκου στην εγκυμοσύνη (*Hepner A. et al. 2019*). Μια συναρπαστική νέα εξέλιξη όσον αφορά τη διάγνωση μορφών καρκίνου σε έγκυες γυναίκες είναι η δυνατότητα χρήσης του μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου (NIPT, Non Invasive Prenatal Testing) ή cell free DNA για την ανίχνευση προσυμπτωματικών κακοηθειών. Το NIPT επιτρέπει στους παρόχους να ελέγχουν το εμβρυϊκό DNA στο μητρικό αίμα για εμβρυϊκές τρισωμίες και άλλες χρωμοσωμικές ανευπλοειδίες. Δεδομένης της ικανότητας αναζήτησης ανώμαλων χρωμοσωμάτων, οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι μπορούν να χρησιμοποιήσουν παρόμοιες εξετάσεις για τον έλεγχο του μητρικού αίματος για ανευπλοειδίες, χαρακτηριστικές για εμφάνιση κακοήθειας. Στην μελέτη των *Amant F. et al. (2015a)*, αναφέρεται ότι το καρκίνωμα των ωθηκών, το θυλακιώδες λέμφωμα και το λέμφωμα Hodgkin ανακαλύφθηκαν όλα χρησιμοποιώντας ένα μεγάλο σύνολο δεδομένων και ανάλυσης που βασίζεται σε τεχνολογία προσδιορισμού αλληλουχίας επόμενης γενιάς (NGS). Αυτή η μέθοδος μπορεί να αξιολογήσει όχι μόνο το DNA για κοινές τρισωμίες, αλλά επιτρέπει επίσης τη διάκριση σε ολόκληρο το γονιδίωμα του μητρικού και του εμβρυϊκού DNA για παραλλαγή αριθμού αντιγράφων που χαρακτηρίζουν την εμφάνιση κακοήθειας (*Bianchi D.W. et al. 2015, Amant F. et al. 2015a*). Αν και αυτή η διαγνωστική μέθοδος έχει μελετηθεί μόνο σε μικρή κλίμακα, έχει τη



δυνατότητα για έγκαιρη, ασυμπτωματική διάγνωση κακοηθειών ακόμα και από τα πρώιμα στάδια της νόσου.

2.3 Επίδραση της εγκυμοσύνης στον καρκίνο

Η ίδια η εγκυμοσύνη δεν έχει άμεση επίδραση στην εξέλιξη ενός νεοπλασματος, αλλά μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση, επειδή η συμπτωματολογία που προκαλείται από τον καρκίνο μπορεί συχνά να συγχέεται με συμπτώματα εγκυμοσύνης, ενώ, σε άλλες περιπτώσεις, η εγκυμοσύνη μπορεί να καθυστερήσει τη διενέργεια ορισμένων διαγνωστικών εξετάσεων. Όλα αυτά προκαλούν καθυστέρηση στη διάγνωση του καρκίνου και έτσι δεν είναι ασυνήθιστο οι έγκυες γυναίκες να βρίσκονται σε πιο προχωρημένα στάδια κατά τη διάγνωση (Andersson T.M. et al. 2015, de Haan J. et al. 2016). Επιπλέον, η εγκυμοσύνη μπορεί να επηρεάσει τη λήψη αποφάσεων, να επηρεάσει τις προτεινόμενες θεραπευτικές στρατηγικές και, ως εκ τούτου, να επηρεάσει την έκβαση της νόσου.

2.4 Επίδραση του καρκίνου στην εγκυμοσύνη

Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο καρκίνος δεν θα επηρεάσει την ανάπτυξη μιας εγκυμοσύνης, ειδικά όσον αφορά τους εξωγεννητικούς όγκους. Οι πιο συχνοί κίνδυνοι είναι οι καθυστερήσεις της ενδομήτριας εμβρυϊκής ανάπτυξης σε προχωρημένα στάδια της εγκυμοσύνης, το χαμηλό βάρος γέννησης και η ιατρογενής προωρότητα λόγω της πρόωρης διενέργειας τοκετού για την έναρξη ορισμένων θεραπειών (de Haan J et al. 2018, Maggen C. et al. 2019a, 2019b).

Ορισμένες θεραπείες που χρησιμοποιούνται συνήθως σε ασθενείς με καρκίνο μπορεί να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν από τη χρήση. Έτσι, θα πρέπει να επιλέγονται οι ασφαλέστερες θεραπείες ή να χρησιμοποιούνται άλλες μετά το τέλος της εγκυμοσύνης, για να μην διακινδυνεύεται η πρόγνωση της νόσου. Οι χειρουργικές επεμβάσεις που δεν επηρεάζουν το γεννητικό σύστημα είναι συνήθως καλά ανεκτές τόσο από τη μητέρα όσο και από το έμβρυο (Peccatori F.A.



etal. 2013, Amant F. et al. 2019, Cubillo A. et al. 2021). Στην περίπτωση όγκων των γεννητικών οργάνων, η χειρουργική θεραπεία ενδείκνυται σε καταστάσεις που μπορεί, άμεσα ή αργότερα, να απειλήσουν τη ζωή της μητέρας ή που μπορεί στη συνέχεια να επηρεάσουν την κανονική εξέλιξη της εγκυμοσύνης ή του τοκετού καθώς επίσης και τη γονιμότητα της (*Ussher J.M. & Perz J. 2018, Schwab R. et al. 2020, 2021*). Είναι απαραίτητο να αποφασιστεί ο βέλτιστος χρόνος για χειρουργική επέμβαση, να παρέχεται εκ των προτέρων επαρκής αξιολόγηση και πληροφορίες στον ασθενή και να καθοριστεί εάν η επέμβαση μπορεί να αναβληθεί μέχρι να επιτευχθεί η βιωσιμότητα του εμβρύου, αποφεύγοντας έτσι τον πρόωρο τοκετό και τις επακόλουθες επιπτώσεις του στο νεογνό, εκτός εάν υπάρχει κίνδυνος για τη ζωή του ασθενούς (*Wolters V. et al. 2021, Schwab R. et al. 2021*). Καθοριστικός παράγοντας για τη λήψη αυτού του τύπου απόφασης είναι η εβδομάδα κύησης κατά την οποία γίνεται η διάγνωση του καρκίνου (*Amant F. et al. 2012a, 2015b*).

2.5 Πρόγνωση γυναικών με διάγνωση καρκίνου στην εγκυμοσύνη

Μία από τις κύριες ανησυχίες των ογκολόγων είναι ότι στις γυναίκες με κακοήθεια η εγκυμοσύνη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την πρόγνωση. Μέχρι σήμερα, είναι διαθέσιμα καθησυχαστικά δεδομένα σχετικά με την πρόγνωση των γυναικών με κακοήθεια κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε μια μελέτη που περιλάμβανε 42.511 γυναίκες με κακοήθεια με διάμεση παρακολούθηση 9 ετών, παρατηρήθηκε ότι σε όλες τις νεοπλασματικές ασθένειες το ποσοστό κινδύνου του θανάτου δεν διέφερε σημαντικά σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες σε σύγκριση με τις μη έγκυες γυναίκες (*Stensheim H. et al. 2009*). Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν από τους Amant F. et al. (2013), καθώς το ποσοστό κινδύνου του θανάτου δεν διέφερε σημαντικά στις γυναίκες με διάγνωση καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε σύγκριση με τις μη έγκυες γυναίκες (HR 1,3 και HR 1,19, αντίστοιχα). Ωστόσο, άλλες μελέτες επισήμαναν ότι οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού που διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης, είχαν χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με την ομάδα γυναικών που δεν ήταν έγκυες (*Azim H.A. et al. 2012, Shao C. et al. 2020, Boudy*



A.S. et al. 2020).

Ο Maggen και η ομάδα του δημοσίευσαν μια πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη κοόρτης σε σχέση με την πρόγνωση των γυναικών με λέμφωμα Hodgkin που διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης, η οποία έδειξε ίδια αποτελέσματα σε σύγκριση με εκείνα των μη εγκύων ασθενών (*Maggen C. et al. 2019a*). Επίσης, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σε πρώιμο στάδιο που διαγνώστηκε στην εγκυμοσύνη φαινόταν να έχει ευνοϊκή πρόγνωση (*Perrone A.M. et al. 2016*). Επιπλέον, μια αναδρομική μελέτη 85 εγκύων γυναικών που διαγνώστηκαν με κακοήθεις όγκους ωοθηκών κατά τη διάρκεια της κύησης, εκ των οποίων το 78,82% ήταν στο στάδιο FIGO I, ανέφερε ένα συνολικό ποσοστό επιβίωσης 83,53% (*Wang L. et al. 2020*). Έτσι, οι έγκυες ασθενείς με κακοήθεις όγκους των ωοθηκών πρώιμου σταδίου φάνηκε να έχουν ευνοϊκή έκβαση (*Wang L. et al. 2020*). Στον αντίποδα, έχει αναφερθεί ότι οι έγκυες με κακοήθη μελάνωμα εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου, ενώ ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, του θυρεοειδούς και των ωοθηκών, το λέμφωμα ή η λευχαιμία δεν εμφάνισαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου (*Stensheim H. et al. 2009, Shao C. et al. 2020*).



3. Θεραπεία Καρκίνου στην Εγκυμοσύνη

Γενικά, η θεραπεία εγκύων ασθενών με καρκίνο θα πρέπει να ακολουθεί τις κατευθυντήριες γραμμές και τις συστάσεις των μη εγκύων ασθενών (Amant F. et al. 2014). Παρόλα αυτά, η εβδομάδα κύησης κατά τη διάγνωση, η αναμενόμενη πρόγνωση της μητέρας, οι επιθυμίες και οι ανησυχίες των μελλοντικών γονέων, καθώς και οι ηθικοί παράγοντες, θα πρέπει να λαμβάνονται προσεκτικά υπόψη για κάθε ασθενή.

Χειρουργική επέμβαση

Ανάλογα με την οντότητα του όγκου, τον εντοπισμό, το στάδιο και την πρόγνωση, η χειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να είναι αναπόφευκτη. Η επέμβαση μπορεί να γίνει όποτε ενδείκνυται, ανεξάρτητα από την εβδομάδα κύησης (Peccatori F.A. et al. 2013). Ωστόσο, οι επεμβάσεις γίνονται κατά προτίμηση στις αρχές του 2^{ου} τριμήνου (16-18^η εβδομάδα), όπου ο κίνδυνος αποβολής είναι χαμηλός και το μέγεθος της μήτρας επιτρέπει χειρουργικές επεμβάσεις. Η νοσηρότητα και οι επιπλοκές της εγκυμοσύνης, όπως ο πρόωρος τοκετός και η εμβρυϊκή δυσχέρεια, είναι πιο συχνές σε μείζονες κοιλιακές και πυελικές επεμβάσεις λόγω της μεγέθυνσης της μήτρας (Peccatori F.A. et al. 2013). Οι επεμβάσεις που πραγματοποιούνται μετά την 20^η εβδομάδα θα πρέπει να εκτελούνται σε μια ελαφρώς αριστερή πλάγια θέση κατάκλισης για να αποφευχθεί η συμπίεση της κοίλης φλέβας και να διατηρηθεί η καρδιακή παροχή (Cubillo A. et al. 2021). Τοκολυτικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης δεν πρέπει να χορηγούνται εκτός εάν σημειωθούν συσπάσεις της μήτρας. Εάν οι συσπάσεις της μήτρας είναι ανεξέλεγκτες, η χορήγηση τοκολυτικών μπορεί να εξεταστεί μετεγχειρητικά για 48 ώρες, σε περιπτώσεις όπου οι ασθενείς βρίσκονται κατά το τέλος του δεύτερου τριμήνου (όπου υπάρχουν υποδοχείς ωκυτοκίνης) και κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (Amant F. et al. 2019).

Επιπλέον, μια λαπαροσκοπική προσέγγιση θεωρείται εφικτή και ασφαλής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μέχρι την 26^η-28^η εβδομάδα (Cubillo A. et al. 2021). Οι λαπαροσκοπικές επεμβάσεις έχουν ως αποτέλεσμα λιγότερες ανεπιθύμητες επιπλοκές στο έμβρυο και στη μητέρα σε σύγκριση με τη



λαπαροτομία και θα πρέπει να επιλέγονται έναντι των ανοιχτών επεμβάσεων εάν εκτελούνται από έμπειρο χειρουργό, με περιορισμένο χρόνο επέμβασης (90–120 λεπτά), τεχνητό πνευμοπερίτοναιο και χαμηλή ενδοκοιλιακή πίεση (10–13 mmHg) (Amant F. et al. 2019, Obermair A. et al. 2020). Η πυελική λεμφαδενεκτομή μπορεί να πραγματοποιηθεί μέχρι την 22^η εβδομάδα κύησης, τόσο με λαπαροτομία όσο και με λαπαροσκόπηση (Amant F. et al. 2014). Μετά την 22^η εβδομάδα κύησης, το μέγεθος της μήτρας εμποδίζει την πιθανότητα εκτομής του πυελικού λεμφαδένα και θα πρέπει να αποφεύγεται.

Οι φυσιολογικές αλλαγές της κύησης απαιτούν μια προσαρμοσμένη αναισθησιολογική προσέγγιση, με πρόσθετη επιτήρηση ασφαλείας για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης και της μητρικής οξυγόνωσης όσο το δυνατόν πιο σταθερά ώστε να εξασφαλιστεί η βέλτιστη τροφοδοσία του εμβρύου (Amant F. et al. 2014). Επίσης, κατά τη διάρκεια της επέμβασης, η μητέρα έχει αυξημένο κίνδυνο εισρόφησης, λόγω της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη (Amant F. et al. 2014). Ο μετεγχειρητικός επαρκής έλεγχος του πόνου είναι σημαντικός, όπως και η ενδοφλέβια ενυδάτωση και η θρομβοπροφύλαξη έως ότου η ασθενής είναι περιπατητική.

Συστημική Θεραπεία

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν από τη χορήγηση συστημικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένων των φυσιολογικών αλλαγών στην εγκυμοσύνη, της ηλικίας κύησης, της διέλευσης του πλακούντα και των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών του φαρμάκου. Οι φυσιολογικές αλλαγές της κύησης μπορεί να επηρεάσουν την έκθεση και την αποτελεσματικότητα των συστημικών θεραπειών επηρεάζοντας τη φαρμακοκινητική τους σε σχέση με την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση των φαρμάκων.

Η διαπλακουντιακή μεταφορά χημειοθεραπευτικών φαρμάκων λαμβάνει χώρα με παθητική διάχυση και επομένως βασίζεται στο ειδικό για το φάρμακο μοριακό βάρος, τη διαλυτότητα των λιπιδίων, τη δέσμευση πρωτεϊνών και το ιοντικό φορτίο. Δεδομένου ότι τα περισσότερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα έχουν



χαμηλό μοριακό βάρος και δεν έχουν ιοντικό φορτίο, μπορούν εύκολα να διασχίσουν τον ανθρώπινο πλακούντα. Τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα των εμβρύων που εκτίθενται σε χημειοθεραπευτικά φάρμακα in utero είναι γενικά καθησυχαστικά με μια μέτρια αύξηση των επιπλοκών όπως ο περιορισμός της ανάπτυξης και ο πρόωρος τοκετός (Boere I. et al. 2017). Ωστόσο, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (>6 ετών παιδιά) είναι άγνωστα και η χρήση πολλών στοχευμένων και ορμονικών θεραπειών θα πρέπει να αποθαρρύνεται έως ότου διατίθενται περισσότερες πληροφορίες για την ασφάλεια του εμβρύου.

Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της ογκολογικής θεραπείας διαφόρων καρκινικών οντοτήτων και επομένως αναπόσπαστο μέρος της ογκολογικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, θα πρέπει να τηρούνται ειδικές προφυλάξεις σχετικά με την εβδομάδα κύησης, με τις συνέπειες στην ανάπτυξη του εμβρύου και τους κινδύνους, όπως αναφέρονται στην παρακάτω παράγραφο.

Λόγω των φυσιολογικών αλλαγών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση του φαρμάκου μπορεί να διαφέρουν από τις μη έγκυες γυναίκες, με αποτέλεσμα την αραιωτική επίδραση των κυτταροτοξικών φαρμάκων λόγω της μεταβολής της βιοδιαθεσιμότητας και της αυξημένης ηπατικής και νεφρικής αποβολής (Amant F. et al. 2014, Koren G. & Pariente G. 2018). Παρόλα αυτά, η χημειοθεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, αλλά κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο θεωρείται σχετικά ασφαλής (Silverstein J. et al. 2020). Οι Cardonick et al. πρότεινε καθυστέρηση της χημειοθεραπείας μέχρι τη 16^η εβδομάδα κύησης, εάν είναι επιτρεπτό από ογκολογική άποψη (Cardonick E. et al. 2019). Οι αντιμεταβολίτες cytarabine και fluorouracil μπορούν να εφαρμοστούν κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο, αλλά η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να αποφεύγεται καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω πολλαπλών γενετικών ανωμαλιών (Silverstein J. et al. 2020). Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες κυκλοφωσφαμίδη και δακαρβαζίνη αξιολογήθηκαν ως ασφαλείς (Silverstein J. et al. 2020), ενώ η βουσουλφάνη έδειξε αρνητικά αποτελέσματα στην ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος σε



ζωικά μοντέλα (Gouveia H.J. et al. 2020). Οι ανθρακυκλίνες doxorubicin και epirubicin θεωρούνται ασφαλείς κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο, ωστόσο, η idarubicin και η daunorubicin θα πρέπει να αποφεύγονται (Silverstein J. et al. 2020). Τα αλκαλοειδή βίνκα βινμπλαστίνη και βινκριστίνη, καθώς και σε περιορισμένες περιπτώσεις η βινορελβίνη, θεωρούνται ασφαλή στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο και η βινμπλαστίνη στο πρώτο τρίμηνο επίσης (Silverstein J. et al. 2020). Οι ταξάνες paclitaxel και docetaxel αναφέρθηκαν ότι ήταν ασφαλείς στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο (Silverstein J. et al. 2020).

Η χρήση υποστηρικτικών φαρμάκων είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κυτταροτοξικά φάρμακα. Η χρήση των αντιεμετικών είναι καλά μελετημένη, καθώς συνταγογραφούνται και στην κοινή πάθηση της υπερέμεσης κύησης. Η επίδραση της ονδανσετρόνης θεωρείται ασφαλέστερη από τη θεραπεία με μετοκλοπραμίδη και ο συνδυασμός δοξυλαμίνης και πυριδοξίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό δυσπλασιών (Anderka M. et al. 2012, Pasternak B. et al. 2013, Oliveira L.G. et al. 2014). Αντίθετα, η χρήση γλυκοκορτικοειδών κατά το πρώτο τρίμηνο συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανωμαλιών της στοματικής κοιλότητας (Rodriguez-Pinilla E. & Martinez-Frias M.L 1998). Για να αντιστραφεί η μυελοκατασταλτική δράση ορισμένων κυτταροτοξικών φαρμάκων, μπορούν να χορηγηθούν αυξητικοί παράγοντες, όπως ο ανθρώπινος παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF), όπου τα δεδομένα ασφαλείας είναι καθησυχαστικά (Boxer L.A. et al. 2015). Η αναιμία συνήθως αντιμετωπίζεται με συνδυασμό σιδήρου, φυλλικού οξέος και βιταμίνης B-12, αλλά η σοβαρή αναιμία μπορεί να απαιτεί μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Στοχευμένη Θεραπεία και Ανοσοθεραπεία

Τα τελευταία 25 χρόνια, η θεραπεία του καρκίνου εξελίχθηκε σε μια εξατομικευμένη προσέγγιση. Οι στοχευμένες θεραπείες, που απευθύνονται ειδικά στους μοριακούς και ανοσολογικούς παράγοντες της ογκογένεσης έφεραν επανάσταση στην ογκολογική θεραπεία. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία δύσκολων ομάδων ασθενών, όπως οι έγκυες γυναίκες, εξακολουθούν να είναι περιορισμένα, καθώς είναι διαθέσιμες μόνο λίγες



προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες (*Sarno M.A. et al. 2013, Lambertini M. et al. 2015*). Η κατανόηση του αντίκτυπου των στοχευμένων θεραπειών στην εμφύτευση, την εμβρυογένεση και την εμβρυϊκή ανάπτυξη βασίζεται κυρίως σε αναφορές μεμονωμένων περιστατικών. Όπως συμβαίνει με κάθε φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πρέπει να ληφθεί διεξοδική προσοχή σε σχέση με την αναλογία κέρδους-απώλειας σχετικά με τα ογκολογικά οφέλη της μητέρας και τους κινδύνους για την υγεία των απογόνων. Γενικά, η θεραπεία με anti-HER2 δεν πρέπει να εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά δεν αναφέρθηκαν δυσπλασίες σε περιπτώσεις τυχαίας χορήγησης τραστοζουμάμπης κατά το 1^ο τρίμηνο (*Zagouri F. et al. 2013, Lambertini M. et al. 2019*). Η χρήση της τραστοζουμάμπης μπορεί να συζητηθεί σε καταστάσεις υψηλού κινδύνου και μπορεί να χορηγηθεί με στενή εμβρυϊκή παρακολούθηση (*Loibl S. et al. 2015*). Το Rituximab, η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη στοχευμένη θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να θεωρηθεί ως θεραπευτική επιλογή όταν ενδείκνυται για τη θεραπεία μιας απειλητικής για τη ζωή της μητέρας κακοήθους ή αιματολογικής νόσου (*Chakravarty E.F. et al. 2011*). Η διακοπή μιας στοχευμένης θεραπείας θα πρέπει να συνιστάται σε μη επαρκή ογκολογική ανταπόκριση ή όταν καταγράφονται σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο (*Sarno M.A. et al. 2013, Lambertini M. et al. 2015*). Ωστόσο, καθώς τα στοιχεία και η εμπειρία από την κλινική χρήση είναι σπάνια, συνιστάται συνήθως η αναβολή της χρήσης στοχευμένων θεραπειών για μετά τον τοκετό (*Amant F. et al. 2019*).

Ενδοκρινική Θεραπεία

Μέχρι σήμερα, η ενδοκρινική θεραπεία αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς αυτά τα φάρμακα είτε εμποδίζουν την παραγωγή οιστρογόνων είτε παρεμβαίνουν στις οδούς των οιστρογόνων και μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τους αναπτυσσόμενους εμβρυϊκούς και πλακουντιακούς ιστούς (*Silverstein J. et al. 2020*). Όσον αφορά την ταμοξιφαίνη, είναι διαθέσιμες μόνο αναφορές περιπτώσεων, που δείχνουν διάφορες γενετικές ανωμαλίες σε έως και 25% των αναφερόμενων περιπτώσεων μετά την χορήγηση κατά τη



διάρκεια και μετά το πρώτο τρίμηνο κύησης (*Braems G. et al. 2011, Silverstein J. et al. 2020*). Οι αναστολές της αρωματάσης φαίνεται να ασκούν προγεννητική, αναπτυξιακή τοξικότητα τόσο στην εμβρυϊκή όσο και στην νεογνική περίοδο σε επίπεδα έκθεσης κάτω από την ανθρώπινη θεραπευτική δόση (*Tiboni G.M. & Ponzano D.A. 2016*).

Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά, καθώς ενέχει υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας στο έμβρυο από τις διαγνωστικές διαδικασίες. Η τυπική δόση στην ακτινοθεραπεία είναι συνήθως στο εύρος των 40-70 Gy, που είναι 10^4 - 10^5 φορές υψηλότερη από τις δόσεις που χρησιμοποιούνται στις διαγνωστικές μεθόδους (*Mazzola R. et al. 2019, Gilman E.A. et al. 1988*). Λαμβάνοντας υπόψη τέτοιες υψηλές τιμές, υπάρχει μεγάλη ανησυχία για πιθανές βλάβες στο έμβρυο και για το λόγο αυτό, η ακτινοθεραπεία δεν συνιστάται συνήθως κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και θα πρέπει να αναβάλλεται για μετά τον τοκετό, όποτε είναι δυνατόν (*Peccatori F.A. et al. 2013*). Ωστόσο, σε ογκολογικά επείγοντα περιστατικά, όπου η ακτινοθεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο (π.χ. συμπίεση νωτιαίου μυελού, μεταστάσεις στο ΚΝΣ) ή σε καταστάσεις που η αναμονή για την γέννηση θα έθετε σε κίνδυνο την υγεία της μητέρας, η ακτινοθεραπεία μπορεί να εξεταστεί πριν από τον τοκετό (*Chen Z. et al. 2008, Peccatori F.A. et al. 2013*).

Η προκύπτουσα δόση στο έμβρυο εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της συνολικής δόσης ακτινοβολίας, της απόστασης της βλάβης στόχου και του εμβρύου, της διαρροής από τον εξοπλισμό και τον ρυθμιστή καθώς και της ακτινοβολίας που διαχέει την ασθενή (*Stovall M. et al. 1995*). Κατά τη διάρκεια της κύησης, διατίθενται ειδικές ασπίδες μολύβδου στην κοιλιά για τη μείωση της έκθεσης της ακτινοβολίας στο έμβρυο. Η χρήση αυτών των ασπίδων, προστατεύει το έμβρυο από τη διάσπαρτη δόση σε έως και 25-50% (*Antolak J.A. et al. 2004, Candela-Juan C. et al. 2015*). Υπολογίζεται ότι με επαρκή θωράκιση, σε αποστάσεις >30cm από την άκρη του στόχου έως το έμβρυο και με προσεκτικό σχεδιασμό, η προκύπτουσα δόση θα μπορούσε να



διατηρηθεί στο εύρος των 40-200 mGy(*Antolak J.A. et al. 2004, Candela-Juan C. et al. 2015, Kourinou K.M. et al. 2015*). Σε ορισμένες περιοχές όπως το κεφάλι, ο λαιμός, τα άκρα και το στήθος θα μπορούσαν να ακτινοβοληθούν με ελάχιστη ακτινοβολία στο έμβryo και η ακτινοθεραπεία σε αυτές τις περιοχές θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη σε επιλεγμένες περιπτώσεις(*Gilman E.A. et al. 1988*). Αξίζει να σημειωθεί ότι η ηλικία κύησης παίζει επίσης σημαντικό ρόλο, καθώς η απόσταση μεταξύ του αναπτυσσόμενου εμβρύου και του στόχου στενεύει με την αύξηση των εβδομάδων κύησης, αποτελώντας μια σημαντική μεταβλητή κατά τον προγραμματισμό της ακτινοθεραπείας (*Stovall M. et al. 1995*). Οι παθήσεις της κοιλιάς και της πυέλου δεν μπορούν να ακτινοβοληθούν χωρίς επιβλαβείς επιπτώσεις στο έμβryo και σε περιπτώσεις που δεν μπορεί να καθυστερήσει θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της εγκυμοσύνης (*Amant F. et al. 2014, ACOG Committee Opinion No. 723 2017*).

Ψηφιακή Βεβαίωση Εγγράφου

Μπορείτε να ελέγξετε την ισχύ του εγγράφου
σκανάροντας το QR code ή εισάγοντας τον κωδικό
στο docs.gov.gr/validate



4. Μαιευτική φροντίδα σε εγκύους με καρκίνο

Στη μαιευτική φροντίδα, η συνεχής αξιολόγηση της ευημερίας της μητέρας και του εμβρύου είναι απαραίτητη. Ο σχεδιασμός της μαιευτικής φροντίδας σε γυναίκες με καρκίνο περιλαμβάνει στενή συνεργασία μεταξύ ογκολογικών και μαιευτικών κλάδων λόγω όλων των διαφορετικών πτυχών που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Η μαιευτική παρακολούθηση θα πρέπει να ακολουθεί τις αντίστοιχες οδηγίες για κυήσεις υψηλού κινδύνου και θα πρέπει να εξετάζει τις πιθανές μεμονωμένες παρενέργειες της χορηγούμενης κυτταροτοξικής θεραπείας, την ατομική ανάπτυξη του εμβρύου και τη συγκεκριμένη εβδομάδα κύησης. Στόχος είναι η παροχή βέλτιστης φροντίδας στις μέλλουσες μητέρες και στο αγέννητο παιδί, εξισορροπώντας προσεκτικά τους κινδύνους και τα οφέλη της ογκολογικής θεραπείας, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον βέλτιστο χρόνο για τον τοκετό και την επαρκή μεταγεννητική φροντίδα.

4.1 Προγεννητική Φροντίδα

Μαιευτικό υπερηχογράφημα

Η προγεννητική έκθεση σε κυτταροτοξικές θεραπείες μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, ανάλογα με το χορηγούμενο φάρμακο και τον χρόνο έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Διαθέσιμες μεγάλες σειρές περιπτώσεων αναφέρουν ότι, τα νεογνά που εκτίθενται προγεννητικά σε χημειοθεραπεία κινδυνεύουν να γεννηθούν μικρά για την ηλικία κύησης(SGA)(*de Haan J et al. 2018*). Τα μικρά νεογνά για την ηλικία κύησης, έχει αναφερθεί ότι είναι πιο συχνά στις έγκυες γυναίκες με καρκίνο από ότι στον γενικό πληθυσμό(21-28,5% έναντι 10%, αντίστοιχα) (*de Haan J et al. 2018, Cardonick E. et al. 2019, Maggen C. et al. 2020*). Το εάν το επιλεγμένο σχήμα κυτταροτοξικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζει το δυναμικό ανάπτυξης του νεογνού είναι αβέβαιο. Τα νεογνά με περιορισμένη ανάπτυξη διατρέχουν κίνδυνο για δυσμενή έκβαση βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα(*Lees C. et al. 2013*). Προκειμένου να ανιχνευθεί ο περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου,

26



συνιστάται προγεννητικά υπερηχογράφημα κάθε 2 εβδομάδες για την παρακολούθηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και της ποσότητας αμνιακού υγρού κατά τη διάρκεια της προγεννητικής χημειοθεραπείας (Amant F. et al. 2019). Αυτές οι προγεννητικές πληροφορίες θα ενημερώσουν τους μαιευτήρες για την εμβρυϊκή ευημερία και θα τους επιτρέψουν να παρέμβουν σε σημάδια εμβρυϊκής δυσχέρειας. Ένα καρδιοτοκογράφημα μπορεί να παρέχει πρόσθετες πληροφορίες. Επειδή η χημειοθεραπεία, ειδικά οι αλκυλιωτικοί παράγοντες, σχετίζονται με πρόωρο τοκετό, συστήνεται η τακτική παρακολούθηση (κάθε 2-4 εβδομάδες) σε κάθε έγκυο ασθενή που λαμβάνει προγεννητικώς χημειοθεραπεία (Amant F. et al. 2019). Θεωρητικά, ο πρόωρος τοκετός μπορεί να εξηγηθεί από την ενεργοποίηση του μητρικού άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων που σχετίζεται με το στρες ή από την επαγόμενη από χημειοθεραπεία απόπτωση στις εμβρυϊκές μεμβράνες που προκαλεί πρόωρη ρήξη υμένων (Calsteren K.V. et al. 2010). Οι μαιές θα πρέπει να αναγνωρίζουν τις πρόωρες συσπάσεις μετά από χημειοθεραπεία για παρατήρηση και χορήγηση ενδοφλεβίων υγρών και τοκολυτικών.

Προγραμματισμός Τοκετού

Ο τοκετός σε ογκολογικούς ασθενείς συνήθως προγραμματίζεται για τη βελτιστοποίηση του χρόνου της ογκολογικής θεραπείας. Γενικά, ένα έμβρυο είναι βιώσιμο από την 24^η εβδομάδα κύησης ή όταν ζυγίζει πάνω από 500 γραμμάρια. Ξεκινώντας από εκείνη την εβδομάδα, εάν είναι απαραίτητος ο τοκετός, μπορεί να χορηγηθεί εκ των προτέρων ενδομυϊκή θεραπεία με κορτικοστεροειδή για να βοηθήσει την πνευμονική ωριμότητα του εμβρύου. Τουλάχιστον 48 ώρες πριν από τη γέννηση, θα πρέπει επίσης να χορηγείται θειϊκό μαγνήσιο για να επιτευχθεί νευροπροστατευτική δράση (Magee L.A. et al. 2019). Όποτε είναι δυνατόν, θα πρέπει να γίνονται προσπάθειες να διατηρηθεί η εγκυμοσύνη μέχρι την 37^η εβδομάδα ή τουλάχιστον μέχρι την 35^η εβδομάδα. Εάν η κατάσταση δεν το επιτρέπει, θα πρέπει να γίνονται προσπάθειες να διατηρηθεί η εγκυμοσύνη μέχρι την 32^η εβδομάδα και, εάν αυτό δεν είναι δυνατό, τουλάχιστον μέχρι την 28^η εβδομάδα. Πριν από την 28^η εβδομάδα (μεταξύ 24 και 28 εβδομάδων), τα επακόλουθα για το έμβρυο λόγω της



προωρότητας θα είναι σημαντικά. Ως εκ τούτου, η σχέση κινδύνου-οφέλους θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά (Amant F. et al. 2012a, 2015b). Ως εκ τούτου, η τάση για αποφυγή ιατρογενούς πρόωρου τοκετού και έναρξης της θεραπείας πρέπει να εξισορροπηθεί έναντι των νεογνικών κινδύνων.

Το ποσοστό καισαρικής τομής σε εγκύους ασθενείς με καρκίνο παρατηρείται ότι είναι πάνω από 30%, το οποίο είναι υψηλότερο σε σύγκριση με το παγκόσμιο ποσοστό που αναφέρεται στο 21% (Lee Y.Y. et al. 2012). Αυτό το υψηλότερο ποσοστό εξηγείται εν μέρει από το υψηλό ποσοστό πρόωρων τοκετών και την επιθυμία για προγραμματισμένο και ελεγχόμενο τοκετό σε ογκολογικούς ασθενείς που υπόκεινται σε ψυχολογικό στρες και σωματική εξάντληση. Επιπλέον, σε γυναικολογικούς καρκίνους μπορεί να γίνει καισαρική τομή ταυτόχρονα με χειρουργική θεραπεία. Παρ' όλα αυτά, ελλείψει άλλων μαιευτικών παραγόντων κινδύνου, ο κοιλιακός τοκετός θα πρέπει να προτιμάται έναντι της καισαρικής, καθώς προσφέρει πλεονεκτήματα για τη μητέρα, όπως μικρότερο χρόνο νοσηλείας, λιγότερη απώλεια αίματος και μειωμένο κίνδυνο μόλυνσης (Amant F. et al. 2014). Ωστόσο, υπάρχουν ειδικές ογκολογικές καταστάσεις που επιβάλλουν τον τοκετό με καισαρική τομή, για παράδειγμα έγκυες γυναίκες που πάσχουν από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και του αιδοίου λόγω της πιθανότητας εμφύτευσης καρκινικών κυττάρων στο σημείο της κοιλιακής ρήξης (Amant F. et al. 2019), ή σε ορισμένες περιπτώσεις, γυναίκες που παρουσιάζουν μετάσταση στον πλακούντα (Amant F. et al. 2014). Για να αποκλειστεί η μετάσταση στον πλακούντα, θα πρέπει να γίνει ιστολογική εξέταση αυτού μετά τον τοκετό (Amant F. et al. 2014).

Τα σχήματα χημειοθεραπείας θα πρέπει να διακόπτονται 2-3 εβδομάδες πριν τον προγραμματισμό του τοκετού (ανάλογα με το σχήμα που χρησιμοποιείται), ώστε να επιτραπεί η ανάκτηση των παραμέτρων αίματος του νεογνού και της μέλλουσας μητέρας (Amant F. et al. 2012b, Silverstein J. et al. 2020). Αυτό το χρονικό πλαίσιο ασφαλείας δίνει χρόνο στον πλακούντα να μεταβολίσει τη χημειοθεραπεία και να μειώσει τον κίνδυνο μυελοκαταστολής και συστηματικής λοίμωξης. Μια αναφορά σε 49 νεογνά που εκτέθηκαν προγεννητικά σε χημειοθεραπεία εντός 4 εβδομάδων από τη γέννηση ανέφερε 33% επίπτωση παροδικής ουδετεροπενίας (Reynoso E.E. et al. 1987). Οι La Nasa et al. (2019) ανέφεραν 20% επίπτωση ουδετεροπενίας κατά τη γέννηση σε νεογνά που γεννήθηκαν 22-28 ημέρες μετά τη χημειοθεραπεία.



4.2 Μεταγεννητική φροντίδα

Θηλασμός

Λόγω τόσο των βραχυπρόθεσμων όσο και των μακροπρόθεσμων οφελών για την υγεία, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) συνιστά τα βρέφη να θηλάζουν αποκλειστικά μέχρι την ηλικία των 6 μηνών, με τον θηλασμό να συνεχίζει να αποτελεί σημαντικό μέρος της διατροφής έως και 2 ετών (*WHO, Resolution WHA65.6 2012, Kalarikkal S. & Pflieghaar J. 2020*). Για έγκυες καρκινοπαθείς, ο θηλασμός είναι συχνά ιδιαίτερα επιθυμητός λόγω του συναισθηματικού δεσμού μητέρας-νεογνού και λόγω της υγιούς αντιστάθμισης μετά την προγεννητική έκθεση στις θεραπείες του καρκίνου. Ωστόσο, στην κλινική πρακτική, ο θηλασμός αποθαρρύνεται όταν η κυτταροτοξική θεραπεία συνεχίζεται μετά τον τοκετό. Ο αριθμός των κύκλων χημειοθεραπείας, ο τύπος των κυτταροτοξικών παραγόντων, καθώς και η ηλικία κύησης κατά την έναρξη της κυτταροτοξικής θεραπείας φάνηκε να επηρεάζουν την ικανότητα θηλασμού σε γυναίκες που έλαβαν κυτταροτοξική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (*Stopenski S. et al. 2017*). Συνιστάται ανεπιφύλακτα μια περίοδος ασφαλείας 3 εβδομάδων μεταξύ της τελευταίας χορήγησης των περισσότερων χημειοθεραπευτικών παραγόντων και του θηλασμού (*Durodola J.I. 1979, Griffin S.J. et al. 2012, Pistilli B.B. et al. 2013*). Η μεταφορά κυτταροτοξικών φαρμάκων στο ανθρώπινο γάλα αναφέρθηκε για αρκετούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και τους μεταβολίτες τους, όπως η μεθοτρεξάτη, η δοξορουβικίνη και η σισπλατίνη (*Pistilli B.B. et al. 2013*). Η εμπειρία με το θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με στοχευμένους παράγοντες βασίζεται σε αναφορές μεμονωμένων περιστατικών. Το imatinib και οι μεταβολίτες του αποδείχθηκε ότι απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα (*Russell M.A. et al. 2007*). Παρόλο που η εκτιμώμενη έκθεση του νεογνού στο imatinib ήταν περίπου στο 10% της θεραπευτικής δόσης και ο θηλασμός δεν έδειξε αναπτυξιακές ανωμαλίες μετά από βραχυχρόνιο θηλασμό, ο μακροχρόνιος θηλασμός θα πρέπει να αποθαρρύνεται σε αυτές τις ασθενείς (*Gambacorti-Passerini C.B. et al. 2007, Terao R. et al. 2020*).

Για ασθενείς με καρκίνο του μαστού θα πρέπει να αναμένεται μειωμένη παραγωγή γάλακτος από τον προσβεβλημένο μαστό μετά τη θεραπεία διατήρησης του μαστού. Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες με θετικό HER2



καρκίνο του μαστού λόγω της ανάγκης επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας (Johnson H.M. & Mitchell K.B. 2020). Σύμφωνα με την μελέτη των Cardonick E. et al. (2010), μόνο το 55% των 38 γυναικών που διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και που ολοκλήρωσαν τη χημειοθεραπεία πριν από τον τοκετό μπόρεσαν να θηλάσουν επιτυχώς τα παιδιά τους. Επιπλέον, το 45% έως το 63,5% των γυναικών που έλαβαν προγεννητική χημειοθεραπεία ανέφεραν μειωμένη παραγωγή γάλακτος και ανάγκη να παρέχουν συμπληρωματική σίτιση στα παιδιά τους (Stopenski S. et al. 2017, Cardonick E. et al. 2010a, 2010b). Ωστόσο, οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού, που μπορεί να ανησυχούν ότι ο θηλασμός θα μπορούσε να επιδεινώσει την έκβαση της υγείας τους, θα πρέπει να καθησυχάζονται, ότι ο θηλασμός είναι ασφαλής και στην πραγματικότητα, αποδείχθηκε προστατευτικός σε σχέση με την επανεμφάνιση του καρκίνου, μειώνοντας τον κίνδυνο κατά 41% σε σύγκριση με την ηλικία- αντιστοιχισμένα στοιχεία ελέγχου (Azim H.A. et al. 2010). Η ικανότητα θηλασμού του νεογέννητου βρέφους και η ικανοποίηση από το θηλασμό φαίνεται να επηρεάζουν την ψυχική υγεία της μητέρας. Η μειωμένη παραγωγή γάλακτος συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα ψυχολογικής δυσφορίας σε γυναίκες που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Henry M. et al. 2011). Επιπλέον, ο επιπολασμός των συμπτωμάτων κατάθλιψης ήταν χαμηλότερος σε γυναίκες που δήλωσαν ότι ήταν ικανοποιημένες με το θηλασμό.

Συνοψίζοντας, ο θηλασμός έχει διάφορες θετικές επιπτώσεις στη μητέρα και το παιδί και κυρίως στη σχέση τους. Οι καρκινοπαθείς που σκέφτονται να θηλάσουν θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με τους κινδύνους της χαμηλής παραγωγής γάλακτος, τις λοιμώξεις του μαστού και την παρεμπόδιση των διαγνωστικών και θεραπευτικών διαδικασιών σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού λόγω της διόγκωσης του μαστού.



Εξέταση πλακούντα

Ο πλακούντας λειτουργεί ως η διεπαφή μεταξύ του μητρικού και του εμβρυϊκού διαμερίσματος και ως εκ τούτου των αντίστοιχων συστημάτων αίματος. Ως εκ τούτου, ο πλακούντας εκτίθεται σε φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στη μητέρα και, στη συνέχεια, η λειτουργία του μπορεί να επηρεαστεί (Abellar R.G. et al. 2009, Verheecke et al. 2018, Maggen C. et al. 2020). Κατά συνέπεια, οι ανεπιθύμητες εκβάσεις της εγκυμοσύνης σε γυναίκες που πάσχουν από καρκίνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως ο υψηλός κίνδυνος προεκλαμψίας και ο αυξημένος κίνδυνος περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου, μπορεί να συνδέονται με την επίδραση του φαρμάκου στη φυσιολογική δομή και ανάπτυξη του πλακούντα (Maggen C. et al. 2020). Οι μελέτες που αξιολογούν την άμεση και έμμεση επίδραση των αντικαρκινικών φαρμάκων στη φυσιολογία του πλακούντα είναι περιορισμένες. Ένα αυξημένο επίπεδο οξειδωτικού στρες στον ανθρώπινο πλακούντα μετά από έκθεση σε αντικαρκινικό φάρμακο με διάφορους τύπους χημειοθεραπευτικών παραγόντων περιγράφηκε από τους Verheecke et al. (2018). Μορφολογικές αλλαγές της μακροσκοπικής και μικροσκοπικής αρχιτεκτονικής του πλακούντα, όπως η υπερωριμότητα των λαχνών, η περιφερική υποπλασία των λαχνών και το οίδημα των λαχνών περιγράφηκαν μετά από έκθεση σε δραστικά για το DNA κυτταροτοξικά φάρμακα κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (Abellar R.G. et al. 2009). Οι άμεσες τοξικές επιδράσεις που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία προκάλεσαν υπανάπτυξη του πλακούντα, αλλά άλλες αιτίες, όπως ο υποσιτισμός, το στρες και η καταστολή του ανοσοποιητικού δεν μπορούσαν να αποκλειστούν (Abellar R.G. et al. 2009).

Όσον αφορά την εμφάνιση μεταστατικής προσβολής του πλακούντα δεν υπάρχουν αξιόπιστα ποσοστά, καθώς δεν πραγματοποιείται ως ρουτίνα η ιστολογική ανίχνευση μετάστασης του πλακούντα. Με βάση περίπου 100 δημοσιευμένες περιπτώσεις, η μετάσταση του πλακούντα είναι σπάνια, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε γυναίκες με κακοήγη μελάνωμα και μεταστατική νόσο οποιουδήποτε τύπου καρκίνου (Pavlidis N.A. & Pentheroudakis G. 2008). Αν και ακόμη πιο σπάνιο, είναι συχνά η μόνη ένδειξη για έγκαιρη ανίχνευση νεογνικής



μετάστασης (17% στην ομάδα της προσβολής του πλακούντα)(*Alexander A. et al. 2003*).Νεογνικές/εμβρυϊκές μεταστάσεις έχουν βρεθεί κυρίως σε ασθενείς με μελάνωμα, καθώς και σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και λευχαιμία. Οι μεταστάσεις του πλακούντα εντοπίζονται κυρίως στον μεσολάχινο χώρο και σε μικρότερο βαθμό στις λάχνες, πιθανώς λόγω του φραγμού του πλακούντα που προστατεύει το έμβρυο από επικίνδυνες ουσίες στη μητρική κυκλοφορία. Αν και βασίζεται σε περιορισμένα στοιχεία, έχει περιγραφεί μόνο εμπλοκή λαχνών σε σχέση με νεογνική μετάσταση. Για το σκοπό αυτό, η ιστολογική εξέταση του πλακούντα είναι ζωτικής σημασίας και συνιστάται για την ανίχνευση μικροσκοπικής μετάστασης του πλακούντα και τον εντοπισμό πιθανής εμβρυϊκής εμπλοκής, ειδικά σε γυναίκες με μελάνωμα ή με προχωρημένη κακοήγη νόσο.

Νεογνική και Παιδιατρική Φροντίδα

Τα παιδιά μητέρων με καρκίνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χρειάζονται εξατομικευμένη προσέγγιση στη μεταγεννητική φροντίδα. Οι διαφορετικές πτυχές της νεογνικής και της παιδιατρικής φροντίδας εξαρτώνται από τον τύπο του καρκίνου, τον τύπο της έκθεσης στη θεραπεία της μήτρας και το χρονοδιάγραμμά της. Το εάν κάθε νεογνό, ανεξάρτητα από την έκθεση στη θεραπεία, θα πρέπει να εξετάζεται από νεογνολόγο ή παιδίατρο βασίζεται σε τοπικά πρωτόκολλα. Συνιστάται ανεπιφύλακτα μια πλήρης εξέταση αίματος νεογνών για τον εντοπισμό της μυελοκαταστολής, ειδικά εάν ο τελευταίος κύκλος χημειοθεραπείας δόθηκε λιγότερο από 3 εβδομάδες πριν από τον τοκετό. Σε περιπτώσεις μετάστασης στον πλακούντα ή υποψία νεογνικής μετάστασης, θα πρέπει να γίνει ενδεδειγμένη φυσική εξέταση, πρόσθετο μεταβολικό πάνελ, υπερηχογράφημα κοιλίας και ενδεδειγμένος δερματικός έλεγχος σε περιπτώσεις μελανώματος για την ανίχνευση οποιασδήποτε νεογνικής νόσου(*Lipshultz S.E. et al. 1993*).Συνιστάται έλεγχος καρδιοτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της ηχοκαρδιογραφίας (stressecho), για παιδιά που εκτίθενται σε ανθρακυκλίνες in utero. Τα παιδιά που εκτίθενται σε χημειοθεραπευτικά με βάση την πλατίνη θα πρέπει να ελέγχονται για ακουστική δυσλειτουργία με χρήση ωτοακουστικών εκπομπών μέχρι την ηλικία των 5 ετών, ακολουθούμενη από ακοομετρία σε



μεταγενέστερες ηλικίες(*Amant F. et al. 2019*). Επιπλέον, κατόπιν ένδειξης, θα μπορούσε να προσφερθεί μια διαβούλευση με έναν φυσικοθεραπευτή για παρακολούθηση της ανάπτυξης και έναν γενετιστή για τον έλεγχο της γενετικής προδιάθεσης για καρκίνο. Η συχνότητα των περαιτέρω επισκέψεων εξαρτάται από την ύπαρξη εμβρυϊκών μεταστάσεων ή ανωμαλιών που διαπιστώθηκαν κατά τις αρχικές επισκέψεις και εξετάσεις.

4.3 Μαιευτικά, νεογνικά & παιδιατρικά αποτελέσματα

Μαιευτικά αποτελέσματα

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι τα κυτταροτοξικά φάρμακα πρέπει να ξεκινούν μετά την ευάλωτη περίοδο της οργανογένεσης και η έκθεση σε χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό μαιευτικών επιπλοκών. Μεγάλες μελέτες κοόρτης που συνέκριναν ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ασθενείς με αναβολή της θεραπείας μέχρι μετά τον τοκετό αποκάλυψαν ένα συνολικό ποσοστό μαιευτικών επιπλοκών 13%-21%(*Loibl S. et al. 2012, Maggen C. et al. 2019a, 2019b*). Η πρόωρη ρήξη των μεμβρανών και ο πρόωρος τοκετός εμφανίστηκαν πιο συχνά στην ομάδα γυναικών που εκτέθηκαν σε κυτταροταξικές θεραπείες κατά τη διάρκεια της κύησης(*Amant F. et al. 2012a*). Οι μητρικές λοιμώξεις, η υπέρταση, τα φλεβικά-θρομβωτικά επεισόδια και οι μεταγγίσεις αίματος μετά τον τοκετό φαίνεται να είναι πιο συχνές στον πληθυσμό με καρκίνο στην εγκυμοσύνη(*Lee Y.Y. et al. 2012*). Λόγω της υπερπηκτικής κατάστασης της εγκυμοσύνης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και μέχρι 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό.

Η χημειοθεραπεία διασχίζει τον πλακούντα και μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου, όπως προτείνεται από πολλές μεγάλες μελέτες κοόρτης που αναφέρουν υψηλή συχνότητα περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου κατά την ηλικία της κύησης σε έως και 21% στον πληθυσμό με καρκίνο στην εγκυμοσύνη(*de Haan J et al. 2018*). Η συχνότητα εμφάνισης του περιορισμού εμβρυϊκής ανάπτυξης ποικίλλει ανάλογα με τον πληθυσμό, τη γεωγραφική θέση



και τις τυπικές καμπύλες ανάπτυξης που χρησιμοποιούνται ως αναφορά. Γενικά, το 4%-8% όλων των νεογνών που γεννιούνται στις ανεπτυγμένες χώρες ταξινομούνται ως περιορισμένης ανάπτυξης(ResnikR. &CreasyR.K. 2009).Αξίζει να σημειωθεί ότι η υποκείμενη μητρική νόσος, η κυτταροτοξική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η καχεξία, το ψυχολογικό στρες που σχετίζεται με τον καρκίνο και ο υποσιτισμός είναι σημαντικοί συμπαράγοντες στη συχνότητα του περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου σε εγκυμοσύνες που περιπλέκονται από καρκίνο της μητέρας. Τα υψηλότερα ποσοστά μικρών νεογνών για την ηλικία κύησης αναφέρονται σε αιματολογικούς και γαστρεντερικούς καρκίνους(de Haan J etal. 2018).

Νεογνικά & παιδιατρικά αποτελέσματα

Η ανάπτυξη παιδιών που εκτίθενται προγεννητικώς σε κυτταροτοξική θεραπεία θα πρέπει να αξιολογείται με την εφαρμογή υποχρεωτικών διαδικασιών μακροχρόνιας παρακολούθησης. Σε μια πρόσφατη μελέτη έδειξαν ότι μια ομάδα 21 νεογνών που εκτέθηκαν προγεννητικώς σε κυτταροτοξική θεραπεία, δεν υπήρχαν διαφορές στην ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου σε σύγκριση με μια ομάδα υγιών νεογνών(Passera S. etal. 2019).Επίσης, στην μελέτη των AmantF. et al. (2015b), ανέφεραν ότι σε 129 παιδιά (μέση ηλικία 22 μηνών) που εκτέθηκαν προγεννητικώς σε χημειοθεραπεία, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη γνωστική έκβαση και ανάπτυξη σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, σε συνδυασμό με την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό και την ηλικία δοκιμής. Αυτά τα αποτελέσματα συνηγορούν και με άλλες μελέτες, όπου επίσης δεν βρήκαν ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας στη μεταγεννητική γνωστική λειτουργία και λεκτική νοημοσύνη(Aviles A. & Neri N. 2001, CardonickE.H.etal. 2015).Ωστόσο, μια πρόσφατη 6ετής παρακολούθηση παιδιών, τα οποία γεννήθηκαν από μητέρες που έλαβαν ογκολογική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αποκάλυψε ότι εμφάνισαν μέτριες γνωστικές αναπτυξιακές αλλοιώσεις (Vandenbroucke T. etal. 2020).Ενώ το IQ πλήρους κλίμακας δεν ήταν στατιστικά διαφορετικό από την ομάδα ελέγχου των παιδιών που δεν εκτέθηκαν σε θεραπεία καρκίνου, ο λεκτικός δείκτης νοημοσύνης έδειξε χαμηλότερες τιμές στην ομάδα



μελέτης (Vandenbroucke T. et al. 2020). Το εύρος μνήμης, η βραχυπρόθεσμη μνήμη, η προσοχή ή τα προβλήματα συμπεριφοράς ήταν παρόμοια και στην ομάδα μελέτης και στην ομάδα ελέγχου, αλλά τα παιδιά που εκτέθηκαν σε θεραπεία καρκίνου κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές της οπτικοχωρικής μακροπρόθεσμης μνήμης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Vandenbroucke T. et al. 2020).

Το παιδί μιας εγκύου καρκινοπαθούς συνήθως εκτίθεται σε πολλαπλά αντικαρκινικά φάρμακα, γεγονός που περιπλέκει την ερμηνεία των πιθανών επιπτώσεων ενός μόνο φαρμάκου στη μακροπρόθεσμη έκβασή του. Η χορήγηση ανθρακυκλινών κατά την παιδική ηλικία είναι γνωστό ότι προκαλεί βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες καρδιοτοξικές επιδράσεις. Ωστόσο, στην μελέτη των Aviles A. et al. (2016), δεν παρατηρήθηκαν δομικά ελαττώματα κατά τη διάρκεια ηχοκαρδιογραφικής παρακολούθησης 90 παιδιών ηλικίας 5 ετών και άνω μετά από ενδομήτρια έκθεση σε ανθρακυκλίνες (Aviles A. et al. 2016) και παρόμοια καθησυχαστικά αποτελέσματα είχαν αναφερθεί παλαιότερα από τους Amant F. et al. (2012a). Σε παιδιά που εκτέθηκαν προγεννητικά σε ανθρακυκλίνες, όλες οι καρδιακές διαστάσεις, καθώς και η συστολική αρτηριακή πίεση, ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους μετά από μια περίοδο παρακολούθησης 22 μηνών (Amant F. et al. 2012a). Το κλάσμα εξώθησης, η κλασματική βράχυνση και το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος εξακολουθούσαν να βρίσκονται στο φυσιολογικό εύρος, αλλά μειώθηκαν σημαντικά μετά την έκθεση σε ανθρακυκλίνη σε σύγκριση με μάρτυρες από ένα ιστορικό σύνολο δεδομένων (Amant F. et al. 2012a). Πρόσφατα, ωστόσο, οι Vandenbroucke et al. (2020) βρήκαν φυσικές αλλοιώσεις όσον αφορά την υψηλότερη διαστολική αρτηριακή πίεση σε παιδιά που εκτέθηκαν σε χημειοθεραπεία έναντι των μαρτύρων, αλλά ούτε δομικές ανωμαλίες ούτε ανωμαλίες ρυθμού ή αγωγιμότητας (Vandenbroucke T. et al. 2020). Όσον αφορά τα παιδιά που εκτέθηκαν σε σισπλατίνη, έχει αναφερθεί ότι εμφανίστηκε απώλεια ακοής σε 3 από τα 8 παιδιά με διαθέσιμα ακοομετρικά δεδομένα (Vandenbroucke T. et al. 2020) και παρόμοια αποτελέσματα περιεγράφηκαν σε προηγούμενη αναφορά περιπτώσεων (Geijteman E.C. et al. 2014).

Μέχρι σήμερα, τα δεδομένα για τη μακροπρόθεσμη έκβαση είναι ελάχιστα και απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την παροχή περαιτέρω πληροφοριών σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου



καρκίνου και της γονιμότητας των απογόνων.

Ψηφιακή Βεβαίωση Εγγράφου

Μπορείτε να ελέγξετε την ισχύ του εγγράφου
σκανάροντας το QR code ή εισάγοντας τον κωδικό
στο docs.gov.gr/validate



Κωδικός εγγράφου: t5phi_YizR1vgfeIS7Vsig

: 36/44

5. Συμπεράσματα

Καθώς η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στην εγκυμοσύνη αυξάνεται τις τελευταίες δεκαετίες, περισσότεροι ειδικοί έρχονται αντιμέτωποι με μια περίπλοκη ογκολογική-μαιευτική διαδικασία λήψης αποφάσεων. Με τη δημιουργία (δι)εθνικών μητρώων, συμπεριλαμβανομένου του Διεθνούς Δικτύου για τον Καρκίνο, την Υπογονιμότητα και την Εγκυμοσύνη, και με έναν αυξανόμενο αριθμό μικρότερων μελετών κοόρτης, υπάρχουν περισσότερα στοιχεία για τη διαχείριση του καρκίνου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η επιλογή ενός κατάλληλου σχεδίου για την ογκολογική διαχείριση στην περίπτωση μιας εγκύου εξαρτάται από τον τύπο του καρκίνου, τη βιολογία του όγκου και το στάδιο. Πρόσθετες πολυπλοκότητες σχετίζονται με την ηλικία κύησης του εμβρύου και τα περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας που υπάρχουν για τις περισσότερες αντικαρκινικές θεραπείες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Γενικά, η χημειοθεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται κατά το πρώτο τρίμηνο, αλλά πολλοί τύποι ογκολογικών θεραπειών μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια κατά το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο. Η χειρουργική επέμβαση είναι δυνατή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδανικά κατά το δεύτερο τρίμηνο και υπό την επίβλεψη χειρουργών και αναισθησιολόγων που είναι εξοικειωμένοι με τις φυσιολογικές αλλαγές της εγκυμοσύνης. Η ακτινοθεραπεία θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός από σπάνια σενάρια στα οποία τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο.

Δεδομένου ότι, οι έγκυες γυναίκες με καρκίνο, ειδικά εκείνες που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, αντιμετωπίζουν ορισμένους μαιευτικούς κινδύνους, η παρακολούθηση της εγκυμοσύνης είναι ζωτικής σημασίας. Στην μαιευτική παρακολούθηση θα πρέπει να ακολουθηθούν οι αντίστοιχες οδηγίες για κυήσεις υψηλού κινδύνου και θα πρέπει να εξετάζονται οι πιθανές μεμονωμένες παρενέργειες της χορηγούμενης κυτταροτοξικής θεραπείας, η ατομική ανάπτυξη του εμβρύου και η συγκεκριμένη εβδομάδα κύησης. Όσον αφορά την προγεννητική φροντίδα, 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. Ειδικά σε γυναίκες που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, συνιστώνται σειριακά υπερηχογραφήματα για

37



την παρακολούθηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και του μήκους του τραχήλου της μήτρας, καθώς επίσης και ο προγραμματισμός του τοκετού για τη βελτιστοποίηση του χρόνου της ογκολογικής θεραπείας. Μετά τη γέννηση, μια νεογνική αξιολόγηση επιτρέπει την ταυτοποίηση οποιουδήποτε καρκίνου ή ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία. Επιπλέον, η ιστολογική εξέταση του πλακούντα στοχεύει στην εκτίμηση του κινδύνου μετάστασης στο έμβρυο, ιδιαίτερα σε γυναίκες με κακοήγη μελάνωμα ή μεταστατική νόσο. Ο θηλασμός αποθαρρύνεται όταν η συστηματική θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί μετά τη γέννηση.

Ψηφιακή Βεβαίωση Εγγράφου

Μπορείτε να ελέγξετε την ισχύ του εγγράφου
σκανάροντας το QR code ή εισάγοντας τον κωδικό
στο docs.gov.gr/validate



6. Βιβλιογραφία

1. Abellar R.G., Pepperell J.R., Greco D., Gundogan F., Schwartz J., Tantravahi U., De Paepe M.E., Kostadinov S. (2009). Effects of chemotherapy during pregnancy on the placenta. *Pediatric Dev. Pathol*12:35-41.
2. ACOG, Committee on Obstetric P. Committee Opinion No. 723. (2017). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 130(4):210-216.
3. Alexander A., Samlowski W.E., Grossman D., Bruggers C.S., Harris R.M., Zone J.J., Noyes R.D., Bowen G.M., Leachman.S.A. (2003). Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 21:2179-86.
4. Alfasi A. & Ben-Aharon I. (2019). Breast Cancer during Pregnancy-Current Paradigms, Paths to Explore. *Cancers (Basel).* 11(11):1669.
5. Amant F., Berveiller P., Boere I.A., Cardonick E., Fruscio R., Fumagalli M., Halaska M.J., Hasenburg A., Johansson A.L., Lambertini M., Lok C.R., Maggen C., Morice P., et al. (2019). Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol.* 30(10):1601-1612.
6. Amant F., Halaska M.J., Fumagalli M., Steffensen K.D., Lok C., Van Calsteren K., Han S., Mir O., Fruscio R., Uzan C., et al. (2014). Gynecologic cancers in pregnancy: Guidelines of a second international consensus meeting. *Int. J. Gynecol. Cancer.*24:394-403.
7. Amant F., Lefrere H., Borges V.F., Cardonick E., Lambertini M., Loibl S., Peccatori F., Partridge A., Schedin P. (2021). The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used. *Lancet Oncol* 22(6):753-54.
8. Amant F., Loibl S., Neven P., Van Calsteren K. (2012b). Breast cancer in pregnancy. *Lancet.* 379:570-79.
9. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J., Gziri M.M., Hui W., Lagae L., Willemsen M.A., Kapusta L., Van Calster B.A., Willemsen M.A., et al.(2012a). Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol* 13:256-64.
10. Amant F., Vandenbroucke T., Verheeecke M., Fumagalli M., Halaska M.J., Boere I., Han S., Gziri M.M., Peccatori F., Rob L., Lok C., et al. (2015b). Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 373:1824-34.
11. Amant F., Verheeecke M., Wlodarska I., Dehaspe L., Brady P., Brison N., Den Bogaert K.V., Dierckx D. et al. (2015a). Presymptomatic Identification of Cancers in Pregnant Women During Noninvasive Prenatal Testing. *JAMA Oncol.* 1(6):814-19.
12. Amant F., von Minckwitz G., Han S.N., Bontenbal M., Ring A.E., Giermek J., Wildiers H., Fehm T., Linn S.C., Schlehe B.; et al. (2013). Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: Results from an international collaborative study. *J. Clin. Oncol* 31(20):2532-40.
13. Anderka M., Mitchell A.A., Louik C., Werler M.M., Hernandez-Diaz S., Rasmussen S.A. (2012). Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.* 94:22-30.
14. Andersson T.M., Johansson A.L., Fredriksson I., Lambe M. (2015). Cancer during pregnancy and the postpartum period: A population-based study. *Cancer*121(12):2072-77.
15. Antolak J.A., Strom E.A., Antolak J.A., Strom E.A. (2004). Fetal dose estimates for electron-beam treatment to the chest wall of a pregnant patient Fetal dose estimates for electron-beam treatment to the chest wall of a pregnant patient. *Med. Phys.* 25:2388-2391.
16. Asztalos S., Pham T.N., Gann P.H., Hayes M.K., Deaton R., Wiley E.L., et al. (2015). High incidence of triple negative breast cancers following pregnancy and an associated gene expression signature. *SpringerPlus* 4:710.
17. Aviles A. & Neri N. (2001). Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2:173-7.
18. Aviles A., Nambo M.-J., Huerta-Guzman J., Neri N., Cleto S. (2016). Speckle-tracking echocardiography to detect cardiac toxicity in children who received anthracyclines during pregnancy. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk* 16:1-4.
19. Azim H.A., Santoro L., Pavlidis N., Peccatori F.A. (2010). Safety of pregnancy in breast cancer survivors: A meta-analysis. *Eur. J. Cancer.* 8:504.
20. Azim H.A., 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 Treat. Rev.* 38:834-42.
21. Becker S. (2016). Breast cancer in pregnancy: A brief clinical review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*33:79-85.
22. Bianchi D.W., Chudova D., Sehnert A.J., Bhatt S., Murray K., Prosen T.L., Garber J.E. et al. (2015). Noninvasive prenatal testing and incidental detection of occult maternal malignancies. *JAMA* 314:162-169.
23. Boxer L.A., Bolyard A.A., Kelley M.L., Marrero T.M., Phan L., Bond J.M., Newburger P.E., Dale D.C. (2015). Use of granulocyte colony-stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia. *Obstet. Gynecol.*125:197-203.



24. Braems G., Denys H., De Wever O., Cocquyt V., Van den Broecke R. (2011). Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist*.16:1547-51.
25. Callihan E.B., Gao D., Jindal S., Lyons T.R., Manthey E., Edgerton S., et al. (2013). Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 138(2):549-59.
26. Candela-Juan C., Gimeno-Olmos J., Pujades M.C., Rivard M.J., Carmona V., Lliso F., Perez-Calatayud J. (2015). Fetal dose measurements and shielding efficiency assessment in a custom setup of 192Ir brachytherapy for a pregnant woman with breast cancer. *Phys. Med.* 31:286-292.
27. Cardonick E., Dougherty R., Grana G., Gilmandyar D., Ghaffar S., Usmani A. (2010a). Breast cancer during pregnancy maternal and fetal outcomes. *Cancer J.* 16:76-82.
28. Cardonick E., Eicheldinger E., Gaughan J.P. (2019). Chemotherapy is avoided during the first trimester of pregnancy, when is the safest time to start treatment during the second or third trimester? *ProClinS Gynecol. Obstet.* 2:1-15.
29. Cardonick E., Usmani A., Ghaffar S.(2010b). Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: Results of an international registry. *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials.* 33:221-28.
30. Cardonick E.H., Gringlas M.B., Hunter K., Greenspan J. (2015). Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol* 212:658.e1-8.
31. Case A.S. (2016).Pregnancy-associated Breast Cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 259(4):779-88.
32. Chakravarty E.F., Murray E.R., Kelman A., Farmer P. (2011). Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*.117:1499-1506.
33. Chen Z., King W., Pearcey R., Kerba M., Mackillop W.J. (2008). The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol*.87(1):3-16.
34. Cordeiro C.N. & Gemignani M.L. (2017). Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks With Oncologic Safety. *Obstet Gynecol Surv.* 72(3):184-93.
35. Cubillo A., Morales S., Goni E., Matute F., Munoz J.L., Perez-Diaz D., de Santiago J., Rodriguez-Lescure A. (2021). Multidisciplinary consensus on cancer management during pregnancy. *Clin Transl Oncol.* 23(6):1054-1066.
36. de Haan J., Vandecaveye V., Han S.N., Van de Vijver K.K., Amant F. (2016). Difficulties with diagnosis of malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*33:19-32.
37. de Haan J., Verheecke M., Van Calsteren K.,Shmakov R.G., Gziri M.M., Halaska M.J., Fruscio R., et al. (2018). Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 19:337-46.
38. Durodola J.I. (1979). Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: A case report. *J. Natl. Med Assoc.* 71:165-66.
39. Farhadfar N., Cerquozzi S., Hessenauer M.R., Litzow M.R., Hogan W.J.,Letendre L., Patnaik M.M., Tefferi A., Gangat N. (2017). Acute leukemia in pregnancy: A single institution experience with 23 patients. *Leuk Lymphoma*58(5):1052-60.
40. Fisher C.J., Egan M.K., Smith P., Wicks K., Millis R.R., Fentiman I.S. (1997). Histopathology of breast cancer in relation to age. *Br J Cancer* 75(4):593-6.
41. Folsom S.M. & Woodruff T.K. (2020). Good news on the active management of pregnant cancer patients. *F1000Res* 1:9.
42. Fruscio R., de Haan J., van Calsteren K., Verheecke M.,Mhallem M., Amant F. (2017). Ovarian cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*41:108-17.
43. Gambacorti-Passeri C.B., Tornaghi L., Marangon E., Franceschino A., Pogliani E.M., D'Incalci M., Zucchetti M. (2007). Imatinib concentrations in human milk. *Blood*.109:1790.
44. Geijteman E.C., Wensveen C.W., Duvekot J.J., Van Zuylen L. (2014). A child with severe hearing loss associated with maternal cisplatin treatment during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*124:454-56.
45. Genin A.S., Antoine M., Aractingi S., Rouzier R. (2014). Pregnancy stimulates tumor angiogenesis in breast carcinoma. *Anticancer Res* 34(1):125-31.
46. Gilman E.A., Kneale G.W., Knox E.G., Steward A.M. (1988). Pregnancy, X-rays and childhood cancers: effect of exposure, age and radiation dose. *J Radiol Prot.* 8:3-8.
47. Gooch J.C., Chun J., Kaplowitz E., Guth A., Axelrod D., Shapiro R., Roses D., Schnabel F. (2020). Pregnancy-associated breast cancer in a contemporary cohort of newly diagnosed women. *Breast J.*26(4):668-671.
48. Gouveia H.J., Manhaes-De-Castro R., Costa-De-Santana B.J., Mendonça C.R., Albuquerque G., Visco D.B., Lacerda D.C., Toscano A.E. (2020). Maternal exposure to busulfan reduces the cell number in the somatosensory cortex associated with delayed somatic and reflex maturation in neonatal rats. *J. Chem. Neuroanat.* 103:101710.
49. Griffin S.J., Milla M., Baker T.E., Liu T., Wang H., Hale T.W.(2012). Transfer of carboplatin and paclitaxel into breast milk. *J Hum Lact* 28:457-9.
50. Guinee V.F., Olsson H., Moller T., Hess K.R., Taylor S.H., Fahey T., et al. (1994). Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 343(8913):1587-9.
51. Halaska M.J., Uzan C., Han S.N., Fruscio R., Steffensen K.D., Calster B.,Stankusova H., Marchette



- M.D., Mephon A., et al. (2019). Characteristics of patients with cervical cancer during pregnancy: A multicenter matched cohort study. An initiative from the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 29(2):000103.
52. Han S.N., Amant F., Michielsen K., De Keyzer F., Fieuw S. et al. (2018). Feasibility of whole-body diffusion-weighted MRI for detection of primary tumour, nodal and distant metastases in women with cancer during pregnancy: a pilot study. *Eur Radiol* 28:1862-74.
 53. Hepner A., Negrini D., Hase E.A., Exman P., Testa L., Trinconi A.F., Filassi J.R. et al. (2019). Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. *World J Oncol.* 10(1):28-34.
 54. Ishida T., Yokoe T., Kasumi F., Sakamoto G., Makita M., Tominaga T., et al. (1992). Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 83(11):1143-9.
 55. Johansson A.L., Andersson T.M-L., Hsieh C-C., Jirstrom K., Cnattingius S., Fredriksson I., et al. (2018). Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. *Int J Cancer* 142(7):1343-54.
 56. Johnson H.M. & Mitchell K.B. (2020). Academy of Breastfeeding Medicine . ABM Clinical Protocol #34: breast cancer and breastfeeding. *Breastfeed Med* 15:429-34.
 57. Joshi S., Dialani V., Marotti J., Mehta T.S., Slanetz P.J. (2013). Breast disease in the pregnant and lactating patient: radiological-pathological correlation. *Insights Into Imaging* 4(5):527-38.
 58. Kal H.B. & Struikmans H. (2005). Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 6:328-33.
 59. Kalarikkal S. & Pflieger J. (2020). Breastfeeding. StatPearls Publishing. Treasure Island, FL, USA.
 60. Keyser E.A., Staat B.C., Fausett M.B., Shields A.D. (2012). Pregnancy-associated breast cancer. *Rev Obstet Gynecol* 5(2):94-9.
 61. Kollias J., Elston C.W., Ellis I.O., Robertson J.F., Blamey R.W. (1997). Early-onset breast cancer-histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 75(9):1318-23.
 62. Koren G. & Pariente G. (2018). Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics and their clinical implications. *Pharm. Res.* 35(3):61.
 63. Korenaga T.K. & Tewari K.S. (2020). Gynecologic cancer in pregnancy. *Gynecol. Oncol.* 157(3):799-809.
 64. Kourinou K.M., Mazonakis M., Lyraraki E., Damilakis J. (2015). Photon-beam radiotherapy in pregnant patients: Can the fetal dose be limited to 10 cGy or less? *Phys. Med.* 31:85-91.
 65. La Nasa M., Gaughan J., Cardonick E. (2019). Incidence of neonatal neutropenia and leukopenia after in utero exposure to chemotherapy for maternal cancer. *Am J Clin Oncol* 42:351-4.
 66. Lambertini M., Martel S., Msc C.C., Msc S.G., Msc F.S.H., Schuehly U., Korde L., Azim H.A., Di Cosimo S., Tenglin R.C., et al. (2019). Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Analysis from the NeoALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) trials. *Cancer.* 125:307-16.
 67. Lambertini M., Peccatori F.A., Azim H.A. (2015). Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat. Rev.* 41:301-09.
 68. Lee Y.Y., Roberts C.L., Dobbins T., Stavrou E., Black K., Morris J., Young J. (2012). Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG* 119:1572-82.
 69. Lee Y.Y., Roberts C.L., Dobbins T., Stavrou E., Black K., Morris J., Young J. (2012). Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG* 119:1572-82.
 70. Lees C., Marlow N., Arabin B., Bilardo C.M., Brezinka C., Derks J.B., Duvetkot J., Frusca T., Diemert A., et al. (2013). Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 42:400-8.
 71. Lenaerts L., Jatsenko T., Amant F., Vermeesch J.R. (2019). Noninvasive prenatal testing and detection of occult maternal malignancies. *Clin Chem* 65:1484-6.
 72. Leyendecker J.R., Gorengaut V., Brown J.J. (2004). MR imaging of maternal diseases of the abdomen and pelvis during pregnancy and the immediate postpartum period. *Radiographics* 24:1301-16.
 73. Lipshultz S.E., Colan S.D., Gelber R.D., Perez-Atayde A.R., Sallan S.E., Sanders S.P. (1991). Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 324:808-15.
 74. 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., et al. (2012). Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 13:887-96.
 75. Loibl S., Schmidt A., Gentilini O.D., Kaufman B., Kuhl C., Denkert C., Von Minckwitz G., Parokonnaya A., Stensheim H., Thomssen C., et al. (2015). Breast cancer (diagnosed) during pregnancy: Adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncol.* 1:1145-53.
 76. Maggen C., Dierickx D., Lugtenburg P., Laenen A., Cardonick E., Shmakov R.G., Bellido M., Cabrera-Garcia A., et al. (2019a). Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: A multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol.* 6(11):551-61.
 77. Maggen C., van Gerwen M., Van Calsteren K., Vandenbroucke T., Amant F. (2019b). Management of



- cancer during pregnancy and current evidence of obstetric, neonatal and pediatric outcome: a review article. *Int J Gynecol Cancer* 29:404-16.
78. Maggen C., Wolters V.E.R.A., Cardonick E., Fumagalli M., Halaska M.J., Lok C.A.R., De Haan J., Van Tornout K., Van Calsteren K., Amant F. (2020). Pregnancy and cancer: The INCIP project. *Curr. Oncol. Rep.* 22:1-10.
 79. Mathelin C., Annane K., Treisser A., Chenard M.P., Tomasetto C., Bellocq J.P., et al. (2008). Pregnancy and post-partum breast cancer: a prospective study. *Anticancer Res* 28(4):2447-52.
 80. Mazzola R., Corradini S., Eidemüller M., Figlia V., Fiorentino A., Gaj-Levra N., Nicosia L., Ricchetti F., Rigo M., Musola M., et al. (2019). Modern radiotherapy in cancer treatment during pregnancy. *Crit. Rev. Oncol.* 136:13-19.
 81. McCormick A. & Peterson E. (2018). Cancer in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 45(2):187-200.
 82. McCready J., Arendt L.M., Glover E., Iyer V., Briendel J.L., Lyle S.R., et al. (2014). Pregnancy-associated breast cancers are driven by differences in adipose stromal cells present during lactation. *Breast Cancer Res* 16(1):2.
 83. Mendizabal E., de Leon-Luis J., Gomez-Hidalgo N.R., Joigneau L., Pintado P., Rincon P., Ortega V., Lizarraga S. (2017). Maternal and perinatal outcomes in pregnancy-associated melanoma. Report of two cases and a systematic literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 214:131-9.
 84. Michieletto S., Saibene T., Evangelista L., Barbazza F., Grigoletto R., Rossi G., et al. (2014). Preliminary monocentric results of biological characteristics of pregnancy associated breast cancer. *Breast* 23(1):19-25.
 85. Middleton L.P., Amin M., Gwyn K., Theriault R., Sahin A. (2003). Breast carcinoma in pregnant women. *Cancer* 98(5):1055-60.
 86. Morton S.K. & Morton A.P. (2017). Melanoma and pregnancy. *Australas J Dermatol* 58(4):259-67.
 87. Moshe Y., Bentur O.S., Lishner M., Avivi I. (2017). The management of hodgkin lymphomas in pregnancies. *Eur J Haematol* 99(5):385-91.
 88. Munoz-Montano W.R., Cabrera-Galeana P., De la Garza-Ramos C., Azim H.A., Tabares A., Perez V., Porras Reyes F., Sanchez Benitez D., et al. (2021). Prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy and early postpartum according to immunohistochemical subtype: A matched case-control study. *Breast Cancer Res. Treat.* 188(2):489-500.
 89. Obermair A., Asher R., Pareja R., Frumovitz M., Lopez A., Moretti-Marques R., Rendon G., Ribeiro R., Tsunoda A., Behan V., et al. (2020). Incidence of adverse events in minimally invasive vs open radical hysterectomy in early cervical cancer: results of a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 222(3):249.e1-249.e10.
 90. Oliveira L.G., Capp S.M., You W.B., Riffenburgh R.H., Carstairs S.D. (2014). Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: A randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 124:735-42.
 91. Parente J.T., Amsel M., Lerner R., China F. (1988). Breast cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 71 (6):861-4.
 92. Passera S., Contarino V., Scarfone G., Scola E., Fontana C., Peccatori F., Cinnante C., Counsell S., Ossola M., Pisoni S., et al. (2019). Effects of in-utero exposure to chemotherapy on fetal brain growth. *Int J Gynecol Cancer* 29:1195-202.
 93. Pasternak B., Svanstrom H., Molgaard-Nielsen D., Melbye M., Hviid A. (2013). Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. *JAMA.* 310:1601-11.
 94. Pavlidis N.A. & Pentheroudakis G. (2008). Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. *Recent Results Cancer Res* 178:183-94.
 95. Pavlidis N.A. (2002). Coexistence of Pregnancy and Malignancy. *Oncologist* 7(4):279-87.
 96. Peccatori F.A., Azim H.A., Orecchia R., Hoekstra H.J., Pavlidis N., Kesic V., Pentheroudakis G. (2013). Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24(6):160-70.
 97. Peccatori F.A., Azim H.A., Orecchia R., Hoekstra H.J., Pavlidis N., Kesic V., Pentheroudakis G., et al. (2013). Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 24(6):160-70.
 98. Perrone A.M., Livi A., Fini M., Bondioli E., Concetti S., Morganti A.G., Contedini F., De Iaco P. (2016). A surgical multi-layer technique for pelvic reconstruction after total exenteration using a combination of pedicled omental flap, human acellular dermal matrix and autologous adipose derived cells. *Gynecol. Oncol. Rep.* 18:36-39.
 99. Pistilli B.B., Belletini G.G., Giovannetti E., Codacci-Pisanelli G.G., Azim H.H.A., Benedetti G.G., Sarno M.A.M., Peccatori F.A. (2013). Chemotherapy, targeted agents, antiemetics and growth-factors in human milk: How should we counsel cancer patients about breastfeeding? *Cancer Treat. Rev.* 39:207-211.
 100. Ray J.G., Vermeulen M.J., Bharatha A., Montanera W.J., Park A.L. (2016). Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 316:952-61.
 101. Resnik R. & Creasy R.K. (2009). Intrauterine growth restriction: Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice. Elsevier 635-50.
 102. Reynoso E.E., Shepherd F.A., Messner H.A., Farquharson H.A., Garvey M.B., Baker M.A. (1987). Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term



- follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 5:1098-106.
103. Ricci C., Scambia G., de Vincenzo R. (2016). Locally Advanced Cervical Cancer in Pregnancy: Overcoming the Challenge. A Case Series and Review of the Literature. *Int J Gynecol Cancer*.26(8):1490-6.
 104. Rodriguez-Pinilla E.&Martinez-Frias M.L. (1998). Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: A case-control study. *Teratology*. 58:2-5.
 105. Russell M.A., Carpenter M.W., Akhtar M.S., Lagattuta T.F., Egorin M.J. (2007). Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. *J. Perinatol*. 27:241-43.
 106. Sarno M.A., Mancari R., Azim H.A., Colombo N., Peccatori F.A. (2013). Are monoclonal antibodies a safe treatment for cancer during pregnancy? *Immunotherapy*. 5:733-41.
 107. Schedin P. (2006). Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nat Rev Cancer* 6(4):281-91.
 108. Schwab R., Anic K., Hasenburg A. (2021). Cancer and Pregnancy: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*13(12):3048.
 109. Schwab R., Kiemen A., Weis J., Hasenburg A. (2020). Sexual Health, Fertility, And Relationships in Cancer Care: Provision of Onco-Fertility Support. Oxford University Press.
 110. Shao C., Yu Z., Xiao J., Liu L., Hong F., Zhang Y., Jia H. (2020). Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 20:1-15.
 111. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. (2019). Cancer statistics, *CA Cancer J Clin* 69:7-34.
 112. Silverstein J., Post A.L., Chien A.J., Olin R., Tsai K.K., Ngo Z. (2020). Multidisciplinary management of cancer during pregnancy. *JCO Oncol. Pract.* 16:545-57.
 113. Smith L.H., Danielsen B., Allen M.E., Cress R. (2003). Cancer associated with obstetric delivery: Results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 189:1128-35.
 114. Stensheim H., Moller B., Van Dijk T., Fossa S.D. (2009). Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: A registry-based cohort study. *J. Clin. Oncol.* 27:45-51.
 115. Stopenski S., Aslam A., Zhang X., Cardonick E. (2017). After chemotherapy treatment for maternal cancer during pregnancy, is breastfeeding possible? *Breastfeed. Med.* 12:1-7.
 116. Stovall M., Blackwell C.R., Cundiff J., Novack D.H., Palta J.R., Wagner L.K., Webster E.W., et al. (1995). Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys*. 22(1):63-82.
 117. Sullivan M., Patel A.S., Wang J., Helenowski I.B., Khan S.A. (2013) Molecular Subtype Distribution of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Am J Clin Pathol* 140(1):091.
 118. Terao R., Nii M., Asai H., Nohara F., Okamoto T., Nagaya K., Azuma H. (2020). Breastfeeding in a patient with chronic myeloid leukemia during tyrosine kinase inhibitor therapy. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 27:756-60.
 119. Tiboni G.M. & Ponzano D.A. (2016). Fetal safety profile of aromatase inhibitors: Animal data. *Reprod. Toxicol.* 66:84-92.
 120. Tobon H. (1993). Breast cancer during pregnancy. *Breast Dis* 6:127-34.
 121. Usmani K., Moran E.M., Haider W., Afzal H., Ahmad N. (1995). Breast cancer in pregnant and lactating women. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 14(3-4):227-34.
 122. Ussher J.M. & Perz J. (2018). Threat of biographical disruption: The gendered construction and experience of infertility following cancer for women and men. *BMC Cancer*18:1-17.
 123. van den Broek N.R., Lopes A.D., Ansink A., Monaghan J.M. (1995). "Microinvasive" adenocarcinoma of the cervix implanting in an episiotomy scar. *Gynecol Oncol*59(2):297-9.
 124. Vandenbroucke T., Verheecke M., van Gerwen M., Van Calsteren K., Halaska M.J., Fumagalli M., Fruscio R., Gandhi A., Veening M., Lagae L., et al. (2020). Child development at 6 years after maternal cancer diagnosis and treatment during pregnancy. *Eur. J. Cancer*138:57-67.
 125. Verheecke M., Calabuig A.C., Ferreiro J.F., Brys V., Van Bree R., Verbist G., Everaert T., Leemans L., Gziri M., Boere I., et al. (2018). Genetic and microscopic assessment of the human chemotherapy-exposed placenta reveals possible pathways contributive to fetal growth restriction. *Placenta*. 64:61-70.
 126. Wang B., Yang Y., Jiang Z., Zhao J., Mao Y., Liu J., et al. (2019). Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Thoracic Cancer* 10(5):1060-8.
 127. Wang L., Huang S., Sheng X., Ren C., Wang Q., Yang L., Zhao S., Xu T., Ma X., Guo R., et al. (2020). Malignant ovarian tumors during pregnancy: A multicenter retrospective analysis. *Cancer Manag. Res.*12:10841-848.
 128. WHO. World Health Organization. Resolution WHA65.6. (2012). Comprehensive implementation plan on maternal, infant and young child nutrition. Sixty-Fifth World Health Assembly, Geneva. Resolutions and decisions, annexes.
 129. Wolters V., Heimovaara J., Maggen C., Cardonick E., Boere I., Lenaerts L., Amant F. (2021). Management of pregnancy in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 31(3):314-22.
 130. Zagouri F., Sergeantanis T.N., Chrysikos D., Papadimitriou C.A., Dimopoulos M.A., Bartsch R. (2013). Trastuzumab administration during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 137:349-57.



131. Stensheim H., Moller B., Dijk T., Fossa S.D. (2009). Cause-Specific Survival for Women Diagnosed with Cancer During Pregnancy or Lactation: A Registry-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* 27(1):45-51.
132. Alexander A., Samlowski W.A., Grossman D., Bruggers C.S., Harris R.M., Zone J.J., Noyes D.R., Bowen G.M., Leachman S.A. (2003). Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 21(11):2179-86.
133. Kyrgidis A., Lallas A., Moscarella E., Longo C., Alfano R., Argenziano G. (2017). Does pregnancy influence melanoma prognosis? A meta-analysis. *Melanoma Res.* 27(4):289-99.
134. Byrom L., Olsen C., Knight L., Khosrotehrani K., Green A.C. (2015). Increased mortality for pregnancy-associated melanoma: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 29(8):1457-66.
135. Dillman R.O., Vandermolen L.A., Barth N.M., Bransford K.J. (1996). Malignant melanoma and pregnancy ten questions. *West J Med.* 164(2):156-161.
136. Still R. & Brennecke S. (2017). Melanoma in pregnancy. *Obstet Med.* 10(3):107-112.
137. Boere I., Lok C., Vandenbroucke T., Amant F. (2017). Cancer in pregnancy: safety and efficacy of systemic therapies. *Curr Opin Oncol* 29(5):328-334.
138. Calsteren K.V., Heyns L., Smet F.D., Eycken L.V., Gziri M.M., Gemert W.V., Halaska M., Vergote I., Ottevanger N., Amant F. (2010). Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 28(4):683-89.
139. Magee L.A., De Silva D.A., Sawchuck D., Synnes A., von Dadelszen P. (2019). No. 376- Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can* 41(4):505-522.

Ψηφιακή Βεβαίωση Εγγράφου

Μπορείτε να ελέγξετε την ισχύ του εγγράφου
σκανάροντας το QR code ή εισάγοντας τον κωδικό
στο docs.gov.gr/validate



Κωδικός εγγράφου: t5phi_YizR1vgfeIS7Vsig

: 44/44

Υπογραφή:
ΣΩΤΗΡ ΜΗΤΡΟΥ
Πατρώνυμο: ΝΙΚ
ΑΦΜ: 063800762
Ημ. Υπογραφής: 23/05/2024 15:32:32