

ΚΕΦ. 7

ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

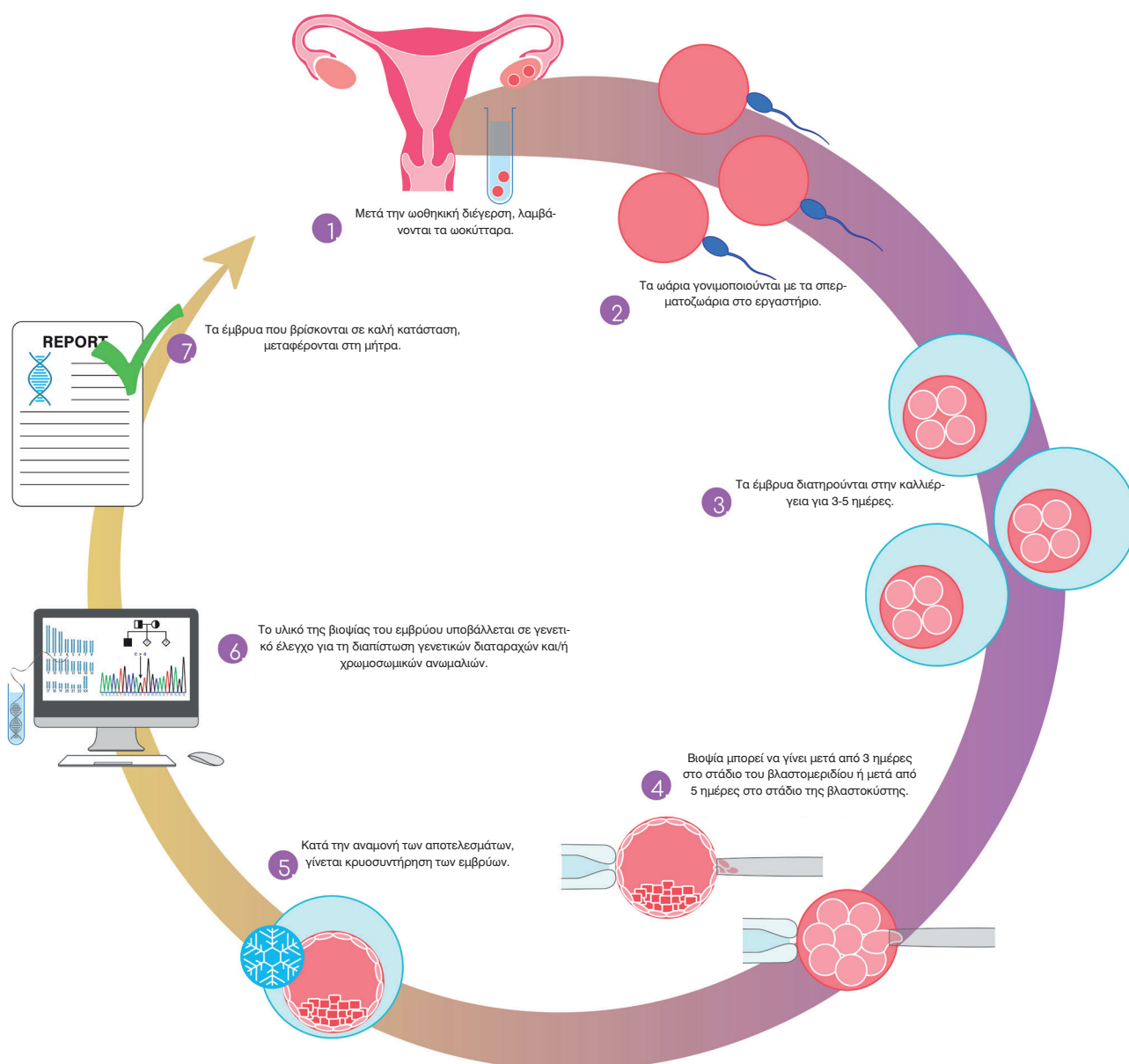
ΓΕΝΙΚΑ

Ο καρκίνος, σε κάθε περίπτωση, είναι μια «επείγουσα» κατάσταση. Ο καρκίνος επιπλέκει μια σε κάθε 1.000 κύησεις (Gambino et al 2011) και σπάνια η κύηση μπορεί να συνυπάρχει με κακοήθεια του γεννητικού συστήματος. Αυτό συνεπάγεται συνήθως έντονο προβληματισμό από τον γιατρό και τη μητέρα (Ives et al 2012), στην προσπάθεια να εξασφαλιστεί ομαλή πορεία της κύησης χωρίς να επηρεαστεί η πρόγνωση της μητέρας. Επίσης, με δεδομένο ότι στην κύηση παρατηρείται αύξηση της συχνότητας των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ο καρκίνος θα μπορούσε να αποτελεί ένα πρόσθετο επιβαρυντικό παράγοντα (Fuzinato et al 2011). Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που, ενδεχομένως, θα κριθούν απαραίτητα για τη μητέρα μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή βλάβη στο έμβρυο, όπως για παράδειγμα, η κυκλοφωσφαμίδη και οι ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος που έχουν ενοχοποιηθεί για βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος του εμβρύου (Ιατράκης 2011α). Έτσι, η χημειοθεραπεία, γενικότερα, προτιμάται να ξεκινά από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και μετά (Gambino et al 2011). Σε μικρές σειρές ασθενών, δεν διαπιστώθηκαν εμβρυϊκές ανωμαλίες από τη χημειοθεραπεία που χορηγήθηκε μετά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης (Anatolian Medical Oncology Society Group 2010).

Γενικά, για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αποβολής, θεωρήθηκε ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να γίνονται μετά τη 12η εβδομάδα της κύησης. Ωστόσο, αυτή η καθυστέρηση δεν φαίνεται να είναι απαραίτητη. Όταν διαπιστώνεται υπερηχογραφικά ένα ζων και φυσιολογικής εμφάνισης έμβρυο ηλικίας >9 εβδομάδων, αυτό έχει >90% πιθανότητα θα φτάσει σε βιωσιμότητα (άσχετα από τη χειρουργική επέμβαση). Έτσι, με προτεραιότητα την καλή κατάσταση της μητέρας, φαίνεται ότι η χειρουργική επέμβαση μπορεί να εκτελεστεί άσχετα από την ηλικία της κύησης.

Σήμερα υπάρχει η δυνατότητα επίτευξης κύησης μετά από τη θεραπευτική αντιμετώπιση καρκίνου που περιλαμβάνει ακτινοθεραπεία και/ή χημειοθεραπεία. Η χημειοθεραπεία ειδικότερα, τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες, συχνά καταστρέφει οριστικά την παραγωγή γαμετών, προκαλώντας μόνιμη στειρότητα (De Geyter et al 2009).

Έτσι, μπορούν να εφαρμοστούν διάφορες εναλλακτικές λύσεις, όπως η **κρυσυντήρηση** εμβρύων, η κρυσυντήρηση ωοκυττάρων, η κατάψυξη ωθηθικού ιστού (KJock et al 2010), η ωθηθική καταστολή με GnRH ανάλογα ή η **εξωσωματική γονιμοποίηση (Εικόνα 7.1)** μετά από χρησιμοποίηση αναστολέων της αρωματάσης (Maltaris et al 2009), κάποιες από τις οποίες θα μπορούσαν να επιλεγούν και σε υγιείς γυναίκες (Dondorp et al 2009). Είναι ενόητο ότι υπάρχουν ποικιλίες στη χρησιμοποίηση των



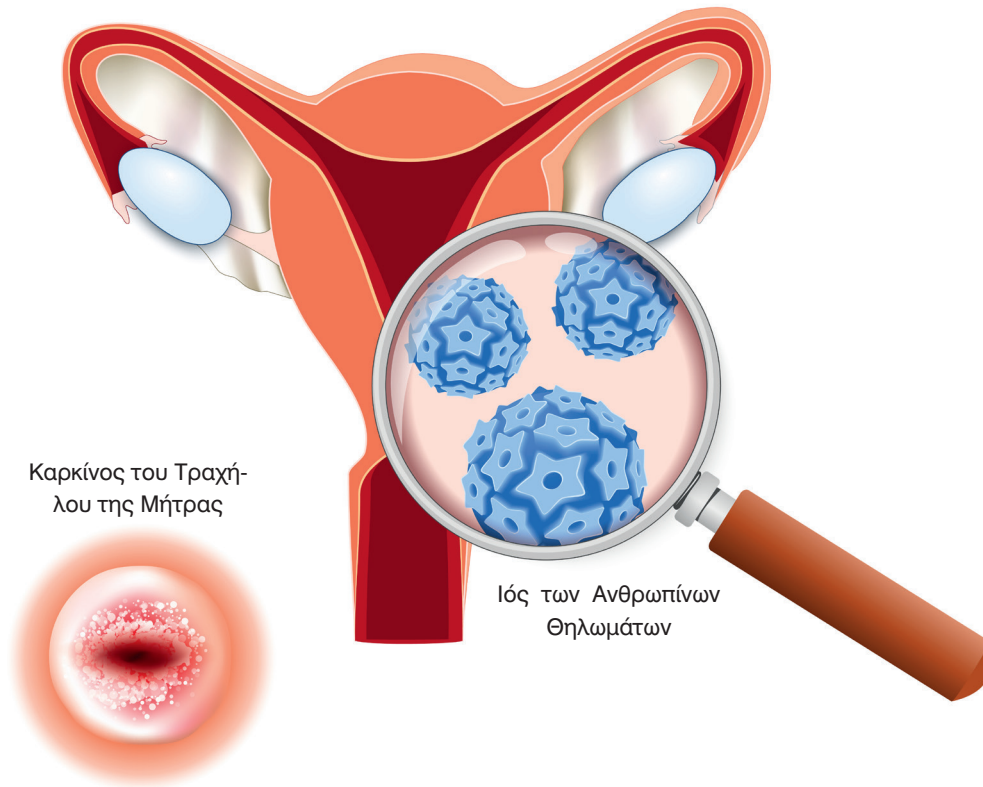
Εικόνα 7.1 | Σε κακοήθεις νεοπλασίες κατά την αναπαραγωγική ηλικία, πριν την θεραπεία θα μπορούσε να επιλεγεί κάποιο είδος τεχνητής γονιμοποίησης

προηγούμενων μεθόδων. Για παράδειγμα, με επιτυχία εφαρμόστηκε στην εφηβική ηλικία (μετά από ετερόπλευρη εξαρτηματική αφαίρεση για ωθητικό όγκο), ωθητική καταστολή με GnRH αγωνιστή (και διακεκομμένη χορήγηση οιστραδιόλης), ωθητική διέγερση (της άλλης ωθήκης), λήψη ωοκυττάρων και κρυοσυντήρησή τους για διατήρηση της βιολογικής τους γονιμότητας (μπορεί να είναι μερικές δεκάδες ωοκύτταρα). Στη συνέχεια, έγινε αφαίρεση και της άλλης ωθήκης λόγω αμφοτερόπλευρης νόσου (Noyes et al 2009).

Φυσικά, σε κάθε περίπτωση, η ασθενής μπορεί να επιλέξει τη μη διατήρηση δυνατότητας τεκνοποίησης (Klock et al 2009). Επίσης, η εφαρμογή της κάθε μεθόδου μπορεί να γίνει και ανάλογα με τις συνθήκες. Για παράδειγμα, η ανύπαντρη ασθενής που βρίσκεται κοντά στο τέλος της γονιμότητας, και δεν θα ήθελε να χρησιμοποιήσει σπέρμα δότη, μπορεί να επιλέξει την κρυοσυντήρηση ωοκυττάρων (Cheek 2009).

1. ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΤΟΥ ΑΙΔΟΙΟΥ

Σχετίζονται σχεδόν πάντα με προχωρημένη ηλικία της γυναίκας, και επομένως σπανιότατα θα διαπιστωθούν κατά την κύηση. Ωστόσο, αναφέρονται μεμονωμένες περιπτώσεις (όπως σάρκωμα) ακόμα και κατά την κύηση στην εφηβεία (Rai et al 2009). Έτσι, οποιαδήποτε αιδοϊκή βλάβη ανιχνεύεται στη διάρκεια της κύησης πρέπει να υφίσταται βιοψία (Cunningham et al 2010). **Στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, η αγγείωση του αιδοίου είναι σημαντικά αυξημένη, κάτι που αυξάνει τον χειρουργικό κίνδυνο και συνεπάγεται αυξημένα ποσοστά θνητότητας.** Επομένως, αν η διάγνωση γίνει μετά την 36η εβδομάδα, η χειρουργική επέμβαση πρέπει να αναβληθεί για μετά τον τοκετό (Amant et al 2014).



Εικόνα 7.2 | Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο συχνότερος καρκίνος του γεννητικού συστήματος στη διάρκεια της κύησης

2. ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΤΟΥ ΚΟΛΠΟΥ

Οι παθήσεις αυτές σχετίζονται σχεδόν πάντα με προχωρημένη ηλικία της γυναίκας, και σπανιότατα θα διαπιστωθούν κατά την κύηση. Οι όγκοι του κόλπου μπορεί να ευθύνονται για **ανώμαλη αιμορραγία**, συχνά μετά από επαφή (και, επομένως, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την εξέταση). Φυσικά, **σε περίπτωση τοκετού, αυτός θα πρέπει να γίνει με καισαρική τομή** (Hoellen et al 2012).

Σε ιστορικό θεραπείας καρκίνου του κόλπου με ιντερφερόνη, αναφέρθηκε αργότερα επιτυχής κύηση (Murta & Murta 2004).

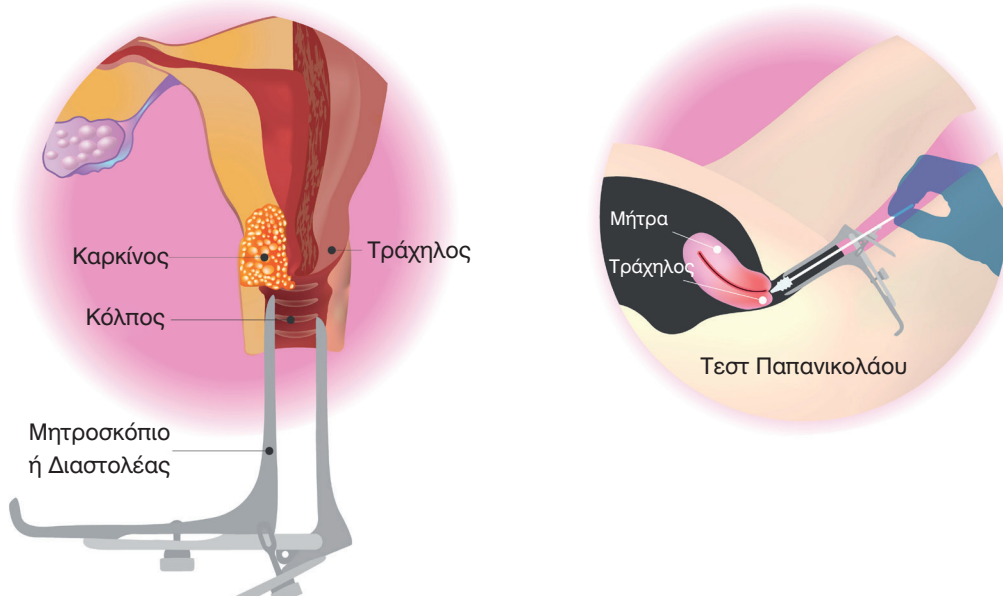
3. ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Αν έχει μεσολαβήσει αρκετό χρονικό διάστημα από ένα προηγούμενο τεστ Παπανικολάου (ΤΠ), θα πρέπει να γίνεται λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος κατά την πρώτη εξέταση της εγκύου. Επίσης, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ηλικιακοί περιορισμοί για τη λήψη του ΤΠ που ισχύουν σε κάθε χώρα. Σημειώνεται ότι το ποσο-

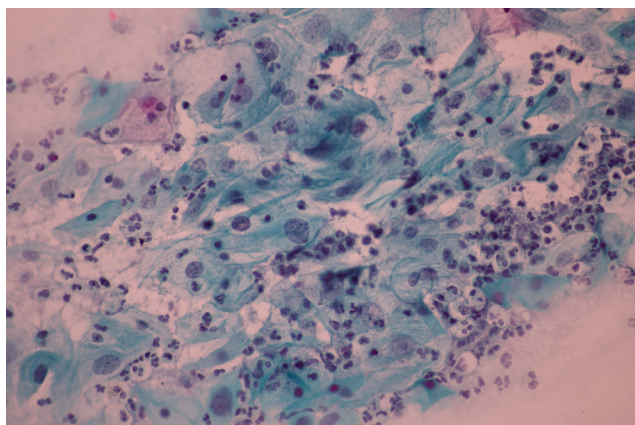
στό ανώμαλων κυτταρολογικών ευρημάτων του τραχήλου στη διάρκεια της κύησης ξεπερνά το 5% και αυτό το ποσοστό δεν διαφέρει από εκείνο εκτός κύησης (Karam 2019, Khaengkhor et al 2011). Κατά το παρελθόν, υποστηρίχθηκε ότι αν διαπιστωθεί κυτταρολογική ανωμαλία στο τραχηλικό επίχρισμα στη διάρκεια της κύησης, πρέπει να γίνει άμεσος κολποσκοπικός έλεγχος (με κατευθυνόμενες βιοψίες) και όλες οι άλλες διαγνωστικές μέθοδοι που είναι απαραίτητες για να αποκλειστεί ο διηθητικός καρκίνος (Holschneider 2003). Σήμερα, αυτή η διατύπωση ισχύει υπό προϋποθέσεις. Έτσι, λαμβάνοντας υπόψη ηλικιακά κριτήρια και τα επί μέρους κυτταρολογικά ευρήματα που διαπιστώθηκαν, μπορεί να συστηθεί ή να μη συστηθεί κολποσκόπηση (Εικόνα 7.5).

Ενδεικτικά συστήνεται κολποσκόπηση αν κατά την κυτταρολογική εξέταση διαπιστωθεί **ASC-H** (Atypical Squamous Cells-High grade squamous intraepithelial lesion cannot be excluded) δηλαδή άτυπα **κυτταρολογικά ευρήματα** που δεν μπορούν να αποκλείσουν την ύπαρξη υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής βλάβης. Η παραπάνω σύσταση ισχύει τόσο σε γυναίκες ≥ 25 ετών όσο και σε εκείνες 21-24 ετών. Αντίθετα, σε διαπίστωση ASCUS (βλέπε παρακάτω), οι συστάσεις γίνονται ανά ομάδα ηλικιών.

Λόγω της διόγκωσης του τραχήλου που προκαλεί η κύηση μπορεί να χρειαστεί κολποσκόπηση κατά τραχηλικά «τεταρτημόρια». Με δεδομένη τη μικρή πιθανότητα μη διάγνωσης ενός διηθητικού καρκίνου του τραχήλου στη διάρκεια της κύησης, οι κατευθυνόμενες βιοψίες πρέπει να λαμβάνονται από περιοχές που δίνουν την εντύπωση



Εικόνα 7.3 | Κυτταρολογικό επίχρισμα κατά Παπανικολάου μπορεί να γίνει και στη διάρκεια της κύησης (ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας, το μεσοδιάστημα από την προηγούμενη αντίστοιχη εξέταση και την ενδεχόμενη συμπτωματολογία)



Εικόνα 7.4 | Μικροσκοπική εμφάνιση κυτταρολογικού επιχρίσματος

υψηλού βαθμού (high-grade) βλάβης και σε οποιαδήποτε βλάβη όταν συνυπάρχει υψηλού βαθμού κυτταρολογική ανωμαλία (<http://www.asccp.org/Practice-Management/Cervix/CervicalCancerandColposcopyDuringPregnancy/tabid/7507/Default.aspx>).

Σε διαπίστωση άτυπων πλακωδών κυττάρων απροσδιόριστης σημασίας (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-ASC-US) μπορεί να γίνει εξέταση για την (ενδεχόμενη) διαπίστωση συνυπάρχοντος HPV (υψηλού κινδύνου/ΥΚ). Σε ανίχνευση HPV (ΥΚ), ακολουθεί κολποσκόπηση και ενδεχομένως βιοψίες. Στη διάρκεια της κύησης δεν πρέπει να γίνει ενδοτραχηλική απόξεση (Baggish 2003). Αν χρειαστεί διερεύνηση του ενδοτραχήλου, αυτή θα μπορούσε να γίνει με ενδοτραχηλικό βουρτσάκι (με ήπια εισαγωγή και περιστροφή), όπως αυτό που φαίνεται στην **Εικόνα 7.3**. Η παραπάνω σειρά εξετάσεων ισχύει (κυρίως) για γυναίκες που είναι ≥ 25 ετών. Έτσι, σε αυτές, αμέσως μετά τη διαπίστωση ASC-US, ακολουθεί εξέταση για HPV (EHPV/ΥΚ). Αν

η EHPV/ΥΚ είναι θετική, ακολουθεί κολποσκόπηση. Αν η EHPV/ΥΚ είναι αρνητική, συστήνεται κυτταρολογικός έλεγχος και EHPV/ΥΚ σε τρία χρόνια. Σημειώνεται ότι η επιμονή της διαπίστωσης ASCUS με αρνητική EHPV/ΥΚ μπορεί να αποδοθεί σε φλεγμονώδη κατάσταση.

Με δεδομένο το (εκτός κύησης) μεγάλο ποσοστό (>10%) υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών βλαβών (CIN 2-3) μετά από διαπίστωση ASCUS, κατά το παρελθόν, ως εναλλακτική διαγνωστική προσέγγιση, συστήθηκε άμεση κολποσκόπηση (Panyanurap et al 2011). Αυτή η σύσταση δεν ισχύει σήμερα (Karam 2019).

Σε διαπίστωση ASC-US σε γυναίκες 21-24 ετών (1ο ΤΠ), συστήνεται νέος κυτταρολογικός έλεγχος (**Εικόνα 7.4**) σε ένα έτος (2ο ΤΠ). Μετά από 3 (ετήσιες) αρνητικές κυτταρολογικές εξετάσεις (2ο ΤΠ, 3ο ΤΠ, 4ο ΤΠ), ο επόμενος κυτταρολογικός έλεγχος (screening) γίνεται σύμφωνα με τις συστάσεις screening του γενικού πληθυσμού. Αν στην πρώτη επανάληψη του κυτταρολογικού ελέγχου (σε ένα έτος/2ο ΤΠ) διαπιστωθεί και πάλι ASC-US (ή ακόμα και LSIL), συστήνεται νέος κυτταρολογικός έλεγχος (3ο ΤΠ) πάλι σε ένα έτος (δηλαδή αφού έχουν μεσολαβήσει δύο έτη από την πρώτη διαπίστωση ASC-US). Αν και στο 3ο ΤΠ διαπιστωθεί και πάλι ASCUS, συστήνεται κολποσκόπηση. Αντίθετα, αν στο 2ο ΤΠ διαπιστωθεί ASC-US αλλά το 3ο ΤΠ και το 4ο ΤΠ είναι αρνητικό, ο επόμενος κυτταρολογικός έλεγχος (screening) γίνεται σύμφωνα με τις συστάσεις screening του γενικού πληθυσμού.

Ο κολποσκοπικός έλεγχος κατά τη διάρκεια της κύησης διευκολύνεται από την προς τα έξω μετατόπιση της ζώνης μετάπλασης (**Εικόνα 7.5**) κάτω από την αυξημένη οιστρογονική επίδραση. **Ωστόσο, η κολποσκόπηση δεν πρέπει να καταλήξει σε «επείγουσα κατάσταση».** Έτσι, στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, συστήνεται να ανασηκωνεται ελαφρά το δεξί ισχίο της ασθενούς με ένα διπλω-



Εικόνα 7.5 | Η κολποσκόπηση μπορεί να διευκολυνθεί στη διάρκεια της κύησης από την προς τον εξωτράχηλο «μετακίνηση» (μετατόπιση) της ζώνης μετάπλασης

μένο σεντόνι ώστε να αποφευχθεί η υπόταση της ύπτιας θέσης που μπορεί να προκαλέσει δυσφορία, ναυτία και εμετό σε μερικές ασθενείς (ή να γίνει μετακίνηση της μήτρας προς τα αριστερά). Επίσης, πρέπει να αποφύγουμε το τρίψιμο του στειλεού με το οξικό οξύ πάνω στο εκτεθειμένο αδενικό επιθήλιο για την αποφυγή **αιμορραγίας** (Baggish 2003). Επίσης, **οι κατευθυνόμενες βιοψίες στη διάρκεια της κύησης μπορεί να συνεπάγονται αιμορραγία από το σημείο της λήψης λόγω της αυξημένης αιμάτωσης της περιοχής και ενοχοποιούνται για μικρό ποσοστό αυτόματων εκτρώσεων. Η αιμορραγία μπορεί να αντιμετωπιστεί με τοπική εφαρμογή Monsel, και, κυρίως αν αυτό δεν είναι διαθέσιμο, με τοπικό επιπωματισμό ή τοποθέτηση αιμοστατικών ραφών.** Η κολποσκοπική εξέταση στη διάρκεια της κύησης πρέπει να αποκλείσει το διηθητικό καρκίνο και αυτός είναι ο πρωταρχικός της ρόλος (Cunningham et al 2010). Αν οι κολποσκοπικά κατευθυνόμενες βιοψίες είναι αρνητικές, η αντιμετώπιση κατά τη διάρκεια της κύησης σταματά εκεί. Σε διαπίστωση ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου (LSIL ή HSIL), το αν και πότε θα επανεκτιμηθεί η ασθενής, κατά τη διάρκεια της κύησης, εξαρτάται από την ηλικία κύησης.

Σήμερα, η τακτική της αναμονής για το CIN 2-3 του οποίου η διάγνωση γίνεται στη διάρκεια της κύησης θεωρείται ασφαλής. Επίσης, όταν το CIN 1 διαπιστωθεί στη διάρκεια της κύησης, υποστηρίχθηκε η αυξημένη πιθανότητα αυτόματης υποχώρησης σε σχέση με τις μη έγκυες (Serati et al 2008).

Γενικά, σε υποψία κακοήθειας από το υλικό των βιοψιών, και ανάλογα με το στάδιο της κύησης, συστήνεται κωνοειδής εκτομή (ΚΕ) του τραχήλου. Ωστόσο, η διαγνωστική ΚΕ στις μη έγκυες ασθενείς γίνεται μόνο για να αποκλειστεί ο διηθητικός καρκίνος όταν προηγούμενη απλή βιοψία (punch biopsy) έδειξε μικροδιηθητική νόσο ή αδενοκαρκίνωμα in situ (στάδιο IA ή μικροσκοπικό IB, χωρίς κλινικά ορατή βλάβη) διότι το μέγιστο βάθος της διήθησης μπορεί να καθοριστεί μόνο με την εξέταση ολόκληρης της βλάβης. Στη διάρκεια της κύησης, όμως, ενδείκνυται διαγνωστική ΚΕ μόνο αν η επιβεβαίωση της διηθητικής νόσου θα μετατρέψει τον χρόνο και τον τρόπο

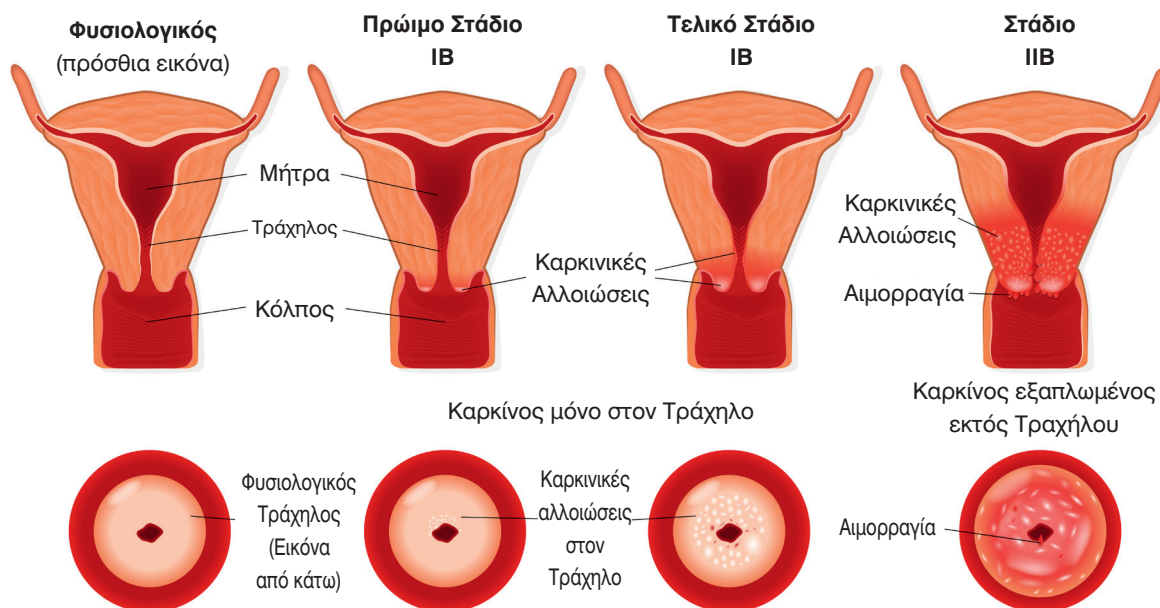
του τοκετού. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, η ΚΕ αναβάλλεται για μετά τον τοκετό για να αποφευχθεί η δυναμική διαταραχή της κύησης (Karam 2012). Για τον περιορισμό της πιθανότητας **επιπλοκών από την κωνοειδή εκτομή** (αυτόματη έκτρωση, πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων κ.λπ.) αυτή είναι σχετικά «αβαθής».

Όσον αφορά τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι περισσότερες περιπτώσεις τραχηλικής στένωσης ακολουθούν εκτεταμένους χειρουργικούς χειρισμούς στον τράχηλο (Evantash et al 2003). Μακροπρόθεσμη επιπλοκή της κωνοειδούς εκτομής μπορεί να είναι και η τραχηλική ανεπάρκεια. Σε σχετική έρευνα, εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της (διαγνωστικής) κωνοειδούς εκτομής με laser (που έγινε σε ηλικίες κύησης 3-28 εβδομάδων) και οι μαιευτικές εκβάσεις σε ασθενείς με μικροδιηθητικό καρκίνωμα του τραχήλου (βάθος διήθησης <3 mm από τη βασική μεμβράνη). Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές περιελάμβαναν στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο την **πρώιμη πρόωρη ρήξη των υμένων** με αποβολή και αργότερα τον **πρόωρο τοκετό** ή τον νεογνικό θάνατο. Όλες οι **δυσμενείς μαιευτικές εκβάσεις** παρατηρήθηκαν στις επεμβάσεις που έγιναν στο πρώτο τρίμηνο. Σπάνια (<5%), διαπιστώθηκε διηθητικός καρκίνος στο ιστολογικό παρασκεύασμα. Μεγάλο ποσοστό (>60%) είχε θετικό τραχηλικό όριο και σε αρκετές περιπτώσεις χρειάστηκε χειρουργική παρέμβαση μετά τον τοκετό. Ωστόσο, όλες οι ασθενείς ήταν ελεύθερες νόσου στο επόμενο follow-up (Seki et al 2010).

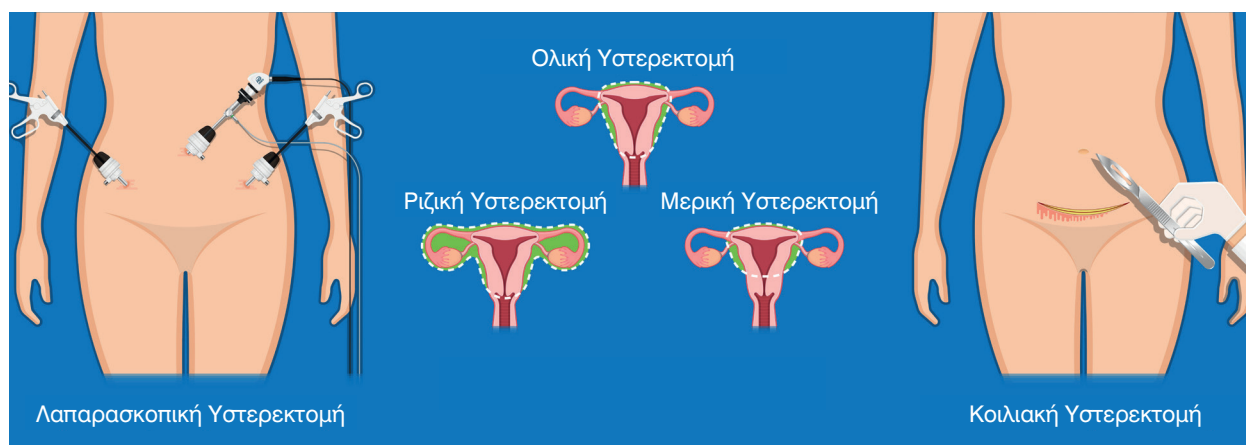
Γενικά, στη διάρκεια της κύησης, η ΚΕ με laser είναι εφικτή και συγκρίσιμη με την ΚΕ με νυστέρι και την αγκύλη διαθερμίας όσον αφορά τα ποσοστά επιπλοκών και τις μαιευτικές εκβάσεις. *Ο καλύτερος χρόνος για την εκτέλεση της κωνοειδούς εκτομής είναι κατά πάσα πιθανότητα το δεύτερο τρίμηνο, κατά προτίμηση μεταξύ 14 και 20 εβδομάδων κύησης* (Karam 2012). Η ΚΕ δεν πρέπει να εκτελείται μέσα στις 4 εβδομάδες που προηγούνται από την πιθανή ημερομηνία τοκετού διότι ο τοκετός μπορεί να προκαλέσει **αιμορραγία ή/και επέκταση του τραύματος της ΚΕ**. Οι δυναμικές «επείγουσες» επιπλοκές της ΚΕ στη διάρκεια της κύησης περιλαμβάνουν την αιμορραγία (έως και 15%), την αποβολή, τον πρόωρο τοκετό και τη λοίμωξη. Η συχνότητα χειρουργικής **αιμορραγίας >500 mL** σχετίζεται με το τρίμηνο κατά το οποίο γίνεται η ΚΕ. Κάποιοι εμβρυϊκοί θάνατοι που συνέβησαν εβδομάδες μετά την ΚΕ αποδόθηκαν σε **χοριοαμνιονίτιδα**. Ωστόσο, αν και ο **κίνδυνος αιμορραγίας** είναι μικρότερος στο πρώτο τρίμηνο και με προοδευτική αύξηση του κινδύνου με την πρόοδο της κύησης, βλέπε παραπάνω (προτάσεις με *italics* αυτής και της προηγούμενης σελίδας) πότε και γιατί είναι καλύτερα η ΚΕ να γίνεται σε πιο προχωρημένη κύηση.

Σημειώνεται ότι σε μικροδιηθητική νόσο, η κωνοειδής εκτομή είναι η επέμβαση που συστήνεται και εκτός κύησης (Ιατράκης 2009).

Σπάνια, στη διάρκεια της κύησης, μπορεί να διαγνωστούν άτυπα αδενικά κύτταρα (atypical glandular cells [AGC]) στα τραχηλικά επιχρίσματα. Ωστόσο, επειδή η πιθανότητα σοβαρής τραχηλικής βλάβης είναι μεγάλη, θα πρέπει να εκτελείται κολποσκόπηση (Tam et al 2011).



Εικόνα 7.6 | Σταδιοποίηση και γενικότερη εκτίμηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας πρέπει (με ενδεχόμενη δυσκολία) να γίνει και στη διάρκεια της κύησης



Εικόνα 7.7 | Χειρουργική αντιμετώπιση των κακοήθων καταστάσεων (με ενδεχόμενη υστερεκτομή) μπορεί να χρειαστεί και κατά τη διάρκεια της κύησης

Ο **καρκίνος του τραχήλου (TK)** είναι η συχνότερη κακοήθεια του γεννητικού συστήματος που διαπιστώνεται στη διάρκεια της κύησης (Eedarapalli & Jain 2006) (**Εικόνα 7.2**). Ο αναφερόμενος επιπολασμός του ήταν ≥ 10 περιπτώσεις σε κάθε 10.000 κύσεις σύμφωνα με παλαιότερα στοιχεία (Munkarah & Morris 1999) και η **συχρότητά του είναι ~1 περίπτωση σε κάθε 10.000 τοκετούς** (Karam 2019). Επίσης, σε $>1\%$ των γυναικών στις οποίες γίνεται διάγνωση TK, η διάγνωση γίνεται κατά την κύηση (~50%) ή τον πρώτο χρόνο μετά τον τοκετό (~50%). Αυτή η «ισομερής» κατανομή των ποσοστών (~50% και ~50%), διαφέρει από εκείνη του καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με την κύηση (gestational breast cancer), του οποίου το μεγαλύτερο ποσοστό διάγνωσης γίνεται το πρώτο έτος μετά τον τοκετό. Η διάγνωση των περισσότερων περιπτώσεων γίνεται σε αρχόμενο στάδιο της νόσου, κατά το σχετικό screening. Αυτό είναι πιθανό να οφείλεται στη συστηματική εκτέλεση screening, αλλά

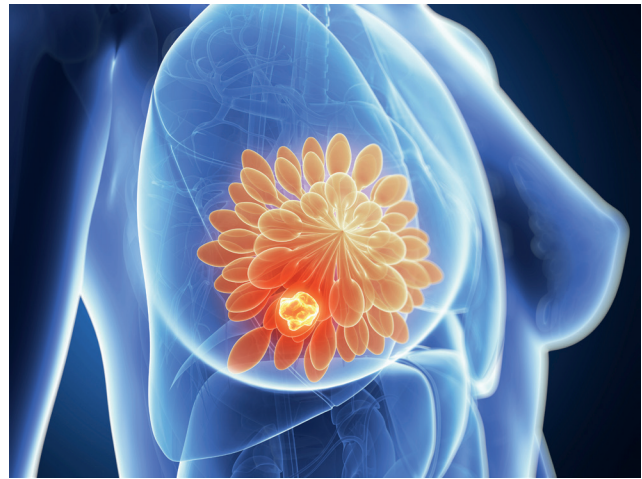
και στο γεγονός ότι τα προχωρημένα στάδια TK μπορεί να επηρεάζουν δυσμενώς τη γονιμότητα. Το ποσοστό των σημαντικών κυταρολογικών ανωμαλιών κατά την κύηση δεν διαφέρει από εκείνο εκτός κύησης και είναι $\geq 5\%$. Από σχετικά στοιχεία, όλες οι έγκυες γυναίκες με TK σταδίου IA και το 50% εκείνων σταδίου IB ήταν ασυμπτωματικές κατά τη διάγνωση και η νόσος τους διαπιστώθηκε με το συνηθισμένο screening για τον TK. Πράγματι, για το στάδιο IA, η ασυμπτωματική διαπίστωση μόνο με την κυταρολογική εξέταση είναι αναμενόμενη αφού σε αυτό, η διάγνωση γίνεται μόνο μικροσκοπικά. Έτσι, στο στάδιο IA, το μέγιστο βάθος της στρωματικής διήθησης του όγκου από τη βάση του επιθηλίου είναι $\leq 3,0$ mm (T1a1) έως $\leq 5,0$ mm (T1a2) και η οριζόντια επέκταση είναι $\leq 7,0$ mm (ωστόσο, αναζητήστε την πιο πρόσφατη σταδιοποίηση του TK). Η σταδιοποίηση (ΣΠ) του TK κατά την κύηση λαμβάνει υπόψη τις εξετάσεις που θα μπορούσαν να γίνουν εκτός κύησης και την ασφάλεια του εμβρύου. Σε

γενικές γραμμές (εκτός κύησης), οι απεικονιστικές εξετάσεις που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη ΣΠ περιλαμβάνουν τις ακτινολογικές εξετάσεις του θώρακα, των οστών, την ενδοφλέβιο πυελογραφία και τον βαριούχο υποκλεισμό. Σε ΤΚ, με μικροσκοπική νόσο, η εξωτραχηλική μετάσταση είναι απίθανη και δεν συστήνεται ακτινογραφία θώρακα ή ακτινολογική απεικόνιση του ουροποιητικού συστήματος (ΟΣ). Έτσι, κατά την κύηση, ακτινογραφία θώρακα (με κοιλιακή προστασία) για τη διερεύνηση ενδεχόμενης μεταστατικής νόσου στον πνεύμονα θα πρέπει να γίνεται μόνο στις ασθενείς που έχουν ΤΚ σοβαρότερο από μικροσκοπικό. Παρόμοιος έλεγχος θα πρέπει να γίνεται για το ΟΣ σε σοβαρότερη νόσο (π.χ. στάδιο IB2) με μαγνητική τομογραφία ή υπερηχογράφημα για να αποκλειστεί το στάδιο IIIB. Επισημαίνεται ότι, σύμφωνα με παλαιότερες συστάσεις, η μαγνητική τομογραφία, η αξονική τομογραφία, το PET και η λεμφαγγειογραφία δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σταδιοποίηση με εξαίρεση τις πληροφορίες που παρέχουν για το ουροποιητικό σύστημα. Ωστόσο, οι προηγούμενες εξετάσεις θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τον θεραπευτικό σχεδιασμό και, σύμφωνα με πρόσφατες συστάσεις, και στη γενικότερη σταδιοποίηση του ΤΚ.

Η κλινική εικόνα (κυρίως σε προχωρημένες περιπτώσεις) με πιθανή **αιμόρροια** και δύσοσμες κολπικές εκκρίσεις μπορεί να αποδοθεί σε μαιευτικά αίτια και η διάγνωση να καθυστερήσει. Επίσης, δεν πρέπει να μας διαφεύγει ότι ο καρκίνος του τραχήλου (ή δυσπλασία) μπορεί να συμβούν στα πλαίσια της HIV λοίμωξης (Ιατράκης 2011).

Η κύηση εμποδίζει τόσο τη σταδιοποίηση (**Εικόνα 7.6**) όσο και τη θεραπεία του τραχηλικού καρκίνου. Η έκταση του καρκίνου είναι πιθανότερο να υποεκτιμηθεί στις έγκυες γυναίκες. Ιδιαίτερα, η σκλήρυνση της βάσης των πλατέων συνδέσμων, που χαρακτηρίζει την εξάπλωση του όγκου πέρα από τον τράχηλο, μπορεί να είναι λιγότερο έντονη λόγω του «μαλακώματος» του τραχήλου, των παρατραχηλικών ιστών και του παραμητρίου που παρατηρούνται στη διάρκεια της κύησης (Cunningham et al 2010). Σε διαπίστωση καρκίνου του τραχήλου, η αντιμετώπιση εξατομικεύεται και εξαρτάται από το στάδιο, τη διάρκεια της κύησης και την επιθυμία της ασθενούς να συνεχίσει την κύηση. Όπως συμβαίνει και στον καρκίνο του μαστού ανά στάδιο, η πορεία της νόσου και η πρόγνωση του ΤΚ κατά την κύηση είναι παρόμοια με εκείνη εκτός κύησης.

Στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, συστήνεται, συνήθως, διακοπή της κύησης (Symonds & Symonds 2004) και εφαρμογή θεραπείας, όπως θα γινόταν και εκτός κύησης (π.χ. ριζική υστερεκτομή και/ή ακτινοθεραπεία) ή εφαρμογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης χωρίς προηγούμενη διακοπή της κύησης. Ωστόσο, τονίζεται ότι δεν υπάρχουν στοιχεία από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες (TM) πάνω στις οποίες να στηριχθούν οι συστάσεις για την αντιμετώπιση του ΤΚ κατά την κύηση. Επομένως, η αντιμετώπιση βασίζεται στα αποδεικτικά στοιχεία TM σε μη έγκυες ασθενείς, τα ευρήματα μελετών παρατήρησης («observational studies», δηλαδή μελετών που συλλέγουν δεδομένα μιας υπάρχουσας κατάστασης) εγκύων γυναικών και την εξατομίκευση κάθε περίπτωσης σύμφωνα με



Εικόνα 7.8 | Ως καρκίνος του μαστού που σχετίζεται με την κύηση ορίζεται, συνήθως, εκείνος που διαπιστώνεται στη διάρκεια της κύησης ή μέσα σε ένα έτος μετά τον τοκετό ή οποτεδήποτε στη διάρκεια του θηλασμού

τα ιατρικά και δεοντολογικά δεδομένα.

Μετά τη διάγνωση ΤΚ, μερικές ασθενείς θα επιλέξουν τη διακοπή της κύησης. Σε αρχόμενο στάδιο ΤΚ, συστήνεται ριζική υστερεκτομή (**Εικόνα 7.7**) με το έμβρυο «in situ» και διατήρηση των ωοθηκών αν είναι εφικτό.

Σε ασθενείς που επιθυμούν τη συνέχιση της κύησης αλλά έχουν σημαντικό κίνδυνο λεμφαδενικής μετάστασης, θα μπορούσε να γίνει λαπαροσκοπική λεμφαδενική διερεύνηση και τα θεραπευτικά βήματα να καθοριστούν από την ενδεχόμενη μετάσταση στους λεμφαδένες. Έτσι, σε κύησεις <22 έως 25 εβδομάδων κύησης (ΕΚ), σε στάδιο IA1 θα μπορούσε να γίνει κωνοειδής εκτομή (ΚΕ). **Ο κίνδυνος αιμορραγίας μετά από ΚΕ είναι 5-15%**. Σε μεγαλύτερο όγκο έως IB με διαστάσεις όγκου <2 cm θα μπορούσε να γίνει κωνοειδής εκτομή του τραχήλου ή απλή τραχηλεκτομή (στο τέλος του φάσματος της προηγούμενης σταδιοποίησης). Ριζική τραχηλεκτομή θα μπορούσε να γίνει σε περιπτώσεις όπου έχει ληφθεί υπόψη η μη δυνατότητα συνέχισης της κύησης. Σε κάθε περίπτωση, **θα πρέπει να υπάρχει ετοιμότητα για ενδεχόμενη μεγάλη αιμορραγία κατά την επέμβαση.**

Σε όγκους ≥ 2 cm, χωρίς λεμφαδενική προσβολή, προτείνεται νεο-επικουρική θεραπεία/NEΘ (σισπλατίνη και πακλιταξέλη) κάθε 3 εβδομάδες έως το πολύ 6 κύκλους. Η NEΘ προτείνεται να χορηγηθεί μέχρι την 34η-35η ΕΚ περίπου (Karam 2019) και, στη συνέχεια, να σχεδιαστεί τοκετός αφού μεσολαβήσουν 3 εβδομάδες χωρίς θεραπεία. Ενδεικτικά, αν ο ΤΚ διαγνωστεί σε κύηση 20 ΕΚ, και δεν υπάρχει λεμφαδενική προσβολή, γίνεται NEΘ την 20η, την 23η, την 26η, την 29η, την 32η και την 35η εβδομάδα και προγραμματίζεται τοκετός την 38η ΕΚ.

Σε εφαρμογή εξωτερικής ακτινοβολίας με το έμβρυο μέσα στη μήτρα, αναμένεται συνήθως αυτόματη αποβολή του εμβρύου τις επόμενες εβδομάδες ενώ η βραχυθεραπεία εφαρμόζεται με κενή μήτρα. Στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, η ασθενής ενημερώνεται για τα υπέρ και τα κατά της αναμονής αλλά, γενικά, μπορεί να επιλεγεί αναμονή μερικών εβδομάδων. Πρόσφατα περιορισμένα δεδομένα αναφέρουν την κωνοειδή εκτομή του τραχήλου



Εικόνα 7.9 Σε ύποπτο για κακοήθεια ψηλαφητό όγκο του μαστού στη διάρκεια της κύησης, η κυτταρολογική ή η ιστολογική διερεύνηση θα λύσει το διαγνωστικό πρόβλημα

με λαπαροσκοπική πυελική λεμφαδενεκτομία, τη χορήγηση σισπλατίνης και τη ριζική υστερεκτομία μετά από τις 31 εβδομάδες της κύησης. Οι συγκεντρώσεις της σισπλατίνης μέσα στον ομφάλιο λώρο και το αμνιακό υγρό ήταν $\geq 31\%$ και $\geq 13\%$ αντίστοιχα από εκείνες του μητρικού αίματος και, σε κάθε περίπτωση, σημαντικά χαμηλότερες από εκείνες της μητέρας. Αργότερα, συστήθηκε η εμπειρική χορήγηση σισπλατίνης μέχρι την επίτευξη εμβρυϊκής ωριμότητας (Marnitz et al 2010).

Οι συγκεντρώσεις, στο μητρικό γάλα ήταν 1-10% της συγκέντρωσης του αίματος της μητέρας. Ωστόσο, δεν μπορεί να συστηθεί θηλασμός (Lanowska et al 2011). Η σχετικά αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικής νοσηρότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο του τραχήλου, ίσως είναι ένας παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (Iatrakis et al 1998).

Στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης, επιλέγεται η μικρή αναμονή μέχρι την επίτευξη πνευμονικής ωριμότητας του εμβρύου. Οι περισσότερες μελέτες των γυναικών με αρχόμενα στάδια καρκίνου του τραχήλου δείχνουν ότι η καθυστέρηση της θεραπείας δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση δυσμενώς. Αν επιχειρηθεί κολπικός τοκετός σε ασθενείς με **μεγάλους ή εύθρυπτους όγκους που τραυματίζονται εύκολα**, και σε εκείνες με τραχηλικό καρκίνο «βαρελοειδούς» σχήματος, υπάρχει **κίνδυνος σημαντικής αιμορραγίας και απόφραξης του γεννητικού σωλήνα στη διάρκεια του τοκετού** (Karam 2011).

4. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Ο καρκίνος των ωοθηκών θεωρείται πολύ σπάνιος στην κύηση (1/12.000-20.000 κηύσεις) και διαπιστώθηκε σε $>0,2$ περιπτώσεις ανά 1000 καισαρικές τομές (Li & Yang 2011). Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι κυρίως επιθηλιακής προέλευσης, χαμηλού grade και χαμηλής δυναμικής κακοήθειας (Zivanović et al 2011). Η αντιμετώπιση

εξαρτάται από το στάδιο και τον ιστολογικό τύπο. Για παράδειγμα, σε κακοήθειες σταδίου I των γεννητικών κυττάρων, το μόνο που απαιτείται είναι η ετερόπλευρη ωοθηκοσαλπινγεκτομή και η λήψη βιοψιών σταδιοποίησης. Σε ασθενείς με δυσγερίνωμα σταδίου IA και άωρο τεράτωμα grade 1, δεν απαιτείται περαιτέρω θεραπευτική αντιμετώπιση (Munkarah & Morris 1999). Η κύηση δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση των περισσότερων ωοθηκικών κακοηθειών αλλά είναι δυνατόν να παρουσιαστούν **επιπλοκές, όπως είναι η συστροφή και η ρήξη** (Cunningham et al 2010).

5. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Είναι πολύ σπάνιος στη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, αναφέρονται περιπτώσεις επιτυχούς κύησης, μετά από συντηρητική θεραπεία για καρκίνο του ενδομητρίου (Chao et al 2011).

6. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ως καρκίνος του μαστού που σχετίζεται με κύηση ορίζεται, συνήθως, εκείνος του οποίου η διάγνωση γίνεται στη διάρκεια της κύησης ή μέσα σε ένα έτος μετά από τον τοκετό ή οποτεδήποτε στη διάρκεια του θηλασμού (**Εικόνα 7.8**). Μια στις 3.000 έως 1 στις 10.000 κηύσεις αναφέρθηκε ότι επιπλέκεται από καρκίνο του μαστού (Gentilini 2008). Ωστόσο, το φάσμα αυτό μπορεί να είναι μεγαλύτερο με 2,3 έως 40 περιπτώσεις σε κάθε 100.000 κηύσεις (Buré et al 2011). Από το σύνολο των καρκίνων του μαστού, σε ποσοστό έως και 3% η διάγνωση γίνεται στη διάρκεια της κύησης. Με δεδομένο ότι η ηλικία της μητέρας (κατά τον τοκετό) έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες και ο μέσος όρος της στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης είναι περίπου τα 30 χρόνια (μικρότερη στις ΗΠΑ), η αύξηση του ποσοστού των γυναικών με καρκίνο του μαστού στη διάρκεια της κύησης είναι περίπου «αναμενόμενη».

Στις δυτικές χώρες, ο καρκίνος του μαστού είναι η συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο σε γυναίκες 30 ετών και μεγαλύτερες, και η συχνότητά του είναι πολύ μεγαλύτερη από εκείνη άλλων νεοπλασιών που σχετίζονται με τη νεαρή ηλικία (νόσος Hodgkin, μελάνωμα, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας κ.λπ.)

Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολο να διαγνωστεί κατά την κύηση και τη γαλουχία (Becker & Choti 2002) λόγω των φυσιολογικών μεταβολών του μαστού κατά την κύηση. Έτσι, όταν γίνεται διάγνωση καρκίνου του μαστού στη διάρκεια της κύησης, αυτός στο 40% των περιπτώσεων είναι σταδίου III και IV (Cunningham et al 2010). Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, το 30% των εγκύων γυναικών βρίσκονται στο στάδιο I και το 30% στο στάδιο II. Φαίνεται ότι, στη διάρκεια της

κύησης, ανιχνεύονται συχνότερα όγκοι μεγαλύτερης διαμέτρου, πτωχής διαφοροποίησης και χαμηλής έκφρασης των οιστρογονικών/προγεστερονικών υποδοχέων (οι οιστρογονικοί υποδοχείς είναι αρνητικοί σχεδόν στο 60% των περιπτώσεων) μαζί με προσβολή των επιχώριων λεμφαδένων. Επομένως, και στην κύηση, προσοχή σε ένα ανώδυνο ογκίδιο του μαστού! Σε αυτή την περίπτωση, η διάγνωση μπορεί να βοηθηθεί (και) από το υπερηχογράφημα που μπορεί να προσφέρει ιδιαίτερα σε ένα πυκνό μαστό, όπως αυτός που εμφανίζεται συνήθως στις έγκυες γυναίκες νεαρής ηλικίας. Στη διάρκεια της κύησης, θα μπορούσε να γίνει μαστογραφία με ασφάλεια (Munkarah et al 2006)-με προστατευτική ποδιά- αλλά συχνά δεν γίνεται λόγω της ανησυχίας για την ακτινοβολία του εμβρύου. Η μαστογραφία (δύο όψεων) με ένα σύγχρονο μηχάνημα απελευθερώνει λιγότερο από 5 mGy στο ανθρώπινο έμβρυο, που είναι πολύ κάτω από το «επικίνδυνο» επίπεδο των 100 mGy-10 rads (Pentheroudakis & Pavlidis 2006). Ωστόσο, η μαστογραφία μπορεί να έχει περιορισμένη διαγνωστική χρησιμότητα (ευαισθησία <70%) λόγω της υπεραιμίας και του οιδήματος του μαστού που συμβάλλουν στην αυξημένη ακτινολογική πυκνότητα των μαστών (Gentilini 2008, Munkarah et al 2006). Η χρήση μαγνητικής τομογραφίας (Magnetic Resonance Imaging-MRI) δεν έχει πλήρως διερευνηθεί στη διάρκεια της κύησης (βλέπε παρακάτω). Αν το υπερηχογράφημα ή η μαστογραφία δεν δείχνουν με σαφήνεια ότι πρόκειται για καλοήθες εύρημα, τότε τα επόμενα διαγνωστικά βήματα μπορεί να είναι η **κυτταρολογική εξέταση** μετά από αναρρόφηση με λεπτή βελόνα (Fine-Needle Aspiration [FNA]) ή η μικροϊστολογική εξέταση (core-needle biopsy) (**Εικόνα 7.9**). Ωστόσο, η FNA σχετίστηκε με μεγαλύτερο ποσοστό ψευδώς αρνητικών (ή ψευδώς θετικών) ευρημάτων. Πριν την απόφαση για συντηρητική χειρουργική επέμβαση, η μαστογραφία μπορεί να αποκλείσει την ύπαρξη διάχυτων μικροαποτιτανώσεων (σε αυτή την περίπτωση μπορεί να γίνει μαστογραφία σε μια προβολή).

Στην έγκυο γυναίκα με καρκίνο του μαστού, η σταδιοποίηση πρέπει να λάβει υπόψη της την ασφάλεια του εμβρύου. Έτσι, κατά το πρώτο τρίμηνο, πρέπει να γίνονται μόνο οι απολύτως απαραίτητες ακτινολογικές εξετάσεις (αν και η πραγματική έκθεση του εμβρύου εξαρτάται από το «μέγεθος» της μητέρας, τις προδιαγραφές του μηχανήματος, τις ακτινολογικές τεχνικές και τα προστατευτικά μέτρα). Η ακτινογραφία θώρακα-με προστατευτική ποδιά-δεν δημιουργεί πρόβλημα αφού απελευθερώνει στο έμβρυο <0.0005 mGy (Pentheroudakis & Pavlidis 2006). Στην περαιτέρω διερεύνηση μπορεί να βοηθήσει το υπερηχογράφημα κοιλίας. Η αξονική τομογραφία της κοιλίας πρέπει να αποφεύγεται (απελευθερώνει μέχρι 25 mGy στο ανθρώπινο έμβρυο). Σε κλινική υποψία μετάστασης στο ήπαρ, στα οστά ή στον εγκέφαλο, συστήθηκε η MRI. Ωστόσο, τα μαγνητικά πεδία που χρησιμοποιούνται ενέχουν τον (ενδεχόμενο) κίνδυνο αύξησης της θερμοκρασίας του εμβρύου και της δημιουργίας κοιλοτήτων (Gentilini 2008). Επίσης, η χρήση γαδολινίου δεν ενδείκνυται στη διάρκεια της κύησης αφού διασχίζει τον πλακούντα και προκαλεί διαμαρτίες σε πειραματόζωα.

Στη διάρκεια της κύησης, οι αγγειακές μεταβολές και

η ορμονική παραγωγή θα μπορούσαν να εξηγήσουν μια επιθετικότερη συμπεριφορά του καρκίνου του μαστού (Shah-Iatrakis-Smith 1994). Παρά τις αντίθετες παλαιότερες αναφορές, που υποστήριζαν ότι ο καρκίνος του μαστού έχει φτωχότερη πρόγνωση στη διάρκεια της κύησης, αργότερα διαπιστώθηκε ότι οι έγκυες γυναίκες έχουν την ίδια επιβίωση με τις μη έγκυες γυναίκες του ίδιου σταδίου. Σε «πρωτοπαθή» διάγνωση (primary diagnosis) καρκίνου του μαστού στην κύηση, η επιβίωση κατά στάδια είναι η εξής: στάδιο I=100%, στάδιο II>85%, στάδιο III >85%, στάδιο IV=0% (Cardonick et al 2010).

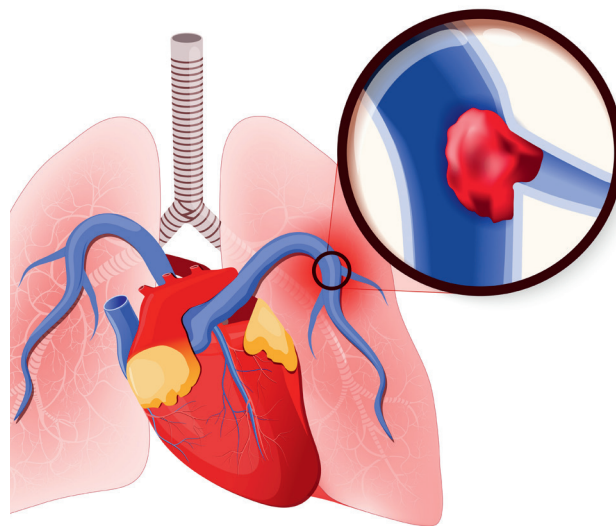
Η αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού πρέπει να εξατομικεύεται. Γενικά, φαίνεται ότι οι περισσότερες επεμβάσεις που δεν επηρεάζουν (άμεσα) το αναπαραγωγικό σύστημα είναι καλά ανεκτές τόσο από τη μητέρα όσο και από το έμβρυο. Η διακοπή της κύησης δεν έχει αποδεδειγμένο πλεονέκτημα στη θεραπεία του εντοπισμένου καρκίνου του μαστού (Beckmann et al 2002). Οι συντηρητικές χειρουργικές επεμβάσεις για καρκίνο του μαστού στη διάρκεια της κύησης δεν φάνηκε να συνοδεύονται από αυξημένα ποσοστά επιπλοκών (σε σύγκριση με εκείνες που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή), όπως γαλακτικά συρίγγια, αποστήματα και αιματώματα (Dominici et al 2010).

Επικουρική χημειοθεραπεία θα χορηγηθεί σε ασθενείς με λεμφικές μεταστάσεις όπως και σε ορισμένες ασθενείς με μεγάλους όγκους και αρνητικούς λεμφαδένες. Όμως, στη διάρκεια της οργανογένεσης του πρώτου τριμήνου, πρέπει να ληφθούν υπόψη ο κίνδυνος τερατογένεσης και εμβρυϊκών ανωμαλιών από τη θεραπεία και να σταθμιστούν με τα πιθανά οφέλη. Σημειώνεται ότι σε όγκους με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς, η καθυστέρηση της χημειοθεραπείας (>3 εβδομάδες μετά το χειρουργείο) μπορεί να χειροτερεύσει δραματικά την πρόγνωση. Σε πιο προχωρημένη κύηση, η φαρμακευτική αγωγή, περιλαμβάνοντας την κυκλοφωσφαμίδη και τη δοξορουμπικίνη μπορεί να χορηγηθεί με (σχετική) ασφάλεια (Munkarah & Morris 1999) και υπήρξαν συστάσεις από σχετικά συνέδρια ή ειδικά κέντρα, όπως το St. Gallen (consensus) conference, το National Comprehensive Cancer Network και το Royal Marsden (Gentilini 2008). Γενικά, η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται στη διάρκεια της κύησης. «Αντίθετα», από σχετική ανασκόπηση των διαθέσιμων στοιχείων, φάνηκε ότι οι ταξάνες μπορεί να παίξουν ένα σημαντικό ρόλο στην ιδανική θεραπευτική στρατηγική του ΚΜ κατά την κύηση (Zagouri et al 2013). Αυτό είναι ένα χρήσιμο συμπέρασμα με δεδομένο ότι οι ταξάνες (όπως η πακλιταξέλη) μπορεί να είναι αποτελεσματικές ακόμα και σε ασθενείς που είχαν ξαναυποβληθεί σε αγωγή με ταξάνες λόγω ΚΜ (Polyzos et al 2011). Ωστόσο, σύμφωνα με το FDA, η πακλιταξέλη ανήκε στην κατηγορία D κατά την κύηση (<http://www.drugs.com/pregnancy/paclitaxel.htm>). Επίσης προεγχειρητική (neoadjuvant) χημειοθεραπεία μπορεί να ενδείκνυται για την αντιμετώπιση τοπικά προχωρημένου καρκίνου του μαστού.

Επικουρική ορμονική θεραπεία (ΕΟΘ) και ακτινοθεραπεία δεν ενδείκνυται στην κύηση (Ιατράκης 2011β). Έτσι, ενώ σε προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με αρχόμενο ΚΜ και θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (ΘΟΥ), η πε-

νταετής χορήγηση ταμοξιφαίνης (ΤΦ) απετέλεσε την κύρια ΕΟΘ, αυτό δεν ισχύει στη διάρκεια της κύησης. Επίσης, σήμερα, μετά τα αποτελέσματα των μελετών ATLAS (Davies et al 2013) και aTTOM (<http://meetinglibrary.asco.org/content/112995-132>) μπορεί να υπάρξουν πρόσθετοι προβληματισμοί (και κατά την κύηση). Πράγματι, μετά τα αποτελέσματα των μελετών ATLAS και aTTOM, η αγωγή με ΤΦ, σήμερα, έχει αυξηθεί στα 10 έτη για μεγάλη αναλογία των γυναικών με μη μεταστατικό ΚΜ. Ειδικότερα, η μελέτη ATLAS περιλάμβανε ~13.000 ασθενείς που, μετά από 5ετή χορήγηση ΤΦ τυχαιοποιήθηκαν ώστε να σταματήσουν ή να συνεχίσουν την ΤΦ για ακόμα 5 έτη· η τελευταία αγωγή εφαρμόστηκε σε <7.000 ασθενείς. Στη 10ετή αγωγή με ΤΦ, συγκριτικά με την 5ετή αγωγή, διαπιστώθηκε ελάττωση των υποτροπών, ελάττωση της θνησιμότητας (από ΚΜ), ελάττωση της συχνότητας ΚΜ στον άλλο μαστό και αυξημένη πιθανότητα για καρκίνο του ενδομήτριου (ΚΕ), **πνευμονικής εμβολής** και **ισχαιμικής καρδιακής νόσου**. Παρόμοια, στη μελέτη aTTOM (μικρότερης έκτασης από την ATLAS), έγινε τυχαιοποίηση των ασθενών ως προς τη λήψη ΤΦ για 5 ή 10 έτη. Στη 10ετή αγωγή με ΤΦ, συγκριτικά με την 5ετή αγωγή, διαπιστώθηκε ελάττωση των υποτροπών, τάση για ελάττωση της θνησιμότητας (με διάστημα εμπιστοσύνης που περιλαμβάνει το 1) και αύξηση των περιπτώσεων με ΚΕ (και των θανάτων από ΚΕ). Με βάση τα παραπάνω ευρήματα, τις γενικότερες παρενέργειες της ΤΦ και την αύξηση της πιθανότητας **πνευμονικής εμβολής** (Εικόνα 7.10) και **ισχαιμικού καρδιακού επεισοδίου** κατά την κύηση και τη λοχεία, ακόμα και αν δεν υπήρχαν δυνητικές επιπλοκές για το έμβρυο, θα υπήρχε θεωρητικός προβληματισμός για τη λήψη ΤΦ κατά την κύηση και τη λοχεία (που θα συνεχιζόταν παρατεταμένα). Γενικότερα, ο αυξημένος κίνδυνος **εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης** με την ταμοξιφαίνη επιβεβαιώθηκε και από πρόσφατα συγκριτικά στοιχεία με αναστολείς αρωματάσης (Xu et al 2019). Επίσης, στη διάρκεια της κύησης, η ΤΦ και οι μεταβολίτες της αλληλεπιδρούν με τους γρήγορα αναπτυσσόμενους εμβρυϊκούς ιστούς, αν και η υπάρχουσα πληροφόρηση προέρχεται κυρίως από αναδρομικά στοιχεία (Ιατράκης 2018). Έτσι, δεν έχει αποδειχθεί κάποια «αιτιολογική» συσχέτιση μεταξύ της ΤΦ και της έκβασης της κύησης. Ωστόσο, μετά από έκθεση σε ΤΦ κατά την κύηση, η αναλογία ζώντων νεογνών με συγγενείς ανωμαλίες (ΣΑ) και νεογνών χωρίς ΣΑ βρέθηκε 1 προς 4 έως 1 προς 7.

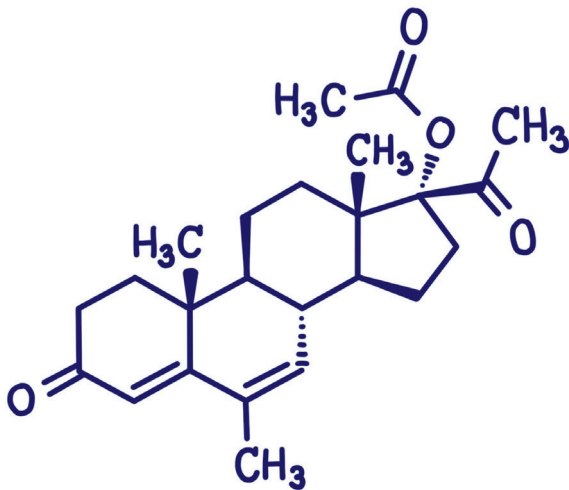
Η σχετικά μεγάλη συχνότητα σοβαρών συγγενών ανωμαλιών υποδεικνύει την ανάγκη αξιόπιστης αντισύλληψης στη διάρκεια της θεραπείας με ΤΦ. Επίσης, με δεδομένη την ημίσεια ζωή της ΤΦ (~7 ημέρες), συστήνεται μια «ασφαλής» περίοδος 2 μηνών πριν μια επόμενη κύηση. Τέλος, υπάρχει ενδεχόμενη σχέση της ΤΦ με **αυτόματες εκτρώσεις**, τεχνητές εκτρώσεις λόγω συγγενών ανωμαλιών και **εμβρυϊκών θανάτων**. Σε περίπτωση «απρόβλεπτης» κύησης, πρέπει να συζητηθούν με το ζευγάρι οι κίνδυνοι και οι επιλογές (Braems et al 2011). Επίσης, η τορεμφαΐνη (Fareston-σε ημερήσια δόση 60 mg μέχρι ενδεχόμενη επιδείνωση), αν και ανήκει στην ίδια κατηγορία με την ΤΦ [εκλεκτικός τροποποιητής οιστρογονικών



Εικόνα 7.10 Η πνευμονική εμβολή ανήκει στις ενδεχόμενες επιπλοκές κατά την χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνων (και) στη διάρκεια της κύησης

υποδοχέων)], συστήνεται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ΜΓ), με προχωρημένο [μεταστατικό] ΚΜ), και κατά την κύηση ανήκει στην κατηγορία D. Παρόμοια, η φουλβεστράντη (ανταγωνιστής των οιστρογονικών υποδοχέων [estrogen receptor down-regulation & degradation]) δεν χορηγείται κατά την κύηση και ανήκει, επίσης, στην κατηγορία D. Το φάρμακο (ενέσιμο) ενδείκνυται για τη (δεύτερης γραμμής) θεραπεία ΜΓ με μεταστατικό ΚΜ και ΘΟΥ, μετά από επιδείνωση της νόσου ενώ αυτή βρισκόταν σε αντιοιστρογονική θεραπεία. Η οξική μεγεστρόλη (OM-Megace [60 mgX4 ημερησίως]) (Εικόνα 7.11) θα μπορούσε να αποτελέσει θεωρητικό πρόβλημα κατά την κύηση αφού χορηγείται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Πράγματι, σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΚΜ, μετά από αποτυχία του συνδυασμού ΤΦ και ενός ανάλογου LHRH, μπορεί να επιχειρηθεί η χορήγηση OM (Cruz Jurado et al 2011). Ωστόσο, η OM ανήκει στην κατηγορία D κατά την κύηση. Τέλος, (περιορισμένα) η οξική μεδροξυπρογεστερόνη (Provera) χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς σε συνδυασμένη θεραπεία μεταστατικού ΚΜ (μετεμμηνοπαυσιακά). Κατά την κύηση, η οξική μεδροξυπρογεστερόνη ανήκει στην κατηγορία X (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/011839s071lbl.pdf).

Σε ΚΜ κατά την κύηση, στην «ιδανική» περίπτωση, ο τοκετός πρέπει να γίνει μετά από μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων της μητέρας για να ελαττωθεί ο δυνητικός κίνδυνος μολυσματικών επιπλοκών και αιμορραγίας. Επίσης, η χημειοθεραπεία πρέπει να αποφεύγεται για 3 έως 4 εβδομάδες πριν από τον τοκετό για να αποφευχθεί πρόσκαιρη μυελική καταστολή του νεογνού και οι δυνητικές επιπλοκές της σηψαιμίας και του θανάτου. Αν είναι δυνατόν, το έμβρυο πρέπει να γεννηθεί μετά την ένδειξη πνευμονικής ωριμότητας και στις 34 ή περισσότερες εβδομάδες οπότε η νοσηρότητα λόγω προωρότητας είναι σχετικά χαμηλή (Litton & Theriault 2012).



Εικόνα 7.11 | Η οξική μεγεστρόλη ανήκει στα φάρμακα των οποίων η χορήγηση αντενδείκνυται στη διάρκεια της κύησης

Ενδεικτικά, κάποιες αγωγές είναι δυναμικά τερατογόνες στη διάρκεια της κύησης. Σε αυτές περιλαμβάνεται παλμπτοσικλίμπη/Palbociclib (Pfizer), που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του προχωρημένου ΚΜ με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και HER2 (-) και είναι αναστολέας των κινασών CDK4 και CDK6. Το φάρμακο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη φουλβεστράντη και φάνηκε να αυξάνει την ελεύθερη νόσου επιβίωση (<https://www.>

[nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoal81052](https://www.)) αλλά όχι τη συνολική επιβίωση. Η τιμή του φαρμάκου ήταν πολύ υψηλή. Στις (σπάνιες) παρενέργειες του φαρμάκου που θα μπορούσε να έχουν **χαρακτήρα «επείγοντος» περιλαμβάνεται η ρινορραγία, οι σοβαρές λοιμώξεις με πυρετό, ρίγη κ.λπ. και η σοβαρή αλλεργική αντίδραση** (<https://www.webmd.com/drugs/2/drug-167698/palbociclib-oral/details>). Η συνολική επιβίωση των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν για ΚΜ και αργότερα έμειναν έγκυες δεν υπολείπεται εκείνων που θεραπεύτηκαν για ΚΜ χωρίς να επακολουθήσει κύηση. Σε αντίθεση με παλαιότερα στοιχεία, σύμφωνα με σχετική μετα-ανάλυση η κύηση που συμβαίνει τουλάχιστον 10 μήνες μετά από τη διάγνωση αρχόμενου ΚΜ σε νέες γυναίκες δεν επιβαρύνει την πρόγνωση και μπορεί στην πραγματικότητα να προσφέρει σημαντικό όφελος ως προς την επιβίωση (Valachis et al 2010). Συμπληρωματικά, αναφέρεται ότι οι γυναίκες που προηγούμενα θεραπεύτηκαν για ΚΜ, που δεν παρουσιάζουν απόδειξη υπολειπόμενου όγκου, πρέπει να ενθαρρύνονται να θηλάζουν (Helewa et al 2002). Τέλος, επιδημιολογικές μελέτες που αφορούσαν την κατάσταση τόσο των οιστρογονικών όσο και των προγεστερονικών υποδοχέων (ER και PR) έδειξαν ότι το ιστορικό γεννήσεων (ΙΓ) προστατεύει από ER+ PR+ καρκίνους του μαστού και φάνηκε ότι η πολυτοκία έχει θετική σχέση με αυτή την προστασία. Ωστόσο, το ΙΓ φάνηκε να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ER-/PR- καρκίνων του μαστού (Britt et al 2007).



ΣΗΜΕΙΑ ΚΛΕΙΔΙΑ

ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

- ▶ Στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, η αγγείωση του αιδοίου είναι σημαντικά αυξημένη, κάτι που αυξάνει τον χειρουργικό κίνδυνο σε καρκίνο του αιδοίου και συνεπάγεται αυξημένα ποσοστά θνητότητας.
- ▶ Οι κατευθυνόμενες βιοψίες του τραχήλου της μήτρας στη διάρκεια της κύησης μπορεί να συνεπάγονται αιμορραγία από το σημείο της λήψης (λόγω της αυξημένης αιμάτωσης της περιοχής) που μπορεί να αντιμετωπιστεί με τοπική εφαρμογή Monsel, και, κυρίως αν αυτό δεν είναι διαθέσιμο, με τοπικό επιπωματισμό ή τοποθέτηση αιμοστατικών ραφών.
- ▶ Η κύηση δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση των περισσότερων ωθηθικών κακοηθειών αλλά είναι δυνατόν να παρουσιαστούν επιπλοκές, όπως είναι η συστροφή και η ρήξη.
- ▶ Σε καρκίνο του μαστού, η 10ετής αγωγή με ταμοξιφαίνη (συγκριτικά με την 5ετή αγωγή), σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα πνευμονικής εμβολής και ισχαιμικής καρδιακής νόσου.

Βιβλιογραφία

Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K, Han SN, Mir O, Fruscio R, Uzan C, Maxwell C, Dekrem J, Strauven G, Mhallem Gziri M, Kesic V, Berveiller P, van den Heuvel F, Ottevanger PB, Vergote I, Lishner M, Morice P, Nulman I; ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. Gynecologic can-

cers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014,24:394-403.

Anatolian Medical Oncology Society Group, Ustaalioglu BB, Gumus M, Unal A, Cayir K, Sever O, Bilici A, Elkiran ET, Karaca H, Benekli M,

Karaoglu A, Seker M. Malignancies diagnosed during pregnancy and treated with chemotherapy or other modalities (review of 27 cases): multicenter experiences. *Int J Gynecol Cancer* 2010, 20:698703.

Baggish MS. Pregnancy. In: *Colposcopy of the*

- Cervix, Vagina, and Vulva. Philadelphia, Mosby 2003.
- Beckmann CR, Ling FW, Laube DW, Smith RP, Smith RP, Barzansky BM, Herbert WNP. Medical and surgical conditions in pregnancy. In: Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002.
- Becker S, Choti M. Breast diseases. In: Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. DeCherney AH, Nathan L. New York, Lange Medical Books 2003.
- Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2007, 14:907-33.
- Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist* 2011, 16:1547-51.
- Buré LA, Azoulay L, Benjamin A, Abenhaim HA. Pregnancy-associated breast cancer: a review for the obstetrical care provider. *J Obstet Gynaecol Can* 2011, 33:330-7.
- Cardonick e, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010, 16:76-82.
- Chao AS, Chao A, Wang CJ, Lai CH, Wang HS. Obstetric outcomes of pregnancy after conservative treatment of endometrial cancer: Case series and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011, 50:62-6.
- Check JH. Advances in oocyte cryopreservation - part II: rapid cooling using vitrification. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009, 36:5-9.
- Cruz Jurado J, Richart Aznar P, García Mata J, Fernández Martínez R, Peláez Fernández I, Sampedro Gimeno T, Galve Calvo E, Murillo Jaso L, Polo Marqués E, García Palomo A. Management of patients with metastatic breast cancer. *Adv Ther* 2011, Suppl 6:50-65.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong Cy. Neoplastic Diseases. In: Williams Obstetrics, New York, The McGraw-Hill Companies 2010.
- Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolussi A, Peralta O, Pernas F, Petruzella L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrutia G, Valentini M, Wang Y, Peto R; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 2013, 381:805-16.
- De Geyter C, De Geyter M, Wight E. Preservation of fertility in tumour patients. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2009, 49:80-6.
- Dominici LS, Kuerer HM, Babiera G, Hahn KM, Perkins G, Middleton L, Ramirez MM, Yang W, Hortobagyi GN, Theriault RL, Litton JK. Wound Complications from Surgery in Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Breast Dis* 2010, 31:1-5.
- Dondorp WJ, De Wert GM. Fertility preservation for healthy women: ethical aspects. *Hum Reprod* 2009, 24:1779-85.
- Evantash E, Hill EC, Pernoll ML. Benign disorders of the uterine cervix. In: Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. DeCherney AH, Nathan L. New York, Lange Medical Books 2003.
- Fuzinato F, Wajner A, Waldemar FS, Hopf JL, Schuh JF, Barreto SS. Venous thromboembolism prophylaxis in a general hospital. *J Bras Pneumol* 2011, 37:160-167.
- Gambino A, Gorio A, Carrara L, Agoni L, Franzini R, Lupi GP, Maggino T, Romagnolo C, Sartori E, Pecorelli S. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications on decision-making. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011, 32:40-5.
- Gentilini O. Breast Cancer During Pregnancy: Epidemiology, Surgical Treatment, and Staging. In: Surbone A, Peccatori F, Pavlidis N. Cancer and Pregnancy. New York, Springer 2008.
- Helewa M, Lévesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HM; Breast Disease Committee and Executive Committee and Council, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002, 24:164-80 quiz 181-4. Hoellen F, Reibke R, Hornemann K, Thill M, Luedders DW, Kelling K, Hornemann A, Bohlmann MK. Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynaecological malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 2012, 285:195-205.
- Holschneider CH. Premalignant & malignant disorders of the uterine cervix. In: Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. DeCherney AH, Nathan L. New York, Lange Medical Books 2003.
- Ιατράκης Γ. Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας. Στο: Βιβλίο Γυναικολογίας-Μαιευτικής. Αθήνα, Εκδόσεις Δεσμός 2009.
- Ιατράκης Γ. Κακοήθεις Παθήσεις Γεννητικού Συστήματος στη Διάρκεια της Κύησης. Στο: Βιβλίο Μαιευτικής. Αθήνα, Εκδόσεις «Δεσμός» 2018.
- Ιατράκης Γ (Μετάφραση-Επιμέλεια -Σχόλια). Ιός της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας. Στο: «Αλγόριθμοι στη Μαιευτική: Αντιμετώπιση και Τεκμηρίωση» των Norwitz ER, Belfort MA, Saade GR, Miller H. Αθήνα, Εκδόσεις Παρισιάνος 2011.
- Ιατράκης Γ (Μετάφραση-Επιμέλεια -Σχόλια). Τερατολογία. Στο: «Αλγόριθμοι στη Μαιευτική: Αντιμετώπιση και Τεκμηρίωση» των Norwitz ER, Belfort MA, Saade GR, Miller H. Αθήνα, Εκδόσεις Παρισιάνος 2011α.
- Ιατράκης Γ. Κακοήθεις Παθήσεις Γεννητικού Συστήματος στη Διάρκεια της Κύησης. Στο: Κύηση Υψηλού Κινδύνου. Αθήνα, Εκδόσεις «Δεσμός» 2011β.
- Iatrakis G, Sakellaropoulos G, Georgoulas N, Chadjiathomas A, Kourounis G, Tsionis C, Ladoopoulos J, Tzingounis V. Gynecologic cancer and surgical infectious morbidity. *Clin Exp Obst Gyn* 1998, XXV:36-7.
- Ives A, Musiello T, Saunders C. The experience of pregnancy and early motherhood in women diagnosed with gestational breast cancer. *Psychooncology* 2012, 21:754-61.
- Karam A. Cervical cancer in pregnancy. UpToDate 2011.
- Karam A. Cervical cancer in pregnancy. UpToDate 2019.
- Khaengkhor P, Mairaing K, Suwannarurk K, Thaweekul Y, Poomtavorn Y, Pattaraarchachai J, Bhamarapratana K. Prevalence of abnormal cervical cytology by liquid based cytology in the antenatal care clinic, Thammasat University Hospital. *J Med Assoc Thai* 2011, 94:152-8.
- Klock SC, Zhang JX, Kazer RR. Fertility preservation for female cancer patients: early clinical experience. *Fertil Steril* 2010, 94:149-55.
- Lanowska M, Köhler C, Oppelt P, Schmittel A, Gottschalk E, Hasenbein K, Schneider A, Marnitz S. Addressing concerns about cisplatin application during pregnancy. *J Perinat Med* 2011, 39:279-85.
- Li X, Yang X. Ovarian malignancies incidentally diagnosed during cesarean section: analysis of 13 cases. *Am J Med Sci* 2011, 341:181-4.
- Litton JK, Theriault R. Breast cancer during pregnancy find lactation: Treatment. UpToDate 2012.
- Maltaris T, Beckmann MW, Dittrich R. Review. Fertility preservation for young female cancer patients. *In Vivo* 2009, 23:123-30.
- Marnitz S, Köhler C, Oppelt P, Schmittel A, Favero G, Hasenbein K, Schneider A, Markman M. Cisplatin application in pregnancy: first in vivo analysis of 7 patients. *Oncology* 2010, 79:72-7.
- Munkarah AR, Morris R, Schimp VL. Malignant disease. In: High Risk Pregnancy. Management options. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (eds). Philadelphia. Elsevier Saunders 2006.
- Murta EF, Tavares Murta BM. Successful pregnancy after vaginal cancer treated with interferon. *Tumori* 2004, 90:247-8.
- Noyes N, Perretta RC, Fino ME, Matulewicz T, Barakat R. Use of hormone suppression then oocyte freezing to preserve reproductive capability- in an adolescent girl with ovarian luteinized thecoma associated with sclerosing peritonitis. *Fertil Steril* 2009, 92:393.e11-4.
- Panyanupap A, Thaweekul Y, Poomtavorn Y, Mairaing K, Suwannarurk K, Pattaraarchachai J, Bhamarapratana K. Prevalence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in the patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) pap smears: hospital based, dynamic population area. *J Med Assoc Thai* 2011, 94:159-63.
- Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006, 42:126-140.
- Polyzos A, Kalbakis K, Kentepozidis N, Giassas S, Kalykaki A, Vardakis N, Bozionelou V, Saloustros E, Kontopodis E, Georgoulas V, Mavroudis D. Salvage treatment in metastatic breast cancer with weekly paclitaxel and bevacizumab. *Cancer*

- Chemother Pharmacol 2011, 68:217-23.
- Rai H, Odunsi K, Kesterson J, Morrison C, Chan A, Mhawech-Fauceglia P. Epithelioid sarcoma of the vulva in a 17-year-old pregnant woman. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2009,17:270-3.
- Seki N, Kodama J, Kusumoto T, Nakamura K, Kongo A, Hiramatsu Y. Complications and obstetric outcomes after laser conization during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010,31:399-401.
- Serati M, Uccella S, Laterza RM, Salvatore S, Beretta P, Riva C, Bolis PF. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008,87:1296-300.
- Shah P, Iatrakis G, Smith JR. Is pregnancy an immunosuppressive condition? *Postgraduate Doctor* 1994, 10:131-3.
- Symonds EM, Symonds IM. antepartum haemorrhage. In: *Essential Obstetrics and Gynaecology*. Edinburgh, Churchill Livingstone 2004.
- Tam KF, Cheung AN, Szeto E, Ngan HY. Atypical glandular cells diagnosed during pregnancy and the postpartum period: a retrospective analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011, 155:213-6.
- Upponi SS, Ahmad F, Whitaker IS, Purushotham AD. Pregnancy after breast cancer. *Eur J Cancer* 2003,39:736-41.
- Valachis A, Tsali L, Pesce LL, Polyzos NP, Dimitriadis C, Tsalis K, Mauri D. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet Gynecol Surv.* 2010,65:786- 93.
- Xu X, Chlebowski RT, Shi J, Barac A, Haque R. Aromatase inhibitor and tamoxifen use and the risk of venous thromboembolism in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2019, doi: 10.1007/s10549-018-05086-8 (Epub ahead of print).
- Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Dimitrakakis C, Tsigginou A, Zografos CG, Dimopoulos MA, Papadimitriou CA. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Clin Breast Cancer* 2013,13:16-23.
- Živanović A, Dimitrijević A, Kastratović T, Djurić J, Stanković V, Tanasković I. Ovarian endometroid adenocarcinoma in pregnancy. *Vojnosanit Pregl* 2011,68:181-4.