

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Διπλό δίλημμα 19

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Καρκίνος στην εγκυμοσύνη. Ανασκόπηση διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων
N. Παυλίδης, Γ. Πενθερουδάκης 20

Κακοηθές μελάνωμα και εγκυμοσύνη
E. Λινάρδου, Δ. Μπαφαλούκος 31

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Καρκίνος μαστού στην εγκυμοσύνη: Περιγραφή ενός περιστατικού και ανασκόπηση
βιβλιογραφίας 39
X. Τόλης, Β. Τσιμχόδημος, N. Παυλίδης

Επιτυχής έκβαση εγκυμοσύνης σε γυναίκα που συνέλαβε μετά την έναρξη χημειοθεραπείας
για μεταστατικό καρκίνο μαστού 45
X. Ανδρεάδης, Δ. Κασφίκης, Μ. Χαραλαμπίδου, N. Χούχος, Ζ. Σαούλη, Δ. Μουρατίδου

Νοσος Hodgkin κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης: Περιγραφή μιας περίπτωσης 50
Α. Κωσταδήμα, Κ. Νικολαΐδης, Π. Κουράκος, N. Παυλίδης

Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία, που εκδηλώθηκε σαν διογκωμένη θρογγοκήλη, σε έγκυο
γυναίκα με νόσο του Graves 54
Σ.Ε. Τσαμπούρη, Α. Τσατσούλης, Χ. Γιαννούτσος, Κ.Α. Μπουραντάς

Διαγονοκτυταρικό καρκίωμα ωοθήκης στην κύηση: Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση
της βιβλιογραφίας 57
Γ. Μακροδήμας, Α. Σωτηριάδης, Ε. Παρασκευαΐδης, Α. Ζιώγα, N. Παυλίδης, N.I. Αγνάτη,
Δ.Ε. Λώλης

Περίπτωση Μικροδιηθητικού καρκίνου τραχήλου στην κύηση 64
Ε. Παρασκευαΐδης, Α. Σωτηριάδης, Β. Μαλάμου – Μήτση, Γ. Κολιόπουλος, Δ. Λώλης

Καρκίνος νεφρού στην εγκυμοσύνη: Περιγραφή μιας περίπτωσης 68
Β. Καραθασίλης, Ε. Μπριασούλης, D. Mauri, Αι. Ζιώγα, N. Παυλίδης

ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ 72

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ 77

Οδηγίες για τους συγγραφείς 79

FORUM OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the Hellenic Society of Medical Oncology

Volume 2(B), Issue 1, January - March 2003

ISSN 1107-5384

ΒΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος

Περίοδος Β, Τόμος 2, Τεύχος 1 Ιανουάριος - Μάρτιος 2003



BOARD OF THE HELLENIC SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY

President: G. Fountzilas
Vice President: D. Bafaloukos
Secretary: G. Aravantinos
Treasurer: P. Makrantonakis
Members: V. Georgoulis
P. Kosmidis
L. Boutis

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ

Πρόεδρος: Γ. Φούντζηλας
Αντιπρόεδρος: Δ. Μπαφαλιούκος
Γενικός Γραμματέας: Γ. Αραβαντινός
Ταμίας: Π. Μακραντωνάκης
Μέλη: Β. Γεωργούλιας
Π. Κοσμίδης
Λ. Μπούτης

EDITORIAL BOARD

Editor in chief: E. Briasoulis
Associate Editor: E. Linardou
Secretary: Ch. Andreadis

Members of the Board

E. Goga	A. Polizos
Th. Makatsoris	A. Pourtsidis
D. Mavroudis	D. Skarlos
S. Droufakou	N. Tsavaris
Ch. Panopoulos	D. Tzanninis
S. Papadouris	Ch. Christodoulou

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης: E. Μπριασούλης
Αναπληρωτής: E. Λινάρδου
Γενικός Γραμματέας: X. Ανδρεάδης

Μέλη

E. Γκόγκα	A. Ποιύζος
Θ. Μακατσώρης	A. Πουρτσιδης
Δ. Μαυρουδής	Δ. Σκάρης
Σ. Ντρουφάκου	N. Τσαβαρής
X. Πανόπουλος	Δ. Τζαννίνης
Σ. Παπαδούρης	X. Χριστοδούλη

*Quarterly official publication
of Hellenic Society of Medical Oncology*

Address for correspondence:
HESMO, 105 Alexandras Av., 4th floor
Tel./Fax: 210 6457971, E-mail: hesmo@otenet.gr

Publisher:
"EPSILON", 4 Papadiamantopoulou Str., Athens 11528
Tel.: +30 2107254360-2, Fax: +30 2107254363
e-mail: epsilonb@hol.gr

Press:
TECHNOGRAMMA, Tel.: +30 2106000643 - Fax: +30 2106002295

Ιδιοκτησία - Σύνταξη:
Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος
Διεύθυνση για αλληλογραφία - Γραμματεία:
Ε.Ο.Π.Ε. Λεωφόρος Αιεξάνδρας 105, 4ος όροφος
Τηλ.: 210 6457971 E-Mail: hesmo@otenet.gr

Εκδότης:
"ΕΪΦΙΛΟΝ", Παπαδιαμαντοπούλου 4
115 28 Αθήνα, Τηλ.: 210 7254360-2 - Fax: 210 7254363
e-mail: epsilonb@hol.gr

Εκτύπωση:
TECHNOGRAMMA, Τηλ.: 210 6000643 - Fax: 210 6002295

Περιεχόμενα

ΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Διπλό δίλημμα 19

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Καρκίνος στην εγκυμοσύνη. Ανασκόπηση διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων 20

N. Παυλίδης, Γ. Πενθερουδάκης

Κακοηθές μελάνωμα και εγκυμοσύνη 31

E. Λινάρδου, Δ. Μπαφαλούκος

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Καρκίνος μαστού στην εγκυμοσύνη: Περιγραφή ενός περιστατικού και ανασκόπηση βιβλιογραφίας 39

X. Τόλης, Β. Τσιμιχόδημος, N. Παυλίδης

Επιτυχής έκβαση εγκυμοσύνης σε γυναίκα που συνέλαβε μετά την έναρξη χημειοθεραπείας για μεταστατικό καρκίνο μαστού 45

X. Ανδρεάδης, Δ. Κασφίκης, Μ. Χαραλαμπίδου, N. Χούχος, Ζ. Σαούλη, Δ. Μουρατίδου

Νοσος Hodgkin κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης: Περιγραφή μιας περίπτωσης 50

Λ. Κωσταδήμα, Κ. Νικολαΐδης, Π. Κουράκος, N. Παυλίδης

Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία, που εκδηλώθηκε σαν διογκωμένη βρογχοκήλη, σε έγκυο γυναίκα με νόσο του Graves 54

Σ.Ε. Τσαμπούρη, Α. Τσατσούλης, Χ. Γιαννούτσος, Κ.Λ. Μπουραντάς

Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα ωθήκης στην κύηση: Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας 57

Γ. Μακρυδήμας, Α. Σωτηριάδης, Ε. Παρασκευαΐδης, Α. Ζιώγα, N. Παυλίδης, N.I. Αγκνάντη, Δ.Ε. Λώλης

Περίπτωση Μικροδιηθητικού καρκίνου τραχήλου στην κύηση 64

E. Παρασκευαΐδης, Α. Σωτηριάδης, Β. Μαλάμου – Μήτση, Γ. Κολιόπουλος, Δ. Λώλης

Καρκίνος νεφρού στην εγκυμοσύνη: Περιγραφή μιας περίπτωσης 68

B. Καραβασίλης, E. Μπριασούλης, D. Mauri, Αι. Ζιώγα, N, Παυλίδης

ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ 72

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ 77

Οδηγίες για τους συγγραφείς 79

Contents

EDITORIAL	
Double Dilemma	19
REVIEWS	
Cancer in Pregnancy. Review of Diagnostic and Therapeutic Approaches	20
<i>N. Pavlidis, G. Pentheroudakis</i>	
Malignant Melanoma and Pregnancy	31
<i>H. Linardou, D. Bafaloukos</i>	
CASE REPORTS	
Breast cancer in pregnancy: A case report and review of the literature	39
<i>Ch. Tolis, V. Tsimihodimos, N. Pavlidis</i>	
Successful outcome of pregnancy that occurred while on chemotherapy for metastatic breast cancer	45
<i>Ch. Andreadis, D. Kasfikis, M. Charalampidou, N. Chouchos, Z. Saouli, D. Mouratidou</i>	
Hodgkin's disease in pregnancy: a case report	50
<i>L. Kostadima, C. Nikolaides, P. Kourakos, N. Pavlidis</i>	
Acute lymphoblastic leukemia presented as enlargement of the thyroid gland in a pregnant woman with Graves' disease	54
<i>S. Tsabouri, A. Tsatsoulis, Ch. Giannoutsos, K. Bourantas</i>	
Clear cell ovarian cancer diagnosed in pregnancy. Case report and review of the literature	57
<i>G. Makrydimas, A. Sotiriadis, E. Paraskevaidis, E. Zioga, N. Pavlidis, N. Agnantis, D. Lolis</i>	
Microinvasive cervical cancer diagnosed in pregnancy. A case report	64
<i>E. Paraskevaidis, A. Sotiriadis, V. Malamou-Mitsi, G. Koptioloulos, D. Lolis</i>	
Coexistence of renal cancer and pregnancy. A report of a case	68
<i>V. Karavasilis, E. Briasoulis, D. Mauri, A. Zioga, N. Pavlidis</i>	
NEWS AND COMMENTS	72
CALENDAR	77
Guidelines for authors	79

Διπλό δίλημμα

Λίγα προβλήματα στην ιατρική φέρουν το γιατρό απέναντι σε πρόκληση μεγέθους ανάλογου με εκείνο που δημιουργεί η διάγνωση καρκίνου κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης. Την αμηχανία επιτείνει η ανεπάρκεια της διατιθέμενης πληροφόρησης κυρίως στην ελληνική βιβλιογραφία και η προφανής έλλειψη μεγάλης κλίμακας εμπειρίας. Η αναγκαιότητα της σχετικής πληροφόρησης γίνεται σήμερα πιο επιτακτική καθώς ο καρκίνος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αναμένεται να γίνεται όλο και πιο κοινός. Ευθύνεται για αυτό, η τάση των γυναικών για καθυστέρημένη τεκνοποιία αλλά και η προόδος στη υποβοηθούμενη αναπαραγωγή που έχει κάνει εφικτή την εγκυμοσύνη ακόμη και στην πέμπτη δεκαετία ζωής.

Η ιδιάζουσα αυτή κλινική κατάσταση κατά την οποία μια νεαρή γυναίκα ενώ κυοφορεί την ζωή ενός νέου πλάσματος, ξενίζει παράλληλα μια απειλούσα τη ζωή της ανεξέλεγκτη νεοπλασία, θέτει την ιατρική ομάδα μπροστά σε διπλά διλήμματα αποφάσεων. Τα διλήμματα συνήθως ξεκινούν ήδη από την διάγνωση καθώς συχνά, η ψυχολογική άρνηση μιας τέτοιας διάγνωσης αλλά και οι αντενδείξεις εφαρμογής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διαγνωστικών πρακτικών που συνήθως χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με καρκίνο, έχουν ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση στη διάγνωση και τη θεραπεία μέχρι και τον χρόνο του τοκετού.

Η φροντίδα μιας εγκύου γυναίκας με καρκίνο απαιτεί ευρύ φάσμα γνώσεων και πολυμερή αντιμετώπιση. Ο συντονισμός ιατρικής ομάδας διαφόρων ειδικοτήτων η οποία θα προσπαθήσει να ισοσταθμίσει την ενδεχόμενη επιβάρυνση των διαγνωστικών χειρισμών με το όφελος της θεραπευτικής απόφασης τόσο για την πάσχουσα έγκυο γυναίκα όσο και για το κυοφορούμενο παιδί της είναι επιβεβλημένος. Επιπλέον, η αντιμετώπιση απαιτεί εξατομικευμένη διακριτική προσέγγιση σε σύνθετα ηθικά ζητήματα, θρησκευτικές πεποιθήσεις καθώς και συναισθηματικές καταστάσεις ενώ η συμμετοχή της πάσχουσας εγκύου στη λήψη αποφάσεων θεωρείται δεδομένη.

Το ΒΚΟ προσεγγίζει αυτή την πολύ ιδιαίτερη κλινική κατάσταση σε αυτό το τεύχος-αφιέρωμα, την φροντίδα της έκδοσης του οποίου ανέλαβε ο καθηγητής Ν. Παυλίδης με συνεργάτες του από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, από όπου και το μεγαλύτερο μέρος του σχετικού υλικού. Στις σελίδες του περιοδικού συνοψίζονται γενικές αρχές της διαχείρισης του καρκίνου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και συζητούνται οι ποικίλες πτυχές της διαγνωστικής προσέγγισης και θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Ευάγγελος Μπριασούλης

Διευθυντής Σύνταξης



Καρκίνος στην εγκυμοσύνη. Ανασκόπηση διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων

N. Παυλίδης, Γ. Πενθερουδάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος σπάνια επιπλέκει την κύηση, με την επίπτωση να είναι 1:1000 κύσεις. Οι συνηθέστερες κακοήθειες είναι αυτές που παρατηρούνται συχνότερα κατά την διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας. Καρκίνος μαστού, τραχήλου, μήτρας, νόσος Hodgkin, κακόηθες μελάνωμα και λευχαιμίες είναι οι συνηθέστερα διαγνωσόμενες κακοήθειες στην διάρκεια της κύησης. Η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της εγκύου με καρκίνο είναι εξαιρετικά δύσκολη καθώς αφορά δύο πρόσωπα, την μητέρα και το έμβρυο. Στο κεφάλαιο αυτό ανασκοπούμε: α) την διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, β) την ασφάλεια διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων, γ) το μεταστατικό πρότυπο των διαφόρων μητρικών όγκων στον πλακούντα και το έμβρυο και δ) τις ενδείξεις για θεραπευτική άμβλωση. **Λέξεις κλειδιά.** Κύηση, καρκίνος, διάγνωση, σταδιοποίηση, θεραπεία. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (1):20-30.**

Εισαγωγή

Η διάγνωση του καρκίνου σε έγκυες γυναίκες δεν είναι σύνηθες φαινόμενο. Κυμαίνεται από 0.07% ως 0.1% όλων των κακοήθων όγκων. Επίσης απαντάται και μία ποικιλία άλλων καλοήθων νεοπλασμάτων (δεσμοειδών όγκων, φαιοχρωμοκυτωμάτων). Οι πλέον συνήθεις κακοήθειες που συνδέθηκαν με την κύηση περιλαμβάνουν τον καρκίνο τραχήλου μήτρας, μαστού, μελάνωμα, λεμφώματα και λευχαιμίες^{1,2} και φαίνονται στους Πίνακες 1 και 2.

Εκτιμάται ότι περίπου 3500 νέες περιπτώσεις

καρκίνου διαγιγνώσκονται ετησίως σε έγκυες γυναίκες στις ΗΠΑ, παράμετρος που αντιστοιχεί σε 1 κακοήθεια ανά 1000 κύσεις⁵.

Καθώς η τάση κυήσης σε πλέον προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία είναι σταθερή και συνεχιζόμενη, ενδέχεται μελλοντικά οι ιατροί να αντιμετωπίσουν περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου κατά την εγκυμοσύνη

Σαφείς κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση αυτών των γυναικών είναι ιδιαίτερα σημαντικές. Παρά την απουσία αυστηρών τέτοιων γραμμών, ορισμένοι χρυσοί κανόνες θα πρέπει να ακολουθούνται όπως: α) τελικός στόχος είναι η διάσωση της ζωής της μητέρας, β) επαρκής θεραπευτική αντιμετώπιση των ίσικων κακοηθειών, γ) προσπάθεια προστασίας του εμβρύου και νεογνού από επιβλαβείς επιδράσεις της αντινεοπλασματικής θεραπείας και δ) απόπειρα διατήρησης ακέραιου αναπαραγωγικού συστήματος της μητέρας για μελλοντικές κυήσεις.

Τμήμα Παθολογικής Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιου Ιωαννίνων, Ιωάννινα.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: N. A. Παυλίδης, Καθηγητής Ογκολογίας, Ογκολογική Κλινική Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων 45500 Ιωάννινα, Τηλ/Fax. 2651099394. E-mail: npavlid@cc.uoi.gr

Πίνακας 1. Επίπτωση κακοήθων όγκων κατά την κύηση¹⁻⁴

Όγκος	Επίπτωση*
Καρκίνος μαστού	1:3.000-10.000
Καρκίνος τραχήλου μήτρας	1,2:10.000
Νόσος Hodgkin	1:1.000-6.000
Κακόηθες μελάνωμα	2,6:1.000
Λευχαιμίες	1:75.000-100.000
Καρκίνος ωοθηκών	1:10.000-100.000
Καρκίνος παχέος εντέρου	1:13.000

*Κακοήθεις όγκοι ανά κυήσεις ή τοκετούς

Πίνακας 2. Κατανομή τύπων καρκίνου σε εγκύους γυναίκες

Πρωτοπαθής εντόπιση	Αριθμός περιπτώσεων	%
Μαστός	298	26
Τράχηλος μήτρας	294	26
Λευχαιμία	174	15
Λέμφωμα	119	10
Μελάνωμα	93	8
Θυρεοειδής	45	4
Διάφοροι	111	11
Σύνολο	1134	100

Ασφάλεια διαγνωστικών προσεγγίσεων

Ακτινοδιαγνωστικές μέθοδοι σταδιοποίησης

Η ιονίζουσα ακτινοβολία περιλαμβάνει τις ακτίνες γάμμα, χ και την σωματιδιακή ακτινοβολία. Επιδημιολογικές μελέτες απέδειξαν την καρκινογόνο και λευχαιμογόνο επίδραση της ιονίζουσας ακτινοβολίας σε παιδιά και ενήλικες^{6,7}. Η επίδραση της ακτινοβολίας στο έμβρυο φαίνεται πως είναι δόσοεξαρτώμενη, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Επιπρόσθετα, οι τοξικές δράσεις της ακτινοβολίας είναι άμεσα σχετιζόμενες με το στάδιο της κύησης. Όσο πρωιμότερο το τελευταίο, τόσο πιο επιβλαβείς οι πρώτες (Πίνακας 4).

Έχει βρεθεί ότι η έκθεση του εμβρύου σε ακτι-

Πίνακας 3. Επίδραση δόσεων ακτινοβολίας στο έμβρυο

Δόση	Επίδραση στο έμβρυο
<0.1 Gy (<10 rad)	Χωρίς μείζονα επίδραση
0.1-0.15 Gy (10-15 rad)	Αυξημένος κίνδυνος διαμαρτυριών
2.5 Gy (250 rad)	Διαμαρτίες διάπλασης στις περισσότερες περιπτώσεις
>3 Gy (300 rad)	Αποβολή

νοδιαγνωστικές πράξεις της μητέρας μπορεί να προκαλέσει λευχαιμία ή συμπαγείς όγκους στην μετέπειτα ζωή του. Η δημοσίευση βασίζεται σε αποτελέσματα αριθμού μελετών που στηρίχθηκαν στο Oxford Survey of Childhood Cancer που έδειξαν αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης λευχαιμίας (σχετικός κίνδυνος 1.3-3.0), ειδικά όταν η έκθεση συνέβαινε στην διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης⁸.

Σε μία μεγάλη μελέτη 32000 διδύμων ο σχετικός κίνδυνος για λευχαιμία και συμπαγείς όγκους ήταν 1.6 και 3.2 αντίστοιχα⁹. Παρά την ύπαρξη πολυάριθμων μελετών που συσχετίζουν την παιδική λευχαιμία με προγεννητική ακτινοβολία, υπάρχει ακόμα αβεβαιότητα για το αν ο ρόλος της τελευταίας είναι όντως αιτιολογικός ή συνιστά απλή συσχέτιση συμβαμάτων.

Σε εγκύους γυναίκες με καρκίνο οι απεικονιστικές μέθοδοι προς σταδιοποίηση της νόσου πρέπει να περιορίζονται σε αυτές που χαρακτηρίζονται από την χαμηλότερη έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Απλές ακτινογραφίες κοιλίας, ραδιοϊσοτοπικά σπινθηρογράφημα και υπολογιστική τομογραφία αντενδείκνυται. Αντιθέτως ενδείκνυται η απλή ακτινογραφία θώρακος και υπερηχογράφημα κοιλίας.

Σε ορισμένες περιπτώσεις η απεικόνιση με μεθόδους μαγνητικού συντονισμού (όγκοι εγκεφάλου ή φαιοχρωμοκυττώματα) προτιμάται καθώς αποτρέπει έκθεση του εμβρύου σε ιονίζουσα ακτινοβολία.

Πίνακας 4. Τοξικές επιδράσεις ακτινοβολίας στα διάφορα στάδια της κύησης

Στάδιο κύησης	Περίοδος	Τοξική επίδραση
Προ εμφύτευσης ή μετά την εμφύτευση	Σύλληψη-ημέρα 9-10	Θανατηφόρος
Πρώιμη οργανογένεση	Εβδομάδες 2-6	Τερατογένεση, καθυστέρηση ανάπτυξης
Όψιμη οργανογένεση, πρώιμη εμβρυϊκή περίοδος	Εβδομάδες 12-16	Νοητική και σωματική καθυστέρηση, μικροκεφαλία
Όψιμο εμβρυϊκό στάδιο	Εβδομάδες 20-25 ως γέννηση	Στείρωση, κακοήθειες, θλάβες σε γονάδες

Συμπαγείς όγκοι κατά την διάρκεια της κύησης

Καρκίνος μαστού

Επιδημιολογία

Η επίπτωση του καρκίνου μαστού στην διάρκεια της κύησης είναι κατά προσέγγιση 1:3000 κυήσεις¹⁰. Εκτιμάται ότι το 0,2-3,8% των όγκων του μαστού συμπίπτουν με κύηση και σαν τέτοιο ορίζεται εκείνο το καρκίνωμα μαστού το οποίο διαγιγνώσκεται στην διάρκεια της κύησης ή εντός ενός έτους μετά τον τοκετό. Η διάμεσος ηλικία των πασχουσών γυναικών είναι 33 έτη, με εύρος από 23 ως 47 έτη¹¹. Υπολογίζεται ότι για ένα μαιευτήρα που κάνει περίπου 250 τοκετούς ετησίως, θα χρειασθεί τουλάχιστον 40 χρόνια πρακτικής για να διαγνώσει 2-3 συνυπάρχουσες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού που να επιπλέκει την κύηση.

Διάγνωση

Εγκυμονούσες γυναίκες βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο να παρουσιάσουν πιο προχωρημένη νόσο καθώς μικροί όγκοι στον μαστό δεν ανιχνεύονται εύκολα κλινικά λόγω της συμφόρησης και ευαισθησίας των μαζικών αδένων στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Αναφέρονται καθυστερήσεις στην διάρκεια μέχρι 5-7 μηνών. Οι περισσότερες ασθενείς παρουσιάζονται με ανώδυνες μάζες, 90% των οποίων διαπιστώνονται με την αυτοεξέταση. Η έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού είναι ιδιαίτερα σημαντική. Η αντικειμενική εξέταση του μαστού θα πρέπει να αποτελεί καθιερωμένη κλινική πρακτική για την εντόπιση μαζών, εισολκής θηλής ή δέρματος, άλλων αλλαγών του δέρματος ή μασχαλιαίας λεμφαδενοπάθειας.

Λόγω της αυξημένης ακτινολογικής πυκνότητας, η ευαισθησία της μαστογραφίας για την διάγνωση κακοήθων αλλοιώσεων στους μαστούς εγκύων γυναικών είναι αρκετά χαμηλή (68%) ενώ αυτή της υπερηχογραφίας είναι 93%¹². Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με ασφάλεια με βιοψία λεπτής βελόνης ή με εκτομή της βλάβης υπό τοπική αναισθησία. Οι Zemlickis και συν έδειξαν ότι μια έγκυος έχει 2,5 φορές υψηλότερο κίνδυνο να παρουσιαστεί με διάσπαρτο καρκίνο μαστού και μειωμένη πιθανότητα να διαγνωστεί με νόσο σταδίου I¹³.

Δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά στους ιστολογικούς τύπους. Οι περισσότεροι από τους καλοήθεις όγκους που διαγιγνώσκονται κατά την κύηση είναι λιπώματα ή θηλώματα. Παρ' όλα αυτά,

ένα περίπου 30% των καλοήθων επεξεργασιών των μαστών αφορούν αδενώματα της γαλουχίας, γαλακτοκήλες, μαστίτιδα και έμφρακτα¹⁴.

Θεραπεία

Οι στρατηγικές θεραπευτικής προσέγγισης εξαρτώνται κυρίως από το στάδιο της κακοήθους νόσου. Πίνακας 5

Πρώιμος καρκίνος μαστού (στάδια I και II)

Η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής σε καρκίνο μαστού σταδίου I και II. Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία πρέπει να αναβάλλεται για μετά τον τοκετό ούτως ώστε να αποφευχθεί επιβλαβής επίδραση στο έμβρυο. Συμπληρωματική χημειοθεραπεία, όταν αυτή ενδείκνυται, δεν πρέπει να εφαρμόζεται στην διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης.

Στις μελέτες των Zemlickis και συν και Berry και συν, 75% και 91% των εγκύων ασθενών αντίστοιχα, υπέστησαν τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή και τμηματική μαστεκτομή^{13,15}.

Σε μία μελέτη των Betrek και συν η πενταετής επιβίωση των ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες μασχάλης ήταν 82% τόσο σε εγκύους όσο και μη εγκύους γυναίκες, ενώ η δεκαετής επιβίωση ήταν 77% για εγκύους και 75% για μη εγκύους γυναίκες. Στην μελέτη δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά¹⁶.

Προχωρημένος καρκίνος μαστού (στάδια III και IV)

Η ακτινοθεραπεία πρέπει να αποφεύγεται εντελώς προς όφελος του εμβρύου. Χημειοθεραπεία μπορεί να ενδείκνυται, όμως μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Οι Berry και συν χορήγησαν συνδυασμένη χημειοθεραπεία CMF (κυκλοφωσφamide, μεθοτρεξάτη, φθοριοουρακίλη) σε 24 εγκύους ασθενείς οι οποίες έπασχαν από πρωτοπαθές ή υποτροπιάζον καρκίνωμα μαστού. Το σχήμα αυτό ήταν καλά ανεκτό και ασφαλές σε όλες τις ασθενείς μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης¹⁵.

Στην δημοσίευση των Petrek και συν η πενταετής επιβίωση των ασθενών με διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες ήταν 47% για εγκύους και 59% για μη εγκύους γυναίκες ενώ η δεκαετής επιβίωση ήταν 28% και 41% αντίστοιχα. Στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών¹⁶.

Πίνακας 5. Θεραπευτική αντιμετώπιση εγκύων ασθενών με καρκίνο μαστού. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Βιβλιο- γραφική αναφορά	N	ΘΕΡΑΠΕΙΑ			ΕΚΒΑΣΗ ΕΓΚΥΟΥ			ΕΚΒΑΣΗ ΕΜΒΡΥΟΥ			FU	
		Στάδιο	ΧΚ	ΑΚΘ	ΧΘ	Ηλικία Κύησης στον τοκετό	Μέθοδος τοκετού	Επιβίωση (μέση)	Συγγ. διαμα- ρτίες	Βάρος γέννησης		Παλίν- δρομος κύηση
13	118	I/II 85.5% III/IV 14.5%	75%	62%	22%	38 εβδ	Κολπικός 65% Καισαρική 35%	Στα 7 έτη 50% Στα 3 έτη 75%	0%	Ελαττωμένο	2%	Άγνωστη
14	24	I/II 41.5% III/IV 58.5%	83%	8%	100%	38 εβδ	Άγνωστη		0%	Φυσιολογικό	0%	4.5 έτη
15	20	I/II 50% III/IV 50%	55%	0%	100%	34.7 εβδ	Κολπικός 25% Καισαρική 75%	Άγνωστη	0%	Φυσιολογικό	15%	3.5 έτη

N: μέγεθος δείγματος, ΧΚ: εγχείρηση, ΑΚΘ: ακτινοθεραπεία, ΧΘ: χημειοθεραπεία, FU: παρακολούθηση (follow-up)

Έκβαση υγείας του εμβρύου

Στην μελέτη των Zemlickis και συν ακτινοθεραπεία μόνη ή σε συνδυασμό με συστηματικές θεραπείες δόθηκε σε 73 από 118 εγκύους γυναίκες, ενώ 26 ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία μόνο. Όσον αφορά την έκβαση της κύησης, 22 τερματίστηκαν με θεραπευτικές εκτρώσεις ενώ συνέβησαν 12 αποβολές. Υπήρξαν 85 τοκετοί εκ των οποίων 21 απαίτησαν καισαρική τομή. Από τους 85 τοκετούς γεννήθηκαν 83 ζώντα νεογνά και 2 νεκρά έμβρυα¹³.

Θεραπευτική άμβλωση

Στην δεκαετία του 1950 και 1960 η θεραπευτική άμβλωση είχε απόλυτη ένδειξη λόγω ενδεχομένης ορμονοεξάρτησης ή και λόγω έλλειψης αποτελεσματικής συστηματικής θεραπείας.

Στην δεκαετία του 1980 και 1990 η θεραπευτική άμβλωση απέτυχε να βελτιώσει την επιβίωση των ασθενών ενώ παράλληλα βρέθηκε ότι η κύηση δεν είχε επίδραση στην πορεία της κακοήθους νόσου. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε ότι 80% των καρκινωμάτων μαστού σχετιζομένων με κύηση είναι αρνητικά για οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς. Τα παραπάνω κατέστησαν αβάσιμους τους φόβους για οιστρογόνο-εξάρτηση και απότοκη αύξηση του όγκου στην διάρκεια της κύησης.

Σήμερα οι ογκολόγοι πρέπει να εξετάσουν την επιλογή της θεραπευτικής άμβλωσης στην διάρκεια του 1^{ου} και 2^{ου} τριμήνου της κύησης μόνο σε

ασθενείς με επιθετική πρωτοπαθή νόσο ή προχωρημένη κακοήθεια, περιπτώσεις στις οποίες άμεση θεραπεία είναι απαραίτητη.

Κύηση μετά από αντιμετωπισθέν καρκίνωμα μαστού.

Η επίδραση της κύησης στην επιβίωση των γυναικών μετά από επιτυχή αντιμετώπιση καρκίνου μαστού είναι άμεσα συνδεδεμένη με το στάδιο της νόσου. Ασθενείς με πρώιμα στάδια (I και II) δεν παρουσιάζουν διαφορά στην ολική επιβίωση. Ασθενείς με καρκίνο μαστού σταδίου III πρέπει να αναβάλουν ενδεχόμενη κύηση για 5 τουλάχιστον έτη μετά την θεραπεία, ενώ ασθενείς με νόσο σταδίου IV δεν πρέπει να συλλάβουν δεδομένης της πτωχής πρόγνωσης της νόσου^{17,18} (Πίνακας 6).

Καρκίνος τραχήλου μήτρας

Επιδημιολογία

Το καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, ένας από τους συνηθέστερους όγκους της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας, είναι και ένας από τους συχνότερα απαντώμενους καρκίνους στην διάρκεια της κύησης. Αναφορές σχετικά με την επίπτωσή του κυμαίνονται από 0.02% μέχρι 0.9%. Η αληθινή επίπτωση στην δεκαετία 1980-90 ήταν 1.2:10.000 κυήσεις¹⁹⁻²¹. Πρόσφατα η επίπτωση φαίνεται να φθίνει, προφανώς λόγω της αυξημένης ενημέρωσης του κοινού που συμβάλλει στην πρωιμότερη διάγνωση.

Πίνακας 6. Επιβίωση γυναικών με καρκίνο μαστού και ακόλουθο κυσφορία¹⁸

Έτος	Αριθμός ασθενών	Χρονική περίοδος	Δεκαετής επιβίωση % N-/N+
1981	41	1940-70	80/79
1986	57	1941-80	64/26
1986	68	1940-85	90/71
1989	46	1950-80	75/56
1989	136	1931-89	64
1994	91	1967-89	93

N- = μασχαλιαίοι λεμφαδένες αρνητικοί

N+ = μασχαλιαίοι λεμφαδένες θετικοί

Διάγνωση

Μολονότι η διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου στην κύηση μπορεί ορισμένες φορές να καθυστερήσει, υπάρχουν πλέον επαρκή στοιχεία που δείχνουν ότι οι έγκυες γυναίκες έχουν 3.1 φορές υψηλότερη πιθανότητα να διαγνωστούν με νόσο σταδίου I λόγω των συχνών γυναικολογικών εξετάσεων²². Η διάγνωση μπορεί να τεκμηριωθεί με ασφάλεια με κολποσκόπηση και ενδοσκοπικά-κατευθυνόμενη βιοψία.

Θεραπεία και πρόγνωση

Καθώς οι περισσότερες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται σε πρώιμο στάδιο, μία λογική καθυστέρηση στην ριζική θεραπεία συνιστάται ώστε να επιτευχθεί εμβρυϊκή ωριμότητα και βιωσιμότητα. Υπέρ της στρατηγικής αυτής συνηγορεί η δραματική μείωση της νεογνικής θνησιμότητας με την σύγχρονη ιατρική και νοσηλευτική αγωγή.

Η θεραπευτική προσέγγιση παθολογικών κυτταρολογικών επιχρισμάτων πρέπει να είναι συντηρητική προκειμένου να αποφευχθούν περιγεννητικές επιπλοκές. Στην διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης είναι γενικά ασφαλής η καθυστέρηση της κωνοειδούς βιοψίας μια που αυτή θα μπορούσε να προκαλέσει αυτόματη αποβολή. Η κωνοειδής εκτομή πρέπει να αναβάλλεται για το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και να επιτελείται μόνο σε περιπτώσεις όπου είναι απολύτως απαραίτητη για την διάγνωση διηθητικού καρκίνου. Στην διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης η κωνοειδής εκτομή συνδέεται με συχνότητα αποβολής 33%. Μετά τον τοκετό η απόφαση για κωνοειδή εκτομή ή υστερεκτομή μπορεί να ληφθεί από τον γυναικολόγο^{4,23}.

Η συνολική θεραπευτική στρατηγική ανάλογα με το στάδιο της νόσου συνοψίζεται ως εξής:

- 1) **Στάδιο I ή καρκίνωμα *in situ*.** Η θεραπεία πρέπει να αναβληθεί μέχρι την επίτευξη ωριμότητας του εμβρύου. Αν η διήθηση του τραχήλου είναι κάτω των 3 mm, χωρίς λεμφική ή αγγειακή διήθηση, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ως τον τοκετό ο οποίος θα γίνει κολπικά. Εφόσον η διήθηση είναι 3-5 mm ή υπάρχει διήθηση λεμφική-αγγειακή, η επιλογή της παρακολούθησης των γυναικών ως το πέρας της κύησης είναι επίσης ορθή. Στις περιπτώσεις αυτές όμως είναι προτιμότερος ο τοκετός με καισαρική τομή ακολουθούμενος από ριζική υστερεκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομή. Αν η διήθηση υπερβαίνει τα 5 mm, η νόσος αντιμετωπίζεται ως διηθητικό καρκίνωμα τραχήλου λαμβάνοντας υπόψη το στάδιο της κύησης και τις προτιμήσεις των γονέων.
- 2) **Στάδιο IB (bulky), II, III και IV.** Η ακτινοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής. Στην περίπτωση βιώσιμου κηρύματος συνιστάται πριν την έναρξη θεραπείας καισαρική τομή.

Γενικά η κύηση δεν επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση γυναικών με καρκίνο τραχήλου μήτρας. Αναδρομικές μελέτες δεν έδειξαν διαφορά στον βαθμό διαφοροποίησης του όγκου ή στην πενταετή επιβίωση μεταξύ εγκύων και μη εγκύων γυναικών με την νόσο. Επιπρόσθετα υπάρχουν αναφορές που καταδεικνύουν απουσία διαφοράς στην επιβίωση μητέρων με καρκίνο τραχήλου σχετιζόμενο με κύηση οι οποίες είχαν κολπικό τοκετό σε σχέση με γυναίκες που γέννησαν με καισαρική τομή^{19,22}.

Κακοήθες μελάνωμα

Επιδημιολογία

Η πραγματική επίπτωση του κακοήθους μελανώματος είναι άγνωστη. Οι Smith και Randall ανέφεραν το 1969 επίπτωση 2.8 περιπτώσεων σε 1000 τοκετούς²⁴. Υπολογίζεται ότι το μελάνωμα συνιστά περίπου το 8% μόνο των κακοήθων όγκων που ανακλύπτον στην διάρκεια της κύησης, μολονότι πρέπει να τονιστεί το γεγονός ότι 30-35% των γυναικών με μελάνωμα είναι σε αναπαραγωγική ηλικία. Από τα αρχεία της Γερμανικής Δερματολογικής Εταιρείας βρέθηκε ότι 1% των θήλων ασθενών με μελάνωμα ήταν έγκυες και 40% διεγνώσθησαν σε προεμμηνοπαυσιακή ηλικία²⁵.

Διάγνωση

Η διάγνωση κακοήθους μελανώματος προϋπο-

θέτει εκτομή της βλάβης και παθολογοανατομική εξέτασή της. Σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες παραμένουν και στις έγκυες γυναίκες με μελάνωμα, το πάχος της βλάβης πρωταρχικά και σε δεύτερο λόγο η εντόπισή της. Παρά τα παραπάνω η επίδραση της κύησης στις παραμέτρους της εντόπισης και πάχους μελανωματικών βλαβών είναι ασαφής⁴.

Θεραπεία και πρόγνωση

Παρά την μακροχρόνια διχογνωμία σχετικά με την πρόγνωση του κακοήθους μελανώματος της κύησης, σήμερα υπάρχουν ισχυρά τεκμήρια που καταδεικνύουν ότι οι κυοφορούσες και μη γυναίκες με μελάνωμα έχουν όμοια κλινική πορεία. Οι έγκυες ασθενείς με πρώιμες πρωτοπαθείς βλάβες που έχουν εκταμεί κατά επαρκή τρόπο έχουν πολύ καλή πρόγνωση. Στις περιπτώσεις αυτές δεν απαιτείται θεραπευτική διακοπή της κύησης, ενώ σε προχωρημένη νόσο η άμβλωση μπορεί να αποτελεί ένδειξη⁴.

Οι Slingluff και Seigler δημοσίευσαν σειρά 100 ασθενών με μελάνωμα κατά την κύηση. Μολονότι παρατήρησαν υψηλότερη συχνότητα λεμφαδενικής συμμετοχής σε σύγκριση με ομάδα μαρτύρων δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ολική θνησιμότητα²⁶.

Αιμοποιητικοί όγκοι στην διάρκεια της κύησης

Λέμφωμα

Επιδημιολογία

Η επίπτωση της νόσου του Hodgkin κυμαίνεται από 1:1000 ως 1:6000 εγκυμοσύνες^{27,28}. Ανάμεσα σε 775 γυναίκες με νόσο του Hodgkin σταδίου IA-IIA που αντιμετωπίστηκαν με ακτινοθεραπεία, 3.2% ήταν έγκυες²⁹. Μη-Hodgkin λέμφωμα στην διάρκεια της κύησης συμβαίνει σπανιότερα. Μέχρι το 1985 μόνο 75 περιπτώσεις με μη-Hodgkin λεμφώματα της κύησης είχαν αναφερθεί βιβλιογραφικά³⁰.

Διάγνωση και σταδιοποίηση

Προκειμένου να αποφευχθεί τερατογένεση, μια προσέγγιση περιορισμένης σταδιοποίησης είναι αναγκαία στην διάρκεια της κύησης. Θα πρέπει να περιλαμβάνει την φυσική εξέταση, εξετάσεις αίματος, ακτινογραφία θώρακος, υπερηχογράφημα κοιλίας και οστεομυελική βιοψία. Αξονική τομογραφία

και σπινθηρογραφήματα αντενδείκνυνται.

Φαίνεται ότι οι έγκυες ασθενείς δεν παρουσιάζονται σε πλέον προχωρημένα στάδια της νόσου σε σχέση με συμβατούς μάρτυρες. Μεταξύ 48 ασθενών με νόσο του Hodgkin και κύηση που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο Princess Margaret μεταξύ 1958 και 1984, 34 (70.8%) είχαν νόσο σταδίου I και II ενώ 29.2% είχαν προχωρημένη νόσο σταδίου III και IV³¹.

Θεραπεία και πρόγνωση

Η κύηση αφ' εαυτής δεν επηρεάζει αρνητικά την πορεία και την επιβίωση ασθενών με λέμφωμα ενώ η θεραπευτική διακοπή της δεν έχει ευνοϊκή επίδραση στα παραπάνω.

Από την εμπειρία του νοσοκομείου Princess Margaret δεν ανευρέθησαν σημαντικές διαφορές στην 20ετή επιβίωση μεταξύ των 48 εγκύων ασθενών με νόσο του Hodgkin και των 67 συμβατών μαρτύρων. Μεταξύ 50 κυήσεων υπήρξαν 38 τοκετοί υγιών βρεφών. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των κυήσεων αυτών και πληθυσμού μαρτύρων όσον αφορά την ηλικία και το βάρος του εμβρύου, την μέθοδο τοκετού, τις συγγενείς διαμαρτίες ή την συχνότητα παλίνδρομων κυήσεων³¹.

Υπάρχει επίσης επαρκής βιβλιογραφική τεκμηρίωση της απουσίας διαφοράς στην έκβαση της υγείας της μητέρας ή του εμβρύου μεταξύ εγκύων ασθενών με νόσο του Hodgkin ή μη-Hodgkin λεμφωμάτων και συμβατών μαρτύρων⁴.

Τοπικοπεριοχική αγωγή με ακτινοθεραπεία άνωθεν του διαφράγματος ιδιαίτερα στο πρώτο τρίμηνο ή χημειοθεραπεία στην διάρκεια του δευτέρου ή τρίτου τριμήνου δεν φαίνεται να έχουν τερατογενετική δράση²⁹.

Λευχαιμίες

Επιδημιολογία

Η πραγματική επίπτωση της λευχαιμίας της κύησης δεν είναι γνωστή με βεβαιότητα. Εκτιμάται μεταξύ 1:75000 και 1:100000 κυήσεων³²⁻³⁴. Οι οξείες μορφές είναι πιο συχνές. Ανάμεσά τους η οξεία μυελογενής λευχαιμία διαγιγνώσκεται δύο φορές συχνότερα από την λεμφοβλαστική λευχαιμία. Όσον αφορά τις χρόνιες μορφές, η χρόνια μυελογενής λευχαιμία συνιστά λιγότερο του 10% των περιπτώσεων, ενώ η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία, κακοήθεια πλέον προχωρημένων ηλικιών, είναι εξαιρετικά σπάνια.

Θεραπεία και πρόγνωση

Από τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα φαίνεται ότι η λευχαιμία της κύησης μπορεί να προσβάλλει τόσο την μητέρα όσο και το έμβρυο.

Η θεραπεία της οξείας λευχαιμίας πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά την τεκμηρίωση της διάγνωσης χωρίς χρονοτριβή. Η αντιμετώπιση της εγκύου με οξεία λευχαιμία είναι απαιτητική και οι τελικές αποφάσεις πρέπει να παρθούν από κοινού μεταξύ του αιματολόγου-ογκολόγου, της ασθενούς και της οικογένειας. Διακοπή της κύησης συνιστάται στο πρώτο τρίμηνο αλλά σε επιθυμία της ασθενούς να διατηρήσει το κύημα πρέπει να χορηγηθούν κυτταροστατικά που δεν ενοχοποιούνται για τερατογένεση. Συστηματική χημειοθεραπεία στην διάρκεια του τρίτου τριμήνου δεν έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο τερατογένεσης³⁵⁻³⁷.

Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία συνήθως αντιμετωπίζεται συντηρητικά. Η επιτυχής χορήγηση υδροξυουρίας και ιντερφερόνης ή ακόμα και η εφαρμογή λευκαφαίρεσης έχουν αναφερθεί σε μερικές περιπτώσεις ασθενών. Επιλογές περισσότερο επιθετικής θεραπείας (π.χ. μεταμόσχευση μυελού οστών) αναβάλλονται για μετά το πέρας της κύησης^{38,39}.

Άλλοι συμπαγείς όγκοι στην διάρκεια της κύησης

Καρκίνος ωοθήκης

Η αληθής επίπτωση κακοθειών της ωοθήκης στην διάρκεια της κύησης εκτιμάται μεταξύ 1:10000 και 1:100000 τοκετούς^{40,41}. Περίπου το 40% των όγκων αυτών εκπορεύονται από γεννητικά κύτταρα. Οι επιθηλιακοί ωοθηκικοί όγκοι είναι συνηθέστερα πρώιμου σταδίου και καλής διαφοροποίησης. Η βέλτιστη αγωγή εγκύων ασθενών με καρκίνο ωοθηκών δεν είναι διευκρινισμένη αλλά αρκετές δημοσιεύσεις ανέφεραν καλή έκβαση της υγείας των εμβρύων με συντηρητικές χειρουργικές προσεγγίσεις⁴.

Καρκίνος ενδομητρίου

Η συνύπαρξη του καρκινώματος αυτού με κύηση είναι πολύ σπάνια, καθώς μόνο 16 περιπτώσεις είχαν αναφερθεί μέχρι πρόσφατα⁴.

Καρκίνος παχέος εντέρου

Μέχρι το 1985, 200 περιπτώσεις εγκύων γυναικών με καρκίνωμα παχέος ή ορθού είχαν περι-

γραφεί στην ιατρική βιβλιογραφία^{42,43}. Οι Woods και συν ανέφεραν επίπτωση 1:13000 τοκετούς⁴⁴. Άνω των 60% των περιπτώσεων αφορούσαν όγκους του ορθού. Πιθανότατα υπάρχει καθυστέρηση στην διάγνωση με αποτέλεσμα την παρουσία ασθενών με προχωρημένη νόσο και πτωχότερη πρόγνωση. Η καθυστέρηση της διάγνωσης εν μέρει οφείλεται σε απόδοση των συμπτωμάτων της κακοήθειας στην κύηση⁴.

Καρκίνος θυρεοειδούς

Το θυρεοειδικό καρκίνωμα είναι σπάνιο στην διάρκεια της κύησης. Μέχρι στιγμής καμία ενδοκρινική αιτιοπαθολογική συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ μητρικών ορμονικών αλλαγών και της κακοήθειας. Θεραπευτικά, λοβεκτομή με ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια. Η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο πρέπει να αποφεύγεται, ενώ η χημειοθεραπεία δεν είναι αποτελεσματική^{45,46}.

Όγκοι ΚΝΣ

Ενδοκράνιοι όγκοι και όγκοι νωτιαίου μυελού είναι εξαιρετικά σπάνιοι στην διάρκεια της κύησης. Το 30% των όγκων είναι γλοιώματα ενώ 30% είναι μηνιγγιώματα. Οι συνηθέστεροι όγκοι του νωτιαίου μυελού είναι σπονδυλικά αιμαγγειώματα⁴⁷.

Ασφάλεια της χημειοθεραπείας

Η χορήγηση χημειοθεραπείας στην διάρκεια της κύησης μπορεί να έχει βλαπτικές επιδράσεις στο έμβρυο, το νεογνό και την μητέρα. Για τα δύο πρώτα αυτές μπορεί να είναι συγγενείς διαμαρτίες, τερατογένεση, μεταλλάξεις, καρκινογένεση, διαταραχές οργάνων και καθυστέρηση ανάπτυξης, ενώ για την μητέρα μπορεί να σχετίζονται με αυτόματη αποβολή και στειρότητα.

Παρά την ικανότητα όλων των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων να διέρχονται τον πλακουντιακό φραγμό, η εμβρυϊκή τοξικότητα είναι σαφώς εξαρτώμενη από τον χρόνο της έκθεσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις τοξικές επιδράσεις αναφέρθηκαν όταν η αγωγή χορηγήθηκε στην διάρκεια της εμβρυογένεσης κατά το πρώτο τρίμηνο και σπανιότερα κατά την διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της κύησης. Η συχνότητα εμβρυϊκής διαμαρτίας σχετιζόμενης με χορήγηση χημειοθεραπείας είναι 12.7-17% και αυτή του χαμηλού βάρους γέννησης είναι 40%. Αντιθέτως η

συνήθης συχνότητα διαμαρτιών στον γενικό πληθυσμό είναι μόλις 1-3%⁴⁸⁻⁵⁰.

Μεταξύ των χημειοθεραπευτικών παραγόντων, οι αντιμεταβολίτες (αμινοπτερίνη, μεθοτρεξάτη, 5-φθοριοουρακίλη, αραβινο-κυτοσίδη) και οι αλκυλιωτικοί παράγοντες (βουσουλφάνη, κυκλοφωσφαμίδη, χλωραμβουκίλη) είναι αυτοί που ενοχοποιούνται συχνότερα για διαμαρτίες της διάπλασης και τερατογένεση (Πίνακας 7). Τα αλκαλοειδή της βίνκα και τα κυτταροτοξικά αντιβιοτικά δεν φαίνεται να έχουν επίδραση στο έμβρυο. Από τους υπόλοιπους παράγοντες η σισπλατίνη έχει θεωρηθεί υπεύθυνη για καθυστέρηση ανάπτυξης και έκπτωση ακοής, ενώ η ετοποσίδη για παγκυτταροπενία. Δεν υπάρχουν επί του παρόντος πληροφορίες για τις επιδράσεις των ταξανών ή νεότερων φαρμάκων στην ανάπτυξη του εμβρύου. Στοιχεία από το Toronto Leukemia Study Group καταδεικνύουν ότι 1/3 των βρεφών που εκτέθησαν σε χημειοθεραπεία κατά την ενδομήτριο ζωή τους θα εκδηλώσουν παγκυτταροπενία κατά την γέννηση⁵¹⁻⁵².

Επιπρόσθετα, οι Doll και συν μελέτησαν την επίδραση της συνδυασμένης χημειοθεραπείας στην συχνότητα εμβρυϊκών διαμαρτιών σε 139 γυναίκες που έλαβαν αγωγή κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και βρήκαν ότι αυτή είναι μόνο ελαφρά αυξημένη (25%) σε σύγκριση με εκείνη της μονοθεραπείας (17%)⁴⁸.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τους τερατογενετικούς κινδύνους της χημειοθεραπείας αντλούνται από αναφορές μεμονωμένων περιπτώσεων ή μικρές σειρές ασθενών. Οποσδήποτε μακρόπνοες μελέτες είναι αναγκαίες για την πιο εμπεριστατωμένη μελέτη των επιδράσεων της χημειοθεραπείας στην μητέρα, το έμβρυο και το νεογνό.

Το 1986 δημιουργήθηκε στο Εθνικό Ίδρυμα Καρκίνου των ΗΠΑ, η Καταγραφή Κυήσεων με Έκθεση σε Αντικαρκινική Χημειοθεραπεία (The

Registry of Pregnancies Exposed to Cancer Chemotherapy) από το J.J. Mulvihill. Σκοπός αυτής της ηλεκτρονικής καταγραφής ήταν να μελετηθούν οι επιδράσεις της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Ουσιαστικά, συγκεντρώνει δημοσιευμένες και μη περιπτώσεις κυήσεων που είχαν εκτεθεί σε χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Μέχρι σήμερα η καταγραφή περιλαμβάνει 277 κυήσεις, 234 από την βιβλιογραφία, 40 από προσωπικές περιπτώσεις και 3 από άλλες πηγές. Οι 277 καταγραφείσες περιπτώσεις αφορούν 247 κακοήθη νοσήματα (52% λευχαιμίες, 27% λεμφώματα και 18% άλλους καρκίνους). Σήμερα μία βάση δεδομένων προσφέρει ταχύτητα πρόσβαση σε ανάλογες περιπτώσεις της βιβλιογραφίας με σκοπό την συμβουλευτική παροχή υπηρεσιών. Το δίκτυο καταγραφής τώρα βρίσκεται στο University of Oklahoma Medical Centre, Section of Genetics, 940 N.E. 13th Street, Room B2418, Oklahoma City OK 73104; tel 405-271-3663 ή 866-654-3637; fax 405-271-8697; e-mail John-mulvihill@ouhsc.edu

Μεταστάσεις μητρικών όγκων στον πλακούντα και το έμβρυο

Η κάθετος μετάδοση καρκίνου είναι εξαιρετικά σπάνια μολονότι μητρικά κύτταρα όντως διέρχονται στο έμβρυο. Από το 1866 ως το 1999 μόνο 58 περιπτώσεις μητρικών κακοηθειών μεταστατικών στον πλακούντα και το έμβρυο αναφέρθηκαν στην βιβλιογραφία^{4,55-58}.

Οι όγκοι που συνήθως συνυπάρχουν με την κύηση δεν είναι αυτοί που κατά κύριο λόγο προσβάλλουν τον πλακούντα και το έμβρυο. Η πιθανότερη οδός προσβολής είναι η αιματογενής. Φαίνεται ότι η σπανιότητα της προσβολής οφείλεται στον πλακουντιακό φραγμό και το εμβρυϊκό ανοσολογικό σύστημα.

Η κακοήθεια που συχνότερα μεθίσταται στον πλακούντα και το κύημα είναι το κακόηθες μελάνωμα ακολουθούμενο από την λευχαιμία/λέμφωμα, το καρκίνωμα του μαστού και του πνεύμονος⁵⁶ (Πίνακας 8).

Ενδείξεις διακοπής κύησης σε κυοφορούσες ασθενείς με καρκίνο

Μολονότι η τελική απόφαση διακοπής της κύησης δεν είναι ποτέ εύκολη, καθίσταται σημαντική όταν η διάγνωση κακοήθειας συμβαίνει κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Στις περισσότερες περιπτώσεις η ασθενής, ο σύντροφός της

Πίνακας 7. Θεραπεία κατά το 1^ο τρίμηνο και εκτιμώμενος κίνδυνος διαμαρτιών εμβρύου

Χημειοθεραπευτικός Παράγοντας	Κίνδυνος
Χλωραμβουκίλη	1:2
Αζωθουπερίτης	1:3
Αμινοπτερίνη	1:3
5-φθοριοουρακίλη	1:3
Μεθοτρεξάτη	1:4
Κυκλοφωσφαμίδη	1:6
Αραβινο-κυτοσίδη	1:8
Βουσουλφάνη	1:9

Πίνακας 8. Μητρικός καρκίνος μεταστατικός σε πλακούντα και έμβρυο (1866-1999) (4, 55-58)

Τύποςκακοήθειας	Αριθμός περιπτώσεων	Αρ. προσβολής πλακούντα	Αρ. προσβολής Εμβρύου
Κακόηθες μελάνωμα	17	13	7
Λευχαιμία/λέμφωμα	11	8	7
Καρκίνωμα μαστού	7	7	0
Καρκίνωμα πνεύμονος	6	6	0
Σάρκωμα	6	6	0
Καρκίνος στομάχου	2	2	0
Ηπάτωμα	1	0	1
Καρκίνωμα ηθμοειδών	1	1	0
Καρκίνος τραχήλου μήτρας	1	1	0
Καρκίνωμα επινεφριδίων	1	1	0
Καρκίνος ωσθηκών	1	1	0
Καρκίνωμα ορθού	1	1	0
Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα	1	1	0
Καρκίνος παγκρέατος	1	1	0
Πλακώδες καρκίνωμα	1	1	0
Σύνολο	58	50	15

και ο θεράπων ιατρός καλούνται να λάβουν μια δύσκολη απόφαση χωρίς ξεκάθαρες απαντήσεις σε κρίσιμα ερωτήματα. Κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης οι πιο σημαντικές παράμετροι που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι: α) η έκταση της νόσου, β) η αναγκαιότητα άμεσης έναρξης χημειοθεραπείας, γ) οι προοπτικές για δυνητική ίαση της νόσου.

Παρά την απουσία κατευθυντήριων γραμμών, θεραπευτική έκτρωση κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης ενδείκνυται και είναι η συνηθέστερη πρακτική σε τοπικά προχωρημένο

καρκίνωμα του τραχήλου μήτρας, σε καρκίνωμα μαστού που είτε είναι προχωρημένο είτε απαιτεί συμπληρωματική συστηματική χημειοθεραπεία, σε επιθετικό μη Hodgkin λέμφωμα ή νόσο Hodgkin σταδίου III-IV και τέλος σε οξείες λευχαιμίες. Επιπρόσθετα οποιοσδήποτε άλλος χημειοευαίσθητος ή μη συμπαγής όγκος μπορεί να εμπίπτει στις παραπάνω συστάσεις εφόσον η τελική απόφαση είναι προϊόν ενδελεχούς συζήτησης μεταξύ της ασθενούς, της οικογένειάς της και του ιατρού.

ABSTRACT

N. PAVLIDIS, G. PENTHEROUDAKIS: **Cancer in Pregnancy. Review of Diagnostic and Therapeutic Approaches**

Cancer is rarely associated with pregnancy at an incidence of 1:1000 gestations. The malignancies diagnosed more often are breast cancer, uterine corpus and cervical cancer, Hodgkin's lymphoma, malignant melanoma and leukemias, tumours that are the commonest encountered during female reproductive life. The diagnostic and therapeutic approach of the pregnant woman with cancer is challenging as it involves both mother and foetus. In this paper we review the diagnostic and therapeutic management of these patients with emphasis on the safety of imaging, interventional and therapeutic modalities. We also focus on the metastatic behavior of various maternal tumours to the placenta and foetus and examine the indications for therapeutic abortion. **Forum of Clinical Oncology 2 (1):20-30, 2003.**

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nieminen V, Remes N. Malignancy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1970; 49: 315-318.
2. Donegan WL. Cancer and pregnancy. *CA Cancer J Clin* 1983; 33: 194-199.
3. Koren G, Lishner M, Farine D., eds. *Cancer in pregnancy. Maternal and fetal risks.* Cambridge

- University Press, 1996
4. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA. Cancer in pregnancy: A review of the literature: Part I-II. *Obstet Gynecol. Survey* 1996; 51(2): 125-142
 5. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. 1995. *CA Cancer J. Clin* 1995; 45: 8-30
 6. Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation. The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation 1980, National Research Council, National Academy of Sciences. National Academy Press. Washington. DC.
 7. Palhemus D, Koch R. Leukemia and medical irradiation. *Pediatrics* 1959; 23: 453-461
 8. Bentur Y. Prenatal irradiation and cancer. In: G. Koren, M. Lishner, D. Farine (eds). *Cancer in Pregnancy. Maternal and Fetal Risks*. Cambridge University Press. Cambridge University Press. Cambridge 1996 pp 159-167
 9. Mole RH. Childhood cancer after prenatal exposure to diagnosis X-ray examination in Britain. *Br. J. Cancer* 1990; 62: 152-168
 10. Parente JT, Amsel M, Lerner R, et al. Breast cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 861-864
 11. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J. Obstet Gynecol* 1992; 166: 781-787
 12. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: Analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res.* 1992; 83: 1143-1149
 13. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Maternal and fetal outcome following breast cancer in pregnancy. In: *Cancer in Pregnancy*. Cambridge, 1996. pp 95-106
 14. Byrd BF, Bayer DS, Robertson JC, et al. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation. *Ann Surg* 155: 940-947, 1962.
 15. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardised protocol. *J. Clin. Oncol* 1999; 17: 855-861
 16. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 869-878
 17. Averette H.E, Mirhashemi R, Moffat F.L. Pregnancy after breast carcinoma. The ultimate medical challenge. *Cancer* 1999; 85(11): 2301-2304
 18. Gemignani M.L, Petrek JA. Pregnancy after breast cancer. *Cancer Control* 1999; 6(3): 272-276.
 19. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 735-746
 20. Shingleton HM, Orr J. In: *Cancer of the Cervix*. JB Lippincott, Philadelphia, 1995, 344 pp.
 21. Druggan B., Muterspach LI, Roman LD et al. Cervical cancer in pregnancy: Reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 598-602
 22. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P. et al. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J. Clin. Oncol* 1991; 9: 1956-1961
 23. Averette HE, Nasser N, Yakow SL, Little WA, Cervical conization in pregnancy: analysis of 180 operations. *Am J. Obstet Gynecol.* 1970; 106: 543-549.
 24. Smith RS, Randall P. Melanoma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1969; 34: 825-829
 25. Garbe C. Pregnancy, hormone preparations and malignant melanoma. *Hautartz* 1993; 44: 347-352
 26. Slingluff CL, Seigler HF. Malignant melanoma and pregnancy. *Ann Plast Surg.* 1992; 28: 95-99
 27. Riva HL, Anderson PS, O' Grady JW. Pregnancy and Hodgkin's disease. A report of eight cases. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 866-870
 28. Stewart HL, Monto RW, Hodgkin's disease and pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol* 1952; 63: 570-578
 29. Woo SY, Fuller LM, Cundiff JH, et al. Radiotherapy during pregnancy for clinical stages IA – IIA Hodgkin's disease. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 407-412
 30. Ward FT, Weiss RB. Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16: 397-409
 31. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P. et al. Maternal and fetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. In: *Cancer in Pregnancy*. Cambridge. 1996; pp 107-115.
 32. Yahia C, Hyman GA, Phillips LL. Acute leukaemia and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1958; 13: 1-21
 33. Catanzarite VA, Ferguson JE. Acute leukemia and pregnancy: a review of management and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 1984; 39: 663-678
 34. Haas VA. Pregnancy in association with newly diagnosed cancer: a population-based epidemiologic assessment. *Int J. Cancer* 1984; 34: 229-235
 35. Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA et al. Acute leukaemia during pregnancy: The Toronto Leukaemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to

- chemotherapeutic agents. *J. Clin. Oncol* 1987; 5: 1098-1106
36. McLain CR, Leukemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1974; 17: 185-194
37. Caligiuri MA, Mayer RJ. Pregnancy and leukaemia. *Semin Oncol*. 1989; 16: 338-396
38. Delmer A, Rio B, Baudner F. et al. Pregnancy during myelosuppressive treatment for chronic myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 1992; 82: 783-784
39. Jackson N, Shukri A, Ali K. Hydroxyurea treatment for chronic myeloid leukaemia during pregnancy. *Br. J Haematol* 1993; 85: 203-204
40. Talls CJ. Gynecologic cancer associated with pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16: 417-424
41. Atar E, Dgani R, Shoham Z, Borenstein R. Ovarian cancer during pregnancy. *Harefuah* 1990; 119: 146-148
42. Bernstein MA, Madoff RD, Caushaj PF. Colon and rectal cancer in pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 172-178
43. Nesbitt JC, Moise KJ, Sawyers JL. Colorectal carcinoma in pregnancy. *Arch Surg* 1985; 120: 636-639
44. Woods JB, Martin JN, Ingram FH, et al. Pregnancy complicated by carcinoma of the colon above the rectum. *Am J Perinatol* 1992; 9: 102-110
45. Kobayashi K, Tanaka Y, Ishiguro S, et al. Rapidly growing thyroid carcinoma during pregnancy. *J Surg Oncol* 1994; 55: 61-64
46. Ringenberg OS, Doll DC. Endocrine tumors and miscellaneous cancers in pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16: 445-455
47. Roelvink NCA, Kamphorst W, van Alphen HAM, et al. Pregnancy-related primary brain and spinal tumors. *Arch Neurol* 1987; 44: 209-215
48. Doll DC, Scott Ringenberg Q, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16: 337-346
49. Schapira D, Chudley. Successful pregnancy following continuous treatment with combination chemotherapy before conception and throughout pregnancy. *Cancer* 1984; 54: 800-803
50. Sweet D, Kinzie J. Consequences of radiotherapy and antineoplastic therapy for the fetus. *J Reprod Med* 1976; 17: 241-246
51. Zemlickis D, Lishner M, Koren G, Review of fetal effects of cancer chemotherapeutic agents. In: *Cancer in Pregnancy*. Cambridge. 1996, pp 168-180
52. Zemlickis D, Lishner M, Degenhofer P. et al. Fetal outcome following in utero exposure to cancer chemotherapy: the Toronto study. In: *Cancer and Pregnancy*. Cambridge. 1996. pp 181-188
53. Mulvihill JJ, Stewart KR. A registry of pregnancies exposed to chemotherapeutic agents. *Teratol* 33: 80, 1986.
54. Randall T. National registry seeks scarce data on pregnancy outcomes during chemotherapy. *JAMA*, 269 (3): 323, 1993.
55. Friedreich N, Beitrage zur Pathologie des Krebses. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1866; 36: 30, 465
56. Dildy GA, Moise KJ, Carpenter RJ, et al. Maternal malignancy metastatic to the products of conception: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44(7): 535-540
57. Potter JF, Schoeneman M. Metastasis of maternal cancer to the placenta and fetus. *Cancer* 1970; 25: 380-388
58. Catlin EA., Roberts JD, Erana R, et al. Transplacental transmission of natural-killer-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med* 1999; 341(2): 85-91.

Κακοηθές μελάνωμα και εγκυμοσύνη

Ε. Λινάρδου, Δ. Μπαφαλούκος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μελάνωμα είναι μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου από νεοπλασία σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η επίδραση της εγκυμοσύνης στην παθοφυσιολογία αλλά και στην πρόγνωση του μελανώματος υπήρξε ασαφής για αρκετές δεκαετίες με πληθώρα αντικρουόμενων μελετών. Με δεδομένη την αδυναμία διεξαγωγής προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών σε αυτόν τον τομέα, τα σχετικά δεδομένα προέρχονται από εξατομικευμένες δημοσιεύσεις κλινικών περιστατικών καθώς και από συγκριτικές μελέτες σειρών ασθενών με ιστορικές ομάδες ελέγχου. Οι πιο πρόσφατες αναλύσεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η εγκυμοσύνη δεν αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την πορεία της νόσου. Η επιβίωση ασθενών με διάγνωση μελανώματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εξαρτάται ακόμα από τους συνηθισμένους προγνωστικούς παράγοντες, όπως το βάθος διήθησης, η ύπαρξη εξέλκωσης και η εντόπιση. Παρόλο που οι μεταστάσεις από την μητέρα στον πλακούντα ή στο έμβρυο είναι σπάνιες, το μελάνωμα αποτελεί τη συχνότερη αιτία διαπλακουντιακής προσβολής. Το άρθρο συνοψίζει την υπάρχουσα βιβλιογραφία όσον αφορά τη σχέση μελανώματος και εγκυμοσύνης και το ρόλο της εγκυμοσύνης στην έκβαση της νόσου, καθώς επίσης και τα νεώτερα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση μεταστατικού μελανώματος στο έμβρυο. **Λέξεις-κλειδιά:** εγκυμοσύνη, κακόηθες μελάνωμα, διαπλακουντιακές μεταστάσεις **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (1):31-38.**

Εισαγωγή-Επιδημιολογικά δεδομένα

Η εμφάνιση νεοπλασίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπολογίζεται ως περίπου μία περίπτωση ανά 1000 κυήσεις¹. Η συχνότητα εμφάνισης μελανώματος στο γενικό πληθυσμό αυξάνει δραματικά τα τελευταία χρόνια και υπολογίζεται ότι το μελάνωμα αποτελεί σήμερα μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου από καρκίνο σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Παρά το γεγονός

ότι το μελάνωμα δεν είναι η πιο συχνή νεοπλασία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, φαίνεται ότι εμφανίζεται σε συχνότητα 0.14 με 2.8 περιπτώσεις ανά 1000 κυήσεις², ενώ έχει αναφερθεί ότι αποτελεί το 8% όλων των διαγνώσεων κακοήθους νεοπλασίας κατά την εγκυμοσύνη. Από τα αρχεία της Γερμανικής Δερματολογικής Εταιρείας προκύπτει ότι το 1% των γυναικών με μελάνωμα ήταν έγκυες και το 40% των γυναικών με μελάνωμα είχαν διαγνωσθεί σε προεμμηνοπαισιακή ηλικία³. Επίσης, το μελάνωμα είναι η πιο συχνή νεοπλασία σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη, που μπορεί να προσβάλλει το έμβρυο μέσω μεταστάσεων στον πλακούντα. Άλλες νεοπλασίες που έχουν αναφερθεί να επηρεάζουν το έμβρυο είναι οι αιματολογικές κακοήθειες, ο καρ-

Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο Metropolitan, Αθήνα.
Διεύθυνση για αλληλογραφία: Έλενα Λινάρδου, MD, PhD, Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο Metropolitan, Εθν. Μακαρίου 9, Νέο Φάληρο 18547, Αθήνα.
Τηλ. 210 4809852 Fax. 210 4809245,
e-mail: elinardou@otenet.gr

κίνος του μαστού και πνεύμονα^{4,5}.

Η επίδραση της εγκυμοσύνης στην πρόγνωση του μελανώματος παραμένει υπό αμφισβήτηση. Από την πρώτη αναφορά μελανώματος κατά την εγκυμοσύνη το 1951⁶ μέχρι σήμερα, οι περισσότερες δημοσιεύσεις αναφέρουν φτωχή πρόγνωση για τις γυναίκες εκείνες στις οποίες το μελάνωμα εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εκείνες που έμειναν έγκυες αμέσως μετά ή κοντά στη διάγνωση του μελανώματος^{7,8}. Υπάρχουν αντίθετα και κάποιες αναφορές που υποδηλώνουν ότι γυναίκες που έμειναν έγκυες πριν τη διάγνωση μελανώματος έχουν καλύτερη πρόγνωση από άτοκες γυναίκες^{9,10}. Πιο πρόσφατες μελέτες και ανασκοπήσεις διαφωνούν με τις παραπάνω απόψεις και καταλήγουν ότι η εγκυμοσύνη δεν φαίνεται να έχει καμία σημαντική επίδραση στην έκβαση ασθενών με μελάνωμα^{11,12,13}. Ο μόνος σταθερός παράγοντας που έχει βρεθεί ότι επηρεάζει την πρόγνωση του μελανώματος στην εγκυμοσύνη, είναι το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση, και όχι η εγκυμοσύνη. Έτσι, φαίνεται ότι οι συστάσεις στην έγκυο γυναίκα ή την γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία δεν θα πρέπει να διαφέρουν από αυτές σε άλλους ασθενείς με μελάνωμα^{14,15}.

Μελάνωμα και εγκυμοσύνη

Οι αρχικές θεωρητικές υποθέσεις για την επίδραση της εγκυμοσύνης στην έκβαση μελανώματος ξεκίνησαν από την παρατήρηση ότι πολύ συχνά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εμφανίζεται υπέρχρωση δέρματος (hyperpigmentation). Πραγματικά, όταν μετρήθηκαν τα επίπεδα της MSH (melanocyte-stimulating hormone) βρέθηκε ότι αυτά αυξάνονται μετά το δεύτερο μήνα της εγκυμοσύνης. Θεωρήθηκε λοιπόν ότι οι ορμονικές αλλαγές της εγκυμοσύνης επιταχύνουν την αύξηση των μελανοκυττάρων. Δυστυχώς μέχρι και τα μέσα της δεκαετίας του 1980 υπήρχε μεγάλη σύγχυση από τα αποτελέσματα σχετικών μελετών, μια και πολύ συχνά έλειπαν όλες οι ιστολογικές παράμετροι από τις παθολογοανατομικές εκθέσεις ενώ δημοσιεύονταν συχνά κλινικές σειρές χωρίς σύγκριση με ομάδες ελέγχου. Είναι γνωστό ότι η διάγνωση του κακοήθους μελανώματος τίθεται πάντα μετά από χειρουργική εξαίρεση του όγκου και παθολογοανατομική εξέταση. Τόσο το βάθος διήθησης όσο και η εντόπιση του όγκου φαίνεται ότι αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για έγκυες γυναίκες με μελάνωμα¹⁶.

Κάνοντας μια ανασκόπηση της υπάρχουσας

βιβλιογραφίας αναδεικνύεται η μακρόχρονη αντιπαράθεση όσον αφορά την πρόγνωση του μελανώματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης¹⁷. Πιο αναλυτικά συζητώνται στη συνέχεια οι κυριότερες από τις βιβλιογραφικές αναφορές σε αυτό τον τομέα.

Μία από τις πρώτες δημοσιεύσεις, των Pack and Scharnagel⁵, ανασκόπησε 1050 συνολικά περιπτώσεις μελανώματος. Ανάμεσα σε αυτές, υπήρχαν 10 περιπτώσεις μελανώματος διεγνωσθέντος σε γυναίκες κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης. Από αυτές οι 5 πέθαναν μέσα σε διάστημα 30 μηνών από την αρχική διάγνωση. Επίσης αναφέρονται 11 επιπλέον γυναίκες ασθενείς που ανέφεραν ότι κατά τη διάρκεια πρόσφατης εγκυμοσύνης εμφάνισαν αύξηση μεγέθους ή άλλες αλλαγές σε ένα μελανοκυτταρικό σπίλο, ο οποίος στη συνέχεια, και μετά την εγκυμοσύνη, διεγνώσθη ως κακοήθης μελάνωμα. Οι ερευνητές συμπεράναν ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καλοήθεις σπίλοι μπορεί να υποστούν κακοήθη διαφοροποίηση και είναι πιθανό να αυξηθούν σε μέγεθος και να δώσουν μεταστάσεις με γρήγορη εξέλιξη. Η σύσταση των ερευνητών αυτών με βάση την αναδρομική τους ανάλυση ήταν ότι νεαρές γυναίκες με μελάνωμα θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη για 3-5 χρόνια από τη διάγνωση μελανώματος.

Το 1960, μία άλλη δημοσίευση περιέγραψε άλλες 67 γυναίκες με διάγνωση μελανώματος κατά την εγκυμοσύνη. Οι ασθενείς συγκρίθηκαν με μία παρόμοια, επιλεγμένη ως προς την ηλικία (age-matched) ομάδα ελέγχου, γυναικών που δεν ήταν έγκυες κατά τη διάγνωση μελανώματος. Βρέθηκε ότι το μελάνωμα κατά την εγκυμοσύνη εμφανιζόταν σε πιο προχωρημένο στάδιο, χωρίς όμως να υπάρξει στατιστικά σημαντική διαφορά στην 5-ετή ή 10-ετή επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών¹⁸.

Ακολούθησαν αρκετές μελέτες, όπου ομάδες ασθενών με μελάνωμα κατά την εγκυμοσύνη συγκρίθηκαν με ανάλογες ομάδες ελέγχου. Από τις περισσότερες από αυτές τις αρχικές μελέτες προκύπτει ότι η εγκυμοσύνη αποτελεί έναν αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για το μελάνωμα. Τα αποτελέσματα γενικά ήταν αλληλοσυγκρουόμενα, όμως κοινό χαρακτηριστικό των μελετών αυτών υπήρξαν τα πολλά στατιστικά και μεθοδολογικά ελλείμματα, και η δυσκολία να δοθούν χρήσιμα συμπεράσματα^{19,20}. Έτσι, οι πιο πρόσφατες δημοσιευμένες αναλύσεις περιέλαβαν μόνο ασθενείς με μελάνωμα διεγνωσθέν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνέκριναν την ομάδα των

ασθενών με ομάδα ελέγχου γυναικών με μελάνωμα σε αναπαραγωγική ηλικία, συμπεριέλαβαν ακριβείς πληροφορίες για σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες και είχαν πλήρη στοιχεία επαρκούς παρακολούθησης των ασθενών.

Μία από τις πιο ενδιαφέρουσες από αυτές τις μελέτες είναι αυτή των Slingluff et al.¹², στην οποία αναλύθηκαν τα στοιχεία 100 γυναικών με διάφορα στάδια μελανώματος κατά την εγκυμοσύνη. Οι περισσότερες ασθενείς είχαν νόσο σταδίου I. Τα ποσοστά επιβίωσης δεν είχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας μελέτης και της ομάδας ελέγχου, είτε όταν συγκρίθηκαν ασθενείς όλων των σταδίων νόσου, είτε μόνο για ασθενείς σταδίου I. Επίσης τα συνολικά ποσοστά υποτροπής δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Είναι ενδιαφέρον όμως, ότι το διάστημα ελεύθερο νόσου (disease free interval, DFI) ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερο για την ομάδα της μελέτης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, τόσο για ασθενείς όλων των σταδίων όσο και ξεχωριστά για ασθενείς σταδίου I. Η εντόπιση της πρώτης υποτροπής αφορούσε λεμφαδένες στις περισσότερες περιπτώσεις (71%) σε σχέση με τοπική δερματική υποτροπή (13%), ενώ η συχνότητα εμφάνισης λεμφαδενικών μεταστάσεων ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη για την ομάδα της μελέτης. Επιπλέον, ο χρόνος εμφάνισης λεμφαδενικής μετάστασης ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερος για την ομάδα της μελέτης, ενώ δεν υπήρχε διαφορά όσον αφορά το χρόνο εμφάνισης απομακρυσμένης μετάστασης. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εμφάνιση μελανώματος κατά την εγκυμοσύνη έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του ελεύθερου νόσου διαστήματος, λόγω μειωμένου χρόνου εμφάνισης λεμφαδενικών μεταστάσεων. Οι ασθενείς αυτής της μελέτης έμειναν σε στενή παρακολούθηση και ένα update των δεδομένων δημοσιεύθηκε το 1992²¹. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 6.8 ετών οι 100 ασθενείς της μελέτης σε σύγκριση με έναν πληθυσμό μη-εγκύων ασθενών με μελάνωμα, εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά μικρότερο ελεύθερο νόσου διάστημα (5.8 vs 11.9 έτη). Στα 10 έτη, λεμφαδενικές μεταστάσεις ανέπτυξε το 48% των εγκύων ασθενών σε σύγκριση με μόνο 26% της ομάδας ελέγχου, με στατιστικά σημαντικά μικρότερο χρόνο εμφάνισης λεμφαδενικών μεταστάσεων για τις έγκυες ασθενείς ($p=0.015$). Πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η εγκυμοσύνη κατά τη διάγνωση μελανώματος είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ανάπτυξη μεταστατικής νόσου ($p=0.008$), και αυτό αφού πα-

ράγοντες όπως εντόπιση όγκου, πάχος διήθησης και επίπεδο κατά Clark είχαν εξισορροπηθεί ανάμεσα στις ομάδες. Ωστόσο, η εγκυμοσύνη δεν αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την επιβίωση των ασθενών.

Οι MacKie et al.¹³ συνέκριναν 92 ασθενείς με στάδιο I μελανώματος κατά την εγκυμοσύνη με 3 ομάδες ελέγχου: μία πρώτη ομάδα 85 γυναικών που έμειναν έγκυες μετά την ολοκλήρωση θεραπείας μελανώματος, μία ομάδα 143 γυναικών που είχαν ολοκληρώσει όλες τις εγκυμοσύνες πριν τη διάγνωση μελανώματος, και μία τελευταία ομάδα 68 γυναικών που έλαβαν θεραπεία για μελάνωμα ανάμεσα σε εγκυμοσύνες. Όταν όλες οι περιπτώσεις σταθμίστηκαν στατιστικά (log-rank adjustment) όσον αφορά το πάχος διήθησης του όγκου, δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ούτε στην επιβίωση ούτε στο ελεύθερο νόσου διάστημα μεταξύ των 4 ομάδων ασθενών. Η εγκυμοσύνη κατά τη διάγνωση μελανώματος δεν αποτελούσε σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα, και το συμπέρασμα των ερευνητών ήταν ότι η διάγνωση μελανώματος κατά την εγκυμοσύνη δεν φαίνεται να επηρεάζει την έκβαση της νόσου. Επίσης, σε αυτή τη μελέτη συζητήθηκε η εμφάνιση μεγαλύτερου βάθους διήθησης του μελανώματος (tumour thickness) στις έγκυες γυναίκες. Αυτό ίσως εξηγείται από την πιθανή καθυστέρηση της διάγνωσης μελανώματος, καθώς πιστεύεται ότι καλοήθεις σπίλοι μπορεί να εμφανίσουν υπέρχρωση και αλλαγή κατά την εγκυμοσύνη. Το ίδιο φάνηκε και σε άλλες μελέτες, όπως αυτή των Travers et al.²², στην οποία αναδρομικά μελετήθηκαν τα κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά 465 γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που ανέπτυξαν μελάνωμα. Οι 45 από αυτές ανέπτυξαν μελάνωμα κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης και βρέθηκε ότι τα μελανώματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν βάθος διήθησης στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο από αυτά των μη εγκύων γυναικών (2.28 vs 1.22 mm, $p<0.007$). Δεν βρέθηκαν άλλες στατιστικά σημαντικές διαφορές σε άλλα ιστολογικά χαρακτηριστικά ούτε βρέθηκε χειρότερη πρόγνωση στις ασθενείς με μελάνωμα κατά την κύηση σε σχέση με τις μη-έγκυες ασθενείς. Μία πρόσφατη μελέτη ασχολήθηκε ακριβώς με το θέμα των αλλαγών μελανοκυτταρικών σπύλων κατά την εγκυμοσύνη. Έτσι, σε μία προοπτική παρακολούθηση 22 γυναικών από την αρχή ως το τέλος της εγκυμοσύνης τους, παρακολούθηθηκαν κλινικά και φωτογραφήθηκαν 129 σπίλοι. Από αυτούς μόνο 8 σπίλοι (6.2%) άλλαξαν διάμετρο κατά την εγκυμοσύνη, που όμως δεν

ξεπέρασε το 1mm και δεν θεωρήθηκε σημαντική, με αποτέλεσμα οι ερευνητές να συμπεράνουν ότι η εγκυμοσύνη δεν σχετίζεται με σημαντικές αλλαγές στο μέγεθος μελανοκυτταρικών σπύλων²³.

Στην προσπάθεια να μελετηθεί περαιτέρω ο πιθανός ρόλος της εγκυμοσύνης στην έκβαση του μελανώματος συγκρίθηκαν τα ποσοστά επιβίωσης γυναικών με ή χωρίς εγκυμοσύνες πριν τη θεραπεία μελανώματος σταδίου I²⁴. Από ένα σύνολο 1087 ασθενών, φάνηκε ότι ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 50 ετών, με 5 ή περισσότερες εγκυμοσύνες είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης. Το 90% αυτών των γυναικών επιβίωσαν περισσότερο από 8 έτη, σε σύγκριση με μόνο το 73.4% των άτοκων γυναικών ή το 74% των γυναικών που είχαν μόνο μία ή δύο εγκυμοσύνες.

Μία μελέτη από τους Lambe et al²⁵. ανέλυσε 4,779 περιπτώσεις μελανώματος σε γυναίκες ηλικίας 24-65 ετών με ένα σύνολο ταιριασμένων ως προς την ηλικία 23,888 περιπτώσεων, ως ομάδα ελέγχου. Καθυστερημένη εγκυμοσύνη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος, περίπου 16% για κάθε 5 έτη. Σε μονοπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε μία απόλυτη μείωση του κινδύνου εμφάνισης μελανώματος κατά 8% με κάθε εγκυμοσύνη. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε ότι η ηλικία της πρώτης κύησης ήταν η πιο σημαντική παράμετρος, ενώ ο χρόνος από προηγούμενη κύηση δεν είχε σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος. Το συμπέρασμα αυτής της μελέτης ήταν ότι η εγκυμοσύνη σε μικρότερη ηλικία και οι πολλαπλές εγκυμοσύνες μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος. Πιθανές εξηγήσεις αποτελούν οι ορμονικές αλλαγές κατά την εγκυμοσύνη, η ενίσχυση της ανοσολογικής δραστηριότητας μέσω της έκθεσης σε εμβρυϊκά αντιγόνα κατά την κύηση, ή η πιθανή μακρόχρονη επίδραση της παρατηρούμενης κατά την εγκυμοσύνη υπέρχρωσης (hyperpigmentation).

Πολύ πρόσφατα δημοσιεύθηκε μία συγκριτική ανάλυση όσον αφορά την μακρόχρονη επίδραση της εγκυμοσύνης στην πρόοδο νόσου γυναικών με μελάνωμα σταδίου I και II²⁶. Από το 1965 έως το 2001, 46 έγκυες γυναίκες έλαβαν θεραπεία για μελάνωμα σταδίου I-II και τα στοιχεία τους συγκρίθηκαν με μία ομάδα ελέγχου, ταιριασμένη ως προς την ηλικία, αποτελούμενη από 368 μη-έγκυες γυναίκες με μελάνωμα σταδίου I-II. Οι ασθενείς σταδιοποιήθηκαν με βάση την πρόσφατη TNM σταδιοποίηση του μελανώματος (2002 American Joint Committee on Cancer TNM clas-

sification system for melanoma). Τα στοιχεία αναλύθηκαν μετά από διάμεση παρακολούθηση 109 μηνών. Έγκυες γυναίκες εμφάνισαν πιο συχνά μελανώματα με μεγαλύτερο βάθος διήθησης, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά με την ομάδα ελέγχου (2.0 vs 1.7 mm). Δεν υπήρξαν διαφορές όσον αφορά την εντόπιση του όγκου, τον ιστολογικό υπότυπο, την παρουσία εξέλκωσης ή αγγειακής διήθησης μεταξύ της ομάδας εγκύων γυναικών και της ομάδας ελέγχου. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά 10-ετούς ελεύθερης νόσου επιβίωσης (DFS, Disease Free Survival) και 10-ετούς συνολικής επιβίωσης (OS, Overall Survival) για τις έγκυες ασθενείς και αυτές τις ομάδες ελέγχου αντίστοιχα. Η 10-ετής ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν 88% έναντι 86% για ασθενείς με μελάνωμα σταδίου I, και 67% έναντι 73% για ασθενείς με μελάνωμα σταδίου II. Η 10-ετής συνολική επιβίωση ήταν 94% έναντι 90% για ασθενείς σταδίου I και 82% έναντι 81% για ασθενείς σταδίου II, ανάμεσα στην ομάδα εγκύων και μη-εγκύων ασθενών, αντίστοιχα. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι η πρόγνωση ασθενών με μελάνωμα κατά την εγκυμοσύνη, όσον αφορά την επιβίωση, εξαρτάται από το βάθος διήθησης του όγκου και την παρουσία ή όχι εξέλκωσης, ενώ η εγκυμοσύνη δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την μακρόχρονη επιβίωση ασθενών με κλινικά περιορισμένο μελάνωμα.

Μεταστατικό μελάνωμα στον πλακούντα και το έμβρυο

Ενώ οι μεταστάσεις στον πλακούντα είναι γενικά σπάνιες, το μελάνωμα είναι η πιο συχνή νεοπλασία που μεθίσταται στον πλακούντα, αποτελώντας το 30% των σχετιζόμενων-με-την-κύηση όγκων σε έμβρυα. Οι περισσότερες σχετικές με το μελάνωμα στην κύηση δημοσιεύσεις ασχολούνται με την μητέρα ενώ κάποιες έχουν αναζητήσει τον κίνδυνο 'μετάδοσης' του μελανώματος από τη μητέρα στο έμβρυο, και έχουν υπολογίσει έναν κίνδυνο θνησιμότητας περίπου 25% σε νεογνήνα από μητέρες με προσβολή του πλακούντα. Η πρόγνωση των νεογνών με κλινικές ενδείξεις μητρικά-προερχόμενης μετάστασης είναι πολύ φτωχή, και συνήθως αυτά δεν επιβιώνουν πέραν των 3 μηνών από τη διάγνωση^{27, 28}. Νεογνά δε με πλακουντιακή διήθηση αλλά χωρίς κλινική ένδειξη νόσου θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως ομάδα υψηλού κινδύνου. Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα αναφορές χορήγησης συμπληρωματικής θεραπείας σε τέτοια νεογνά. Μία σημαντική με-

λέτη δημοσιεύθηκε στο τεύχος Ιουνίου 2003 του *Journal of Clinical Oncology*²⁹, η οποία ανέλυσε αναδρομικά και λεπτομερώς όλη την υπάρχουσα βιβλιογραφία όσον αφορά τις μεταστάσεις στον πλακούντα και το έμβρυο, και ιδιαίτερα τις διαπλακουντιακές μεταστάσεις από μελάνωμα. Από την ανάλυση των δημοσιευμένων σειρών και εξατομικευμένων περιστατικών, αναγνωρίστηκαν 87 ασθενείς με πλακουντιακές ή εμβρυϊκές μεταστάσεις. Σημειώνεται δε ότι ο αριθμός των δημοσιευμένων περιπτώσεων αυξάνεται διαρκώς, με περισσότερο από 20% των περιπτώσεων να αφορούν δημοσιεύσεις κατά την τελευταία δεκαετία. Σε 27 περιπτώσεις (31%) οι μεταστάσεις προέρχονταν από μελάνωμα. Το έμβρυο είχε προσβληθεί σε 6 από τις 27 περιπτώσεις (22%), με 5 από τα 6 έμβρυα να καταλήγουν από τη νόσο. Οι έγκυες μητέρες με μεταστατικό μελάνωμα συχνά εμφάνιζαν επιπλεγμένη κλινική πορεία, ωστόσο τα νεογέννητα χωρίς εμβρυϊκή μετάσταση είχαν καλή έκβαση. Πρόωρος τοκετός ήταν μια συχνή επιπλοκή σε νεογέννητα με πλακουντιακές μεταστάσεις από μελάνωμα (μέση ηλικία κύησης 34 εβδομάδες), χωρίς όμως η πρωιμότητα να επηρεάσει τα ποσοστά θνησιμότητας. Τόσο το συγγενές όσο και το βρεφικό μελάνωμα είναι εξαιρετικά σπάνια³⁰, και έτσι δεν υπάρχουν αποδεκτές συστάσεις (guidelines) για την παρακολούθηση ή τη θεραπεία αυτών των νεογνών. Προτείνονται η κλινική παρακολούθηση του δέρματος και σχετικών βλαβών, υπερηχογράφημα κοιλίας, και έλεγχος για παρουσία μελανογόνων (melanogens) στα ούρα του βρέφους. Έχουν αναφερθεί δύο περιπτώσεις ανεπιτυχούς θεραπείας με ανοσοολογικές στρατηγικές^{31, 32}.

Η μεταστατική τάση του μελανώματος σε σύγκριση με άλλες νεοπλασίες για τον πλακούντα και το έμβρυο, δεν έχει εξηγηθεί, πιστεύεται όμως πως πρέπει να υπάρχει κάποια ιδιαιτερότητα όσον αφορά τα κύτταρα του μελανώματος και τη μεταστατική τους δυνατότητα. Είναι γνωστό δε ότι ο πλακούντας είναι ιδιαίτερα αγγειοβριθής και πληθώρα αυξητικών παραγόντων, όπως ο πλακουντιακός αυξητικός παράγων (PGF), ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων (VEGF) κ.ά. παράγονται εκεί, ενώ είναι γνωστό ότι οι παράγοντες αυτοί επιταχύνουν την ανάπτυξη μελανώματος *in vitro*³³. Επίσης είναι πιθανό οι ίδιοι παράγοντες και άλλα συγκολλητικά μόρια (adhesion molecules) να βοηθούν στην επιβίωση και διείσδυση των κυττάρων μελανώματος στον πλακούντα, εξηγώντας έτσι τη σχετικά αυξημένη συγγένεια (relative affinity) του μελανώματος για πλα-

κουντιακές μεταστάσεις. Στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι το φύλο φαίνεται να αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου μεταστατικής προσβολής από μελάνωμα. Τα άρρενα νεογνά αποτελούσαν το 80% των προσβεβλημένων με μελάνωμα νεογνών και το 75% των προσβεβλημένων νεογνών από οποιαδήποτε νεοπλασία. Οι ερευνητές υποθέτουν ότι τα θηλυκά έμβρυα είναι καλύτερα ανοσοολογικά εξοπλισμένα ώστε να καταστρέφουν μεταστατικά κύτταρα μελανώματος από τη μητέρα, ή ότι τα αρσενικά έμβρυα είναι περισσότερο ανοσοάντοχα (immunotolerant). Η παραπάνω υπόθεση υποστηρίζεται από την αναφορά μίας αυτόματης ύφεσης σε ένα προσβεβλημένο θήλυ βρέφος με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μεταστατικό μελάνωμα, καθώς και από το γεγονός ότι υπάρχει μία υπεροχή των αρρένων εμβρύων όσον αφορά τις εμβρυϊκές μεταστάσεις ενώ υπάρχει ισότιμη κατανομή ως προς το φύλο για τις πλακουντιακές μεταστάσεις³⁴.

Οι ίδιοι ερευνητές, με βάση τον κίνδυνο για μετάσταση στο έμβρυο, συστήνουν όλοι οι πλακούντες γυναικών με υποψία μεταστατικού μελανώματος κατά την εγκυμοσύνη να εξετάζονται λεπτομερώς τόσο μακρο- όσο και μικροσκοπικά. Ανοσοϊστοχημική ανάλυση για αντιγόνα μελανώματος θα πρέπει να γίνεται σε ιστολογικές τομές, χρησιμοποιώντας κατάλληλους δείκτες (S-100, HMB-45), ενώ τεχνικές μοριακής βιολογίας, όπως η RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) μπορεί να φανούν πολύ χρήσιμες για την αναγνώριση νεοπλασματικών κυττάρων σε υλικό από τον ομφάλιο λώρο.

Θεραπευτική αντιμετώπιση μελανώματος κατά την εγκυμοσύνη

Η επιλογή θεραπευτικής αντιμετώπισης του μελανώματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί ένα πολύ δύσκολο πρόβλημα. Η χειρουργική εξαίρεση αποτελεί την θεραπεία εκλογής για νόσο αρχικού σταδίου, και είναι συνήθως αρκετή για να εξασφαλίσει την ίαση της ασθενούς με νόσο καλών προγνωστικών στοιχείων. Δεν υπάρχουν σαφείς αναφορές για τη χορήγηση συμπληρωματικής θεραπείας, ούτε ειδικότερα για τη χρήση ιντερφερόνης και τις πιθανές επιπτώσεις της στη μητέρα και το έμβρυο. Η απόφαση για συμπληρωματική θεραπεία μπορεί να αναβληθεί και να επανεκτιμηθεί μετά την ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης. Ωστόσο η εμφάνιση απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου κατά την εγκυμοσύνη απαιτεί μια σειρά πολύ δύσκολων αποφάσεων. Είναι γνωστό ότι η χορήγηση χημειοθεραπείας

ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης μπορεί να έχει αρνητικά επακόλουθα τόσο για το έμβρυο, όσο και για το νεογέννητο και τη μητέρα. Από το 1986 έχει ιδρυθεί το Αρχείο Κυήσεων που έχουν εκτεθεί σε αντικαρκινική χημειοθεραπεία (Registry of pregnancies exposed to cancer chemotherapy) από το NCI (National Cancer Institute)³⁵ με σκοπό να καταγραφούν λεπτομερώς και στη συνέχεια να αναλυθούν όλα τα υπάρχοντα στοιχεία για την επίδραση της χημειοθεραπείας στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Υπάρχουν πολύ περιορισμένες αναφορές στη βιβλιογραφία για τη χρήση χημειοθεραπείας κατά την εγκυμοσύνη για την αντιμετώπιση μεταστατικού μελανώματος. Ο συνδυασμός Ταμοξιφένης, Καρμουςτίνης, Δακαρβαζίνης και Πλατίνης έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, χωρίς να επηρεάσει την έκβαση του εμβρύου³⁶. Ανεξαρτήτως των παραπάνω, η απόφαση για τη χορήγηση ή όχι χημειοθεραπείας πρέπει να ληφθεί μετά από λεπτομερή συζήτηση των θεραπόντων, της ασθενούς και της οικογένειάς της, με βάση τα προγνωστικά στοιχεία της νόσου.

Επίλογος

Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις ασθενών με μελάνωμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι περιορισμένες. Ο πρωταρχικός στόχος παραμένει η έγκαιρη διάγνωση και η χειρουργική εξαίρεση των μελανωμάτων. Αλλαγές στο μέγεθος ή το χρώμα ενός σπίλου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να είναι φυσιολογικές, όμως κάθε σπίλος που εμφανίζει οποιαδήποτε αλλαγή θα πρέπει να εξετάζεται λεπτομερώς από τους ειδι-

κούς³⁷. Με βάση πρόσφατες και καλά σχεδιασμένες αναλύσεις, δεν δικαιολογείται η άποψη ότι η διάγνωση του μελανώματος κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης προσδίδει χειρότερη πρόγνωση. Υπάρχουν δεδομένα μακρόχρονης παρακολούθησης σήμερα που αποδεικνύουν ότι η διάγνωση μελανώματος σταδίου I κατά την εγκυμοσύνη δεν είχε καμία επίδραση στην επιβίωση. Η επίδραση στο ελεύθερο νόσου διάστημα δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη, όμως φαίνεται ότι υπάρχει υψηλότερο ποσοστό λεμφαδενικών υποτροπών σε έγκυες γυναίκες, όπως επίσης πρέπει να σημειωθεί η εμφάνιση μεγαλύτερου βάθους μελανωμάτων σε αυτόν τον πληθυσμό. Δεν έχουν αναγνωριστεί συγκεκριμένες ορμονικές αλλαγές κατά την εγκυμοσύνη που επηρεάζουν την ανάπτυξη μελανώματος ενώ δεν έχει φανεί αυξημένος κίνδυνος υποτροπής της νόσου με επόμενη κύηση. Έτσι, η απόφαση της ασθενούς για περαιτέρω τεκνοποίηση πρέπει να είναι απόλυτα προσωπική. Με βάση τις γνώσεις μας για το θέμα σήμερα, γυναίκες με διάγνωση μελανώματος σταδίου I που επιθυμούν να κυοφορήσουν, θα πρέπει να ενημερωθούν λεπτομερώς για τη σχέση μελανώματος και κύησης και να αποφασίσουν αναλόγως. Οι συστάσεις θα πρέπει να βασίζονται πάντα στους καλά αναγνωρισμένους προγνωστικούς παράγοντες. Πλακουντιακές μεταστάσεις ή μετάσταση στο έμβρυο έχουν εμφανιστεί περιορισμένα σε ασθενείς με αιματογενή διασπορά. Εκτός από τη συγκεκριμένη περίπτωση εγκύων γυναικών με απομακρυσμένες μεταστάσεις από μελάνωμα, δεν υπάρχουν σήμερα επιστημονικά δεδομένα για να δικαιολογήσουν την σύσταση για θεραπευτική διακοπή της κύησης σε έγκυο γυναίκα με μελάνωμα αρχικού σταδίου¹⁵.

ABSTRACT

H. LINARDOU, D. BAFALOUKOS: **Malignant Melanoma and Pregnancy**

Malignant melanoma is a major cause of cancer death in women of childbearing age. The effect of pregnancy in the pathophysiology and the prognosis of melanoma has remained unclear for several decades with several contradictory studies. Given the difficulty of conducting prospective randomised clinical trials in this field, relevant data have been generated from individual case reports and matched historical cohort studies. The most recent analyses lead to the conclusion that pregnancy is not an adverse prognostic factor for melanoma. The survival of patients with a diagnosis of melanoma during pregnancy is still dependent on tumour thickness, tumour location and the existence of ulceration. Although metastases from the mother to the placenta or the fetus are a rare occurrence, melanoma is the most common cause of transplacental metastases. In this article we review and summarise the existing literature on the coexistence of pregnancy and melanoma and the role of pregnancy in disease

outcome, as well as the latest data on the effect of metastatic melanoma to the fetus.

Keywords: pregnancy, malignant melanoma, transplacental metastases. **Forum of Clinical Oncology 2 (1):31-38, 2003.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nieminen V, Remes N. Malignancy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1970; 49: 315-319.
2. Smith RS, Randall P. Melanoma during pregnancy. *Obstet gynecol* 1969; 34: 825-829.
3. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *The Oncologist* 2002; 7: 279-287.
4. Potter JF, Schoeneman M. Metastasis of maternal cancer to the placenta and fetus. *Cancer* 1970; 25: 380-388.
5. Donegan WL. Cancer and pregnancy. *CA Cancer J Clin* 1983; 33: 194-214.
6. Pack GT, Scharnagel IM. The prognosis of malignant melanoma in the pregnant woman. *Cancer* 1951; 4: 324-334.
7. Conybeare RC. Malignant melanoma in pregnancy: report of three cases. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 451-454.
8. Riberti C, Marola G, Bertani A. Malignant melanoma: the adverse effect of pregnancy. *Br J Plastic Surg* 1981; 34: 338-339.
9. Hersey P, Morgan G, Stone DE, et al. Previous pregnancy as a protective factor against death from melanoma. *Lancet* 1977; 1: 451-452.
10. Bork K, Brauninger W. Prior pregnancy and melanoma survival (letter). *Arch Dermatol* 1986; 122: 1097.
11. Reintgen DS, McCarty KS, Vollmer R, et al. Malignant melanoma and pregnancy. *Cancer* 1985; 55: 1340-1344.
12. Slingluff CL Jr, Reintgen DS, Vollmer RT, et al. Malignant melanoma arising during pregnancy: a study of 100 patients. *Ann Surg* 1990; 211: 552-559.
13. MacKie RM, Bufalino R, Morabito A, et al. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. For the World Health Organisation Melanoma Programme. *Lancet* 1991; 337: 653-655.
14. Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. Pregnancy and the prognosis of malignant melanoma. *Semin Oncol* 1996; 23: 734-736.
15. Borden EC. Melanoma and pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27: 654-656.
16. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, et al. Cancer in pregnancy: a review of the literature.
17. Bafaloukos D. Melanoma and pregnancy. *J BUON* 2000; 5: 5-10.
18. George PA, Fortner IG. Melanoma with pregnancy: a report of 115 cases. *Cancer* 1960; 13: 854-859.
19. Shiu MH, Schottenfeld D, Maclean B, et al. Adverse effect of pregnancy on melanoma: a reappraisal. *Cancer* 1976; 37: 181-187.
20. Colbourn DS, Nathanson L, Belilos E. Pregnancy and malignant melanoma. *Semin Oncol* 1989; 16: 377-387.
21. Slingluff CL Jr, Seigler HF. Malignant melanoma and pregnancy. *Ann Plast Surg* 1992; 28: 95-99.
22. Travers RL, Sober AJ, Berwick M, et al. Increased thickness of pregnancy-associated melanoma. *Br J Dermatol* 1995; 132: 876-883.
23. Pennoyer JW, Grin CM, Driscoll MS, et al. Changes in size of melanocytic nevi during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 378-382.
24. Bork K, Brauninger W, Czarnetzki BM et al. Pregnancy following malignant melanoma: a follow-up study in 23 patients. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 35: 1223-1227.
25. Lambe M, Thorn M, Sparen P, et al. Malignant melanoma: reduced risk associated with early childbearing and multiparity. *Melanoma Res* 1996; 6: 147-153.
26. Daryanani D, Plukker JT, De Hullu JA, et al. Pregnancy and early-stage melanoma. *Cancer* 2003; 97: 2248-2253.
27. Anderson JF, Kent S, Machin GA. Maternal malignant melanoma with placental metastasis: a case report with literature review. *Pediatr Pathol* 1989; 9: 35-42.
28. Baergen RN, Johnson D, Moore T, et al. Maternal melanoma metastatic to the placenta: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 508-511.
29. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2179-2186.
30. Richardson SK, Tannous ZS, Mihm MC Jr. Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant, pigment-synthesizing melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 77-90.
31. Dargeon HW, Eversole JW, Del Duca V. Malignant melanoma in an infant. *Cancer* 1950; 3: 299-306.
32. Brodsky I, Baren M, Kahn SB, et al. Metastatic malignant melanoma from mother to fetus. *Can-*

- cer 1965; 1048-1054.
33. Lacial PM, Failla CM, Pagani E, et al. Human melanoma cells secrete and respond to placenta growth factor and vascular endothelial growth factor. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 118-123.
 34. Cavell B. Transplacental metastasis of malignant melanoma: report of a case. *Acta Paediatr Suppl* 1963; 146: 37-40.
 35. Randall T. National registry seeks scarce data on pregnancy outcomes during chemotherapy. *JAMA* 1993; 269: 323.
 36. Dipaola RS, Goodin S, Ratzell M, et al. Chemotherapy for metastatic melanoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 526-530.
 37. Wrone DA, Duncan LM, Sober AJ. Melanoma and pregnancy: eight questions with discussion. *J Gend Specif Med* 1999; 2: 52-54.

Καρκίνος μαστού στην εγκυμοσύνη: Περιγραφή ενός περιστατικού και ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Χ. Τόλης, Β. Τσιμιχόδημος, Ν. Παυλίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο συχνή κακοήθεια που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στο περιστατικό που περιγράφουμε σκιαγραφούνται ορισμένα από τα πιο συχνά προβλήματα που αντιμετωπίζουμε όταν πρόκειται να διερευνήσουμε κάποιον όζο του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η ασθενής μας αυτοψηλάφησε έναν όζο στο μαστό στη διάρκεια του 5^{ου} μήνα της εγκυμοσύνης. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος ήταν μη διαγνωστικός, όπως ήταν και η κυτταρολογική εξέταση από υλικό αναρρόφησης δια λεπτής βελόνης που έγινε τον 7^ο μήνα της κύησης. Η ασθενής τελικά είχε έναν τελειόμηνο, φυσιολογικό τοκετό χωρίς επιπλοκές και ακολούθησε διερεύνηση με μαγνητική τομογραφία και βιοψία του όζου. Η ιστολογική εξέταση παρά την ατυπία δεν μπορούσε να τεκμηριώσει την διάγνωση λόγω παράλληλων αλλοιώσεων της εγκυμοσύνης στον μαστό και τελικά χρειάστηκε δεύτερη βιοψία ώστε να τεκμηριωθεί η διάγνωση του καρκινώματος μαστού δύο μήνες μετά τον τοκετό. Μετά την παρουσίαση του περιστατικού γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και αναφέρονται οι διαγνωστικοί χειρισμοί και οι θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. **Λέξεις κλειδιά:** εγκυμοσύνη, καρκίνος μαστού, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (1):39-44.**

Εισαγωγή

Καρκίνος του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θεωρείται η νόσος που εμφανίζεται τόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και εντός του πρώτου χρόνου από τον τοκετό. Το σημαντικότερο όμως διαγνωστικό, θεραπευτικό και κοινωνικό πρόβλημα για τον θεράποντα ιατρό, την ασθενή και την οικογένειά της αποτελεί η εμφάνιση του καρκίνου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η διάγνωση του καρκίνου μαστού στη διάρκεια της εγκυμοσύνης δημιουργεί πολλά ψυ-

χολογικά, ηθικά, θρησκευτικά και νομικά προβλήματα ενώ στις διαγνωστικές και θεραπευτικές αποφάσεις συμμετέχουν πολλές ειδικότητες.

Παρότι ο καρκίνος του μαστού είναι η συχνότερη κακοήθεια που διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η συχνότητά της είναι αρκετά μικρή¹. Εκτιμάται ότι ο καρκίνος μαστού εμφανίζεται περίπου στις 1/10.000 έως 1/3.000 εγκυμοσύνες, ενώ κατά άλλους λόγω των δημογραφικών αλλαγών που οδηγούν τις γυναίκες σε καθυστερημένες εγκυμοσύνες ο καρκίνος μαστού μπορεί να επιπλέκει έως και 1/1.000 εγκυμοσύνες².

Η διάγνωση μπορεί να γίνει με αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης ή με βιοψία της ύποπτης μάζας χωρίς να θέτει σε κίνδυνο την μητέρα αλλά ούτε και το έμβρυο. Η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή αποτελεί την θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με νόσο σταδίου I ή II και σε επιλεγμένες

Παθολογική Ογκολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Χ. Τόλης, Ογκολογική Κλινική Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, 45500 Ιωάννινα, Τηλ/Fax. 2651099394, E-mail: ctolis@otenet.gr

ασθενείς με στάδιο III. Η ακτινοβολία θα πρέπει να αποφεύγεται σε όλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω των επιβλαβών επιπτώσεων στην ανάπτυξη του εμβρύου όπως και η χορήγηση ορμονοθεραπείας. Αντιθέτως, ορισμένα κυτταροστατικά φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν με κάποια ασφάλεια κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης, σταθμίζοντας όμως πάντα το όφελος για την μητέρα και τους πιθανούς άμεσους και απώτερους κινδύνους για το έμβρυο.

Η φτωχή πρόγνωση του καρκίνου μαστού που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη αποδίδεται κυρίως στην καθυστέρηση της διάγνωσης και λιγότερο στα δυσμενή βιολογικά χαρακτηριστικά της εγκυμοσύνης.

Το περιστατικό που παρουσιάζεται περιγράφει μερικά από τα σημαντικότερα προβλήματα που αντιμετωπίζονται κατά τη διερεύνηση, διάγνωση και αντιμετώπιση ασθενών που εμφανίζουν καρκίνο μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Παρουσίαση Περιστατικού

Ασθενής ηλικίας 25 ετών διαγνώσθηκε με καρκίνωμα δεξιού μαστού δύο μήνες μετά την γέννηση του πρώτου της παιδιού.

Πρόκειται για νεαρή γυναίκα με ελεύθερο κληρονομικό ιστορικό για κακοήθεια, ενώ το ατομικό της ιστορικό ήταν ασήμαντο. Η έναρξη της εμμήνου ρύσεως ήταν σε ηλικία 12 ετών. Η τελευταία έμμηνος ρύση ήταν 20 ημέρες πριν την επίσκεψή της στα εξωτερικά ιατρεία, ενώ δεν αναφέρθηκαν διαταραχές της εμμήνου ρύσεως ή λήψη ορμονικών σκευασμάτων.

Η παρούσα νόσος ξεκίνησε κατά τον 5ο μήνα της εγκυμοσύνης, οπότε η ασθενής αυτοψηλάφησε ογκίδιο στο δεξιό μαστό. Ο απεικονιστικός έλεγχος που έγινε τότε με υπερηχογράφημα μαστών ήταν αρνητικός για παθολογικά ευρήματα. Στη συνέχεια η ασθενής παρατήρησε αύξηση του μεγέθους του ογκιδίου, το οποίο γινόταν προοδευτικά σκληρότερο κατά την ψηλάφηση, ενώ παράλληλα διαπίστωσε την εμφάνιση και νέου ογκιδίου σε παρακείμενη θέση. Νέο υπερηχογράφημα μαστών που έγινε τον 7ο μήνα της εγκυμοσύνης ήταν επίσης αρνητικό για παθολογικά ευρήματα, ενώ η κυτταρολογική εξέταση υλικού από αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης ήταν ύποπτη αλλά όχι διαγνωστική για ύπαρξη κακοήθειας. Δύο μήνες αργότερα η ασθενής είχε ένα φυσιολογικό τοκετό (ηλικία κύησης: 38 εβδομάδες). Λίγες ημέρες μετά τον τοκετό μαγνητική τομογραφία μαστών η οποία ανέδειξε διόγκωση του δεξιού μαστού με πάχυνση

του δέρματος αυτού, ενώ στο έξω τμήμα του αναγνωρίστηκε περιοχή παθολογικής πρόσληψης του σκιαγραφικού η οποία όμως δεν ήταν παθολογική. Με βάση αυτά τα ευρήματα η ασθενής υπεβλήθη σε ανοικτή βιοψία των ογκιδίων του αριστερού μαστού. Η ιστολογική εξέταση του υλικού, παρά τη δυσχερή εκτίμηση λόγω των αλλαγών του μαστού από την προϋπάρχουσα εγκυμοσύνη, ανέδειξε θέσεις ύποπτες για διήθηση από αδενοκαρκίνωμα. Λόγω των αμφιβολιών της διάγνωσης έγινε επανεξέταση του υλικού από άλλο εργαστήριο και τα ιστολογικά ευρήματα της κυτταρικής ατυπίας θεωρήθηκαν ότι οφείλονται σε μεταβολές λόγω της κύησης. Μαστογραφία, η οποία έγινε στον ίδιο χρόνο ανέδειξε την ύπαρξη ύποπτων μικροαποτανώσεων στο άνω έξω τεταρτημόριο του δεξιού μαστού. Τελικά, λόγω της ύπαρξης αμφιβολιών και της έλλειψης ασφαλούς διάγνωσης η ασθενής υπεβλήθη εκ νέου σε βιοψία μαστού. Η ιστολογική εξέταση των παρασκευασμάτων έδειξε διήθηση από διηθητικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα του μαστού (πολυεστιακό) μέσης διαφοροποίησης, περιοχικώς θλεννώδους τύπου, βαθμού κακοηθείας II. Τα νεοπλασματικά κύτταρα ήταν αρνητικά για οιστρογονικούς και προγεστερικούς υποδοχείς, ενώ παρουσίαζαν υπερέκφραση της πρωτεΐνης c-erbB-2.

Η φυσική εξέταση της ασθενούς κατά την επίσκεψή της στα εξωτερικά ιατρεία ανέδειξε την ύπαρξη σύστοιχων μασχαλαίων και υπερκλειδίων λεμφαδένων.

Ο απεικονιστικός έλεγχος με αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας ήταν αρνητικός για δευτεροπαθείς εντοπίσεις στους πνεύμονες και το ήπαρ. Ωστόσο, ανεδείχθησαν δευτεροπαθείς εντοπίσεις στα οστά της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, καθώς και στα λαγόνια οστά, γεγονός που επιβεβαιώθηκε με σπινθηρογράφημα οστών.

Με βάση τα ευρήματα του απεικονιστικού ελέγχου ο όγκος κρίθηκε ανεγχείρητος και η ασθενής ξεκίνησε χημειοθεραπεία για μεταστατικό καρκίνο του μαστού με Epirubicin και Paclitaxel κάθε 3 εβδομάδες.

Συζήτηση

Η Σημασία της Έγκαιρης Διάγνωσης

Στο παρελθόν θεωρείτο ότι η εγκυμοσύνη επιδρούσε αρνητικά στη φυσική ιστορία του καρκίνου του μαστού και αυτό γιατί πιστεύαμε ότι τα υψηλά επίπεδα των κυκλοφορούντων ορμονών κατά την εγκυμοσύνη ευθύνονται για τον ανεξέλεγκτο πολ-

λαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, το προχωρημένο στάδιο της νόσου και την συνολική πτωχή πρόγνωση των ασθενών³. Νεότερες όμως μελέτες που συνέκριναν εγκυμονούσες και μη εγκυμονούσες ασθενείς με καρκίνο μαστού ασθενείς άλλαξαν την αντίληψη αυτή. Όταν οι ασθενείς με εγκυμοσύνη και καρκίνο μαστού ομαδοποιούνται κατά ηλικία και στάδιο της νόσου τότε δεν παρατηρείται διαφορά στην συνολική επιβίωση. Η πενταετής επιβίωση σε γυναίκες (<40 ετών) με καρκίνο μαστού με ή χωρίς εγκυμοσύνη βρέθηκε ότι είναι 57% και 56% αντιστοίχως⁴, ενώ η 10-ετής επιβίωση ασθενών με καρκίνο μαστού με ή χωρίς εγκυμοσύνη και χωρίς διήθηση λεμφαδένων ανέρχεται σε 77% και 75% αντιστοίχως^{5,6}. Έτσι, συγκρινόμενες κατά στάδιο οι ασθενείς με καρκίνο μαστού και εγκυμοσύνη δεν έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Όμως, οι ασθενείς με καρκίνο μαστού στην εγκυμοσύνη διαγιγνώσκονται σε πιο προχωρημένα στάδια από μη-εγκυμονούσες ασθενείς⁷. Νεαρές μη εγκυμονούσες ασθενείς εμφανίζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις κατά τη διάγνωση στο 40-50% των περιπτώσεων, ενώ σε εγκυμονούσες ασθενείς το ποσοστό ανέρχεται από 56% έως 89%^{3,4,8,9}. Το προχωρημένο στάδιο της νόσου κατά την εγκυμοσύνη, οφείλεται κυρίως σε καθυστερημένη διάγνωση και όχι στα πιο επιθετικά χαρακτηριστικά του νεοπλασματος.

Οι φυσιολογικές μεταβολές που παρατηρούνται κατά την εγκυμοσύνη τροποποιούν σημαντικά την αρχιτεκτονική του μαστού και σε αυτό οφείλονται οι περισσότερες καθυστερήσεις στη διάγνωση. Λόγω των υψηλών τιμών οιστρογόνων και προγεστινών ο μαστός διογκώνεται, οι πόροι και τα λοβία πολλαπλασιάζονται και οι μαστοί αποκτούν σκληρή και οζώδη διαμόρφωση.

Κατά την κλινική εξέταση ένας νεοπλασματικός όζος μπορεί να εκληφθεί ως φυσιολογική οζώδης διαμόρφωση του μαστού. Επιπρόσθετα, με την πρόοδο της εγκυμοσύνης αυτές οι αλλαγές επιτείνονται δυσκολεύοντας ακόμη περισσότερο τη διάκριση μίας ύποπτης βλάβης και καθυστερώντας σημαντικά την έγκαιρη διάγνωση. Η καθυστερημένη διάγνωση καρκίνου μαστού στην εγκυμοσύνη έχει περιγραφεί σε πολλές μελέτες. Σε μία από αυτές παρατηρήθηκε ότι περισσότερες από 50% των ασθενών που διαγνώστηκαν μετά τον τοκετό είχαν ψηλαφίσει κάποιον όζο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και δεν είχε αξιολογηθεί ως παθολογικός. Τα νεοπλασμάτα που διαγιγνώσκονται μετά τον τοκετό έχουν μέση διάμετρο 3.5cm σε αντίθεση με τους όγκους που διαγιγνώσκονται κατά την εγκυμοσύνη που έχουν διάμετρο 2.0cm³.

Η δική μας ασθενής αυτοψηλάφησε για πρώτη φορά έναν όζο στον μαστό κατά τον 5^ο μήνα της εγκυμοσύνης και δύο μήνες αργότερα ο όζος είχε μεγαλώσει, εμφάνισε και δορυφόρο οζίδιο ενώ η διάγνωση τεκμηριώθηκε 2 μήνες μετά τον τοκετό και τότε υπήρχαν ήδη μεταστάσεις στους μασχαλιαίους και υπερκλείδιους λεμφαδένες αλλά και δευτεροπαθείς οστικές εντοπίσεις.

Διάγνωση κατά την Εγκυμοσύνη

Είναι σημαντικό να τονισθεί η σημασία της πλήρους φυσικής εξέτασης και προσεκτικής ψηλάφησης των μαστών, που πρέπει να γίνεται σε κάθε εγκυμονούσα γυναίκα κατά την πρώτη επίσκεψη στον γυναικολόγο και την τακτική επανεξέταση των μαστών σε κάθε επόμενη επίσκεψη. Εάν ο θεράπων ιατρός διαπιστώσει την παρουσία ύποπτης διόγκωσης θα πρέπει να παραπέμψει την ασθενή για διερεύνηση¹⁰.

Η πρώτη διαγνωστική εξέταση που θα πρέπει να γίνεται σε ύποπτες μάζες των μαστών κατά την εγκυμοσύνη είναι η αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (FNA). Με την FNA διαφορο-διαγιγνώσκονται κύστες και γαλακτοκήλες από συμπαγείς βλάβες. Εάν ευρέθει συμπαγής βλάβη η διάγνωση με FNA μπορεί να είναι δύσκολη, διότι παρατηρούνται συχνά ψευδώς θετικά αποτελέσματα λόγω της ατυπίας που προκαλούν οι ορμονικοί παράγοντες της εγκυμοσύνης. Για τον λόγο αυτό θα πρέπει να γίνεται ανοιχτή βιοψία κάθε φορά που παρατηρείται κάποια συμπαγής βλάβη κατά την εγκυμοσύνη¹¹.

Στη ασθενή που περιγράφουμε τόσο τα ευρήματα από την κυτταρολογική αλλά και τα ευρήματα από την ιστολογική εξέταση ήταν δύσκολο να αποδοθούν σε κακοήθεια διότι συνυπήρχαν όλες οι ιστολογικές αλλοιώσεις της εγκυμοσύνης. Στο λόγο αυτό οφείλεται και η καθυστερημένη διάγνωση που τέθηκε σχεδόν 6 μήνες μετά την πρώτη ψηλάφηση του οζιδίου.

Η μαστογραφία ως διαγνωστικό μέσο κατά την εγκυμοσύνη δεν έχει την ίδια διαγνωστική αξία που έχει σε μη εγκυμονούσες γυναίκες, ενώ συχνά μπορεί να είναι παραπλανητική αλλά και επιβλαβής και για τον λόγο αυτό δεν έγινε και στην δική μας ασθενή. Φυσιολογική μαστογραφία κατά την εγκυμοσύνη δεν μπορεί να αποκλείσει την πιθανότητα κακοήθειας. Η υψηλή ακτινολογική πυκνότητα των μαστών κατά την εγκυμοσύνη αλλοιώνει τα τυπικά χαρακτηριστικά της κακοήθειας που έχει ως αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων και την καθυ-

στερημένη διάγνωση^{12,13}.

Η διαγνωστική εξέταση εκλογής για τη διάγνωση καρκίνου μαστού στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η ανοιχτή βιοψία, δεδομένης της διαγνωστικής ανεπάρκειας τόσο της FNA όσο και της μαστογραφίας. Θα πρέπει να τονισθεί ότι δεν αναφέρονται κίνδυνοι και επιπλοκές από την αναισθησία τόσο για το έμβρυο αλλά και για τη μητέρα και έτσι η βιοψία μπορεί να γίνεται με αρκετή ασφάλεια.

Αφού τεθεί η διάγνωση, η αντιμετώπιση θα ασθενούς πρέπει να γίνει από μία ομάδα που θα περιλαμβάνει χειρουργό, ογκολόγο, ακτινοθεραπευτή και ψυχολόγο ο οποίος θα φροντίσει τόσο την ασθενή αλλά και την οικογένειά της¹⁴.

Στην αναγκαία σταδιοποίηση της νόσου δεν θα πρέπει να περιλαμβάνονται σπινθηρογράφημα οστών και αξονικές τομογραφίες, κυρίως κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, αλλά να χρησιμοποιούνται κλινικά κυρίως κριτήρια και υπερηχογραφικός έλεγχος. Εάν κριθεί αναγκαία η εκτέλεση σπινθηρογραφήματος οστών χωρίς να γίνει διακοπή της κύησης, τότε θα πρέπει να τοποθετείται ουροκαθετήρας και να γίνει επαρκής ενυδάτωση για να μειωθεί στο ελάχιστο δυνατό η ακτινοβολήση του εμβρύου.

Θεραπεία Καρκίνου Μαστού κατά την Εγκυμοσύνη

Το πρώτο ερώτημα που τίθεται όταν μία γυναίκα διαγιγνώσκεται με καρκίνο μαστού στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι εάν θα πρέπει να διακόψει την κύηση. Παρά τις αντίθετες αντιλήψεις που είχαν επικρατήσει για δεκαετίες φαίνεται ότι η πρόγνωση της νόσου δεν επηρεάζεται από την εξέλιξη ή όχι της εγκυμοσύνης, ούτε και το έμβρυο κινδυνεύει από τον εξελισσόμενο καρκίνο και δεν απαιτείται διακοπή της εγκυμοσύνης. Αντιθέτως, εκείνο που επηρεάζει η εγκυμοσύνη είναι οι διαγνωστικοί, αλλά κυρίως ορισμένοι θεραπευτικοί χειρισμοί, όπως η ακτινοθεραπεία που δεν μπορούν να ολοκληρωθούν χωρίς να εκτεθεί σε κίνδυνο το έμβρυο. Έτσι, η απόφαση για την διακοπή της κύησης μπορεί να ληφθεί μόνο από την ασθενή, κρίνοντας την οικογενειακή και ψυχολογική της κατάσταση, το στάδιο της νόσου, την βιωσιμότητα του εμβρύου καθώς και τις πρώιμες και όψιμες συνέπειες για το έμβρυο από τη θεραπεία της νόσου⁷.

Χειρουργική Θεραπεία

Η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή αποτελεί

τη θεραπεία εκλογής σε εγκυμονούσες ασθενείς με καρκίνο μαστού, ενώ η προεγχειρητική χημειοθεραπεία έχει θέση σε γυναίκες με φλεγμονώδες καρκίνωμα μαστού. Ο κίνδυνος για αυτόματη αποβολή κατά την μαστεκτομή είναι εξαιρετικά χαμηλός και γι'αυτό η εγκυμοσύνη δεν αποτελεί αντένδειξη για την χειρουργική αντιμετώπιση. Η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή αποτελεί την μόνη θεραπευτική προσέγγιση που επιτρέπει την ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης με τον μικρότερο κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο. Η καθυστέρηση της χειρουργικής αντιμετώπισης είναι το ίδιο καταστροφική για την εγκυμονούσα όσο και για την μη-εγκυμονούσα ασθενή.

Ακτινοθεραπεία

Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών επιθυμούν πιο συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση και διατήρηση του μαστού (μερική μαστεκτομή, λεμφαδενικός καθαρισμός μασχάλης και ακτινοθεραπεία) αντί της ριζικής μαστεκτομής. Στις ασθενείς αυτές η ακτινοθεραπεία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για το έμβρυο και κάθε τέτοιος θεραπευτικός χειρισμός θα πρέπει να συζητείται εκτενώς με την ασθενή.

Η συνολική δόση ακτινοθεραπείας που χορηγείται στο μαστό ανέρχεται σε 5000 cGy. Η δόση που αντανάκλα και διασπείρεται στο έμβρυο εξαρτάται κυρίως από την απόσταση του εμβρύου από το ακτινοθεραπευτικό πεδίο. Στο πρώτο τρίμηνο της κύησης το έμβρυο βρίσκεται στη μεγαλύτερη απόσταση και η δόση στην οποία εκτίθεται είναι περίπου 10-15 cGy ακτινοβολίας. Στο τέλος της εγκυμοσύνης όταν η κορυφή της μήτρας φθάνει την ξιφοειδή απόφυση, το έμβρυο μπορεί να δεχθεί έως και 200 cGy ακτινοβολίας¹⁵. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την δόση ακτινοβολίας που μπορεί να δεχθεί ακίνδυνα ένα έμβρυο. Τα συμπεράσματα είναι έμμεσα κυρίως από πυρηνικά ατυχήματα, στα οποία ακόμη και μικρές δόσεις (<10 cGy) ακτινοβολίας είχαν ως αποτέλεσμα την πρόκληση σημαντικών ανωμαλιών του κεντρικού νευρικού συστήματος του εμβρύου¹⁶. Υπάρχει γενική αποδοχή ότι καμία δόση ακτινοβολίας δεν είναι ανεκτή από το έμβρυο και οι ασθενείς θα πρέπει να αποθαρρύνονται να υποβάλλονται σε επεμβάσεις διατήρησης μαστού.

Χημειοθεραπεία - Ορμονοθεραπεία

Η χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας σε έγκυο ασθενή είναι μία δύσκολη απόφαση

ση. Τα προσδοκώμενα οφέλη της θεραπείας για την μητέρα θα πρέπει να σταθμιστούν με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Η χημειοθεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, λόγω των κινδύνων για το έμβρυο όπως αυτόματη αποβολή, μειωμένη βιωσιμότητα και γενετικές ανωμαλίες μεζόνων οργάνων¹⁷. Ειδικότερα, από τους αντιμεταβολίτες η μεθοτρεξάτη προκαλεί αποβολή και κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, η φθοριουρακίλη διαπερνά τον πλακούντα και προκαλεί μυελοκαταστολή στο έμβρυο¹⁸. Η κυκλοφωσφαμίδη και άλλοι αλκυλιούντες παράγοντες προκαλούν συγγενείς ανωμαλίες ιδιαίτερα όταν συνδυάζονται με ακτινοθεραπεία, αντιθέτως κατά άλλους μπορεί να χορηγηθεί με σχετική ασφάλεια ακόμη και στο πρώτο τρίμηνο της κύησης¹⁹. Η αδριαμικίνη και η βινκριστίνη έχουν χορηγηθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης χωρίς να περιγραφούν αναγνωρίσιμες βλάβες στο έμβρυο^{20,21}, όμως η χορήγηση αδριαμικίνης στο τρίτο τρίμηνο μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδιακή νέκρωση²². Η χορήγηση οισπλατίνης κατά την κύηση έχει σημαντική συγκέντρωση στο έμβρυο με σημαντική τοξικότητα²³. Τα δεδομένα για τις ταξάνες είναι πολύ λίγα, όμως φαίνεται ότι μπορούν να χορηγηθούν με κάποια ασφάλεια^{24,25}.

Η χορήγηση χημειοθεραπείας στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών, αλλά υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος για πρόωρο τοκετό και μειωμένη ανάπτυξη του εμβρύου²⁶.

Εάν αποφασισθεί να χορηγηθεί συμπληρωματική χημειοθεραπεία κατά την κύηση τότε ένα αποδεκτό σχήμα είναι ο συνδυασμός CMV (κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, βινκριστίνη) ή AC (αδριαμικίνη, κυκλοφωσφαμίδη), ενώ με σχετική ασφάλεια και στενή παρακολούθηση μπορούν να χορηγηθούν και CAF (κυκλοφωσφαμίδη, αδριαμικίνη, φθοριουρακίλη) ή CMF (κυκλοφωσφαμί-

δη, μεθοτρεξάτη, φθοριουρακίλη)²⁷.

Η συμπληρωματική ορμονοθεραπεία δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση γιατί προκαλεί ανάπτυξη χαρακτηριστικών θήλεως σε αγόρια και επίσης έχει τερατογόνο δράση σε πειραματόζωα.

Ιδιαίτερη πρόκληση αποτελεί η αντιμετώπιση εγκυμονούσας με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα μαστού. Παρότι η διακοπή της κύησης δεν θα βελτιώσει την επιβίωση, θα επιτρέψει την χορήγηση ακτινοθεραπείας και μεθόδους θεραπείας. Εάν η ασθενής αποφασίσει να ολοκληρώσει την εγκυμοσύνη τότε θα πρέπει να αποφευχθεί η χορήγηση αντιμεταβολιτών κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης²⁰. Εάν δεν μπορεί να καθυστερήσει η χημειοθεραπεία μετά το πρώτο τρίμηνο και η ασθενής δεν επιθυμεί την διακοπή της κύησης τότε η μονοθεραπεία με αδριαμικίνη ή ταξάνη αποτελεί μία ικανοποιητική επιλογή^{24,25}. Η χορήγηση trastuzumab κατά την εγκυμοσύνη δεν θεωρείται ασφαλής και θα πρέπει να αποφεύγεται όπως και η ορμονοθεραπεία.

Σε κάθε περίπτωση όμως οι θεραπευτικές αποφάσεις θα πρέπει να εξετασθούν λαμβάνοντας υπόψη τις κλινικές συγκυρίες και τις προσωπικές επιθυμίες τις ασθενούς²⁸.

Επιδράσεις της Νόσου στο Έμβρυο

Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι τα καρκινικά κύτταρα του μαστού μπορούν να μεταφερθούν από την μητέρα στο παιδί, όπως περιγράφεται στο μελάνωμα και τις λευχαιμίες.

Η χειρουργική θεραπεία μπορεί να εκτελεσθεί χωρίς κινδύνους για το έμβρυο. Οι απώτερες επιδράσεις της χημειοθεραπείας στη ζωή του παιδιού δεν είναι γνωστές, παρότι υπάρχουν ανησυχίες για την επίδραση της αδριαμικίνης στην καρδιακή λειτουργία του νεογέννητου.

ABSTRACT

CH. TOLIS, V. TSIMIHODIMOS, N. PAVLIDIS: Breast cancer in pregnancy: A case report and review of the literature

Breast cancer is the most frequent malignancy diagnosed during pregnancy. In our case we highlight some of the most common problems that appear, whenever we have to evaluate a breast nodule during pregnancy. Our patient palpated a nodule in her breast during the 5th month of pregnancy. An ultrasound that was performed during the 7th month of her pregnancy and a fine needle aspiration were not conclusive or diagnostic. The patient had a full term delivery without complications and subsequently she was evaluated by MRI and an open biopsy of the nodule.

Histologically a diagnosis of breast cancer could not be confirmed because of the histologic changes of the breast attributed to her previous pregnancy. Finally, a second biopsy had to be performed that established the diagnosis of breast cancer. A review of the literature focusing on the available diagnostic options and treatment modalities follows. **Keywords:** pregnancy, breast cancer, chemotherapy, radiotherapy. **Forum of Clinical Oncology 2 (1):39-44, 2003.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anderson JM. Mammary cancers and pregnancy. *Br Med J* 1979; 1(6171):1124-1127.
2. Sorosky JI, Scott-Conner CE. Breast disease complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25(2):353-363.
3. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67(4):869-872.
4. Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 1985; 120(11):1221-1224.
5. Petrek JA. Pregnancy-associated breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1991; 7(5):306-310.
6. King RM, Welch JS, Martin JK, Jr., Coulam CB. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160(3):228-232.
7. Moore HC, Foster RS, Jr. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27(6):646-653.
8. Guinee VF, Olsson H, Moller T, Hess KR, Taylor SH, Fahey T et al. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 1994; 343(8913):1587-1589.
9. Ribeiro G, Jones DA, Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg* 1986; 73(8):607-609.
10. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138(1):91-98.
11. Novotny DB, Maygarden SJ, Shermer RW, Frable WJ. Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta Cytol* 1991; 35(6):676-686.
12. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology* 1994; 191(1):245-248.
13. Max MH, Klamer TW. Pregnancy and breast cancer. *South Med J* 1983; 76(9):1088-1090.
14. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, Hunt KK, Stelling CB, Singletary SE et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 2002; 194(1):54-64.
15. Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyiannis N. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(2):386-391.
16. Miller RW, Mulvihill JJ. Small head size after atomic irradiation. *Teratology* 1976; 14(3):355-357.
17. Doll DC, Ringenberg QS, YJW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16(5):337-346.
18. Wiebe VJ, Sipila PE. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994; 16(2):75-112.
19. Zemlickis D, Lishner M, Erlich R, Koren G. Teratogenicity and carcinogenicity in a twin exposed in utero to cyclophosphamide. *Teratog Carcinog Mutagen* 1993; 13(3):139-143.
20. Sieber SM, Adamson RH. Toxicity of antineoplastic agents in man, chromosomal aberrations antifertility effects, congenital malformations, and carcinogenic potential. *Adv Cancer Res* 1975; 22:57-155.
21. Dreicer R, Love RR. High total dose 5-fluorouracil treatment during pregnancy. *Wis Med J* 1991; 90(10):582-583.
22. Schaison G, Jacquillat C, Auclerc G, Weil M. Fetal risk of cancer chemotherapy. *Bull Cancer* 1979; 66(2):165-170.
23. Zemlickis D, Klein J, Moselhy G, Koren G. Cisplatin protein binding in pregnancy and the neonatal period. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23(6):476-479.
24. Sood AK, Shahin MS, Sorosky JI. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001; 83(3):599-600.
25. De Santis M, Lucchese A, De Carolis S, Ferrazani S, Caruso A. Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2000; 9(4):235-237.
26. Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994; 74(1 Suppl):518-527.
27. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):855-861.
28. Burstein HJ, Partridge AH, Lesnikoski BA. Treatment of breast cancer during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(4):423-428.

Επιτυχής έκβαση εγκυμοσύνης σε γυναίκα που συνέλαβε μετά την έναρξη χημειοθεραπείας για μεταστατικό καρκίνο μαστού

Χ. Ανδρεάδης¹, Δ. Κασφίκης¹, Μ. Χαραλαμπίδου², Ν. Χούχος³, Ζ. Σαούλη¹, Δ. Μουρατίδου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Γυναίκα 33 ετών με ιστολογικά τεκμηριωμένο αδενοκαρκίνωμα των πόρων του μαστού, με λεμφαδενικές και οστικές μεταστάσεις (κλινικό στάδιο T_{4c}N₃M₁) έλαβε 2 ώσεις χημειοθεραπείας με συνδυασμό FEC πριν από την σύλληψη και 3 ώσεις κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου εγκυμοσύνης. Κατά την 17^η εβδομάδα της κύησης η ασθενής αντιμετωπίστηκε με αναλγητική ακτινοθεραπεία (28 Gy) στην θωρακική και οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και ακολούθως με ταμοξιφένη και ζολεδρονικό οξύ. Η εγκυμοσύνη έγινε αντιληπτή από την άρρωστη κατά την 28^η εβδομάδα της κύησης. Η ασθενής γέννησε με καισαρική τομή την 35^η εβδομάδα φυσιολογικό θήλυ. Μετά 4 μήνες από την γέννησή του, το νεογνό δεν παρουσίασε καμιά μορφολογική ή λειτουργική ανωμαλία. Τονίζεται η σπανιότητα του περιστατικού και γίνεται αναφορά στην τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τις επιπτώσεις της χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας και ορμονοθεραπείας όταν χορηγούνται κατά την εγκυμοσύνη. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (1):45-49.**

Εισαγωγή

Η συχνότητα συνύπαρξης εγκυμοσύνης και καρκίνου μαστού είναι σπάνια και ανέρχεται σε 0,2% έως 3,8% όλων των γυναικών με μαστικό καρκίνο¹. Υπολογίζεται ότι υπάρχει μια περίπτωση καρκίνου μαστού σε περίπου 3000 εγκυμοσύνες, με τάση η συχνότητα να αυξάνει^{2,3}.

Η χορήγηση χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης θεω-

ρείται θεραπευτική πρόκληση, δεδομένων αφ' ενός μεν της σχετικά μικρής εμπειρίας και αφ' ετέρου των ηθικών διλημμάτων που εγείρονται σε ασθενείς και θεράποντες ιατρούς εξ αιτίας των κινδύνων που διατρέχει το έμβρυο. Οι περισσότεροι ερευνητές πιστεύουν ότι η χημειοθεραπεία γενικώς πρέπει να αποφεύγεται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, αλλά -με βάση τα τρέχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα- μπορεί να χορηγηθεί κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Επίσης, η ακτινοθεραπεία αποτρέπεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και μπορεί να δοθεί μόνο σε επείγουσες περιπτώσεις, μετά το 1^ο τρίμηνο και μετά από σύμφωνη γνώμη της ασθενούς.

Η εμπειρία από την χορήγηση χημειοθεραπείας κατά το 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είναι

¹Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας, Α.Ν.Θ. "Θεαγένειο",

²Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. "Θεαγένειο", ³Γυναικολογική και Μαιευτική Κλινική Νοσοκομείου Ξάνθης.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Χ. Ανδρεάδης Α.Ν.Θ. "Θεαγένειο", Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας, Αλεξάνδρου Συμεωνίδη 2, 54007 Θεσσαλονίκη, Τηλ: 2310 898722, Φαξ: 2310 888500, e-mail: elkageba@otenet.gr

φτωχή στην διεθνή βιβλιογραφία. Ακόμη δε φτωχότερα είναι τα δεδομένα που υπάρχουν από τις επιπτώσεις της χημειοθεραπείας στο κύημα, όταν η σύλληψη γίνεται κατά την διάρκεια των χημειοθεραπειών.

Παρουσιάζεται η περίπτωση γυναίκας με μεταστατικό καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις η οποία συνέλαβε κατά την διάρκεια χημειοθεραπειών και υποβλήθηκε σε αναλγητική ακτινοθεραπεία της θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά την 17^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης την οποία δεν γνώριζε.

Το Περιστατικό

Γυναίκα 33 ετών προσήλθε στο νοσοκομείο μας στις 15 Ιανουαρίου 2002 με τοπικά πολύ προχωρημένο νεόπλασμα του αριστερού μαστού που –όπως αναφέρθηκε από την ίδια– πρωτοπαρουσιάστηκε από έτους και είχε συνεχή επιδείνωση. Δεν παραπονιόταν για κανένα ενόχλημα. Ο αριστερός μαστός ήταν σχεδόν πλήρως διηθημένος, σκληρός, ανώμαλος, ανώδυνος, με εισολκή της θηλής, δέρμα με εικόνα peau d' orange, διήθηση θωρακικού τοιχώματος. Ψηλαζόταν ευμεγέθεις λεμφαδενικό block (διαστάσεις 3x5 cm) στην σύστοιχη μασχάλη και υπερκλειδίου λεμφαδένας. Δεν είχε λεμφοίδημα στο αριστερό άνω άκρο. Η μαστογραφία και ο υπερηχογραφικός έλεγχος επιβεβαίωσαν την παρουσία ευμεγέθους συμπαγούς εξεργασίας, χωρίς επασβεστώσεις στο έξω ημιμόριο του αριστερού μαστού, με συνοδό διόγκωσή του, πάχυνση του δέρματος, εισολκή της θηλής και διογκωμένους λεμφαδένες στην αριστερή μασχάλη. Η βιοψία από τον όγκο απέδειξε διηθητικό αδενοκαρκίνωμα των πόρων του μαστού. Ο ανοσοϊστοχημικός προσδιορισμός ορμονικών υποδοχέων ήταν HistoScore: 270 για τους οιστρογονικούς και HistoScore: 230 για τους προγεστερονικούς υποδοχείς. Η ογκοπρωτεΐνη c-erbB-2 ήταν αρνητική. Από τον περαιτέρω απεικονιστικό έλεγχο της ασθενούς η ακτινογραφία θώρακος έδειξε φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα, η αξονική τομογραφία θώρακος ανέδειξε την ευμεγέθη εξεργασία του αριστερού μαστού, πολλαπλούς διογκωμένους λεμφαδένες στην αριστερή μασχαλιαία χώρα, διογκωμένο μονήρη λεμφαδένα αριστερά παραορτικώς και μεταστατικές εστίες στους θωρακικούς σπονδύλους. Ακτινολογική απεικόνιση της σπονδυλικής στήλης έδειξε μικτού τύπου μεταστατικές βλάβες σε θωρακικούς σπονδύλους και οστεόλυση και καθίζηση του 2^{ου} οσφυϊκού σπονδύλου. Στον σπινθηρογραφικό έλεγχο των οστών παρατηρήθηκε η αυξημένη συγκέντρωση στους 1^ο, 4^ο, 6^ο θωρακικό και 2^ο οσφυϊκό σπόνδυλο. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου και κοιλίας δεν ανέδειξαν μεταστατικές εστίες. Οι νεοπλασματικοί δείκτες ήταν CEA: 5.7 ng/ml (φυσιολογ. τιμές 0-5.0 ng/ml) CA 15-3: 35.8 U/ml (φυσιολογ. τιμές 0-25 U/ml). Οι αιματολογικές, βιοχημικές εξετάσεις, ο έλεγχος των ηλεκτρολυτών, ο πηκτικός μηχανισμός, η γενική ούρων και ο ΗΚΓ/φικός και καρδιολογικός έλεγχος ήταν απολύτως φυσιολογικά. Η κλινική σταδιοποίηση εκτιμήθηκε T_{4c}N₃M₁ και το PS:0 (κατά την κλίμακα ECOG).

Στις 8 Φεβρουαρίου 2002 η ασθενής υποβλήθηκε στην πρώτη χημειοθεραπευτική ώση με το σχήμα FEC (Endoxan 600 mg/m², Epirubicin 90 mg/m², 5-Fluorouracil 600 mg/m²). Ήταν σε φάση εμμηνορρυσίας, γι' αυτό δεν προηγήθηκε test εγκυμοσύνης. Μετά τον πρώτο κύκλο η άρρωση έδειξε δύστροπο χαρακτήρα με αποτέλεσμα ασυνέπεια στην τακτική προσέλευσή της στο νοσοκομείο για τους επόμενους 2 κύκλους. Μετά από τον τρίτο κύκλο ο μαστικός όγκος έδειξε βελτίωση (κλινική ανταπόκριση ~ 40%). Έκανε συνολικά 5 κύκλους με τον συνδυασμό FEC. Εμφάνισε δυσανοχή από το ανώτερο γαστρεντερικό (ναυτία-έμετοι grade III), αναιμία grade I. Χορηγήθηκε ερυθροποιητίνη 10000 IU τρεις εβδομαδιαίως και δεν χρειάστηκε μετάγγιση ερυθρών. Τον Ιούνιο 2003 παραπονέθηκε για επίμονο οστικό άλγος στην οσφυϊκή μοίρα, όπου είχε διαπιστωθεί οστεολυτική βλάβη. Υποβλήθηκε σε αναλγητική ακτινοθεραπεία με Co⁶⁰ στην οσφυϊκή μοίρα (έκταση πεδίου 8.5x14 cm, βάθος 6 cm) με επίκεντρο τον Ο2 και στην θωρακική μοίρα (έκταση πεδίου 8x12 cm, βάθος 5 cm) με επίκεντρο τον Θ10 σπόνδυλο, συνολική δόση 28 Gy, σε 8 ώσεις, από 10 έως 19 Ιουλίου 2002. Ακολούθως, άρχισε ταμοξιφένη 20 mg ημερησίως και της χορηγήθηκε ζολεδρονικό οξύ (Zometas) σε ενδοφλέβιο έγχυση, το οποίο συνέχισε ανά 28 μέρες (3 ώσεις). Δεν δέχτηκε να συνεχίσει την χημειοθεραπεία.

Στις 30 Σεπτεμβρίου 2002 προσήλθε στο νοσοκομείο για την 3^η ώση ζολεδρονικού οξέος, την οποία και έκανε. Τις τελευταίες 20 μέρες είχε εμφανίσει διάταση κοιλίας και παραπονιόταν για αίσθημα τάσης. Υπερηχογραφικός έλεγχος που έγινε αυθημερόν έδειξε εγκύμονα μήτρα με κύημα 28 εβδομάδων. Η ίδια η ασθενής δεν γνώριζε μέχρι τότε την εγκυμοσύνη της. Είχε τελευταία έμμηνο ρύση στις 10 Μαρτίου 2002.

Η πιθανή ημερομηνία τοκετού καθορίστηκε η 18 Δεκεμβρίου 2002. Στις 11 Νοεμβρίου εμφάνι-

σε συμπτώματα πρόωρου τοκετού και εισήχθη σε Μαιευτική Κλινική. Στις 12 Νοεμβρίου 2002 η ασθενής γέννησε με καισαρική τομή φυσιολογικό θήλυ. Το νεογνό είχε βάρος 2070g, ύψος 46 cm και περίμετρο κεφαλής 33 cm. Ο τοκετός ήταν ανεπίπλεχτος, το Apgar score του νεογνού σε 1 min και σε 5 min ήταν 10 και 10 αντιστοίχως.

Μετά 4 μήνες περίπου από τον τοκετό δεν έχει αναφερθεί κάποια ανωμαλία, δυσμορφία ή δυσλειτουργία στο νεογνό.

Συζήτηση

Όπως φαίνεται από την παρουσίαση του περιστατικού η ασθενής συνέλαβε μετά από την 2^η χημειοθεραπευτική ώση και παρά τις συστάσεις των ιατρών για αποφυγή εγκυμοσύνης κατά την διάρκεια των χημειοθεραπειών, όπως γίνεται σε όλες της προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που πρόκειται να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Η εγκυμοσύνη δεν έγινε αντιληπτή από την ίδια και η διακοπή της εμμήνου ρύσεως δεν αναφέρθηκε στους θεράποντες ιατρούς. Συνήθως, πέραν του test-κύησης πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας και των συστάσεων που γίνονται στις προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς για αποφυγή της εγκυμοσύνης, test-κύησης πριν από κάθε χημειοθεραπευτικό κύκλο δεν προβλέπονται από ελληνικά και από διεθνή πρωτόκολλα, πλην επί ενδείξεων. Στην ασθενή δεν έγινε test-κύησης πριν από την έναρξη των χημειοθεραπειών δεδομένου ότι βρισκόταν σε φάση κανονικής εμμήνου ρύσεως, η οποία και επαναλήφθηκε μετά μήνα περίπου.

Η ασθενής, όπως προαναφέρθηκε, συνέλαβε μετά από την 2^η χημειοθεραπεία, υποβλήθηκε σε 3 άλλους κύκλους χημειοθεραπείας με τον συνδυασμό FEC κατά το 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης της, κατά την 17^η εβδομάδα της κύησης υποβλήθηκε σε αναλγητική ακτινοθεραπεία στην θωρακική και οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και από την 18^η έως 28^η εβδομάδα τέθηκε σε αγωγή με ταμοξιφένη και ζολεδρονικό οξύ. Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης ήταν αντιεμετικά (οντανσετρόνη και δεξαμεθαζόνη) και ερυθροποιητίνη. Τέλος, την 35^η εβδομάδα γέννησε φυσιολογικό θήλυ με καισαρική τομή. Το νεογνό είχε φυσιολογικό βάρος για την ηλικία γέννησης, καθώς επίσης και φυσιολογικές τις υπόλοιπες σωματικές και λειτουργικές παραμέτρους. Καρμύτυπος ως στιγμής δεν έγινε. Η μέχρι τώρα ανάπτυξη του παιδιού -4 μήνες μετά από τον τοκετό- δεν έδειξε καμιά ανωμαλία.

Η εμπειρία της τοξικής επίδρασης της χημειοθεραπείας στο έμβρυο κατά το 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είναι εξαιρετικά φτωχή. Σε μια ανασκοπική μελέτη με καταγραφή 71 γυναικών (από συνολικά 8 δημοσιεύσεις), στις οποίες δόθηκε χημειοθεραπεία κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης, παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στο 12,7% των εμβρύων⁴. Στη μελέτη αυτή καμιά γυναίκα δεν είχε πάρει αδριαμυκίνη, όμως 6 έλαβαν συνδυασμό κυκλοφωσφαμίδης και ακτινοθεραπείας και σε 3 νεογνά των γυναικών αυτών εμφανίστηκαν ανωμαλίες. Γενετικές ανωμαλίες φαίνεται να συνδέονται περισσότερο με τη χορήγηση αντιμεταβολιτών, όπως της αμινοπτερίνης και της μεθοτρεξάτης⁵. Θεραπεία με αλκυλιωτικά (όπως κυκλοφωσφαμίδα) κατά την διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου της εγκυμοσύνης έχει προκαλέσει ανωμαλίες σε λίγες περιπτώσεις, ειδικώς όταν συνδυάζεται με ακτινοθεραπεία⁴⁻⁷.

Σε παλαιότερη ανασκοπική μελέτη, σε καταγραφή μακράς παρακολούθησης 62 παιδιών που κατά την κύησή τους (2^ο και 3^ο τρίμηνο) η μητέρα υποβλήθηκε σε χημειοθεραπείες συνεπεία κάποιας νεοπλασίας (κυρίως αιματολογικής), διαπιστώθηκε ότι από τα 24 παιδιά που εκτέθηκαν σε συνδυασμό αδριαμυκίνης όλα είχαν φυσιολογική εξέλιξη μετά από παρακολούθηση 1-8 ετών. Στην ίδια μελέτη το ποσοστό των παιδιών που γεννήθηκαν πρόωρα (30-34 εβδομάδες) ανήλθε σε 20,8%⁸. Χορήγηση συνδυασμένης χημειοθεραπείας με βάση την αδριαμυκίνη στο 1^ο τρίμηνο αναφέρεται βιβλιογραφικά σε 4 κύησεις, στις οποίες φαίνεται ότι στις 3 τα νεογνά γεννήθηκαν φυσιολογικά και σε 1 όπου συγχορηγήθηκε ακτινοθεραπεία υπήρχε ατρησία πρωκτού και κολπικό συρίγγιο^{6,9,10}.

Ελάχιστα βιβλιογραφικά δεδομένα υπάρχουν για την διαπλακουντιανή διέλευση της αδριαμυκίνης. Ο Karp και συν. αναφέρουν την παρουσία ενός ακαθόριστου μεταβολίτου της αδριαμυκίνης σε ιστό εμβρύου γυναίκας που πήρε χημειοθεραπεία κατά το 3^ο τρίμηνο της κύησης και μετά από τον θάνατο του εμβρύου¹¹. Ο d' Incalci και συν. παρατήρησαν την παρουσία μετρητών επιπέδων αδριαμυκίνης σε ήπαρ, πνεύμονα και νεφρούς εμβρύου 15 ώρες μετά την χορήγηση αδριαμυκίνης κατά την διάρκεια εγκυμοσύνης που διεκόπη κατά την 17^η εβδομάδα κυοφορίας¹².

Χορήγηση χημειοθεραπείας με βάση την αδριαμυκίνη κατά την σύλληψη, όπως στο δικό μας περιστατικό, περιγράφεται μόνο σε 2 βιβλιογραφικές αναφορές. Στη πρώτη, γυναίκα με καρκίνο μαστού, στην οποία χορηγήθηκε συνδυασμός αδριαμυκίνης

και κυκλοφωσφαμίδης και συγχρόνως ακτινοθεραπεία του μαστού γέννησε νεογνό με ατρησία πρωκτού και κολπικό συρίγγιο, αλλά κατά τα άλλα υγιές¹⁰. Στη δεύτερη, γυναίκα με non-Hodgkin λέμφωμα που αντιμετωπίστηκε με συνδυασμό αδριαμυκίνης, γέννησε φυσιολογικό παιδί⁹.

Κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης το έμβρυο είναι κατ' εξοχήν ευαίσθητο στην βλαπτική επίδραση της ακτινοθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία κατά την περίοδο από τη σύλληψη μέχρι τις μέρες 10-14 προκαλεί θάνατο του εμβρύου. Κατά την περίοδο της οργανογένεσης (από 10^η-14^η μέρα έως 8^η εβδομάδα) συμβαίνουν οι περισσότερες βλάβες. Σε πειραματικές μελέτες σε ποντίκια φαίνεται ότι στο 20% των περιπτώσεων η ακτινοβολία (μέχρι 18 cGy) προκαλεί εγκεφαλικές ανωμαλίες, ενώ το ποσοστό των εγκεφαλικών βλαβών ανεβαίνει αυξανόμενης της δόσης (100% σε δόση 200 cGy)¹³. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν ακριβή βιβλιογραφικά δεδομένα για την βλαπτική επίδραση της ακτινοθεραπείας στο αναπτυσσόμενο ανθρώπινο έμβρυο και τα περισσότερα συμπεράσματα έχουν αντληθεί από αναφορές από επίδραση της ατομικής ακτινοβολίας, η οποία σε σχετικά μικρές δόσεις προκαλεί σημαντικές εγκεφαλικές ανωμαλίες. Αυτός είναι και ο βασικός λόγος που πρέπει να αποφεύγονται θεραπείες διατήρησης του μαστού, σε γυναίκες με πρώιμη εγκυμοσύνη^{14,15}. Στην δική μας περίπτωση η ακτινοθεραπεία υπολογίζεται ότι χορηγήθηκε κατά την 17^η εβδομάδα της κυοφορίας (2^ο τρίμηνο κύησης). Στη φάση αυτή της εγκυμοσύνης η πρόκληση γενετικών ή άλλων ανωμαλιών (όπως πχ η μικροκεφαλία) στο έμβρυο μπορεί να συμβεί, αλλά η πιθανότητα –συγκριτικά με αυτή του 1^{ου} τριμήνου– θεωρείται ότι είναι μειωμένη κατά 4-5 φορές¹³.

Η ταμοξιφένη δεν συστήνεται σε γυναίκες κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης τους λόγω των ανωμαλιών που είναι δυνατόν να προκαλούν στα έμβρυα¹⁶. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι έκθεση σε ταμοξιφένη κατά την εγκυμοσύνη συνοδεύτηκε με αυξημένο κίνδυνο καρκινογένεσης¹⁷

και άλλες ανωμαλίες των απογόνων¹⁸. Επίσης, ορμονικοί χειρισμοί κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης συνοδεύονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού σε θυγατέρες¹⁹, καθώς και άλλες διαταραχές (αυξημένο βάρος νεογνών, νεογνικός ίκτερος, δίδυμη κύηση, κ.ά.)²⁰. Υπάρχουν ελάχιστες μεμονωμένες βιβλιογραφικές αναφορές με χορήγησή της ταμοξιφένης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και φυσιολογική έκβαση τοκετού²¹.

Παρομοίως, εξαιρετικά φτωχή είναι η εμπειρία από την χορήγηση διφωσφονικών στην εγκυμοσύνη. Σε μια Βρετανική αναφορά, η χορήγηση παμιδρονάτης κατά το 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε γυναίκα με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και υπερασβεστιαμία δεν είχε δυσμενή επίπτωση στο κύημα²². Είναι, όμως, γνωστή η δυσμενής επίδραση των διφωσφονικών σε κυήματα πειραματοζώων και ιδιαίτερος στον σκελετό τους²³.

Τέλος, μεμονωμένες αναφορές για την χορήγηση οντανσετρόνης μαζί με χημειοθεραπεία σε εγκύους γυναίκες υπάρχουν στην βιβλιογραφία, χωρίς να φαίνεται ότι επηρεάζει την έκβαση της εγκυμοσύνης και του κυήματος^{3,24}.

Η χορήγηση χημειοθεραπείας και πολύ περισσότερο ακτινοθεραπείας στο 1^ο τρίμηνο της κύησης είναι απειλητική για την ζωή και την αρτιότητα του εμβρύου. Όταν υπάρχει ανάγκη, η χημειοθεραπεία καλό είναι να μετατίθεται στο 2^ο ή 3^ο τρίμηνο²⁵. Στην περίοδο αυτή η χημειοθεραπεία θεωρείται περισσότερο ασφαλής και ήδη η βιβλιογραφία είναι ικανοποιητική, ώστε να εξασφαλίζονται χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα με μικρές πιθανότητες πρόκλησης βλάβης στο έμβρυο³, παρά τις όποιες επιφυλάξεις που φυσιολογικά υφίστανται²⁶. Η ακτινοθεραπεία κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να χορηγείται μόνο σε επείγουσες περιπτώσεις και μετά το 1^ο τρίμηνο και εφ' όσον ενημερωθεί η έγκυος για τις πιθανές συνέπειες. Άλλως, χρειάζεται διακοπή της εγκυμοσύνης ή μετάθεσή της ακτινοθεραπείας μετά από τον τοκετό.

ABSTRACT

CH. ANDREADIS, D. KASFIKIS, M. CHARALAMPIDOU, N. CHOUCOS, Z. SAOULI, D. MOURATIDOU: **Successful outcome of pregnancy that occurred while on chemotherapy for metastatic breast cancer**

A 33-year-old woman with a T_{4c}N₃ breast cancer with metastases in the skeleton (M₁) received two cycles of cyclophosphamide, epirubicin, 5FU (FEC regimen) before conception and 3 cycles during the first trimester. Salvage radiotherapy (28 Gy) was delivered during the 17th week. Tamoxifen and zoledronic acid were also given throughout the second and third trimesters. The

patient did not know her pregnancy until the 28th week. A female infant who was phenotypically normal was delivered in the 35th week of gestation by cesarean section. The child is functioning normally 4 months after delivery. The literature of anthracycline treatment during conception and 1st trimester is reviewed. It is discussed also the effects of tamoxifen and diphosphonate-therapy in the fetus during the pregnancy. **Forum of Clinical Oncology 2 (1):45-49, 2003.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Gallenberg MM and Loprinzi CL. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16:369-376
- Lethaby AE, O'Neill MA, Mason BH, et al. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. Auckland Breast Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1996; 67(6):751-755
- Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17:855-861
- Shapira DV, and Chudley AE. Successful pregnancy following continuous treatment with combination chemotherapy before conception and throughout pregnancy. *Cancer* 1984; 54:800-803
- Doll DC, Ringenberg QS, and Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16(5): 337-346
- Willemsse PH, van der Sijde R, and Sleijfer DT. Combination chemotherapy and radiation for stage IV breast cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1990; 36(2):281-284
- Boice JD. Fetal risk to radiotherapy and chemotherapy exposure in utero. *Cancer Bull* 1986; 38:293-299
- Garber JE. Long-term follow-up of children exposed in utero to antineoplastic agents. *Semin Oncol* 1989; 16(5):437-444
- Garcia V. Doxorubicin in the first trimester of pregnancy. *Ann Intern Med* 1981; 94:547-550
- Murray CL, Reichert JA, Anderson J, and Twiggs LB. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. *JAMA* 1984;252:2607-2608
- Karp GI, von Oeyen P, Valone F, et al. Doxorubicin in pregnancy : possible transplacental passage. *Cancer Treat Rep* 1983 ;67 :773-777
- d' Incalci M, Broggin M, Buscaglia M, end Pardi G. Transplacental passage of doxorubicin. *Lancet* 1983;1:75
- Petrec JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994; 74:518-527
- DiFronzo LA and O'Connell TX. Breast cancer in pregnancy and lactation. *Surg Clin North Am* 1996; 76(2):267-278
- Brent RL. The effect of embryonic and fetal exposure to X-Ray, microwaves, and ultrasound: Counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. *Semin Oncol* 1989; 16(5):347-368
- Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's Syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *Lancet* 1994; 271:1905-1906
- Halakivi-Clarke L, Cho E, Onojafe I, et al. Maternal exposure to tamoxifen during pregnancy increases carcinogen-induced mammary tumorigenesis among female rat offspring. *Clin Cancer Res* 2000; 6(1):305-308
- Diwan BA, Anderson LM, Ward JM. Proliferative lesions of oviduct and uterus in CD-1 mice exposed prenatally to tamoxifen. *Carcinogenesis* 1997; 18:2009-2014
- Sanderson M, Williams M, Malone KE, et al. Perinatal factors and risk of breast cancer. *Epidemiology* 1996; 7:34-37
- Ekbom A, Hsieh C-C, Lipworth L, et al. Intrauterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:71-76
- Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy -case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001;80(3):405-408
- Illidge TM, Hussey M, Godden CW. Malignant hypercalcaemia in pregnancy and antenatal administration of intravenous pamidronate. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8(4):257-258
- Patlas N, Golomb G, Yaffe P, et al. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999; 60(2):68-73
- Arango HA, Kalter CS, Decesare SL, et al. Management of chemotherapy in a pregnancy complicated by a large neuroblastoma. *Obstet Gynecol* 1994;84(4 Pt 2):665-668
- Marchant DJ. Breast cancer in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37(4):993-997
- Stevenson J, Giantonio B, Boyd RL, and Bruner JA. Adjuvant chemotherapy for breast cancer in pregnancy: Can recommendations be made with confidence. *Semin Oncol* 1997; 24(2):xxv, xxvii-xxviii, xxxv-xxxvi, xxxix

Νοσος Hodgkin κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης: Περιγραφή μιας περίπτωσης

Λ. Κωσταδήμα, Κ. Νικολαΐδης, Π. Κουράκος, Ν. Παυλίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος Hodgkin είναι η πιο συχνή αιματολογική κακοήθεια, που παρουσιάζεται κατά την εγκυμοσύνη. Περιγράφουμε την περίπτωση μιας νεαρής γυναίκας, με δεξιά τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, η οποία διαγνώστηκε ως νόσος Hodgkin, ενώ διένυε την 24^η εβδομάδα της κύησης. Η ασθενής σταδιοποιήθηκε με περιορισμένο απεικονιστικό έλεγχο και παρακολούθηθηκε μέχρι την 32^η εβδομάδα της κύησης οπότε και υπεβλήθη σε καισαρική τομή αποκτώντας ένα υγιές νεογνό. Στη συνέχεια σταδιοποιήθηκε πλήρως και υπεβλήθη επιτυχώς σε χημειοθεραπεία με ABVD. Η ασθενής παραμένει σε ύφεση τους τελευταίους 19 μήνες. Γίνεται εκτενής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη διάγνωση, την πρόγνωση και την αντιμετώπιση ασθενών με νόσο Hodgkin στην εγκυμοσύνη. **Λέξεις-κλειδιά:** εγκυμοσύνη, νόσος Hodgkin, χημειοθεραπεία. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (1):50-53.**

Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι η νόσος Hodgkin αποτελεί λιγότερο από το 1% όλων των κακοηθειών, ενώ κάθε χρόνο στις ΗΠΑ εμφανίζονται περίπου 7500 νέα περιστατικά. Η νόσος εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα ηλικίας μεταξύ 20 και 30 ετών, καθώς και σε ηλικίες άνω των 50. Επειδή η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου συμπίπτει με την αναπαραγωγική ηλικία των γυναικών, η νόσος Hodgkin αντιπροσωπεύει ένα από τα κακοήθη νοσήματα που απαντώνται κατά την εγκυμοσύνη. Η αντιμετώπιση των εγκυμονουσών γυναικών με νόσο Hodgkin είναι συνάρτηση του σταδίου της νόσου και της ηλικίας της εγκυμοσύνης. Η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί, αν οι συνθήκες το

επιβάλλουν, μόνο κατά τη διάρκεια του 2^{ου} ή 3^{ου} τριμήνου της κύησης. Σε περιπτώσεις όπου η νόσος δεν προβληματίζει, η έναρξη θεραπείας δύναται να καθυστερήσει μετά τον τοκετό. Η ακτινοθεραπεία σε γενικές γραμμές είναι προτιμότερο να αποφεύγεται. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και η πρόγνωση δε διαφέρουν από τις αντίστοιχες κατά στάδιο και ηλικία περιπτώσεις¹.

Στην παρούσα δημοσίευση παρουσιάζουμε μια ενδιαφέρουσα περίπτωση εγκυμονούσας γυναίκας με νόσο του Hodgkin

Περιγραφή περίπτωσης

Νεαρή γυναίκα 28 ετών, στην 24^η εβδομάδα κύησης, νοσηλεύθηκε στην ΩΡΛ Κλινική του ΠΓΝΙ με ανώδυνη λεμφαδενική διόγκωση δεξιάς τραχηλικής χώρας. Το οικογενειακό, ατομικό και γυναικολογικό της ιατρικό ιστορικό ήταν ελεύθερα.

Η ασθενής ήταν καλά μέχρι προ διμήνου οπότε και διαπίστωσε ανώδυνη διόγκωση στη δεξιά

τραχηλική χώρα χωρίς άλλα συνοδά συμπτώματα.

Η κλινική εξέταση ανέδειξε την παρουσία μάζας, η οποία καταλάμβανε τη δεξιά τραχηλική χώρα. Η υπόλοιπη αντικειμενική εξέταση ήταν αρνητική. Από τον εργαστηριακό έλεγχο προέκυψε λευκοκυττάρωση, λεμφοπενία, υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία και αυξημένη ΤΚΕ: 57 την 1^η ώρα. Ο απεικονιστικός έλεγχος που έγινε με US τραχήλου επιβεβαίωσε την παρουσία λεμφαδένων στην πρόσθια-οπίσθια δεξιά τραχηλική χώρα και στο δεξιό υπερκλειδίο βόθρο, ενώ η Α/α θώρακος και το US άνω κοιλίας ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Βιοψία των τραχηλικών λεμφαδένων, ανέδειξε νόσο Hodgkin του τύπου της οζώδους σκλήρυνσης. Η ασθενής, τη στιγμή της τελικής διάγνωσης βρισκόταν στην 28^η εβδομάδα κύησης.

Με την διάγνωση νόσου Hodgkin η ασθενής παραπέμφθηκε στο Ογκολογικό Τμήμα του ΠΓΝΙ για περαιτέρω διερεύνηση και θεραπεία. Η κλινική εξέταση έδειξε διόγκωση λεμφαδένων δεξιάς και αριστερής τραχηλικής χώρας και δεξιάς μασχαλαίας. Το στάδιο της νόσου με την κλινική εξέταση και τον στοιχειώδη απεικονιστικό έλεγχο ήταν IIA.

Μετά από ενδελεχή συζήτηση μεταξύ του γυναικολόγου μαιευτήρα, των παθολόγων ογκολόγων, του συζύγου αλλά κυρίως της ασθενούς αποφασίστηκε η στενή παρακολούθηση της μέχρι την 32^η-34^η εβδομάδα της κύησης και η εκτέλεση καισαρικής τομής κατά την 34^η εβδομάδα. Τελικά λόγω της κλινικής επιδείνωσης της λεμφαδενοπάθειας η καισαρική τομή αποφασίστηκε να γίνει την 32^η εβδομάδα της κύησης. Η ασθενής απέκτησε ένα υγιές κοριτσάκι βάρους 2050 kgf

Αμέσως μετά τον τοκετό η ασθενής προέβη σε πλήρη σταδιοποίηση με CT scan τραχήλου-θώρακα-κοιλίας και οστεομελική βιοψία, το στάδιο της νόσου παρέμενε IIA.

Στη συνέχεια έκανε έναρξη χημειοθεραπείας με ABVD. Χορηγήθηκαν έξι κύκλοι θεραπείας χωρίς ιδιαίτερη τοξικότητα και οποιαδήποτε αναβολή σχημάτων. Η επανασταδιοποίηση με κλινικό και απεικονιστικό έλεγχο ανέδειξε πλήρη ύφεση της νόσου με κάποια υπολειμματικά στοιχεία στην περιοχή της δεξιάς τραχηλικής χώρας, τα οποία θεωρήθηκαν ως παραμονή ινώδους ιστού.

Έκτοτε η ασθενής παραμένει ελεύθερη νόσου, δεκαεννέα μήνες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας. Το βρέφος βρίσκεται σε άριστη υγεία.

Συζήτηση

Η συνύπαρξη κακοθών νοσημάτων και εγκυμοσύνης αποτελεί ένα σπάνιο γεγονός. Η συχνότητα ανέρχεται σε ένα περιστατικό ανά χίλιες γεννήσεις, ποσοστό που αντιστοιχεί στο 0.01%. Στις ΗΠΑ εμφανίζονται κάθε χρόνο 3500 νέα περιστατικά, ενώ σε κάθε 1000-6000 εγκυμονούσες γυναίκες διαγιγνώσκεται μία περίπτωση νόσου του Hodgkin¹⁻⁴.

Η σταδιοποίηση της νόσου του Hodgkin κατά την εγκυμοσύνη οφείλει να περιλαμβάνει απεικονιστικές μεθόδους που δεν περιέχουν ιονίζουσα ακτινοβολία όπως ακτινογραφία θώρακος, US κοιλίας ή και MRI κοιλίας².

Οι ιστολογικοί τύποι και τα στάδια της νόσου στις εγκυμονούσες δε διαφέρουν ουσιαστικά από το γενικό πληθυσμό^{1,2}.

Η δική μας ασθενής διαγνώστηκε κατά την 28^η εβδομάδα της κύησης με τον ιστολογικό τύπο της οζώδους σκλήρυνσης και η περιορισμένη σταδιοποίησή της την κατέταξε στο στάδιο IIA. Παρόλα αυτά, η περαιτέρω πλήρη σταδιοποίηση μετά τον τοκετό δεν διαφοροποίησε το αρχικό στάδιο της ασθενούς.

Η αντιμετώπιση της νόσου του Hodgkin σε εγκύους γυναίκες εξαρτάται από την έκταση της νόσου και την ηλικία του εμβρύου. Εκτεταμένη νόσος κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης αποτελεί ένδειξη διακοπής της^{2,4,5,6}.

Σε αντίθεση στο δεύτερο ή στο τρίτο τρίμηνο της κύησης η χημειοθεραπεία με το συνδυασμό ABVD δε φαίνεται να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στο έμβρυο ή τη μητέρα π.χ. τερατογένεση, καθυστερημένη ανάπτυξη, γενετικά ελλείμματα, καρκινογένεση ή στειρωση²⁻⁹. Οι ασθενείς αυτές θα πρέπει όμως να αποφεύγουν το θηλασμό, γιατί τα χημειοθεραπευτικά εκκρίνονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα.¹

Η ακτινοθεραπεία, αν και είναι καλό να αποφεύγεται, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπως νόσος άνω του διαφράγματος και επιδείνωση της κλινικής εικόνας, θα μπορούσε να προταθεί λαμβάνοντας αυστηρά μέτρα προστασίας^{2,5,10-13}.

Παρόλα αυτά, σε περιπτώσεις όπου η διάγνωση τίθεται σε προχωρημένα τρίμηνα της κύησης η αναμονή μέχρι τον τοκετό και κάτω από στενή παρακολούθηση αποτελεί την αντιμετώπιση επιλογής⁴.

Στη δική μας ασθενή λόγω του περιορισμένου σταδίου και της έλλειψης Β συμπτωμάτων συμφωνήθηκε η αναμονή μέχρι την 34^η εβδομάδα της κύησης. Όμως λόγω πιεστικών συμπτωμά-

των από την τραχηλική μάζα αποφασίστηκε η καισαρική τομή να γίνει στη 32^η εβδομάδα προκειμένου να κάνει έναρξη θεραπείας. Μετά τον τοκετό η ασθενής αντιμετωπίστηκε με το κλασικό σχήμα ABVD χωρίς τοξικότητα.

Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι η εγκυμοσύνη δεν επηρεάζει την πρόγνωση και την πορεία της νόσου, αλλά και η ίδια η νόσος δεν επηρεάζει με την σειρά της την πορεία της εγκυμοσύνης ή την ανάπτυξη του εμβρύου^{2,4,14,15}. Έτσι οι έγκυες γυναίκες κατά τη διάγνωση, δεν παρουσιάζονται σε πιο προχωρημένο στάδιο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό², ενώ τα νεογνά δεν έχει αποδειχθεί να παρουσιάζουν γενετικές ανωμαλίες, ελλιπή σωματική ή πνευματική ανάπτυξη^{2,6}.

Η ασθενής μας έτυχε επιτυχούς ανταπόκρισης και παραμένει ελεύθερη νόσου δεκαεννέα μήνες μετά τη θεραπεία.

Στο σημείο αυτό αξίζει να τονισθούν τα ηθικά διλήμματα που προκύπτουν με τη διάγνωση κακοηθών νεοπλασιών στην αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας. Μονολότι δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες γραμμές στην απόφαση της αντιμετώπισης αυτών των ασθενών, η κάθε περίπτωση οφείλει να συζητείται εκτενώς μεταξύ των τριών ενδιαφερομένων μελών πρωτίστως της μητέρας, του συζύγου και του θεράποντος ιατρού³. Σε περιπτώσεις όπου ενδείκνυται η διακοπή της κύησης η τελική απόφαση θα ληφθεί από την ίδια τη μητέρα. Ψυχολογικοί, θρησκευτικοί, συναισθηματικοί και κοινωνικοί παράγοντες μπορούν να καθορίσουν την τελική απόφαση^{1,10}.

Κλείνοντας, θα πρέπει να τονιστεί ότι η εικοσαετής επιβίωση αυτών των γυναικών παραμένει ίδια με εκείνη του γενικού πληθυσμού, που νοσεί από λέμφωμα Hodgkin⁴.

ABSTRACT

L. KOSTADIMA, C. NIKOLAIDES, P. KOURAKOS, N. PAVLIDIS: **Hodgkin's disease in pregnancy: a case report**

Hodgkin's disease is the most common hematological malignancy during pregnancy. We describe a case of a young pregnant woman who presented with right neck mass on the 24th week of gestation. Histology revealed Hodgkin's lymphoma of nodular sclerosis. The patient underwent a limited staging procedure and on the 32nd week of gestation she had a cesarean delivery of a healthy new born baby. Following delivery she had a complete staging and she received chemotherapy with ABVD. The patient remains on complete remission nineteen months after. We review the literature in respect to the diagnosis, prognosis and treatment of Hodgkin's disease in pregnancy. **Key words:** pregnancy, Hodgkin's disease, chemotherapy. **Forum of Clinical Oncology 2 (1):50-53, 2003.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Peleg D, Ben-Ami M. Lymphoma and leukemia complicating pregnancy. *Obsret. Gynecol Clin North Am* 1998 Jun;25(2):365-80.
2. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist*. 2002;7(4):279-87. Review.
3. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer* 1992 Jan;65(1): 114-7
4. Pohlman B, Macklis RM. Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 2000 Dec;27(6):657-66.
5. Abboud J, Nasrallah T, Chahine G, Nasnas R. Hodgkin's disease and pregnancy. Three case reports and a review of the literature. *J. Gynecol. Obstet. Biol Reprod (Paris)* 1993;22(7):783-6
6. Maloisel F, Dreyfus M, Neuhart D, Ritter J, Oberling F. Management of hematologic malignancies during pregnancy. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* 1996;25(6):602-7.
7. Lishner M, Koren G. Cancer chemotherapy during pregnancy. Consortium of cancer in pregnancy evidence. *Can. Fam. Physician* 2001 Jan;47:41-2.
8. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin. Lymphoma* 2001 Dec; 2(3): 173-7
9. Aviles A, Zepeda G, Grunz J. Hodgkin's disease

- dying pregnancy. Study of late effects in the newborn infants. *Bol Med Hosp Infact Mex* 1991 Sep;48(9):622-6.
10. Mayr NA, Wen BC, Saw CB. Radiation therapy during pregnancy. *Obsret. Gynecol Clin North Am* 1998 Jun;25(2):301-21.
 11. Cumming CW, Weymuller EA Jr, Woodson G. Pregnant woman with a neck mass. *Head Neck* 1995 Jan-Feb;17(1):56-8.
 12. Woo SY, Fuller LM, Cundiff JH, Hagemeister FB, McLaughlin P, Velasquez WS, Swan F Jr, Rondrighez MA, Cabanillaw F, et al. Radiotherapy during pregnancy for clinical stages IA-IIA Hodgkin's disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1992;23(2):407-12
 13. Fening E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001 Feb;27(1):1-7.
 14. Koren G, Lishner M, Farine D, eds. *Cancer in Pregnancy. Maternal and Fetal Risks*. Cambridge University Press, 1996.
 15. Anselmo AP, Cavalieri E, Enrici RM, Pescarmona E, Guerrisi V, Paesano R, Pachi A, Mandelli F. Hodgkin's disease during pregnancy: diagnostic and therapeutic management. *Fetal Diagn Ther* 1999 Mar-Apr;14(2):102-5

Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία, που εκδηλώθηκε σαν διογκωμένη βρογχοκήλη, σε έγκυο γυναίκα με νόσο του Graves

Σ.Ε. Τσαμπούρη¹, Α. Τσατσούλης², Χ. Γιαννούτσος¹, Κ.Α. Μπουραντάς¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυτοάνοση θυρεοειδική νόσο έχει κλινικά συσχετισθεί με την οξεία λευχαιμία. Οι λευχαιμίες παρατηρούνται σπάνια κατά την διάρκεια της κύησης. Σε αυτή την εργασία παρουσιάζεται η περίπτωση μιας εγκύου γυναίκας με νόσο του Graves, η οποία ανέπτυξε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Η κλινική εικόνα της λευχαιμίας επικαλύφθηκε λόγω των μη-ειδικών συμπτωμάτων της εγκυμοσύνης και της χρήσης των κορτικοστεροειδών. **Λέξεις- κλειδιά:** Νόσος του Graves, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, κύηση. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (1):54-56.**

Περιγραφή περιστατικού

Γυναίκα ηλικίας 24 ετών, στην 29^η εβδομάδα κύησης, εισήχθη στην Μαιευτική Κλινική με μία ταχέως αυξανόμενη βρογχοκήλη, συμπτώματα δύσπνοιας, δυσφαγία και έντονο αίσθημα πνιγμού.

Η ασθενής ήταν εντελώς καλά μία εβδομάδα πριν εμφανιστούν τα παραπάνω συμπτώματα. Έπασχε από νόσο του Graves από τριετίας, για την οποία της χορηγήθηκε καρβιμαζόλη και στη συνέχεια, κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, προπιοθειουρακίλη: 50 mg/ημέρα. Από την παρακολούθηση της ασθενούς στα Εξωτερικά Ιατρεία της Ενδοκρινολογικής Κλινικής, διαπιστώθηκε η παρουσία μιας διάχυτης βρογχοκήλης. Η ασθενής

όμως κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης παρέμεινε ευθυρεοειδική.

Κατά την εισαγωγή, η φυσική εξέταση έδειξε ταχυκαρδία (100/min) και μία τεράστια, διογκωμένη, διάχυτη βρογχοκήλη ~ 100 γρ), χωρίς ακουστό φύσημα ή άλλα σημεία υπερθυρεοειδισμού. Τα υπόλοιπα σημεία της φυσικής εξέτασης ήταν φυσιολογικά. Ο αιματοκρίτης (Ht) της ασθενούς ήταν 33,9%, η αιμοσφαιρίνη (Hb) 11,3 gr/dl, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) 20.700, τα ουδετερόφιλα 48.3%, τα λεμφοκύτταρα 47.1%, τα μονοκύτταρα 3.86%, τα βασεόφιλα 0.5% και τα αιμοπετάλια (PLT) 144.000/μl και ταχύτητα καθίζησης 82mm/h. Οι βιοχημικές εξετάσεις έδειξαν: ολική χολερυθρίνη 2.0 mg/dl (φυσιολογικό εύρος: 0.1-1.3), τρανσαμινάση αλανίνης (ALT) 49 U/L (φυσιολογικό εύρος : 5-40), αλκαλική φωσφατάση (ALP) 395 U/L (φυσιολογικό εύρος: 65-310), TSH 0.03 μIU/ml (φυσιολογικό εύρος: 0.20-4.80), F-T₄ 1.67 ng/dl (φυσιολογικό εύρος: 0.70-1.85) και T-T₃ 1.98 ng/dl (φυσιολογικό εύρος: 1.00-2.00). Η ηλεκτροφόρηση των ανοσοσφαιρινών του ορού

¹Αιματολογικό Τμήμα, ²Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα. Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Κ.Α. Μπουραντάς, Καθηγητής Αιματολογίας- Παθολογίας Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. P.O. Box 37. Τηλ: 2651 99638, Fax: 2651 39356. E-mail: kbouran@cc.uoi.gr

ήταν φυσιολογική. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ήταν 39 mg/dl. Το υπερηχογράφημα τραχήλου έδειξε εκτεταμένη αύξηση των διαστάσεων του θυρεοειδή αδένα με μία μη ηχογενή αντανάκλαση και αμφοτερόπλευρη εναπόθεση θυρεοειδικού ιστού μεταξύ της κοινής καρωτίδας και της σφαγίτιδας. Η κυτταρολογία, με την βιοψία λεπτής βελόνης (FNA), έδειξε έντονη λεμφοκυτταρική διήθηση του θυρεοειδούς αδένα. Τότε, τέθηκε η υποψία λεμφώματος του θυρεοειδή σε έδαφος αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου. Στην ασθενή χορηγήθηκε θεραπεία με κορτικοστεροειδή με σκοπό να προετοιμαστεί το έμβρυο για πρόωρο τοκετό και να μειωθεί ο κίνδυνος για αναπνευστική δυσχέρεια του νεογνού σε περίπτωση επιδείνωσης της κατάστασης της εγκύου. Σε δύο εβδομάδες από την έναρξη της κορτικοθεραπείας, η τεράστια βρογχοκήλη της ασθενούς συρρικνώθηκε σχεδόν στο μισό. Τα συμπτώματα υποχώρησαν, η ασθενής πήρε εξιτήριο και μπήκε σε πρόγραμμα για follow-up.

Δύο μήνες αργότερα, η ασθενής εισάχθηκε στην Μαιευτική Κλινική εκ νέου και έφερε στον κόσμο, με φυσιολογικό τοκετό στην 37^η εβδομάδα κύησης, ένα υγιές αγόρι. Μετά τον τοκετό οι αιματολογικές εξετάσεις έδειξαν: Ht 23.6%, Hb 7.99 gr/dl, WBC 238.000/μL, λεμφοβλάστες 86.3% (205.000/μL), ουδετερόφιλα 5.32%, μονοκύτταρα 1.96%, βασεόφιλα 6.36%, PLT 69.400/μL. Οι βιοχημικές εξετάσεις έδειξαν: ολική χολερυθρίνη 1.4 mg/dl, τρανσαμινάση αλανίνης 56 U/L, ασπαραγινική τρανσαμινάση 56 U/L, αλκαλική φωσφατάση 815 U/L, γαλακτική δεϋδρογενάση 548 U/L, TSH 0.03 μIU/ml, F-T₄ 1.75 ng/dl, T₃ 1.73 ng/dl. Η φυσική εξέταση ανέδειξε σπληνομεγαλία. Από το περιφερικό αίμα τέθηκε η διάγνωση της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ). Η ασθενής έλαβε χημειοθεραπεία και 18 μήνες αργότερα επήλθε πλήρους αιματολογική ύφεση. Η νόσος του Graves είναι επίσης σε ύφεση και δεν χρειάζεται θεραπεία. Το παιδί είναι τώρα σχεδόν 4 ετών και δεν έχει ιατρικά προβλήματα. Η γυναίκα έμεινε εκ νέου έγκυος και την 15^η Ιανουαρίου 2003 έτηκε ένα υγιέστατο αγόρι. Σήμερα, γυναίκα και παιδί είναι σε άριστη κατάσταση.

Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία περιγράφεται η ασυνήθιστη συνύπαρξη της νόσου του Graves και της ΟΛΛ σε έγκυο γυναίκα. Η ραγδαία μεγέθυνση της ήδη υπάρχουσας βρογχοκήλης της ασθενούς έγινε αιτία της λανθασμένης διάγνωσης της

ΟΛΛ. Είναι πιθανό η διήθηση της θυρεοειδικής βρογχοκήλης με περίσσεια λεμφοειδών κυττάρων, τα οποία στην κυτταρολογική εξέταση αναφέρθηκαν ως λεμφοκύτταρα, να ήταν η αιτία της τεράστιας διογκώσης του θυρεοειδή. Βάση της αναφοράς της FNA εξέτασης και του ιστορικού της αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου, αρχικά τέθηκε η άποψη ότι η ασθενής ανέπτυξε λέμφωμα θυρεοειδούς. Συγχρόνως, η λευκοκυττάρωση λανθασμένα αποδόθηκε στην εγκυμοσύνη. Συμπερασματικά, η ασθενής μας, αρχικά στην 29^η εβδομάδα κύησης, έπασχε από ΟΛΛ. Η μείωση του μεγέθους της βρογχοκήλης και η υποχώρηση των συμπτωμάτων, μετά την χορήγηση των κορτικοστεροειδών, οφειλόταν στην παροδική ύφεση της ΟΛΛ, η οποία εξελίχθηκε στην πλήρη της μορφή μετά τον τοκετό και την συμπλήρωση της θεραπείας των κορτικοστεροειδών.

Παρόλο που το λέμφωμα του θυρεοειδούς παρατηρείται συνήθως σε έδαφος της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας,¹ μία αναδρομική μελέτη έδειξε επίσης μία αυξημένη κλινική συσχέτιση της αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου και της οξείας λευχαιμίας. Ενώ η συσχέτιση αυτή μπορεί να έχει αρνητικό αποτέλεσμα σε ηλικιωμένους ασθενείς, εκείνοι με νόσο του Graves και θυρεοειδίτιδα Hashimoto φαίνεται να παρουσιάζουν βελτίωση στην έκβαση της λευχαιμίας.² Εφόσον οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι σημαντικοί ρυθμιστές της αιμοποίησης και χρησιμοποιούν υποδοχείς παρόμοιους με τους παράγοντες που προκαλούν διαφοροποίηση των κυττάρων, όπως τα ρετινοειδή, η παραπάνω συσχέτιση ίσως να είναι σημαντική προκειμένου να γίνει μια ευρύτερη μελέτη στους μηχανισμούς που ρυθμίζουν την ανάπτυξη της λευχαιμίας.

Η συχνότητα της οξείας λευχαιμίας είναι <1 στις 75.000 περιπτώσεις, όπως αναφέρεται στην βιβλιογραφία, ενώ η οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) είναι συχνότερη της ΟΛΛ.³ Οι οξείες λευχαιμίες παρατηρούνται συχνότερα στα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης. Αναφέρεται ότι, το 23% των οξείων λευχαιμιών, που διαγιγνώσκονται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, εντοπίζονται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, το 37% στο δεύτερο τρίμηνο και το 40% στο τρίτο τρίμηνο.⁴ Αν και η εγκυμοσύνη μπορεί να μην επηρεάσει την εξέλιξη της λευχαιμίας, η πλειονότητα των μητέρων αυτών πεθαίνουν μέσα σε 7 μήνες από τον τοκετό.⁵ Αντίθετα, υπάρχουν και περιστασιακές αναφορές ασθενών, στους οποίους έχει επιτευχθεί πλήρης ύφεση.⁶ Μετά την χρήση της χημειοθεραπείας, ο θάνατος της μητέρας είναι ασυνήθης

και η επιβίωση του εμβρύου φτάνει το 90%. Από την βιβλιογραφία αναφέρεται μία μεγαλύτερη επίπτωση της προωρότητας και του χαμηλού βάρους γέννησης των νεογνών στις μητέρες των οποίων διαγιγνώσθηκε λευχαιμία κατά την διάρκεια της κύησης.⁷ Η αρχική διάγνωση της λευχαιμίας είναι δύσκολη διότι οι έγκυες γυναίκες έχουν συχνά πολυποίκιλα συμπτώματα, μη συμβατά με ειδικά ευρήματα, τα οποία συναντώνται συνήθως στην λευχαιμία.⁸

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, αυτό το περιστατικό είναι η πρώτη αναφορά γυναίκας με νόσο

του Graves, που ανέπτυξε ΟΛΛ κατά την διάρκεια της κύησης και εμφανίστηκε ως ταχέως διογκούμενη βρογχοκήλη. Η χρήση των κορτικοστεροειδών την βοήθησε να έχει μία επιτυχή έκβαση της εγκυμοσύνης, αλλά επικάλυψε την εικόνα της ΟΛΛ. Η εφαρμοσθείσα χημειοθεραπεία υπήρξε επιτυχής και για 4 χρόνια δεν υπήρξε κανένα αιματολογικό πρόβλημα. Πρόσφατα, η γυναίκα έτρεξε εκ νέου ένα υγιές αγόρι. Η όλη πορεία της ασθενούς δείχνει ότι γυναίκες με οξεία λευχαιμία στην κύηση μπορεί να φέρουν εις πέρας τον τοκετό και να ιαθούν.

ABSTRACT

S. TSABOURI, A. TSATSOULIS, CH. GIANNOUTSOS, K. BOURANTAS.: **Acute lymphoblastic leukemia presented as enlargement of the thyroid gland in a pregnant woman with Graves' disease**

Autoimmune thyroiditis has been clinically associated with acute leukemia. Acute leukemia is rarely noted during pregnancy. We present the case of a pregnant woman with Graves' disease, who developed acute lymphoblastic leukemia. The clinical picture of leukemia was obscured because of the nonspecific symptoms of pregnancy and the use of the corticosteroids. **Key words:** Graves disease, acute lymphoblastic leukemia, pregnancy. **Forum of Clinical Oncology 2 (1):54-56, 2003.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Hamburger JI, Miller JM, Kini SR. Lymphoma of the thyroid. *Ann Intern Med* 1983; 99: 685-693
2. Mosckowitz C, Dutcher JP, Wiernik PH. Association of thyroid disease with acute leukemia. *Am J Haematol* 1992; 39(2): 102-7
3. McLain CR. Leukemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1974; 17: 185-94
4. Caligiuri MA. Leukemia and pregnancy: effects on treatment on mother and child. *Advanc Oncol.* 1992; 8: 10-17
5. Lilleyman JS, Hill AS, Anderton KJ. Consequences of Acute Myelogenous Leukemia in early pregnancy. *Cancer* 1990; 65: 1146-9
6. Sheikh SS, Khalifa MA, Marley EF, et al. Acute Monocytic Leukemia involving the placenta associated with delivery of a healthy infant: Case Report and Discussion. *Int Gynecol Path* 1996; 15: 363-366
7. Catanzarite VA, McHargue A. Leukemia and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 145: 384
8. Sadural E and Smith LG. Hematological Malignancies During Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 1995; 38: 535-546.

Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα ωθήκης στην κύηση: Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Γ. Μακρυδήμας¹, Α. Σωτηριάδης¹, Ε. Παρασκευαΐδης¹, Α. Ζιώγα², Ν. Παυλίδης³, Ν.Ι. Αγνά-
ντη², Δ.Ε. Λώλης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συνύπαρξη καρκίνου ωθηκών και κύησης είναι πολύ σπάνια. Παρουσιάζεται η περίπτωση γυναίκας 37 ετών στην οποία έγινε διάγνωση διαυγοκυτταρικού καρκινώματος της ωθήκης στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Η ασθενής είχε ιστορικό υπογονιμότητας, ενδομητρίωσης και δύο προηγούμενων ανεπιτυχών προσπαθειών εξωσωματικής γονιμοποίησης. Σε ηλικία κύησης 14 εβδομάδων έγινε ερευνητική λαπαροτομία και κυστεκτομή και η ασθένεια ταξινομήθηκε ως σταδίου Ic, επί εδάφους ενδομητρίωσης. Το ζεύγος επέλεξε να συνεχιστεί η κύηση και η γυναίκα τέθηκε σε στενή παρακολούθηση με υπερηχογραφία, MRI και μέτρηση του CA125. Σε ηλικία κύησης 34 εβδομάδων έγινε καισαρική τομή, ολική υστερεκτομία μετά των εξαρτημάτων και επιπλοεκτομία. Η ιστολογική και κυτταρολογική εξέταση απέβησαν αρνητικές για υποτροπή. Τέσσερις μήνες αργότερα, η γυναίκα και το βρέφος βρίσκονται σε καλή κατάσταση. Ακολουθεί ανασκόπηση περιπτώσεων διαυγοκυτταρικού καρκινώματος της ωθήκης κατά τη διάρκεια της κύησης και συζητάται η πιθανή συσχέτιση της ενδομητρίωσης, της στειρότητας και των φαρμάκων για τη θεραπεία της στειρότητας με τον καρκίνο της ωθήκης. **Λέξεις κλειδιά:** καρκίνος ωθήκης, διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα, κύηση, CA125, ενδομητρίωση. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (1):57-63.**

Εισαγωγή

Η συνύπαρξη καρκίνου των ωθήκης και κύησης είναι πολύ σπάνια. Η εκτιμώμενη συχνότητα του φαινομένου είναι μεταξύ 1 ανά 10000 και 1

ανά 100000 τοκετών¹, αναμένεται όμως να αυξηθεί καθώς όμως η μέση ηλικία της μητέρας αυξάνεται κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών.

Οι ωθηκικοί όγκοι είναι γενικά ασυμπτωματικοί ή συνοδεύονται από ήπια, μη ειδικά συμπτώματα, οπότε μπορούν να ανακαλυφθούν τυχαία κατά την διάρκεια καισαρικής τομής². Σπάνια, η εμφάνιση οξέος κοιλιακού άλγους σε περίπτωση συστροφής της ωθήκης μπορεί να οδηγήσει σε επείγουσα επέμβαση και η διάγνωση τίθεται χειρουργικά. Τελευταία, η χρήση της διακοιλιακής υπερηχογραφίας νωρίς στην κύηση επιτρέπει την

¹Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική Περ. Παν. Γεν. Νοσ. Ιωαννίνων, ²Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας Περ. Παν. Γεν. Νοσ. Ιωαννίνων, ³Ογκολογική Κλινική Περ. Παν. Γεν. Νοσ. Ιωαννίνων. Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Γεώργιος Μακρυδήμας, ¹Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική, Περ. Παν. Γεν. Νοσ. Ιωαννίνων 45110 Ιωάννινα. Τηλ. / Fax: 26510 70700. E-mail: grmak@otenet.gr

ακριβή διάγνωση των ωθηθικών όγκων και την περαιτέρω διερεύνηση ύποπτων περιπτώσεων.

Παρουσιάζουμε την περίπτωση γυναίκας 37 ετών, στην οποία έγινε διάγνωση διαυγοκυτταρικού καρκινώματος της ωθήκης στη διάρκεια της κύησης. Η γυναίκα αυτή είχε ιστορικό ενδομητρίωσης και υπογονιμότητας, με δύο ανεπιτυχείς προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης, παραγόντων δηλαδή που έχουν συσχετιστεί με πρόκληση καρκίνου ωθηθικών.

Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα 37 ετών, άτοκος, προσήλθε με αμηνόρροια έξι εβδομάδων και θετικό τεστ κύησης. Η ασθενής είχε ιστορικό πρωτοπαθούς υπογονιμότητας από 15ετίας, με δύο ανεπιτυχείς προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης, 18 και 12 μήνες πριν. Από το γυναικολογικό της αναμνηστικό αναφέρονταν ενδομητρίωση σταδίου III, αφαίρεση ενδομητρίωματος από την αριστερή ωθήκη και θεραπεία με GnRH αγωνιστή για 6 μήνες. Το ιατρικό της ιστορικό ήταν ελεύθερο, εκτός από την ύπαρξη καλά ρυθμιζόμενου υποθυρεοειδισμού. Το οικογενειακό ιστορικό της ήταν αρνητικό για καρκίνο ωθήκης, μαστού και παχέος εντέρου.

Στο πρώτο διακολπικό υπερηχογράφημα της κύησης αναδείχθηκε κυστικός σχηματισμός στην αριστερή ωθήκη (6.1x 3.8 εκατ.), με παχύ αλλά ομαλό τοίχωμα και ανώμαλη θηλώδη προσεκβολή στο εσωτερικό του (Εικόνα 1). Σε επαναληπτικό υπερηχογράφημα μετά από 15 ημέρες, η κύστη παρέμενε. Η μορφολογία της κύστης σε συνδυ-



Εικόνα 1. Διακολπικό υπερηχογράφημα σε ηλικία κύησης 6 w. Κυστικό μόρφωμα (AP) ωθήκης

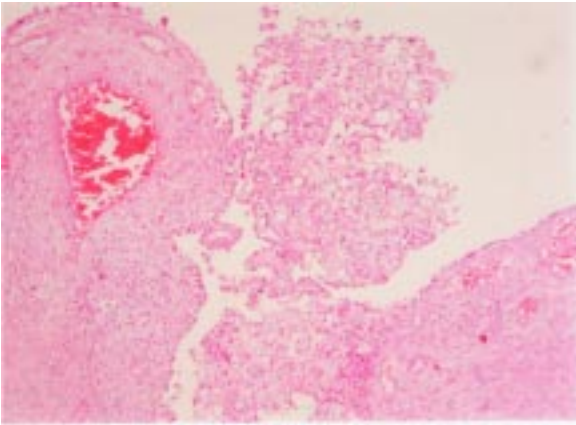
σμό με την τιμή του CA125 ορού (226 U/ml) δημιούργησε υπόνοια κακοήθειας. Το ζεύγος ενημερώθηκε για αυτή την πιθανότητα, λόγω όμως της έντονης επιθυμίας τους για απόκτηση παιδιού, επέλεξαν την παρακολούθηση της ασθενούς με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του CA125 (Σχήμα. 1) και υπερηχογραφικό έλεγχο, και την εκτέλεση ερευνητικής λαπαροτομίας μετά από το πρώτο τρίμηνο, όταν πλέον η επέμβαση θεωρείται ασφαλέστερη για το έμβρυο. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος στις 12 εβδομάδες ανέδειξε ζων έμβρυο με φυσιολογική ανατομία, αυχενική διαφάνεια 1.3 mm και παρουσία ρινικού οστού, μειώνοντας ουσιαστικά τον κίνδυνο για σύνδρομο Down στα επίπεδα γυναίκας ηλικίας 20-22 ετών.

Κατά τη λαπαροτομία στις 14⁺⁴ εβδομάδες βρέθηκε μεγάλη (περίπου 4x6 εκατ.) κύστη στην αριστερή ωθήκη, με ομαλή εξωτερική επιφάνεια και μακροσκοπική μορφολογία ενδομητρίωματος. Έγινε αφαίρεση της κύστης, με διατήρηση του υπόλοιπου ωθηθικού ιστού (κυστεκτομή). Κατά τη διάρκεια της εκτομής της κύστης σημειώθηκε αυτόματη ρήξη του τοιχώματός της σε ένα σημείο και αναρροφήθηκε παχύρρευστο καφεοειδές υγρό. Έγινε λήψη ιστικού δείγματος από το περιτόναιο και το επίπλου, καθώς και πλύση – αναρρόφηση της περιτοναϊκής κοιλότητας στην αρχή και στο τέλος της επέμβασης και το υγρό εστάλη για κυτταρολογική εξέταση.

Η ιστολογική εξέταση του τοιχώματος της κύστης έδειξε φθαρτοειδή μετατροπή του επιθηλίου και ύπαρξη διαυγοκυτταρικού καρκινώματος (Εικόνα 2). Η εσωτερική προσεκβολή βρέθηκε ότι αποτελούνταν επίσης από νεοπλασματικό ιστό,



Σχήμα 1. Μεταβολές της τιμής του CA125 στη διάρκεια της κύησης



Εικόνα 2. Κυστικό τοίχωμα με φθαρτοειδή μετατροπή του επιθηλίου και ανάπτυξη διαυγοκυτταρικού καρκινώματος

με κύτταρα που διαμόρφωναν συμπαγείς εστίες διαιρούμενες από διαφραγμάτια, ή θηλώδεις, σωληνοειδείς ή μικροκυστικούς σχηματισμούς. Ο νεοπλασματικός ιστός δεν διηθούσε το τοίχωμα της κύστης, ενώ σε επαφή με αυτό βρέθηκαν πολλαπλές εστίες ωθηκικής ενδομητρίωσης με φθαρτοειδή μετατροπή. Η ιστολογική εξέταση των τεμαχίων του περιτοναίου και επιπλόου και η κυτταρολογική εξέταση του περιτοναϊκού υγρού δεν ανέδειξε κακοήθεια.

Το ζεύγος ενημερώθηκε λεπτομερώς για τη διάγνωση και τις θεραπευτικές επιλογές και επέλεξε να συνεχιστεί η κύηση και να αναβληθεί η οριστική θεραπεία μέχρι τον τοκετό. Παρατηρήθηκε συνεχής και σημαντική πτώση των τιμών του CA125, από την αρχική μέτρηση των 226 U/ml, σε 22 U/ml κατά την 31η εβδομάδα της κύησης. Ο λεπτομερής υπέρηχος στις 22 εβδομάδες κατέδειξε φυσιολογική ανατομία του εμβρύου και ο υπέρηχος στις 31 εβδομάδες κατέδειξε φυσιολογική ανάπτυξη. Η μαγνητική τομογραφία στις 18 και 28 εβδομάδες της κύησης δεν ανέδειξε στοιχεία υποτροπής της ασθένειας.

Στις 34⁺³ εβδομάδες, οπότε μηδενίζονται ουσιαστικά οι επιπλοκές της προωρότητας, εκτελέστηκε προγραμματισμένη καισαρική τομή και ακολούθησε ολική υστερεκτομία μετά των εξαρτημάτων. Γεννήθηκε θήλυ ζων, με φυσιολογικό βάρος γέννησης (2800 GR) και Apgar score 1' = 10. Η μήτρα και τα εξαρτήματα αφαιρέθηκαν χωρίς συμβάματα, και δεν βρέθηκε μακροσκοπικό στοιχείο υποτροπής. Έγινε επιπλοεκτομή και λήφθηκαν περιτοναϊκά δείγματα για ιστολογική εξέταση. Πριν από την καισαρική τομή και στο τέλος

της επέμβασης έγινε έκπλυση – αναρρόφηση της περιτοναϊκής κοιλότητας και το υγρό εστάλη για κυτταρολογική εξέταση. Δεν σημειώθηκαν διεγχειρητικές ή μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Η ιστολογική εξέταση της μήτρας, των εξαρτημάτων, του επιπλόου, του πλακούντα, του ομφαλίου λώρου και των περιτοναϊκών δειγμάτων απέβη αρνητική για κακοήθεια. Στην κυτταρολογική εξέταση του περιτοναϊκού υγρού δεν ανευρέθησαν νεοπλασματικά κύτταρα. Τέσσερις μήνες μετά τον τοκετό, η ασθενής είναι σε καλή κατάσταση, το βρέφος αναπτύσσεται φυσιολογικά δεν έχει γίνει περαιτέρω θεραπεία.

Συζήτηση

Στην περίπτωσή μας συνυπήρχε διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα της ωθήκης επί εδάφους ενδομητρίωσης με κύηση, σε μία γυναίκα με ιστορικό στειρότητας και δύο ανεπιτυχείς προσπάθειες IVF.

Στη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, η στειρότητα και τα φάρμακα στειρότητας συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, ειδικά μαστού και ενδομητρίου. Ωστόσο, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα όσον αφορά τον καρκίνο της ωθήκης. Ενώ σε αρχικές μελέτες φάνηκε η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ στειρότητας, φαρμάκων πρόκλησης ωθυλακιορρηξίας και καρκίνου ωθηκών³⁻⁶, τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από πρόσφατες, μεγαλύτερες μελέτες⁷⁻¹⁰. Οι περισσότεροι τύποι υπογονιμότητας δεν συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο, εκτός από μία μελέτη η οποία έδειξε ότι γυναίκες με ανεξήγητη στειρότητα παρουσιάζουν καρκίνο ωθηκών σημαντικά συχνότερα από το αναμενόμενο (OR 2.64)⁷, ενώ σε σταθμισμένη ανάλυση μελετών case-control¹⁰ βρέθηκε ότι υπογόνιμες γυναίκες με ιστορικό ενδομητρίωσης παρουσιάζουν επίσης αυξημένο κίνδυνο (OR 1.73).

Η πιθανότητα συσχέτισης μεταξύ ενδομητρίωσης και καρκίνου της ωθήκης έχει αναφερθεί από το 1925, όταν ο Sampson υπολόγισε ότι υπάρχει περίπου 1% κίνδυνος κακοήθους εξελλογής¹¹, ενώ πιο πρόσφατα το ποσοστό υπολογίστηκε σε 0.7%¹². Αν και δεν έχει βρεθεί σαφής αιτιολογική σχέση, προτείνεται ότι η φλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ωθηκική καρκινογένεση, οπότε η ενδομητρίωση μπορεί να επιδρά μέσω της εκοσμησμένης τοπικής φλεγμονής που προκαλεί^{13,14}.

Ο σχετιζόμενος με ενδομητρίωση καρκίνος της ωθήκης χαρακτηρίζεται από νόσο χαμηλότερου σταδίου, υπεραντιπροώπευση του ενδομητριοει-

δούς και διαυγοκυτταρικού τύπου, βλάβες χαμηλότερου βαθμού και σημαντικά καλύτερη γενική επιβίωση¹⁵. Το διαυγοκυτταρικό και ενδομητριοειδές καρκίνωμα ήταν οι συχνότεροι ιστολογικοί τύποι (από 23% έκαστο) σε μία σειρά 115 ασθενών που είχαν συγχρόνως ενδομητρίωση και ενδοπεριτοναϊκό καρκίνο¹⁶. Αντίστροφα, ο επιπολασμός της ενδομητρίωσης σε περιπτώσεις διαυγοκυτταρικού και ενδομητριοειδούς καρκινώματος υπολογίζεται σε 39.2% και 21.2% αντίστοιχα, έναντι μόνο 3% σε περιπτώσεις ορώδους και βλενώδους όγκου¹⁷.

Σε αναζήτηση στις βιβλιογραφικές βάσεις MEDLINE και EMBASE, και μετά από έλεγχο των αναφορών των ανακτημένων άρθρων, βρέθηκαν δύο μόνο προηγούμενες περιπτώσεις διαυγοκυτταρικού καρκινώματος στην κύηση^{18,19} και αυτή είναι η τρίτη περίπτωση (Πίνακας 1). Παρόμοια με τους Kobayashi και συν. και Sugiyama και συν., υπήρχε εστία ενδομητρίωσης σε επαφή με το νεοπλασματικό ιστό. Δύο από τις τρεις περιπτώσεις είχαν ιστορικό υπογονιμότητας / θεραπείας υπογονιμότητας.

Ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο, ο ωοθηκικός καρκίνος είναι σπάνιος στη διάρκεια της κύησης, αν και αναφέρονται περιπτώσεις ακόμη και εγκύων ηλικίας 15 ετών²⁰.

Στους υπερηχογραφικούς χαρακτήρες που δημιουργούν την υποψία κακοήθειας περιλαμβάνονται η ανομοιογενής ή στερεά σύσταση, το μέγεθος άνω των 5 cm και η επιμονή της μάζας²¹. Σε τέτοιες περιπτώσεις τίθεται το θέμα

της διενέργειας χειρουργικής επέμβασης. Ενώ πρώιμη επέμβαση μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματη έκτρωση, επέμβαση στις 14 περίπου εβδομάδες της κύησης αφήνει αρκετό χρονικό περιθώριο για την υποχώρηση των λειτουργικών κύστεων και είναι ασφαλέστερη για την κύηση².

Η αντιμετώπιση κάθε περίπτωσης πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την ηλικία της μητέρας και της κύησης, την επιθυμία για τεκνοποίηση, τη μακροσκοπική εμφάνιση του όγκου και την ιστολογική διάγνωση. Συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση με ετερόπλευρη ωθηκεκτομή και συνέχιση της κύησης είναι αποδεκτή σε όγκους χαμηλού σταδίου και σε ορισμένους ιστολογικούς τύπους, υπό τον όρο ότι η άλλη ωθήκη είναι υγιής²². Πράγματι, έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς σταδίου I (συμπεριλαμβανομένου του Ic), ο κίνδυνος αμφοτερόπλευρου όγκου ήταν 3.6% όταν η αντίπλευρη ωθήκη είναι μακροσκοπικά φυσιολογική, και η επιβίωση δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση με διατήρηση της γονιμότητας και εκείνων που υποβλήθηκαν σε ριζικότερη χειρουργική επέμβαση²³.

Στην περίπτωσή μας, το ζεύγος επέλεξε να μη ληφθεί ταχεία βιοψία, καθώς είχαν αποφασίσει να συνεχιστεί η κύηση ανεξάρτητα από την ιστολογική διάγνωση, εφόσον τα μακροσκοπικά ευρήματα δεν θα ήταν απαγορευτικά.

Αν και δεν έχει ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα, το CA125 θεωρείται ο καλύτερος δείκτης για την παρακολούθηση του καρκίνου ωοθηκών. Ωστόσο, η ειδικότητά του μειώνεται

Πίνακας 1. Περιπτώσεις διαυγοκυτταρικού καρκίνου της ωθήκης στην κύηση

Συγγραφέας	Ηλικία μητέρας	Ενδομητρίωση	Υπογονιμότητα -φάρμακα	Ηλικία κύησης	Αντιμετώπιση	Έκβαση
Kobayashi 1996	31	Ναι	Ναι/Ναι	5 wks	(ΔΕ) ωθηκεκτομή στις 10 wks	Τοκετός άρρενος 3010 gr στις 39 wks. Υγιής 2 έτη μετά.
Sugiyama 1997	33	Ναι	Δεν αναφέρει	8 wks	Επέμβαση 12 wks. Διακοπή κύησης. Ολική υστερεκτομή, ωθηκεκτομή, επιπλοεκτομή, χημειοθεραπεία (AP) κυστεκτομή στις 14 wks	Καισαρική τομή, θήλυ 2800 gr. Ολική υστερεκτομή, ωθηκεκτομή, επιπλοεκτομή. Χωρίς στοιχεία υποτροπής 4 μήνες μετά
Μακρυδήμας 2003 (παρούσα περίπτωση)	37	Ναι	Ναι/ναι	5 wks		

ακόμη περισσότερο στη διάρκεια της κύησης, καθώς σε πολλές γυναίκες μπορεί να είναι φυσιολογικά αυξημένο (> 65 U/mL) στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου^{24,25}. Επιπλέον, τα επίπεδα του CA125 μπορεί να αυξάνονται σημαντικά σε γυναίκες με ενδομητρίωση, ανάλογα με την έκταση της νόσου^{26,27}. Οι αρχικώς υψηλές τιμές του CA125 στην περίπτωση μας οφείλονταν κατά πάσα πιθανότητα στην ενδομητρίωση και η ελάττωση που παρατηρήθηκε στη συνέχεια μπορεί να ερμηνεύεται από τη βελτίωσή της με την πρόοδο της κύησης. Οι Check και Hornstein²⁸ αναφέρουν την περίπτωση ασθενούς με ενδομητρίωτική κύστη, στην οποία το CA125 αυξήθηκε γρήγορα στις αρχές του πρώτου τριμήνου, αγγίζοντας τιμές της τάξης των 1000 U/mL, ενώ στη συνέχεια μειώθηκε σε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα.

Λαμβάνοντας υπόψη τα μειονεκτήματα της αξιολόγησης του CA125 στην κύηση, επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε απεικονιστικές μεθόδους (υπερηχογραφία και MRI) για ανίχνευση πιθανής υποτροπής της νόσου. Η εμπειρία από τη χρήση MRI στη διάρκεια της κύησης είναι περιορισμένη, ωστόσο η μέθοδος φαίνεται ασφαλής ως τώρα, έχει αρκετά υψηλή ευαισθησία και μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση σε περιπτώσεις αμφιβολίας της υπερηχογραφικής διάγνωσης^{29,30}.

Σχετικά με την ασφάλεια της χημειοθεραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης, τα αλκαλοειδή της

vinca και τα αντιβιοτικά φαίνεται να μην βλάπτουν το έμβρυο. Ωστόσο, η σισπλατίνη ενέχεται στον περιορισμό αύξησης και την απώλεια ακοής, ενώ η ετοποσιδίδη ενέχεται στην πρόκληση πανκυτταροπενίας³¹. Υπάρχουν διάφορες αναφορές για τη χορήγηση χημειοθεραπείας στη διάρκεια της κύησης, συμπεριλαμβανομένης της πακλιταξέλης³², και αναφέρεται περίπτωση διάτασης των κοιλιών του εγκεφάλου του εμβρύου μετά από τη χορήγηση σχήματος μπλεομυκίνης / σισπλατίνης / ετοποσιδής³³.

Και στις τρεις περιπτώσεις διαυγοκυτταρικού καρκινώματος που έχουν αναφερθεί ως τώρα, η ενδομητρίωση ήταν σταθερό εύρημα. Ο αριθμός των περιπτώσεων είναι πολύ μικρός προκειμένου να διευκρινιστεί αν αυτό που πιθανώς οδηγεί σε καρκινογένεση είναι η ενδομητρίωση αυτή καθαυτή, η σχετιζόμενη με ενδομητρίωση υπογονιμότητα, τα φάρμακα της υπογονιμότητας ή ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων. Ωστόσο, οι γυναίκες αυτές αποτελούν δυνητικά ομάδα υψηλού κινδύνου, και ύποπτες ωθητικές μάζες στη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να αξιολογούνται. Η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να βελτιώσει τις θεραπευτικές επιλογές, γι' αυτό και η αρχική υπερηχογραφική εκτίμηση δεν πρέπει να περιορίζεται στην εγκύμονα μήτρα αλλά να περιλαμβάνει και την ελάσσονα πύελο.

ABSTRACT

G. MAKRYDIMAS, A. SOTIRIADIS, E. PARASKEVAIDIS, E. ZIOGA, N. PAVLIDIS, N. AGNANTIS, D. LOLIS. **Clear cell ovarian cancer diagnosed in pregnancy. Case report and review of the literature**

Ovarian cancer in pregnancy is a very rare event. We present a 37-year old woman in whom a clear cell ovarian carcinoma was diagnosed in the first trimester of pregnancy. This patient had a history of infertility, endometriosis and two previous unsuccessful attempts of in vitro fertilization. Exploratory laparotomy and cystectomy was performed at 14 weeks and the disease was classified as stage Ic, arising in endometriosis. The couple decided to continue with pregnancy and the woman was followed by serial sonographic, MRI and CA125 examinations. A cesarean section, hysterectomy, bilateral salpingoophorectomy and omentectomy was performed at 34 weeks. Histology and cytology were negative for recurrence. Four months later, the woman and baby are doing well. We review cases of ovarian clear cell carcinoma diagnosed during pregnancy and discuss the association of endometriosis, infertility, infertility drugs and ovarian cancer. **Key words:** CA125/clear cell cancer/endometriosis/ovarian cancer/pregnancy. **Forum of Clinical Oncology 2 (1):57-63, 2003.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jolles CJ. Gynecologic cancer associated with pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16:417-24
2. Grendys EC Jr, Barnes WA. Ovarian cancer in pregnancy. *Surg Clin North Am* 1995; 75:1-14
3. Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, Blumstein T, Katz L, Oelsner G, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987; 125:780-90
4. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331:771-6
5. Brinton LA, Melton LJ 3rd, Malkasian GD Jr, Bond A, Hoover R. Cancer risk after evaluation for infertility. *Am J Epidemiol* 1989; 129:712-22
6. Venn A, Watson L, Lumley J, Giles G, King C, Healy D. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. *Lancet* 1995; 346:995-1000
7. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999; 354:1586-90
8. Parazzini F, Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Montella M, La Vecchia C. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer. *Hum Reprod* 2001; 16:1372-5
9. Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J, Chetrit A, Levran D, Lunenfeld B, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77:324-7
10. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155:217-24
11. Sampson JA. Endometrioid carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925; 10: 1-72
12. Nishida M, Watanabe K, Sato N, Ichikawa Y. Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50 Suppl 1:18-25
13. Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1459-67
14. Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, Klapper J, Vergona R, Wheeler JE, et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology* 2000; 11:111-7
15. Erzen M, Rakar S, Klancnik B, Syrjanen K, Klančar B. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol* 2001; 83:100-8
16. Modesitt SC, Tortolero-Luna G, Robinson JB, Gershenson DM, Wolf JK. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100:788-95
17. Yoshikawa H, Jimbo H, Okada S, Matsumoto K, Onda T, Yasugi T, et al. Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50 Suppl 1:11-7
18. Sugiyama T, Nishida T, Kataoka A, Okura N, Iwanaga S, Yakushiji M. A pregnant woman with clear cell adenocarcinoma of the ovary arising from endometriosis and with benign and borderline adenofibroma of the clear cell and endometrioid types. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 72:47-50
19. Kobayashi F, Monma C, Nanbu K, Konishi I, Sagawa N, Mori T. Rapid growth of an ovarian clear cell carcinoma expressing LH/hCG receptor arising from endometriosis during early pregnancy. *Gynecol Oncol* 1996; 62:309-13
20. Petrucha RA, Ruffolo E, Messina AM, Bouis PJ, Praphat H. Endodermal sinus tumor: report of a case associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980; 55(3 Suppl):90S-93S
21. Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A, Abramovich G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(1 Pt 1):81-5
22. Makar AP, Trope C. Fertility preservation in gynecologic cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:794-802
23. Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1030-5
24. Niloff JM, Knapp RC, Schaetzel E, Reynolds C, Bast RC Jr. CA125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. *Obstet Gynecol* 1984; 64:703-7
25. Kobayashi F, Sagawa N, Nakamura K, Nonogaki M, Ban C, Fujii S, et al. Mechanism and clinical significance of elevated CA 125 levels in the sera of pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:563-6
26. Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, Scaetzel E, Kistner RW, Knapp RC. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45:630-4
27. Cheng YM, Wang ST, Chou CY. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99:375-80
28. Check JH, Hornstein MD. Endometriosis causing very high early first trimester serum CA 125 levels. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 48:217-8
29. Weinreb JC, Brown CE, Lowe TW, Cohen JM,

- Erdman WA. Pelvic masses in pregnant patients: MR and US imaging. *Radiology* 1986; 159:717-24
30. Kier R, McCarthy SM, Scoutt LM, Viscarello RR, Schwartz PE. Pelvic masses in pregnancy: MR imaging. *Radiology* 1990; 176:709-13
31. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7:279-87
32. Sood AK, Shahin MS, Sorosky JI. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001; 83:599-600
33. Elit L, Bocking A, Kenyon C, Natale R. An endodermal sinus tumor diagnosed in pregnancy: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999; 72:123-7

Περίπτωση Μικροδιηθητικού καρκίνου τραχήλου στην κύηση

Ε. Παρασκευαΐδης¹, Α. Σωτηριάδης¹, Β. Μαλάμου – Μήτση², Γ. Κολιόπουλος¹, Δ. Λώλης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αν και η συνύπαρξη κύησης και καρκίνου του τραχήλου είναι σπάνια, η κύηση θεωρείται μία καλή περίοδος για τον έλεγχο του τραχήλου λόγω των συχνών γυναικολογικών εξετάσεων και του κυτταρολογικού ελέγχου που πραγματοποιείται σε βάση ρουτίνας. Παρουσιάζεται το περιστατικό πρωτοτόκου 29 ετών, στην οποία με κολποσκοπικώς κατευθυνόμενη βιοψία τραχήλου έγινε η διάγνωση μικροδιηθητικού καρκινώματος (Ia₁) σε ηλικία κύησης 26 εβδομάδων. Η κύηση συνεχίστηκε ως τις 37 εβδομάδες με κυτταρολογική και κολποσκοπική παρακολούθηση, και η οριστική αντιμετώπιση της νόσου έγινε 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Γίνεται συζήτηση σχετικά με τις ιδιαιτερότητες της διάγνωσης και της αντιμετώπισης της τραχηλικής νεοπλασίας στη διάρκεια της κύησης. **Λέξεις ευρετηρίου:** καρκίνος τραχήλου, κύηση, κολποσκόπηση, LLETZ. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (1):64-67.**

Εισαγωγή

Το καρκίνωμα του τραχήλου αποτελεί μία από τις συχνότερες γυναικολογικές κακοήθειες που διαγιγνώσκονται στη διάρκεια της κύησης, με συχνότητα περίπου 1-5 περιπτώσεις ανά 10000 κυήσεις^{1,2}.

Η κύηση θεωρείται μία καλή περίοδος για έλεγχο του τραχήλου, λόγω των συχνών γυναικολογικών εξετάσεων και του κυτταρολογικού ελέγχου που πραγματοποιείται σε βάση ρουτίνας. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται από την κυριαρχία βλαβών χαμηλού βαθμού σε αυτές τις γυναίκες³.

Ωστόσο, ένας μεγάλος αριθμός περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου σχετιζόμενου με την κύηση (~50%) μπορεί να διαφύγει και να διαγνωστεί μέσα στους 6 πρώτους μήνες από τον τοκετό^{4,5}.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου στη διάρκεια της κύησης είναι εξατομικευμένη και γίνεται με βάση της ηλικία κύησης, κυρίως όμως με βάση το στάδιο της νόσου.

Παρουσιάζεται παρακάτω η περίπτωση γυναίκας στην οποία έγινε διάγνωση μικροδιηθητικού καρκινώματος τραχήλου σε ηλικία κύησης 26 εβδομάδων και αναλύονται προβλήματα που ανακύπτουν στη διάγνωση και αντιμετώπιση τέτοιων περιπτώσεων.

Παρουσίαση περιστατικού

Η ΚΔ, πρωτοτόκος 29 ετών, χωρίς προηγούμενο έλεγχο με τεστ Παπανικολάου, παραπέμφθηκε στο Ιατρείο κολποσκόπησης στη διάρκεια της 24^{ης} εβδομάδας της κύησης με ιστορικό πρό-

¹Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική Περ. Παν. Γεν. Νοσοκομείου Ιωαννίνων, ²Εργαστήριο Κυτταρολογίας Περ. Παν. Γεν. Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Ε. Παρασκευαΐδης, Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας. Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική Περ. Παν. Γεν. Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Λεωφόρος Πανεπιστημίου 45500 Ιωάννινα, Τηλ. 2651099644 – 99515. E-mail: vangelispar@hotmail.com

σφατης εμφάνισης κολπικής αιμόρροιας μετά από συνουσία, αρνητικό υπερηχογραφικό έλεγχο και ύποπτα ευρήματα στην επισκόπηση και τη γυναικολογική εξέταση. Έγινε τεστ Παπανικολάου, το οποίο έδειξε ύπαρξη φλεγμονής από HPV με άτυπα δυσκαρυωτικά κύτταρα και λίγα καρκινικά κύτταρα ύποπτα για υψηλού βαθμού τραχηλική ενδοεπιθηλιακή βλάβη - μικροδιήθηση. Από την κολποσκόπηση που ακολούθησε προέκυψαν επίσης ευρήματα ύποπτα για μικροδιήθηση, και στις 26 εβδομάδες έγινε κολποσκοπικώς κατευθυνόμενη βιοψία μικρής αγκύλης της ύποπτης περιοχής. Η ιστολογική εξέταση του δείγματος έδειξε την παρουσία καρκινώματος τραχήλου με αρχόμενη στρωματική διήθηση (<1 mm), σταδίου Ia₁. Κατόπιν λεπτομερούς ενημέρωσης της ασθενούς σχετικά με τη φυσική ιστορία της καρκινογένεσης στον τράχηλο, εκείνη επέλεξε να συνεχίσει την κύηση. Καθώς ο κολποσκοπικός και κυτταρολογικός έλεγχος στις 31 και 35 εβδομάδες κύησης δεν ανέδειξε σημεία επιδείνωσης, η ασθενής γέννησε σε ηλικία κύησης 37 εβδομάδων με πρόκληση τοκετού. Έξι εβδομάδες αργότερα έγινε εκτομή της ζώνης μετασχηματισμού με μεγάλη αγκύλη (LLETZ). Η ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος ανέδειξε την ύπαρξη μικροδιηθητικού καρκινώματος τραχήλου με υγιή όρια εκτομής.

Συζήτηση

Αν και η συνύπαρξη κύησης και τραχηλικής νεοπλασίας είναι σπάνια, η κύηση θεωρείται μία καλή ευκαιρία για τον έλεγχο της παθολογίας του τραχήλου. Η κολποσκοπική εκτίμηση του τραχήλου δεν παρουσιάζει συνήθως ιδιαίτερες δυσκολίες, ακόμη και σε προχωρημένη ηλικία κύησης, και είναι συνήθως ικανοποιητική λόγω της περιφερικής μετατόπισης της ζώνης μετασχηματισμού που παρατηρείται στη διάρκεια της κύησης⁶. Με τη βοήθεια του κυτταρολογικού ελέγχου και της κολποσκόπησης καθώς και τη λήψη βιοψιών όταν απαιτείται, οι περισσότερες περιπτώσεις τραχηλικής παθολογίας μπορούν να διαγνωστούν. Σαν αποτέλεσμα, οι τραχηλικές νεοπλασίες που ανιχνεύονται κατά την κύηση βρίσκονται συνήθως σε προκαρκινικό / αρχικό στάδιο.

Στην περίπτωση της ασθενούς που περιγράφηκε, η πρόσφατη εμφάνιση κολπικής αιμόρροιας μετά από συνουσία και η παρουσία ανομοιογενούς κολπικής έκκρισης οδήγησαν σε λεπτομερή γυναικολογική εξέταση, η οποία έθεσε την υπο-

ψία ύπαρξης τραχηλικής παθολογίας. Ωστόσο, τέτοια συμπτώματα δεν είναι ασυνήθιστα στην κύηση, και σε πολλές από τις περιπτώσεις που διαφεύγουν της διάγνωσης, τα συμπτώματα του καρκίνου έχουν εσφαλμένα αποδοθεί στην κύηση⁷.

Παρότι η κύηση δεν θεωρείται ότι επηρεάζει την πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο τραχήλου⁴ και αντίστροφα ο καρκίνος τραχήλου γενικά δεν επιπλέκει την κύηση⁸, η διάγνωση διηθητικής ή και προδιηθητικής βλάβης επηρεάζει σημαντικά μία έγκυο γυναίκα.

Στην περίπτωση των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών, μεγάλο ποσοστό των βλαβών (36-48%) αναμένεται να παρουσιάσουν υποστροφή μετά την κύηση, πιθανώς λόγω απώλειας του δυσπλαστικού επιθηλίου κατά την ωρίμανση του τραχήλου και τον κολπικό τοκετό⁹. Για τον λόγο αυτό, κυρίως όμως προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές σοβαρές επιπλοκές μετά LLETZ/κωνοειδή εκτομή, όπως η μεγάλου βαθμού αιμορραγία, χοριοαμνιονιτίδα, ο πρόωρος τοκετός και η αποβολή, συνιστάται να αποφεύγονται οι θεραπευτικές παρεμβάσεις στην κύηση σε περιπτώσεις CIN¹⁰. Αντίθετα, η βιοψία ύποπτης βλάβης με μικρή αγκύλη είναι ασφαλής διαδικασία και χρησιμοποιείται για λήψη υλικού προς ιστολογική διάγνωση. Κωνοειδής εκτομή θα πρέπει να εκτελείται στο 2^ο τρίμηνο και μόνο όταν η διάγνωση πιθανής διήθησης δεν μπορεί να γίνει με άλλον τρόπο.

Η διάγνωση με αυτό τον τρόπο μικροδιηθητικού καρκινώματος στην ασθενή μας, της δημιούργησε σοβαρό άγχος σχετικά με τη συνέχιση ή μη της κύησης, τον τρόπο και το χρόνο του τοκετού και την παραπέρα πρόγνωσή της. Σε τέτοιες καταστάσεις ο ρόλος του γιατρού είναι λεπτός, καθώς δεν υπάρχει μία γενική απάντηση και πολλές φορές η απόφαση βασίζεται τελικά σε υποκειμενικούς παράγοντες του ζεύγους, όπως η προτεραιότητα που δίνουν στην απόκτηση παιδιού. Από ιατρικής άποψης, η συμβουλή που δίνεται βασίζεται στη συνεκτίμηση της ηλικίας κύησης με παραμέτρους του όγκου όπως η έκταση, το βάθος διήθησης και ο βαθμός διαφοροποίησης.

Σήμερα θεωρείται ότι γυναίκες με καρκίνωμα in situ και μικροδιηθητικό πλακώδες καρκίνωμα βάθους 3 mm ή λιγότερο μπορούν να γεννήσουν κολπικά και να επανεκτιμηθούν και να αντιμετωπιστούν οριστικά 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό¹¹. Σε περίπτωση βάθους διήθησης 3-5 mm και αγγειακής / λεμφαγγειακής συμμετοχής, οι γυναίκες μπορούν και πάλι να συνεχίσουν την κύηση

μέχρι να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι της προωρότητας, να γεννηθούν με καισαρική τομή και να ακολουθήσει ριζική υστερεκτομία και πυελική λεμφαδενεκτομή⁸.

Ασθενείς με διθητικό καρκίνωμα του τραχήλου μπορούν να επιλέξουν ανάμεσα σε διακοπή κύησης μικρής ηλικίας ή στη συνέχιση της κύησης. Η καθυστέρηση έναρξης θεραπείας μέχρι να επιτευχθεί πνευμονική ωριμότητα φαίνεται να αποτελεί μία λογική επιλογή σε περιπτώσεις ηλικίας κύησης > 20 εβδομάδων, σταδίου < IIB και σε μέγεθος όγκου < 4cm².

Στην περίπτωση της ασθενούς μας, η επιλογή σύμφωνα με τα παραπάνω ήταν σχετικά εύκολη αφού η διήθηση δεν ξεπερνούσε το 1 mm και η κύηση είχε φτάσει ήδη στην 26^η εβδομάδα.

Η επιλογή του κοιλιακού τοκετού σε προδιηθητικές ή ελάχιστης διήθησης βλάβες βασίζεται στη λογική της απόπτωσης του δυσπλαστικού επιθηλίου κατά την ωρίμανση του τραχήλου και τη διαδικασία του τοκετού⁹. Ωστόσο, στην περίπτωση διθητικού καρκίνου του τραχήλου έχουν

διατυπωθεί ανησυχίες σχετικά με την πιθανότητα λοίμωξης, αιμορραγίας, δυσαναλογίας, διασποράς του καρκίνου με τη διαστολή¹, καθώς και ανησυχίες σχετικά με την πιθανότητα μετάστασης στην περινεοτομία¹². Φαίνεται ότι ο κοιλιακός τοκετός θα πρέπει να αποφεύγεται σε περίπτωση διθητικού καρκίνου του τραχήλου, και αν τελικά επιλεγεί, οι γυναίκες αυτές είναι υποψήφιας για χημειοθεραπεία λόγω της αυξημένης συχνότητας υποτροπής μετά από κοιλιακό τοκετό και της κακής πρόγνωσης σε περίπτωση απομακρυσμένης μετάστασης⁷.

Η γυναικολογική και κυτταρολογική εξέταση ρουτίνας επιτρέπει την πρώιμη διάγνωση των περισσότερων περιπτώσεων καρκίνου τραχήλου στην κύηση, ενώ ο συνδυασμός των μεθόδων αυτών με κολποσκόπηση αποτελεί αξιόπιστο μέσο εκτίμησης επί ύποπτων ευρημάτων. Παρά το ότι η συνύπαρξη καρκίνου του τραχήλου και κύησης είναι σπάνια, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της παραπάνω τακτικής είναι τέτοια ώστε δικαιολογείται η εφαρμογή της σε κάθε κύηση.

ABSTRACT

E. PARASKEVAIDIS, A. SOTIRIADIS, V. MALAMOU-MITSI, G. KOPIOLOULOS, D. LOLIS:
Microinvasive cervical cancer diagnosed in pregnancy. A case report

Although coexistence of cervical cancer with pregnancy is a rare event, pregnancy is considered a favorable period for cervical screening, due to frequent pelvic examinations and routine prenatal cervical cytology. We present the case of a 29-year old primigravida, in whom microinvasive cervical cancer (Ia₁) was diagnosed at 26 gestational weeks by means of colposcopically guided biopsy. The pregnancy was continued until 37 gestational weeks, with regular colposcopic and cytologic follow-up, and the definite treatment of the lesion was undertaken at 6 weeks postpartum. Peculiarities concerning diagnosis and management of cervical neoplasia during pregnancy are discussed. **Keywords:** cervical cancer, pregnancy, colposcopy, LLETZ. *Forum of Clinical Oncology* 2 (1):64-67, 2003.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Charles EH, Savage EW, Moore JG. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 59:735-46
- van Vliet W, van Loon AJ, ten Hoor KA, Boonstra H. Cervical carcinoma during pregnancy: outcome of planned delay in treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79:153-7
- Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol* 1991; 9:1956-61
- Van der Vange N, Weverling GJ, Ketting BW, Ankum WM, Samlal R, Lammes FB. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: A matched cohort study. *Obstet Gynecol* 1995; 85:1022-6
- Lee RB, Neglia W, Park RC. Cervical carcinoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58:584-9
- Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62:31-6
- Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, Anderson B, Buller RE, Niebyl J. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and deliv-

- ery routes. *Obstet Gynecol* 2000; 95 (6 Pt 1):832-8
8. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7:279-87
 9. Paraskevaïdis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Navrozoglou I, Zikopoulos K, Lolis DE. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104:67-9
 10. Robinson WR, Webb S, Tirpack J, Degefu S, O'Quinn AG. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with loop excision. *Gynecol Oncol* 1997; 64:153-5
 11. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. ACOG Practice Bulletin No. 34. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 99:855-66
 12. Cliby WA, Dodson MK, Podratz KC. Cervical cancer complicated by pregnancy: episiotomy site recurrences following vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 1994 Aug; 84(2):179-82

Καρκίνος νεφρού στην εγκυμοσύνη: Περιγραφή μιας περίπτωσης

B. Καραβασίλης¹, E. Μπριασούλης¹, D. Mauri¹, Αι. Ζιώγα², Ν, Παυλίδης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συνύπαρξη καρκίνου του νεφρού στην εγκυμοσύνη είναι εξαιρετικά σπάνια κατάσταση και όταν παρουσιάζεται θέτει διλήμματα ως προς το χρόνο της ριζικής νεφρεκτομής. Περιγράφουμε την περίπτωση της διάγνωσης καρκίνου του νεφρού που εμφανίσθηκε σε ασθενή δύο μόλις μήνες μετά από φυσιολογικό τοκετό και αντιμετωπίσθηκε επιτυχώς με ριζική νεφρεκτομή και συζητούμε την περίπτωση υπό το φως της υπάρχουσας βιβλιογραφίας. **Λέξεις κλειδιά:** καρκίνος νεφρού, εγκυμοσύνη, θεραπευτική αντιμετώπιση. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (1):68-71.**

Εισαγωγή

Η διάγνωση καρκίνου του νεφρού στην εγκυμοσύνη είναι μια πολύ σπάνια κλινική κατάσταση¹. Σποραδικά περιστατικά έχουν καταγραφεί κατά καιρούς αλλά απουσιάζουν επιδημιολογικά δεδομένα που να προσδιορίζουν την επίπτωση εμφάνισης του καρκίνου του νεφρού στη διάρκεια της εγκυμοσύνης^{2,3}. Περιγράφουμε την περίπτωση ασυμπτωματικού καρκίνου του νεφρού που διαγνώσθηκε σε νεαρή γυναίκα δύο μήνες μετά τον δεύτερο τοκετό και ανασκοπούμε τις διαθέσιμες βιβλιογραφικές πληροφορίες επί του θέματος.

Περιγραφή του περιστατικού

Πρόκειται για ασθενή ηλικίας 23 ετών με ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό η

οποία δύο μήνες μετά τον δεύτερο φυσιολογικό τοκετό ψηλάφησε μάζα στη δεξιά πλάγια κοιλιακή χώρα. Η ασθενής δεν ανέφερε συνοδά συμπτώματα. Από τη φυσική εξέταση διαπιστώθηκε μάζα ασαφών ορίων και διαστάσεων που καταλάμβανε την περιοχή του άνω έξω τεταρτημορίου της κοιλίας, ενώ ο υπολοιπος αντικειμενικός έλεγχος δεν ανέδειξε παθολογικά σημεία, πλην ήπιας αύξηση της συστολικής πίεσης (160 mm Hg). Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν επίσης εντός φυσιολογικών ορίων. Από τον απεικονιστικό έλεγχο, στο υπερηχογράφημα και στην αξονική τομογραφία της άνω κοιλίας διαπιστώθηκε μάζα 10 x 10 εκατοστά σαφώς αφοριζόμενη να εξορμάται από το δεξιό νεφρό (Εικόνα 1). Από τα υπόλοιπα όργανα της κοιλίας δεν αναδείχθηκαν άλλα παθολογικά ευρήματα. Η σταδιοποίηση της νόσου ολοκληρώθηκε με αξονική τομογραφία θώρακα, η οποία επίσης δεν ανέδειξε την παρουσία δευτεροπαθών εντοπίσεων. Η ασθενής υποβλήθηκε σε δεξιά ριζική νεφρεκτομή. Η ιστολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος έδειξε ότι πρόκειται για καρκίνωμα εκ νεφρικών κυττάρων, στη μεγαλύτερη έκταση κοκκιοκυτταρικού τύπου

¹Ογκολογική Κλινική και ²Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Ν.Α. Παυλίδης, Καθηγητής Ογκολογίας, Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, 45500 Ιωάννινα, Τηλ/Fax. 2651099394. E-mail: npavlid@cc.uoi.gr



Εικόνα 1. Η μάζα του δεξιού νεφρού στην προεγχειρητική αξονική τομογραφία της κοιλίας.

και κατά θέσεις τύπου αθροιστικών σωληναρίων και διαυγοκυτταρικού. Η νεφρική κάψα, τα αγγεία της πυέλου και ο ουρητήρας ήταν ελεύθερα νεοπλασματικής διήθησης. Η ασθενής έλαβε συμπληρωματική ανοσοθεραπεία με ιντερφερόνη γ και 18 μήνες μετά τη διάγνωση παραμένει ελεύθερη νόσου.

Συζήτηση

Η συνολική εμφάνιση κακοήθειας στην εγκυμοσύνη δεν είναι ευτυχώς συχνό φαινόμενο. Αγγίζει μόλις το 0.1% του συνόλου των κυήσεων συμπεριλαμβανομένων συμπαγών όγκων και αιματολογικών κακοηθειών⁴. Όσον αφορά τη συνύπαρξη καρκίνου νεφρού και εγκυμοσύνης δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία που να αναφέρονται στον επιπολασμό του. Μέχρι σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί λιγότερες από εβδομήντα περιπτώσεις καρκινωμάτων του νεφρού που παρουσιάστηκαν και στα τρία τρίμηνα της εγκυμοσύνης (Πίνακας 1). Αυξημένο κίνδυνο καρκίνου νεφρού στην εγκυμοσύνη έχει

αναφερθεί ότι παρουσιάζουν γυναίκες με προδιαθεσικούς παράγοντες την ύπαρξη παχυσαρκίας, αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη⁵. Σε παθοφυσιολογικό επίπεδο έχει υποστηριχθεί η θεωρία ότι αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων και άλλων αυξητικών παραγόντων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προκαλούν υπερτροφία των σωληναριακών κυττάρων επί εδάφους πιθανής ενδοσωληναριακής επιθηλιακής δυσπλασίας⁶.

Η κλασική συμπτωματολογία του καρκίνου του νεφρού παραμένει η ίδια και στην περίπτωση συνύπαρξης εγκυμοσύνης δηλαδή ψηλαφητή μάζα, κοιλιακό άλγος και αιματουρία. Πλήν όμως στην εγκυμοσύνη ενδεχομένως υποεκτιμάται και συγχέεται με τα συμπτώματα της ίδιας της εγκυμοσύνης³. Το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας είναι υψηλής διαγνωστικής αξίας στη διαπίστωση παθολογίας από τους νεφρούς, αλλά στην περίπτωση συνύπαρξης εγκυμοσύνης μπορεί να είναι αναποτελεσματικό λόγω των τεχνικών προβλημάτων απεικόνισης που προκαλεί η εγκυμονούσα μήτρα. Στις περιπτώσεις αυτές η απεικόνιση με μέθοδο μαγνητικού συντονισμού θεωρείται ως η εξέταση εκλογής τόσο για τη διάγνωση όσο και για σταδιοποίηση της νόσου λόγω της υψηλής ευκρίνειας και της ασφάλειας. Η ακτινογραφία θώρακα μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τον αποκλεισμό αιματογενούς πνευμονικής διασποράς³.

Η θεραπεία του καρκίνου του νεφρού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι κατά κύριο λόγο χειρουργική, δεν διαφέρει από τις κλασικές περιπτώσεις και εξαρτάται από το τρίμηνο της εγκυμοσύνης στο οποίο ανακαλύπτεται. Αν η διάγνωση γίνει στο πρώτο τρίμηνο η ριζική νεφρεκτομή μπορεί να γίνει με ασφάλεια καθώς δεν υπάρχει πρόβλημα στην εξέλιξη του εμβρύου από τη χορηγούμενη αναισθησία. Στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης συστήνεται αναμονή μέχρι την 28^η εβδομάδα περίπου της κύησης οπότε έχει επιτευχθεί η πνευμονική ωρίμανση του εμβρύου και μπορεί να γίνει με ασφάλεια τοκετός με καισαρική τομή. Αν η διάγνωση του καρκίνου του νεφρού γίνει προς το πέρας της

Πίνακας 1. Δημοσιευμένες αναφορές συνύπαρξης κακοήθων νεοπλασμάτων του νεφρού και εγκυμοσύνης

Αρ. Βιβλ. Αναφοράς	Ιστολογικός τύπος	Αριθμός περιστατικών
3,7-18	Καρκίνωμα από νεφρικά κύτταρα	50
3,19-21	Νεφροβλάστωμα	9
3	Σαρκώματα	2
3	Λοιπά	6

εγκυμοσύνης, η ριζική νεφρεκτομή μπορεί να γίνει με ασφάλεια μετά τον τοκετό². Έχει περιγραφεί επιτυχής τοκετός με καισαρική τομή με ταυτόχρονη ριζική νεφρεκτομή⁷. Στην εξαιρετικά σπάνια περίπτωση διάγνωσης μεταστατικού καρκίνου νεφρού στην εγκυμοσύνη πιθανώς η διακοπή της εγκυμοσύνης θα αποτελούσε την προτεινόμενη πρακτική².

Στην περίπτωση που περιγράφουμε δεν υπήρχαν τα διλήματα ως προς το χρόνο της νεφρεκτομής διότι η διάγνωση έγινε δύο μήνες μετά τον φυσιολογικό τοκετό. Η ασθενής αφού υπεβλήθη σε ριζική νεφρεκτομή, ακολούθως έλαβε

συμπληρωματική ανοσοθεραπεία στα πλαίσια τρέχοντος θεραπευτικού πρωτοκόλλου και παρακολουθείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Συμπερασματικά, η συμπτωματολογία καρκίνου του νεφρού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνήθως υποεκτιμάται. Η παρουσία αιματοουρίας καλό είναι να οδηγεί σε περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο. Ο απεικονιστικός έλεγχος με υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία δεν θέτει σε κίνδυνο το έμβρυο και η ριζική νεφρεκτομή μπορεί να γίνει με ασφάλεια είτε στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, είτε μετά την πνευμονική ωρίμανση του εμβρύου.

ABSTRACT

V. KARAVASILIS, E. BRIASOULIUS, D. MAURI, A. ZIOGA, N. PAVLIDIS: **Coexistence of renal cancer and pregnancy. A report of a case**

Coexistence of renal cancer during pregnancy is a very rare phenomenon and if present, therapeutical dilemmas arise regarding the appropriate time for radical excision. We report on a pregnant woman with a renal cell carcinoma diagnosed two months post labor and successfully treated with radical nephrectomy and we discuss the therapeutic options under the light of published data. **Forum of Clinical Oncology 2 (1):68-71, 2003.**

REFERENCE LIST

1. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1995;45:8-30.
2. Loughlin KR. The management of urological malignancies in pregnancy. *Br J Urol.* 1995; 76:639-644.
3. Walker JL, Knight EL. Renal cell carcinoma in pregnancy. *Cancer.* 1986; 58:2343-2347.
4. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist.* 2002; 7:279-287.
5. Chow WH, Mc Laughlin. Reproductive factors and risk of renal cell carcinoma among women. *Int J Cancer.* 1995; 60:321-324.
6. Van Poppel. Precancerous lesions in the kidney. *Scand J Urol Nephrol.* 2000; Suppl 2000:136-165.
7. Kobayashi T, Fukuzawa S, Miura K et al. A case of renal cell carcinoma during pregnancy: simultaneous cesarean section and radical nephrectomy. *J Urol.* 2000; 163:1515-1516.
8. Ohba S, Moriguchi H, Tanaka S et al. [A case of renal cell carcinoma during pregnancy]. *Hinyokika Kyo.* 1986; 32:751-756.
9. Klein VR, Laifer S, Timoll EA, Repke JT. Renal cell carcinoma in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1987; 69:531-533.
10. Steiner H, Kullnig P, Petritsch P, Stenzel A, Ratschek M. [Renal cell carcinoma in a 19-year-old female manifested during pregnancy]. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1987; 147:457-459.
11. Smith DP, Goldman SM, Beggs DS, Lanigan PJ. Renal cell carcinoma in pregnancy: report of three cases and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 1994; 83:818-820.
12. Gross AJ, Zoller G, Hermanns M, Ringert RH. Renal cell carcinoma during pregnancy. *Br J Urol.* 1995;75:254-255.
13. Monga M, Benson GS, Parisi VM. Renal cell carcinoma presenting as hemolytic anemia in pregnancy. *Am J Perinatol.* 1995; 12:84-86.
14. Usta IM, Chammas M, Khalil AM. Renal cell carcinoma with hypercalcemia complicating a pregnancy: case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998; 19:584-587.
15. Mancuso A, Macri A, Palmara V et al. Chromophobe renal cell carcinoma in pregnancy: case report and review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80:967-969.
16. Gladman MA, MacDonald D, Webster JJ, Cook T, Williams G. Renal cell carcinoma in pregnancy. *J R Soc Med.* 2002; 95:199-201.
17. Qureshi F, Gabr A, Eltayeb AA. Renal cell carcinoma (chromophobe type) in the first trimester

- of pregnancy. Scand J Urol Nephrol. 2002; 36: 228-230.
18. Gnessin E, Dekel Y, Baniel J. Renal cell carcinoma in pregnancy. Urology. 2002; 60:1111.
 19. Bozeman G, Bissada NK, Abboud MR, Laver J. Adult Wilms' tumor: prognostic and management considerations. Urology. 1995; 45:1055-1058.
 20. Swierz J, Stawarz B. [Wilms' tumor in a 22-year old woman during pregnancy]. Pol Tyg Lek. 1994; 49:198-199.
 21. Davis LW. Wilms' tumor complicating pregnancy: report of a case. J Am Osteopath Assoc. 1987; 87:306-309.

Υπεύθυνη στήλης: Έλενα Λινάρδου¹, MD, PhD

Νέα μελών της ΕΟΠΕ

Εκλογές νέου διοικητικού συμβουλίου

Κατά τη διάρκεια του 1^{ου} Διαιτητικού Αντικαρκινικού Συνεδρίου στις 20-23 Μαρτίου 2003, διεξήχθησαν οι εκλογές για την ανάδειξη του νέου Διοικητικού Συμβουλίου της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος. Έτσι, το νέο Διοικητικό Συμβούλιο για τη διετία 2003-2005, συγκροτήθηκε σε σώμα με την κάτωθι σύνθεση:

Πρόεδρος: Γ. Γεωργούλιας
Αντιπρόεδρος: Δ. Μπαφαλούκος
Γενικός Γραμματέας: Γ. Αραβαντινός
Ειδικός Γραμματέας: Ε. Μπριασούλης
Ταμίας: Α. Μπάμιας
Μέλη: Θ. Γιαννακάκης
Ν. Μαλάμος

Ανανέωση του διαδικτυακού χώρου της ΕΟΠΕ

Πρόσφατα ανανεώθηκε το ηλεκτρονικό site της ΕΟΠΕ, στη γνωστή διεύθυνση <http://www.hesmo.gr>. Η ΕΟΠΕ πρωτοεμφανίστηκε στο διαδίκτυο το 1999 και τώρα στο ανανεωμένο και πλήρως ενημερωμένο site, μπορεί κανείς να δει ένα σύντομο 'βιογραφικό' της Εταιρείας, να ανατρέξει στους πλήρεις καταλόγους των μελών, να λάβει σημαντικές πληροφορίες για τα συνέδρια που οργανώνει η Εταιρεία καθώς επίσης και χρήσιμες πληροφορίες για τις υποτροφίες για ερευνητικά προγράμματα που προκηρύσσει η Εταιρεία κάθε χρόνο.

Τέλος, στην πρόσφατη 'ανακαίνιση' του χώρου δόθηκε ξεχωριστή θέση στο περιοδικό της Εταιρείας, το Βήμα Κλινικής Ογκολογίας, το οποίο μπορεί κανείς να 'ξεφυλλίσει' ηλεκτρονικά από την αρχή ως το τέλος, σε εύχρηστα pdf files. Έτσι, πια το περιοδικό μας είναι προσιτό σε πολύ ευρύτερο κοινό, μπορεί να γίνει γνωστό και σε πολλούς ακόμα συναδέλφους του εξωτερικού, και να εξελιχθεί σε ένα πραγματικό *Forum* για ανταλλαγή απόψεων και πληροφοριών στην κλινική ογκολογία.

Νέα των Ελλήνων Νέων Ογκολόγων

Η πρώτη συγκέντρωση των Greek Young Medical Oncologists, GYMO

Από το Μάιο 2001 η ΕΟΠΕ ξεκίνησε τη δημιουργία της ομάδας Ελλήνων Νέων Ογκολόγων, σε συνέχεια της σύστασης ανάλογης ομάδας στην ESMO (Young Medical Oncologists Working Group). Στην Ομάδα συμμετέχουν νέοι Έλληνες γιατροί, ηλικίας έως και 40 ετών, που είτε ήδη έχουν την ειδικότητα της Παθολογικής Ογκολογίας είτε βρίσκονται στο στάδιο της εκπαίδευσης για την απόκτηση της ειδικότητας. Γενικά, στην ομάδα μπορούν να συμμετάσχουν νέοι Έλληνες γιατροί που ασχολούνται ή έχουν σκοπό να ασχοληθούν ενεργά με την ογκολογία. Κύριος σκοπός της Ομάδας είναι 'να υπάρξει στενή συνεργασία με ανάλογες ομάδες Ευρωπαϊκών χωρών στα πλαίσια της ESMO, με στόχο τη συμμετοχή σε κοινά μετεκπαιδευτικά προγράμματα και άλλες εκδηλώσεις που θα προάγουν την ογκολογία στην Ευρώπη'.

Η πρώτη συγκέντρωση της Ελληνικής Ομάδας των GYMO πραγματοποιήθηκε το Σάββατο 22 Μαρτίου 2003, στην Αθήνα, στα πλαίσια του 1^{ου} Διαιτητικού Αντικαρκινικού Συνεδρίου. Παρευρέθηκαν περίπου 20 μέλη της Ομάδας, ενώ τη συνάντηση προλόγισε ο Πρόεδρος (President-Elect) της ESMO, Δρ Πάρις Κοσμίδης και ο Πρόεδρος του Δ.Σ. της ΕΟΠΕ, Δρ Γ. Φούντζηλας, και τη συζήτηση διηύθυνε ο Εθνικός Αντιπρόσωπος της Ελλάδος στην ESMO, Δρ Δ. Μπαφαλούκος. Στη συγκέντρωση συζητήθηκαν οι στόχοι της Ομάδας και έγινε εποικοδομητική ανταλλαγή απόψεων για τις μελλοντικές δραστηριότητες και συμμετοχή των GYMO στα ογκολογικά δρώμενα τόσο στην Ελλάδα όσο και στην Ευρώπη. Αποφασίστηκε δε η διενέργεια 'ηλεκτρονικής' ψηφοφορίας μεταξύ των μελών για την ανάδειξη του Εθνικού Αντιπροσώπου της ομάδας στην ESMO, η οποία θα διεξαχθεί τον Μάιο, ώστε ο νέος Αντιπρόσωπος να ενσωματωθεί με την Ομάδα των Ευρωπαίων συναδέλφων στο ESEC (ESMO Summer Educational Conference), στο Εδιμβούργο, τον Ιούνιο 2003.

¹Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Ογκολογική Κλινική Νοσοκομείου Metropolitan, Νέο Φάληρο, Αθήνα

Το πρώτο Ευρωπαϊκό Συνέδριο συνεχιζόμενης ογκολογικής εκπαίδευσης

Το καλοκαιρινό εκπαιδευτικό συνέδριο της ESMO (ESEC, Εδιμβούργο 19-22 Ιουνίου 2003) είναι το πρώτο συνέδριο του είδους στην Ευρώπη, αφιερωμένο πρωταρχικά στη συνεχιζόμενη ογκολογική εκπαίδευση (continuing medical education) και στις βασικές αρχές αντιμετώπισης του ογκολογικού ασθενή (guidelines). Τα θέματα του συνεδρίου θα επικεντρωθούν τόσο σε συνήθη ογκολογικά προβλήματα, όπως αυτά που αφορούν τον γαστροεγκελικό καρκίνο ή τον καρκίνο μαστού, όσο και σε νέα ενδιαφέροντα θέματα, όπως αυτά που αφορούν την ψυχο-ογκολογία ή θέματα γενετικής του καρκίνου. Η παρουσίαση δε των διαφόρων θεμάτων θα έχει κυρίως εκπαιδευτικό χαρακτήρα, με διαλέξεις αλλά και παρουσιάσεις κλινικών περιστατικών. Πρόκειται για ένα συνέδριο που απευθύνεται κατά πρώτο λόγο σε νέους ογκολόγους ανά την Ευρώπη, ικανό να τους προετοιμάσει κατάλληλα και για τις ευρωπαϊκές εξετάσεις της ESMO στην παθολογική ογκολογία (ESMO Certification exam). Είναι ενδιαφέρον ότι συζητήσεις για μια πανευρωπαϊκή κοινή εκπαίδευση στη βασική παθολογική ογκολογία πρόκειται να ξεκινήσουν σε αυτό το εκπαιδευτικό συνέδριο. Η ESMO για να ενισχύσει τη συμμετοχή όσο το δυνατόν περισσότερων νέων ογκολόγων στο συνέδριο αυτό προσφέρει ένα σημαντικό αριθμό ταξιδιωτικών επιχορηγήσεων (travel grants), για τα οποία όλοι οι Ευρωπαίοι νέοι ογκολόγοι μπορούν να υποβάλλουν αιτήσεις. Επίσης όλοι οι εγγεγραμμένοι συμμετέχοντες στο ESEC θα λάβουν δωρεάν εγγραφή μέλους (membership) στην ESMO για το έτος 2003.

Ανακοίνωση επιχορηγούμενων επισκέψεων σε ερευνητικά κέντρα μεταφραστικής έρευνας για Ευρωπαίους Νέους Ογκολόγους

Τον Ιανουάριο 2003 η ESMO ενέκρινε την πρόταση της Ομάδας των Νέων Ογκολόγων για την ίδρυση υποτροφιών για επισκέψεις νέων ογκολόγων σε διεθνή αναγνωρισμένα κέντρα μεταφραστικής έρευνας (Visits to Translational Research Units for Fellows). Ο σκοπός είναι να επιχορηγηθούν 3-4 νέοι ογκολόγοι για κάθε επίσκεψη διάρκειας μερικών ημερών, ώστε να μπορέσει ο νέος ογκολόγος να λάβει πρακτικές πληροφορίες για το πώς διεξάγεται η βασική μεταφραστική έρευνα. Οι συμμετέχοντες πρέπει να είναι Junior μέλη της ESMO, το ποσό της υποτροφίας φτάνει τα EUR 1000 και ο υπότροφος θα πρέπει να

παραδώσει μία γραπτή έκθεση μετά την επίσκεψη αναπτύσσοντας τα κυριότερα οφέλη από την επίσκεψη. Πληροφορίες για τις επιχορηγήσεις αυτές μπορεί να βρει κανείς στο site της ESMO (www.esmo.org). Το πρώτο κέντρο στη σειρά των επιχορηγούμενων επισκέψεων είναι το Translational Research Unit του Institute Gustave-Roussy, Villejuif, στη Γαλλία.

Βιβλιοπαρουσίαση

Πρόσφατα κυκλοφόρησε το πολύ ενδιαφέρον βιβλίο των Π. Κοσμίδη, Γ. Τσακίρη (eds), 'Ογκολογία- Ραδιοβιολογία', από τις εκδόσεις Λίτσας, 2003. Το βιβλίο, στο οποίο έχουν συμμετάσχει συγγραφικά πολλοί εκλεκτοί Έλληνες Ογκολόγοι, θα έχει ως κύριους αποδέκτες- χρήστες προπτυχιακούς και μεταπτυχιακούς φοιτητές Σχολών Επιστημών Υγείας των ΑΕΙ.

Νέα απόλο τον κόσμο

Ανακοίνωση της ολοκλήρωσης του Προγράμματος του Ανθρώπινου Γονιδιώματος (Human Genome Project)

Στις 14 Απριλίου 2003 η Διεθνής Σύνοδος για την Ανάγνωση της Ακολουθίας του Ανθρώπινου Γονιδιώματος (International Human Genome Sequencing Consortium) ανακοίνωση την επιτυχημένη ολοκλήρωση του Προγράμματος του Ανθρώπινου Γονιδιώματος, δύομισι χρόνια πιο γρήγορα από ότι είχε αρχικά ανακοινωθεί και με εξοικονόμηση 0.3 δισεκατομμυρίων δολαρίων από τον αρχικό προϋπολογισμό. Μετά την πρώτη ανάγνωση του γονιδιώματος που ανακοινώθηκε τον Ιούνιο του 2000, η τελευταία ακολουθία αφορά 3 δισεκατομμύρια βάσεις DNA στο ανθρώπινο γονιδίωμα με ακρίβεια 99.99% και με λιγότερα από 400 συνολικά κενά στη δομή, που αποτελούν μόνο ένα λιγότερο από 1.0% των γονιδιακών περιοχών του γονιδιώματος. Εκατοντάδες επιστήμονες από 20 κέντρα σε όλο τον κόσμο συμμετείχαν σε αυτό το πρόγραμμα, με κάποια κέντρα να έχουν το μεγαλύτερο βάρος της ανάγνωσης, όπως το Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge, στην Αγγλία που έχει επιτύχει την ανάγνωση σχεδόν του 30% της όλης ακολουθίας. Τώρα που ολοκληρη η ακολουθία έχει αναγνωρισθεί, το επόμενο βήμα είναι να συγκριθούν γενετικές διαφορές μεταξύ διαφόρων ατόμων και να αναγνωριστούν αυτές που σχετίζονται αιτιολογικά με συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις, σε μια προ-

σπάθεια να βρεθεί το γενετικό υπόβαθρο πολλών ανθρώπινων παθήσεων. Τον Οκτώβριο του 2002 και με στόχο την ολοκλήρωση σε τρία χρόνια, ξεκίνησε το Διεθνές Πρόγραμμα HarMap του NHGRI και συνεργατών, με σκοπό την συγκρότηση ενός χάρτη 'νέας γενιάς' του ανθρώπινου γονιδιώματος, στον οποίο θα αναγνωρίζονται γονίδια που σχετίζονται με το άσθμα, τον καρκίνο, το διαβήτη, καρδιακές παθήσεις και άλλες χρόνιες νόσους.

Έγκριση από το FDA νέας τάξης αντινεοπλασματικού παράγοντα

Στις 13 Μαΐου 2003 το FDA (Food and Drug Administration) ενέκρινε ένα νέο αντικαρκινικό παράγοντα, το Bortezomib (Velcade), για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος. Ο παράγων αυτός είναι ο πρώτος μιας καινούργιας κατηγορίας βιολογικών μορίων, αυτής των αναστολέων του πρωτεασώματος (proteasome inhibitors). Το πρωτεάσωμα είναι ένα πολυενζυμικό σύμπλεγμα που παίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση πρωτεϊνών που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο και την απόπτωση, και επομένως είναι ένας πολύ ελκυστικός στόχος για αντικαρκινικές στρατηγικές. Το Bortezomib είναι ένα νέο διπεπτιδικό βορονικό οξύ, με βασικό μηχανισμό δράσης την υπορύθμιση (downregulation) της ενδοκυττάριας οδού του NF-kappaB, ενός μεταγραφικού παράγοντα που ενισχύει την παραγωγή αυξητικών παραγόντων, όπως η IL-6, αντιαιμοπεπτιδικών παραγόντων ή άλλων σημαντικών μορίων για την αύξηση του κυττάρου και την προστασία του από την απόπτωση. Επίσης το Bortezomib φαίνεται ότι σταθεροποιεί τα p21 και p27, καθώς και το p53. Πάνω από 40 κλινικές μελέτες έχουν γίνει μέχρι σήμερα με το Bortezomib τόσο σε αιματολογικές κακοήθειες όσο και σε συμπαγείς όγκους. Η μεγαλύτερη δραστηριότητα επετεύχθη σε συνδυασμούς με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως η ιρινοτεκάνη, η γεμοιταμπίνη και η δοσεταξέλη. Αποτελέσματα από κάποιες από αυτές τις μελέτες θα ανακοινωθούν στο ετήσιο συνέδριο του ASCO στις αρχές του Ιουνίου. Σε κλινικές μελέτες φάσης II σε ανθεκτικό ή υποτροπιάζον μύελωμα (SUMMIT trial, n=202, CREST trial, n=54), το φάρμακο αυτό είχε σαν αποτέλεσμα ικανοποιητικές ανταποκρίσεις, με πλήρεις υφέσεις και ανεκτή τοξικότητα. Με βάση αυτές τις μελέτες το Bortezomib βρίσκεται τώρα σε υπό εξέλιξη μελέτη φάσης III έναντι υψηλών δόσεων δεξαμεθαζόνης.

Γνωρίζετε ότι...

- ...το Iressa πήρε έγκριση από το FDA για τη θεραπεία μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα (NSCLC)...

Το FDA τελικά στις αρχές Μαΐου ενέκρινε την χορήγηση του μοριακού παράγοντα gefitinib (Iressa) για τη θεραπεία ασθενών με NSCLC που έχουν εμφανίσει πρόοδο νόσου παρά τη θεραπεία με συνδυασμούς βασισμένους στην πλατίνη ή θεραπεία με δοσεταξέλη. Αν και θεωρητικά οι βιολογικοί παράγοντες και ιδιαίτερα οι αναστολείς του υποδοχέα του επιδερμοειδή αυξητικού παράγοντα (EGFR), έχουν πιο ειδική δράση και επομένως λιγότερη τοξικότητα, η θεραπεία με Iressa έχει επιπλακεί με ένα περίπου 2% ποσοστό εμφάνισης διάμεσης πνευμονικής νόσου (interstitial lung disease, ILD) κυρίως σε ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο στα πλαίσια Ιαπωνικών μελετών. Η απόφαση του FDA βασίστηκε στα δεδομένα δύο μελετών φάσης II, σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με πλατίνη αλλά και δοσεταξέλη. Τα συνολικά ανακοινωθέντα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 10.6%, με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 7 μήνες (4.4-18.6+ μήνες). Στις μελέτες αυτές τα ποσοστά διάμεσης πνευμονίτιδας (ILD) έφτασαν το 1-2%, ενώ περίπου το 1/3 των ασθενών με ILD πέθαναν, ενώ οι περισσότεροι χρειάστηκαν νοσηλεία για οξεία αναπνευστική δυσχέρεια.

- ...η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας από καρκίνο...

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια προοπτική μελέτη στο περιοδικό *New England Journal of Medicine*, που αναδεικνύει ότι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη συχνότητα θανάτου από καρκίνο. Όπως αναφέρεται στο άρθρο, το ποσοστό των θανάτων από καρκίνο που αποδίδεται στην παχυσαρκία σε ενήλικες 50 ετών ή μεγαλύτερους στην Αμερική, αγγίζει το 14% στους άνδρες και το 20% στις γυναίκες. Περισσότεροι από 90,000 θάνατοι το χρόνο από καρκίνο θα μπορούσαν να αποφευχθούν αν οι ενήλικες μπορούσαν να διατηρήσουν τον ατομικό δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) μικρότερο από 25.0 κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Και στα δύο φύλα στη μελέτη, υψηλότερο BMI συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά θανάτου από καρκίνο οισοφάγου, κολοορθικό καρκίνο, ήπατος, χοληφόρων, παγκρέατος και νεφρού, καθώς και από λεμφώματα και πολλαπλούν μύελωμα. Στο ίδιο τεύχος του περιοδικού υπάρχει ένα πολύ ενδια-

φέρων editorial από τον Hans-Olof Adami, Karolinska Institute, Στοκχόλμη, Σουηδία και τον Δημήτριο Τριχόπουλο, Harvard School of Public Health, Boston, που συζητούν πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους συνδέεται η παχυσαρκία με τους θανάτους από καρκίνο. Παραμένουν αναπάντητα ερωτήματα το κατά πόσο η παχυσαρκία επηρεάζει την συχνότητα εμφάνισης καρκίνου, επιδεινώνει την πρόγνωση ή και τα δύο.

N Engl J Med. 2003; 348: 1623-1624, 1625-1638.

- *...η εντατική θεραπεία βελτιώνει την επιβίωση ασθενών με μύελωμα...*

Οι πλήρεις ανταποκρίσεις είναι πολύ συχνότερες και η διάμεση επιβίωση σημαντικά καλύτερη σε ασθενείς με πολλαπλούν μύελωμα που λαμβάνουν υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας και αυτόλογη μεταμόσχευση πρόδρομων κυττάρων σε σύγκριση με εκείνους που λαμβάνουν κλασσικές δόσεις χημειοθεραπείας. Αυτό συμπεραίνει πρόσφατη ανακοίνωση Βρεττανών ερευνητών στο περιοδικό *New England Journal of Medicine*. Η μελέτη αφορά 401 ασθενείς με μύελωμα ηλικίας κάτω των 65 ετών, που δεν είχαν λάβει καμία προηγούμενη θεραπεία (Medical Research Council Myeloma Trial VII). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ένα κλασσικό συνδυασμό δοξορουβικίνης, καρμουςτίνης, κυκλοφωσφαμίδης και μελφαλάνης, είτε σε ένα σχήμα που περιελάμβανε χορήγηση ενδοφλέβιας χημειοθεραπείας ακολουθούμενης από υψηλές δόσεις μελφαλάνης με αυτόλογη μεταμόσχευση πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων (autologous stem-cell transplant). Και οι δύο ομάδες έλαβαν θεραπεία συντήρησης με ιντερφερόνη α. Η διάμεση επιβίωση ήταν 54.1 μήνες για την ομάδα της εντατικής θεραπείας σε σύγκριση με 42.3 μήνες για την κλασσική θεραπεία. Η διάμεση δε διάρκεια ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωσης ήταν 31.6 μήνες για την εντατική θεραπεία σε σύγκριση με 19.6 μήνες για την κλασσική θεραπεία. Η εκτίμηση δε του απόλυτου οφέλους δεν είναι απόλυτα σωστή, μια και το 17% των ασθενών πέρασαν στο σκέλος της εντατικής θεραπείας (cross-over).

N Engl J Med 2003; 348: 1875-1883.

- *...η δοξορουβικίνη ίσως είναι περισσότερο καρδιοτοξική απ' όσο πιστεύαμε...*

Μία πρόσφατη αναδρομική ανάλυση τριών μεγάλων προοπτικών μελετών φάσης III, έδειξε ότι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια από τη δο-

ξορουβικίνη μπορεί να συμβεί σε περισσότερο από διπλή συχνότητα και σε σημαντικά χαμηλότερες συνολικές δόσεις του φαρμάκου από ότι εθεωρείτο παλιότερα. Στην ανάλυση περιελήφθησαν 630 ασθενείς από τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III, και φάνηκε ότι 32 από αυτούς (5.1%) ανέπτυξαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ποσοστό διπλάσιο από αυτό που μέχρι τώρα έχει ανακοινωθεί. Δόσεις τόσο χαμηλές όσο τα 300 mg/m² ήταν ικανές να προκαλέσουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αν και τα περισσότερα επεισόδια αφορούσαν συνολικές δόσεις πάνω από 500 mg/m². Η εκτίμηση των ποσοστών ασθενών που θα εμφανίσουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ανάλογα με τη δόση, ήταν 5% για δόσεις 400 mg/m², 16% για 500 mg/m², 26% για 550 mg/m² και 48% για 700 mg/m². Ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είχαν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σχετιζόμενης με τη δοξορουβικίνη, ιδιαίτερα για συνολικές δόσεις άνω των 400 mg/m² (σε σύγκριση με νεώτερες ασθενείς, Hazard ratio 3.28; 95% CI, 1.40-7.65; p=.002). Σύμφωνα με τους ερευνητές δεν υπάρχει κατάλληλο προβλεπτικό τεστ για το ποιοι ασθενείς θα αναπτύξουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, και δεν υπάρχει καμία απόδειξη σήμερα ότι η χορήγηση καρδιοπροστατευτικών παραγόντων πριν τη χημειοθεραπεία βελτιώνει την κατάσταση. Υπάρχει λοιπόν σαφής ανάγκη για περισσότερη μελέτη στο πρόβλημα της καρδιοτοξικότητας της δοξορουβικίνης.

Cancer 2003; 97: 2869-2879.

- *...ανακοινώθηκαν τα νέα guidelines για τον προληπτικό έλεγχο καρκίνου μαστού...*

Οι νέες συστάσεις και βασικές αρχές για τον προληπτικό έλεγχο του καρκίνου μαστού δημοσιεύτηκαν πρόσφατα (American Cancer Society Guidelines for Breast Cancer Screening). Έτσι συνοπτικά, για γυναίκες με μέτριο κίνδυνο, η μαστογραφία θα πρέπει να ξεκινά στην ηλικία των 40 ετών. Γυναίκες ηλικίας 20-40 ετών θα πρέπει να έχουν κλινική εξέταση μαστών τουλάχιστον κάθε τρία χρόνια, στα πλαίσια γενικότερου ελέγχου. Από τα 40 έτη και στη συνέχεια η κλινική εξέταση μαστού θα πρέπει να γίνεται ετησίως. Από την ηλικία των 20 ετών οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για τα οφέλη και να υποβάλλονται σε τακτική αυτοεξέταση μαστών. Γυναίκες υψηλού κινδύνου θα πρέπει να ξεκινούν τον έλεγχο νωρίτερα, ενώ αυτός πρέπει να γίνεται συχνότερα, ή να περιλαμβάνει και άλλες απει-

κονιστικές μεθόδους, όπως το υπερηχογράφημα και η μαγνητική μαστογραφία. Όμως οι επιστημονικές αποδείξεις είναι ακόμη ανεπαρκείς ώστε να δοθούν με ασφάλεια συστάσεις για την χρησι-

μότητα των παραπάνω επιπλέον απεικονιστικών μεθόδων σε έλεγχο ρουτίνας.

CA Cancer J Clin 2003; 54: 141-169.

Υπεύθυνη στήλης: Έλενα Λινάρδου

ΙΟΥΝΙΟΣ 2003

31 Μαΐου-3 Ιουνίου 2003

39th American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting

McCormick Place, Chicago, IL

Organisers: American Society of Clinical Oncology (ASCO), 1900 Duke Street, Suite 200, Alexandria, VA 22314

Phone: 703-299-0150 Fax: 703-299-1044

E-mail: asco@asco.org

Website: www.asco.org

Abstract Deadline: December 20, 2002

11-13 Ιουνίου 2003

5th Milan Breast Cancer Conference

Milan, Italy

Chair: U. Veronesi- A. Goldhirsch

Organisation: European School of Oncology (ESO),

Viale Beatrice d'Este, 37- Milan, Italy

Tel +39-02 43359611; Fax +39-02 43359640

e-mail: conferences@esoncology.org

Website: www.breastmilan.org

Abstract deadline: 14 April, 2003

19-22 Ιουνίου 2003

ESMO Summer Educational Conference (ESEC 2003)

Edinburgh, Scotland

Organisers: ESMO Congress Secretariat, Via La Santa 7, CH-6962 Viganello-Lugano, Switzerland

Tel +41-91-973-1919

Fax: +41-91-973-1918

Email: alessia@esmo.org

Website: www.esmo.org

Abstracts, on-line submission deadline: 25 Φεβρουαρίου, 2003

ΙΟΥΛΙΟΣ 2003

11-14 Ιουλίου 2003

*(αναβολή από την αρχική ημερομηνία
5-9 Απριλίου 2003)*

2003 Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR)

Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada

Organisers: American Association for Cancer Research (AACR)

Public Ledger Building, Room 826, 150 South Independence Mall West, Philadelphia, PA 19106-3483

Phone: 215-440-9300 Fax: 215-351-9165

E-mail: meetings@aacr.org

Website: www.aacr.org

Abstract Deadline: November 14, 2002

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2003

10-14 Αυγούστου 2003

10th World Conference on Lung Cancer

Vancouver, Canada

Organisation: International Association for the Study of Lung Cancer, British Columbia Cancer Agency

Contact Information: Cari Chenier, Conference Secretariat

International Conference Services, Suite 604-850 West Hastings Street, Vancouver, British Columbia, Canada V6C 1E1

Tel 604-681-2153; Fax 604-681-1049

e-mail: conference@2003worldlungcancer.org

Website: www.2003worldlungcancer.org

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2003

19-20 Σεπτεμβρίου 2003

ESMO Course: Comprehensive Review of Clinical Cancer Genetics

Hotel Marienlyst, Helsingor, Denmark

Info: Christine, K. Zarb-Guthry, ESMO Education Coordinator, ESMO Head Office, Via La Santa 7, CH-6962

Viganello-Lugano, Switzerland

Tel +41-91-973-1907

Fax: +41-91-973-1905

Email: christine@esmo.org

Website: www.marienlyst.dk

Registration deadline: 4 July 2003

21-25 Σεπτεμβρίου 2003

European Cancer Conference, ECCO 12

Copenhagen, Denmark

Info: ECCO 12 Secretariat, FECS Conference Unit,
Avenue E. Mounier 83, B-1200 Brussels, Belgium

Tel +027750202

Fax: +027750200

Email: ECCO12@fecs.be

Website: www.fecs.be

Registration deadline: 24 January 2003

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Στις οδηγίες που ακολουθούν ελήφθησαν υπόψη οι πρόσφατες υποδείξεις (1997) της Διεθνούς Επιτροπής των Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (International Committee of Medical Journals Editors - ICM - JE): *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*.

1. ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Στο “ΒΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ” γίνονται δεκτές προς δημοσίευση εργασίες με θέματα ογκολογικού ενδιαφέροντος υπό τη μορφή:

Ανασκοπήσεων από τρεις το πολύ συγγραφείς και σε έκταση που να μη ξεπερνά τις 28 δακτυλογραφημένες σελίδες, σε διπλό διάστημα και μέχρι 100 παραπομπές.

Πρωτότυπων εργασιών βασικής ή κλινικής έρευνας που μπορούν να παρουσιαστούν ως πλήρεις ή βραχείες αναφορές.

Ενδιαφερόντων περιστατικών για σύντομη (8-10 σελίδες σε διπλό διάστημα) παρουσίαση σπάνιας νόσου ή εκδήλωσης ή ασυνήθους κλινικής πορείας και συζήτηση όσο είναι απαραίτητο για την παρουσίαση.

Πρακτικά σεμιναρίων, γραπτών συμποσίων, στρογγυλών τραπέζιων και κλινικοπαθολογο-ανατομικών συζητήσεων, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Ειδικά θέματα: γενικού ογκολογικού ενδιαφέροντος, εργασίες που δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, έκτασης μέχρι 20-25 σελίδες διπλού διαστήματος.

Γράμματα αναγνωστών, έκτασης 2-3 σελίδων διπλού διαστήματος, με κρίσεις για δημοσιεύσιμη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία κ.λ.π. Αν αφορούν κρίσεις δημοσιεύσιμης εργασίας, τίθενται υπόψη του συγγραφέα της εργασίας, που μπορεί να απαντήσει.

2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να αποδέχεται εργασίες στην Αγγλική γλώσσα, εφ' όσον υπάρχει αποχρών λόγος (π.χ. ξενόγλωσσος συγγραφέας, κ.ά.).
- Η Συντακτική Επιτροπή αποδέχεται προ- ή μετά-δημοσιεύσεις κλινικών ή εργαστηριακών εργασιών υπό τη μορφή σύντομων αναφορών (short reports) ή εκτεταμένων περιλήψεων, στις οποίες θα αναφέρονται περιληπτικά (μέχρι 8 σελίδες διπλού διαστήματος) οι βασικοί στόχοι, το υλικό, οι μέθοδοι, τα αποτελέσματα και η συζήτηση της εργασίας. Στις μετά-δημοσιεύσεις θα αναφέρεται υποχρεωτικώς στη σελίδα του τίτλου το περιοδικό που πρωτοδημοσιεύτηκε η πρωτότυπη εργασία.
- Εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά ή έχει δημο-

σιευτεί σε περίληψη (π.χ. πρακτικά συνεδρίων), αυτό υποσημειώνεται στη σελίδα του τίτλου.

- Οι αναφερόμενες ουσίες πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία ή το χημικό όνομα.
- Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο, ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντού του τμήματος από το οποίο προέρχεται.
- Οι εργασίες υποβάλλονται δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα σε τρία (3) αντίτυπα και σε δισκέτα 3,51. Αποστέλλονται ταχυδρομικώς στη διεύθυνση: **προς Εταιρεία Παθολόγων Ογκολόγων Ελλάδος, (υπόψη Συντακτικής Επιτροπής), Λεωφόρος Αλεξάνδρας 105, 114 75, ΑΘΗΝΑ**, ή ηλεκτρονικώς με e-mail στην ηλεκτρονική διεύθυνση: hismo@otenet.gr

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. Σελίδα τίτλου, με τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων και σε υποσημείωση το τμήμα από το οποίο προέρχεται, τη θέση ή τον ανώτερο ακαδημαϊκό τίτλο κάθε συγγραφέα και τυχόν υποσημείωση για το εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί ή έχει δημοσιευτεί σε περίληψη αλλού ή (εφ' όσον είναι μετά-δημοσίευση) έχει πρωτοδημοσιευτεί σε άλλο περιοδικό (βλέπε παραπάνω). Να σημειώνεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και η διεύθυνσή του, τηλέφωνα, fax και e-mail (αν υπάρχουν).
2. Σελίδα περίληψης στα ελληνικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words).
3. Σελίδα περίληψης στα αγγλικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words) στα αγγλικά.
4. Το κείμενο της εργασίας με κατάλληλο χωρισμό σε διάφορα κεφάλαια.
5. Βιβλιογραφία με το σύστημα Vancouver: Ο κατάλογος δεν είναι αλφαβητικός αλλά με τη σειρά που οι παραπομπές ευρίσκονται στο κείμενο. Στο κείμενο αναφέρονται με τον αριθμό του καταλόγου και όχι με το όνομα του συγγραφέα. Για άρθρα περιοδικών, τα επώνυμα των συγγραφέων (με τα αρχικά χωρίς τελείες), γράφονται μέχρι και τρία - τα επιπλέον γράφονται et al ή κ.ά. ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό γραμμένο με τη διεθνή μορφή σύντμησης όπως στο Index Medicus, η χρονολογία,

ο αριθμός τόμου και η πρώτη και τελευταία σελίδα του άρθρου. (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. JAMA 1988, 215:101 - 103). Για μονογραφία, το όνομα, ο τίτλος, ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. Saunders Co, London. 1988). Για κεφάλαιο βιβλίου, τα ονόματα, ο τίτλος του κεφαλαίου, ο τίτλος του βιβλίου, ο διευθυντής σύνταξης (editor), ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. In: Practice of Surgery, H. Kim, ed, Saunders Co, London 1988). Οι βιβλιογραφικές παραπομπές θα πρέπει να μπορούν να ελεγχθούν από τον κριτή και - κυρίως - από τον αναγνώστη. Έτσι, εάν η βιβλιογραφική αναφορά ευρίσκεται σε άρθρο, βιβλίο κ.λ.π. που δεν συμβουλευθήκε άμεσα ο συγγραφέας αλλά αναφέρεται αλλού, ιδιαίτερα για παλιά ή δυσεύρετα στοιχεία, τότε δεν αναγράφεται σαν ξεχωριστή αναφορά διογκώνοντας άσκοπα και τεχνητά το βιβλιογραφικό πίνακα, αλλά αποδίδεται στο στοιχείο που άμεσα μελέτησε ο συγγραφέας (π.χ. "ο Crohn το 1932 ανέφερε¹⁰" - όπου 10 είναι το άρθρο του Smith που πράγματι συμβουλευτήκε ο συγγραφέας). Ιδιαίτερη σύσταση γίνεται για τη χρησιμοποίηση και της ελληνικής βιβλιογραφίας

που είναι ήδη αρκετά πλούσια.

6. Πίνακες και σχήματα σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα, σε τρία αντίτυπα, με διαδοχική αρίθμηση και σύντομη επεξήγηση. Πίνακες δακτυλογραφημένοι σε διπλό διάστημα χωρίς διαχωριστικές γραμμές, σχήματα με σινική μελάνη.
7. Φωτογραφίες καλής ποιότητας σε στιλπνό χαρτί. Πίσω από τη φωτογραφία σημειώνεται με μαλακό μολύβι βέλος που δείχνει το πάνω μέρος και ο αύξων αριθμός και σε αυτοκολλητο τα ονόματα των συγγραφέων της εργασίας. Σε ξεχωριστή σελίδα, γράφονται οι υπότιτλοι των φωτογραφιών, το μέγεθος των οποίων στην τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης. Σημειώνεται ότι, κατά τη δημοσίευση φωτογραφίας ασθενούς, θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην αποκαλύπτεται η ταυτότητα του ατόμου. Το ονοματεπώνυμο σε καμμία περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λ.π.), ενώ στις δημοσιευμένες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.