

Nowotwory u kobiet w ciąży

Redakcja:

Maryna Rubach

Zespół autorski:

**Maryna Rubach, Maria Litwiniuk,
Radosław Mądry, Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz**

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

Spis treści

Epidemiologia	499
Ogólne zasady postępowania.....	499
Bezpieczeństwo postępowania diagnostycznego	499
Bezpieczeństwo postępowania terapeutycznego.....	500
Stosowanie chemioterapii u kobiet w ciąży.....	500
Stosowanie radioterapii u kobiet w ciąży	501
Leczenie nowotworów najczęściej występujących u kobiet w ciąży	502
Rak piersi.....	502
Charakterystyka	502
Leczenie	502
Rak szyjki macicy	503
Charakterystyka	503
Leczenie	503
Chłoniaki	506
Charakterystyka	506
Leczenie	506
Białaczki.....	507
Charakterystyka	507
Leczenie	507
Nowotwory złośliwe jajnika	507
Charakterystyka	507
Leczenie	507
Czerniak skóry	508
Charakterystyka	508
Leczenie	509
Rak jelita grubego	509
Charakterystyka	509
Leczenie	509

Epidemiologia

Występowanie nowotworów u kobiet w ciąży jest zjawiskiem rzadkim — nowotwory złośliwe są rozpoznawane w trakcie 0,02–0,1% wszystkich ciąż. Coraz późniejszy wiek kobiet zachodzących w ciążę jest przyczyną stopniowego wzrostu częstości występowania nowotworów w okresie ciąży. W Stanach Zjednoczonych rocznie notuje się ogółem 3500 takich przypadków, co stanowi 1/1000 ciąż. Do najczęstszych nowotworów rozpoznawanych u kobiet w ciąży należą: rak piersi i rak szyjki macicy (ok. 50% wszystkich nowotworów w okresie ciąży) oraz chłoniaki i czerniak. Do rzadszych nowotworów należą: białaczki (przede wszystkim szpikowa), rak jajnika, rak tarczycy, rak jelita grubego i mięsaki, a ostatnio wzrasta również współwystępowanie ciąży i raka płuca.

Ogólne zasady postępowania

Diagnostyka i leczenie chorych na nowotwory w okresie ciąży są utrudnione i często znacznie opóźnione, co wynika z niecharakterystycznych objawów nowotworu nakładających się na dolegliwości i symptomy związane z ciążą. W momencie potwierdzenia rozpoznania choroby nowotworowej decyzje dotyczące dalszego postępowania powinny być podejmowane wspólnie przez onkologa i ginekologa oraz mieć na celu zarówno optymalne leczenie matki, jak i zachowanie prawidłowego rozwoju płodu. Wymaga to przestrzegania następujących zasad:

- podejmowania optymalnego leczenia nowotworu i ratowania życia matki;
- stosowania chemioterapii (CTH) jedynie w przypadku nowotworów chemioterapijowalnych i chemiowycieczalnych;
- dążenia do maksymalnej ochrony płodu;
- dążenia do zachowania zdolności rozrodczych matki w przyszłości.

Należy też pamiętać, że u chorych na raka podczas ciąży zaburzenia jej przebiegu oraz porodu, a także rozwoju płodu mogą się wiązać z nadkrzepliwością zależną zarówno od nowotworu, jak i samej ciąży. Do najistotniejszych czynników zwiększających to ryzyko należą: zatrzymywanie płynów, zwiększenie objętości krwi krążącej i zaburzenia hemostazy (w III trymestrze wzrasta stężenie fibrynogenu, czynników krzepnięcia VII, VIII i X oraz czynnika von Willebranda, maleje zawartość czynnika XIII i białka S, a także upośledzona jest czynność fibrynolityczna). Wzmocniona gotowość zakrzepowa ustępuje w ciągu kilku dni po porodzie.

Bezpieczeństwo postępowania diagnostycznego

Badania z zastosowaniem promieniowania jonizującego w ciąży można wykonywać, jeżeli jego jednorazowa dawka nie przekracza 5–10 radów. Przy dawce poniżej 5 radów nie występuje zwiększone ryzyko poronień i zaburzeń rozwoju płodu. W związku z tym badania rentgenograficzne (RTG) jamy brzusznej, badania komputerowe oraz badania izotopowe są przeciwwskazane u kobiet w ciąży. Z ostrożnością należy oceniać zalecenie międzynarodowej grupy ekspertów opublikowane w *European Journal of Cancer* w 2010 roku, które dopuszcza wykonywanie scyntygrafii kości u chorych na raka piersi z wysokim ryzykiem przerzutów do kości. Wydaje się, że w takiej sytuacji klinicznej lepiej najpierw wykonać magnetyczny rezonans (MR) kości osiowego bez kontrastu, a dopiero w przypadku niejasności rozważyć wykonanie scyntygrafii kości. Jeżeli istnieją jednoznaczne wskazania do wykonania scyntygrafii kości, to należy nawodnić chorą i na okres badania oraz kilku godzin po badaniu założyć

cewnik do pęcherza moczowego (mniejsza kumulacja izotopu w miednicy). W uzasadnionych sytuacjach można natomiast wykonać badanie RTG klatki piersiowej i mammografię (MMG).

Nie ma przeciwwskazań do wszelkich badań ultrasonograficznych (USG). W uzasadnionych sytuacjach wykonuje się również badania MR, które są uważane za dość bezpieczne, zwłaszcza w II i III trymestrze ciąży, pod warunkiem rezygnacji z zastosowania gadoliny (Gd-DTPA). Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że gadolina przechodzi przez łożysko, w związku z czym jej stężenie może wzrosnąć u płodu, co w konsekwencji prowadzi do jego uszkodzenia. Z kolei u dorosłych gadolina może doprowadzić do zwłóknienia nerek. Wprawdzie u płodów i dzieci poniżej roku ryzyko uszkodzenia nerek jest mniejsze ze względu na ich niską dojrzałość, jednak proponuje się — o ile to możliwe — aby u kobiet w ciąży gadolinę zastąpić bezpieczniejszymi znacznikami lub wykonać badanie bez użycia kontrastu, zwłaszcza jeśli chcemy wykonać badanie kośćca. W miarę możliwości należy również skrócić czas badania.

Bezpieczeństwo postępowania terapeutycznego Stosowanie chemioterapii u kobiet w ciąży

Stopień teratogennego działania leków cytotoksycznych na płód wiąże się z: okresem ciąży, dawką i drogą podania leku oraz czasem trwania leczenia.

Niemal wszystkie cytostatyki przechodzą przez łożysko zgodnie z zasadami transportu przez błony biologiczne — ilość leku, która dociera do płodu, jest funkcją koncentracji wolnego leku dostarczonego do płodu w jednostce czasu. Dlatego dawka leku, droga jego podania i czas trwania leczenia mają zasadniczy wpływ na płód. Bardzo ważna jest również charakterystyka biofizyczna cytostatyków — leki zbudowane z małych cząsteczek i dobrze rozpuszczalne w lipidach oraz o gorszym stopniu wiązania się z białkami łatwiej przechodzą przez łożysko i tym samym łatwiej uszkadzają płód. Najważniejszym czynnikiem ryzyka związanym z teratogennym działaniem leków jest okres ciąży, w którym są stosowane. Większość uszkodzeń płodów opisywano w okresie embrio- i organogenezy (do 60. dnia ciąży), co uzasadnia rezygnację ze stosowania CTH w I trymestrze. Zaleca się stosować ją najwcześniej w 14. tygodniu ciąży. Po podaniu leków cytotoksycznych kobietom w ciąży, głównie w I trymestrze, odnotowano ok. 20% uszkodzeń płodu, w 40% przypadków występowała niska urodzeniowa masa ciała, a w 33% obserwowano pancytopenię.

Chemioterapia stosowana u kobiet w ciąży może powodować objawy niepożądane wczesne (spontaniczne poronienia, uszkodzenia narządów, przedwczesne porody i niska urodzeniowa masa ciała) oraz późne (niepłodność, opóźnienia w rozwoju fizycznym i psychicznym, nowotworzenie, mutacje i wpływ teratogeny w następnych pokoleniach).

Do leków najbardziej teratogennych zalicza się antymetabolity i leki alkilujące (zastosowane w I trymestrze ciąży powodują uszkodzenie płodu, odpowiednio, w 20% i 14% przypadków). Najbardziej szkodliwymi antymetabolitami są aminopteryna i metotreksat oraz arabinozyd cytozyny, a w grupie leków alkilujących największe ryzyko dotyczy chlorambucylu, chlormetyny i cyklofosfamidu (ryzyko uszkodzeń spowodowanych cyklofosfamidem jest wyraźnie mniejsze niż w wyniku zastosowania pozostałych wymienionych leków alkilujących).

W piśmiennictwie nie ma informacji o szkodliwym wpływie na płód alkaloidów roślinnych i antybiotyków przeciwnowotworowych z grupy antracyklin, ponieważ są one zbudowane z dużych cząsteczek i prawdopodobnie trudniej przechodzą przez łożysko. Pochodne platyny powodują pewne opóźnienia w rozwoju płodu, a także mogą wywołać niedosłyszenie. Eto-

pozyd może wywoływać pancytopenię u płodów i noworodków oraz wyższe ryzyko wtórnych białaczek. Liczne doniesienia na temat stosowania taksoidów (docetakselu i paklitakselu) w okresie ciąży wskazują na brak szkodliwego wpływu na płód w II i III trymestrze u ciężarnych leczonych z powodu raka piersi i raka jajnika (wyjątki: przypadek zwężenia odźwiernika i trzy przypadki mielosupresji u dzieci). Taksoidy są substratami dla P-glikoproteiny, której duże stężenie stwierdza się w łożysku, oraz są metabolizowane przez cytochrom P-450, którego stężenie wzrasta w III trymestrze ciąży o 50–100%, co umożliwia ich względnie bezpieczne stosowanie w okresie ciąży. W razie konieczności zastosowania pochodnych platyny zaleca się jako mniej szkodliwą cisplatynę (karboplatyna wykazuje silniejsze działanie na szpik), a w przypadku antracyklin — doksorubicynę (najmniej toksyczna oraz najlepiej poznana antracyklina w praktyce klinicznej u kobiet w ciąży). Stosowanie epirubicyny i liposomalnych postaci antracyklin jest bardziej niebezpieczne ze względu na większy stopień przekraczania bariery łożyska.

Spośród leków celowanych najczęściej danych w piśmiennictwie dotyczy stosowania rytuksymabu i trastuzumabu. W przypadku rytuksymabu nie opisano negatywnego wpływu na płód, a jedynie obserwowano przejściowe (powrót do normy po 3–6 miesiącach po urodzeniu) obniżenie liczby limfocytów B u noworodków bez objawów infekcji. Jednak niewielka liczba leczonych rytuksymabem kobiet w ciąży nakazuje jego ostrożne stosowanie. Zastosowanie trastuzumabu u kobiet w ciąży opisano w kilkunastu doniesieniach i w części zaobserwowano małowodzie, które spowodowało zgon kilku noworodków w wyniku uszkodzenia płuc i nerek. Małowodzie (wysoka zawartość HER2 w nerkach płodu i następująca duża koncentracja leku) może się wiązać z niepełnym rozwojem płuc płodu i dlatego trastuzumab nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży. Zaleca się też antykoncepcję w trakcie leczenia oraz do 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Bisfosfoniary nie są zalecane w okresie ciąży, ponieważ mogą powodować hipokalcemię i zahamowanie aktywności osteoklastów u płodu.

Należy również unikać stosowania czynników pobudzających tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*), gdyż brakuje danych potwierdzających ich bezpieczeństwo u kobiet w ciąży.

Planowane wcześniej rozwiązanie ciąży u kobiet poddawanych CTH powinno się przeprowadzić po 2–4 tygodniach od jej zastosowania w celu normalizacji obrazu szpiku matki i płodu.

Karmienie piersią w ciąży podczas stosowania CTH jest przeciwwskazane, ponieważ leki dostają się do mleka matki.

Stosowanie radioterapii u kobiet w ciąży

Radioterapia (RTH) może również powodować uszkodzenie płodu, a biologiczny efekt napromieniania zależy od okresu ciąży, dawki promieniowania, wielkości pola napromienianego i odległości tego pola od płodu.

Całkowita dopuszczalna dawka promieniowania na płód wynosi 0,05–0,1 Gy (5–10 cGy). Najczęstszymi objawami niepożądanymi związanymi z zastosowaniem RTH w ciąży są: uszkodzenia letalne, poronienia, uszkodzenia narządów, zahamowanie rozwoju fizycznego i psychicznego płodu oraz nowotworzenie.

Należy starać się unikać RTH w ciąży, a w przypadku bezwzględnej konieczności (np. niezaawansowany chłoniak Hodgkina) napromienianie prowadzi się z zachowaniem ostrożności (stosowanie osłon płodu, monitorowanie dawki podanej na płód, unikanie leczenia

w I i III trymestrze ciąży; I trymestr ciąży — okres embrio- i organogenezy, III trymestr ciąży — trudności wykonania osłon związane z wielkością płodu).

Leczenie nowotworów najczęściej występujących u kobiet w ciąży

Rak piersi

Charakterystyka

Rak piersi w okresie ciąży oznacza nowotwór rozpoznany w czasie ciąży lub w ciągu roku po porodzie. Występuje on z częstością 1/3000–10 000 ciąż, a około 3% wszystkich raków piersi współwystępuje z ciążą. Średnia wieku ciężarnych chorych na raka piersi wynosi 33 lata (23–47 lat). Częściej obserwuje się występowanie raka piersi współistniejącego z ciążą u nosicielek mutacji w genach *BRCA1/2*, co jest prawdopodobnie związane z młodszym wiekiem tych chorych.

Z powodu fizjologicznych zmian w piersiach spowodowanych ciążą diagnostyka raka piersi u kobiet ciężarnych jest utrudniona i bardzo często opóźniona nawet o kilka (średnio 5) miesięcy, ale u około 60% chorych rozpoznaje się I i II stopień zaawansowania. Czulość MMG w ciąży jest bardzo niska i wynosi zaledwie 68%. Bardziej dokładna i bezpieczniejsza u kobiet w ciąży jest USG, której czulość wynosi 93%. Biopsja cienkoigłowa piersi w ciąży często daje nieprawdziwie dodatnie lub ujemne wyniki i dlatego zaleca się wykonywanie biopsji diagnostycznej otwartej, która jest bezpieczna dla matki i płodu.

Porównanie rokowania chorych na raka piersi w analogicznym wieku i stopniu zaawansowania nowotworu niebędących i będących w ciąży wykazało podobne wskaźniki przeżyć 5-letnich i 10-letnich (współistnienie raka piersi z ciążą nie pogarsza rokowania).

Leczenie

Wczesny i operacyjny rak piersi w okresie ciąży jest wskazaniem do wykonania doszczętej mastektomii lub leczenia oszczędzającego z odroczonej RTH przeprowadzaną po porodzie. Radioterapia jako składowa leczenia oszczędzającego rzadko jest rozważana u kobiet w ciąży, ponieważ prawie wszystkie chore najpierw otrzymują uzupełniającą CTH, która zwykle trwa do końca ciąży, a nawet dłużej. Można ewentualnie rozważyć biopsję węzła chłonno-wartowniczego z zastosowaniem znakowania technetem ^{99m}Tc, ponieważ narażenie płodu na promieniowanie jonizujące jest wówczas stosunkowo niskie i wynosi poniżej 2 mGy (metoda niestandardowa). Leczenie chirurgiczne można przeprowadzić w każdym okresie ciąży, ale bezpieczniej je wykonywać po zakończeniu I trymestru (mniejsze ryzyko poronień). Nie stwierdzono jednak zwiększenia częstości wad wrodzonych u dzieci kobiet operowanych w czasie I trymestru ciąży.

U chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi wskazana jest CTH uzupełniająca w II i III trymestrze ciąży (np. 4–6 cykli doksorubicyny i cyklofosfamidu — schemat AC — lub doksorubicyny, cyklofosfamidu i fluorouracylu — schemat FAC). Szkodliwość CTH według schematu FAC w leczeniu uzupełniającym i indukcyjnym dla płodu jest niewielka. W Centrum Onkologii w Warszawie od ponad 10 lat u ciężarnych chorych na raka piersi stosuje się z powodzeniem CTH złożoną z doksorubicyny i winorelbiny. W 2012 roku leczono tam również jedną chorą według schematu FEC, a trzy chore otrzymały CTH według schematu AC z cotygodniowym paklitakselem. Łącznie w Centrum leczono 48 chorych na raka piersi w ciąży i tylko w jednym przypadku wystąpiła śmierć płodu wewnątrz macicy.

W okresie ciąży nie należy stosować leczenia hormonalnego, ponieważ istnieje obawa ingerencji w stan hormonalny związany z ciążą, a dodatkowo tamoksyfen ma wysoki potencjał teratogenny.

W zaawansowanym raku piersi, zwłaszcza przebiegającym agresywnie, można rozważyć aborcję, następnie przeprowadzić dokładną diagnostykę i prowadzić leczenie odpowiednie do zaawansowania. Przerwanie ciąży ułatwia leczenie, ale nie poprawia rokowania. W przypadku późnej ciąży można ewentualnie przyspieszyć rozwiązanie i postępować podobnie. Natomiast w II i na początku III trymestru ciąży w chorobie zaawansowanej wskazana jest CTH analogiczna do stosowanej w leczeniu uzupełniającym.

Rak szyjki macicy

Charakterystyka

Rak szyjki macicy jest jednym z nowotworów najczęściej współistniejących z ciążą (1–1,3/1000–10 000 ciąż). Ze względu na częste badania ginekologiczne u kobiet w ciąży możliwości rozpoznania raka szyjki macicy są w tym okresie 3-krotnie większe. Z drugiej strony, w związku z prowadzeniem w niektórych krajach skutecznego badania przesiewowego, w ostatnich latach zachorowalność na inwazyjnego raka szyjki macicy obniżyła się i zmniejszyło się jego współwystępowanie z ciążą.

Bezpiecznie można wykonywać kolposkopię i biopsję szyjki macicy, zwłaszcza po upływie I trymestru ciąży.

Rokowanie chorych na raka szyjki macicy w ciąży jest podobne do rokowania u kobiet, które nie są w ciąży.

Leczenie

Leczenie chorych na raka szyjki macicy w ciąży zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, okresu ciąży oraz od decyzji chorej (ryc. 1–3).

W przypadku braku woli zachowania obecnej ciąży u kobiet, które nie mają dalszych planów prokreacyjnych, postępowanie nie różni się od leczenia ogólnie przyjętego (wyjątek stanowi konieczność zakończenia ciąży).

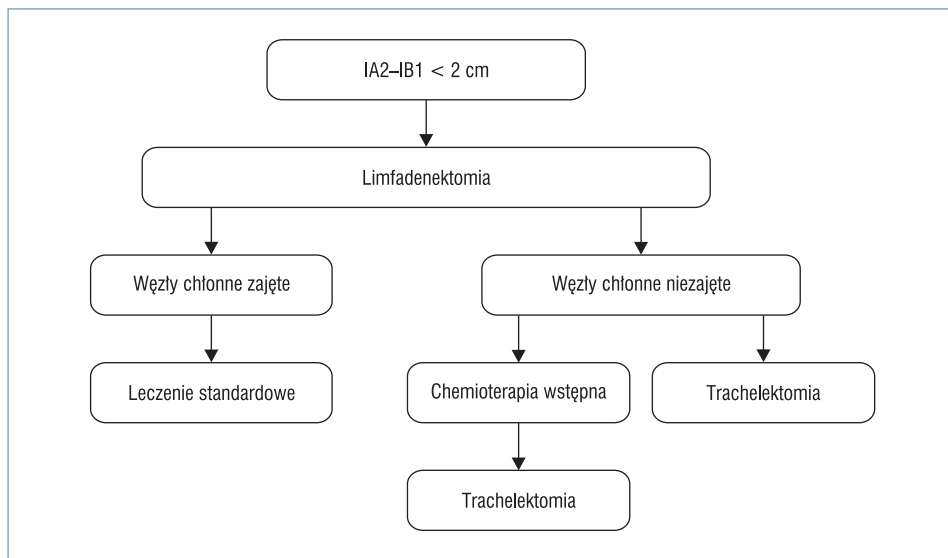
W stopniu IA postępowaniem z wyboru jest prosta histerektomia. Radykalna histerektomia może być przeprowadzona do 24. tygodnia ciąży w stopniach od IA2 do IIA1.

Chemioradioterapia (CRTH) jest wskazana w wyższych stopniach zaawansowania (IIA2 do IIIB). W I trymestrze zastosowanie RTH może być przyczyną poronienia. Po instrumentalnym oczyszczeniu macicy nie jest wymagane opóźnienie rozpoczęcia RTH. W II trymestrze obumarciu płodu następuje po 10–15 frakcjach napromieniania.

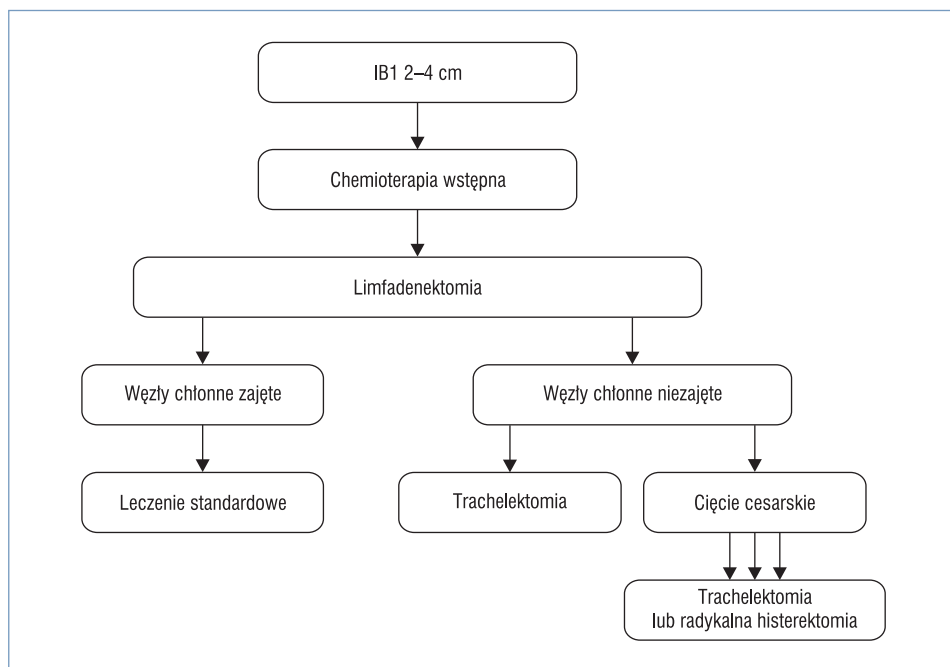
U chorych, które nie chcą zachować obecnej ciąży, ale planują kolejne, postępowaniem z wyboru w stopniach IA–IIA1 jest przerwanie ciąży z następową radykalną trachelektomią. Wielkość guza, podobnie jak w przypadku braku ciąży, nie powinna przekraczać 2 cm. W wyższych stopniach zaawansowania leczenie oszczędzające macicę nie jest uzasadnione.

W przypadku chęci utrzymania ciąży postępowanie zależy od stopnia zaawansowania nowotworu oraz wieku ciąży w chwili rozpoznania. Powinno się ono opierać na:

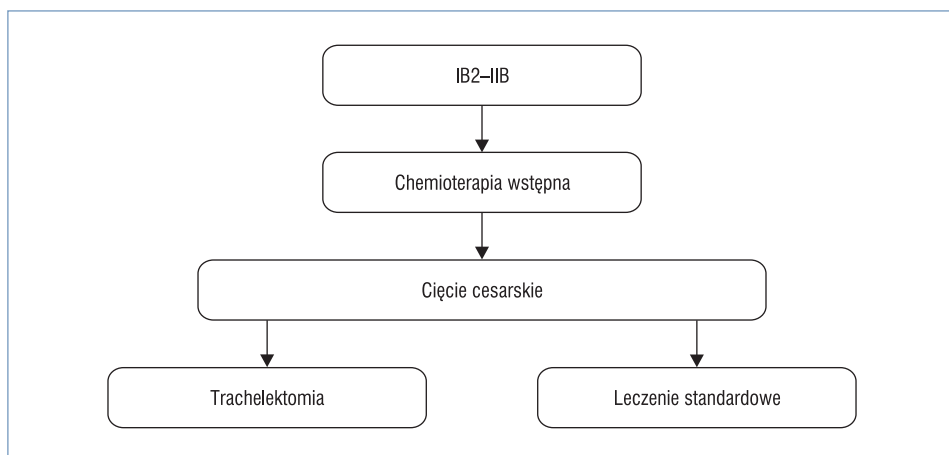
- wieku ciążowym dokładnie określonym za pomocą USG;
- ocenie kolposkopowej przeprowadzonej przez doświadczonego specjalistę;
- wyniku badania klinicznego;
- wyniku badania MR.



Rycina 1. Postępowanie w stopniu IA2-IB1 z rakiem szyjki macicy mniejszym niż 2 cm w II trymestrze ciąży u kobiet pragnących zachować zdolności do prokreacji



Rycina 2. Postępowanie w stopniu IB1 z rakiem szyjki macicy o wymiarach 2-4 cm w II trymestrze ciąży u kobiet pragnących zachować zdolności do prokreacji



Rycina 3. Postępowanie w raku szyjki macicy w stopniu IB2–IIB w II trymestrze ciąży u kobiet pragnących zachować zdolności do prokreacji

Wiek ciążowy i stopień zaawansowania decydują o możliwych opcjach terapeutycznych.

W przypadku stwierdzonego w kolposkopii podejrzenia nowotworu inwazyjnego konizacja diagnostyczna jest wskazana między 13. a 14. tygodniem ciąży (biopsja wskazana w przypadku klinicznego guza w szyjce macicy).

W sytuacji rozpoznania raka szyjki macicy w I trymestrze należy etap leczenia odroczyć do II trymestru, a postępowanie u chorych z rozpoznaniem raka w II trymestrze ciąży zależy od stopnia zaawansowania nowotworu. Rozpoznanie nowotworu w III trymestrze jest wskazaniem do wykonania cięcia cesarskiego w chwili uzyskania dojrzałości płodu z następowym leczeniem standardowym.

W przypadku CIN 3 wskazane jest powtarzanie kolposkopii co 6–8 tygodni. Właściwe leczenie odracza się do okresu poporodowego, zwłaszcza że w 25% przypadków zmiany ulegają samoistnej regresji. Wykonywanie wszelkich zabiegów, nawet diagnostycznych, w I trymestrze ciąży powinno być ograniczone, ponieważ biopsja szyjki macicy w tym okresie wiąże się z ryzykiem poronienia w 17%, a konizacja w 33%.

W stopniu IA1 postępowaniem z wyboru jest płaska konizacja. W sytuacji niewielkiego naciekania (< 3 mm) oraz przy niezajętych naczyniach leczenie może być odroczone do czasu porodu, który może się odbyć drogami naturalnymi.

Limfadenektomia pozwala zidentyfikować chore o wysokim ryzyku rozsiewu nowotworu. Celem wstępnej CTH jest uzyskanie stabilizacji choroby i zmniejszenie wielkości guza. Chemioterapia, którą można rozważyć w wymienionej sytuacji klinicznej, polega na stosowaniu cisplatyny (najwięcej doświadczeń — opisano 37 przypadków, a w tej grupie jedną wadę wrodzoną i jedno osłabienie słuchu) lub karboplatyny (opisano 8 przypadków bez negatywnego wpływu na płód) — ewentualnie w skojarzeniu z paklitakselem (możliwość zwiększenia odsetka odpowiedzi). Liczba cykli zależy od czasu koniecznego do uzyskania dojrzałości płodu. Jeżeli możliwe jest podanie pojedynczego cyklu CTH do momentu uzyskania dojrzałości płodu, to należy zrezygnować ze wspomnianego leczenia i po porodzie drogą cięcia cesarskiego realizować postępowanie analogiczne do standardowego.

Trachelektomia może być przeprowadzona drogą zarówno pochwową, jak i brzusznią.

W przypadku progresji w trakcie wstępnej CTH konieczne jest standardowe postępowanie. W chorobie zaawansowanej często proponuje się aborcję i postępowanie jak u chorych niebędących w ciąży.

Chłoniaki

Charakterystyka

Chłoniaki dość często występują u kobiet w ciąży (szczególnie — chłoniak Hodgkina, który jest rozpoznawany z częstością 1/1000–6000 ciąż). Współwystępowanie innych chłoniaków z ciążą jest znacznie radsze, co wiąże się z ich częstszym występowaniem około 40. roku życia (chłoniak Hodgkina jest częstszy u osób młodszych).

Rokowanie chorych na chłoniaki w ciąży jest podobne do obserwowanego u kobiet nieciążarnych, pod warunkiem prawidłowego postępowania terapeutycznego.

Diagnostyka chłoniaków u kobiet w ciąży jest trudna ze względu na teratogenny wpływ wielu procedur diagnostycznych na płód i powinna być ograniczona do badania przedmiotowego, badań krwi i szpiku, RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej oraz — u wybranych chorych — badania MR.

Leczenie

Leczenie chorych na chłoniaki w ciąży zależy od obrazu klinicznego, typu histologicznego oraz od okresu ciąży. Ogólne zasady powinny być następujące:

- u chorych na chłoniaka Hodgkina o umiejscowieniu powyżej przepony i powolnym przebiegu lub chłoniaka grudkowego należy odroczyć leczenie do chwili porodu (zwłaszcza w późniejszym okresie ciąży);
- u chorych na bardziej agresywne i przebiegające z objawami chłoniaki nieziarnicze lub chłoniaka Hodgkina obowiązuje natychmiastowe rozpoczęcie leczenia (w przypadku wczesnej ciąży — należy rozważyć terapeutyczną aborcję i typowe leczenie lub winblastynę w monoterapii oraz RTH na wybrane pola powyżej przepony w przypadkach powyżej I trymestru ciąży; w ciąży późniejszej — polichemioterapia doksorubicyną, cyklofosfamidem i alkaloidami *Vinca* oraz możliwość stosowania RTH na wybrane pola powyżej przepony w II trymestrze ciąży).

Dostępne opisy pojedynczych przypadków skutecznej i bezpiecznej CTH chłoniaków u kobiet w ciąży przy użyciu CTH według schematów ABVD, CHOP oraz CHOP w połączeniu z rytuksymabem nie pozwalają na zalecanie stosowania wymienionych metod leczenia w praktyce klinicznej, zwłaszcza zastosowania rytuksymabu. Jednak w pewnych sytuacjach klinicznych można rozważyć takie postępowanie. W Centrum Onkologii w Warszawie od blisko 20 lat stosuje się CTH u ciężarnych chorujących na chłoniaki — największą grupę (ok. 50 kobiet) stanowią chore na chłoniaka Hodgkina leczone według schematu EVA (doksorubicyna, winblastyna i etopozyd), a doświadczenia nie wskazują na ujemny wpływ postępowania na chore i płody oraz urodzone dzieci.

Białaczki

Charakterystyka

Białaczki występują z częstością 1/75 000–100 000 ciąż. Najczęściej rozpoznaje się ostre białaczki (66% — białaczki szpikowe), natomiast rzadziej (10%) występują przewlekłe białaczki szpikowe (ciąża w przebiegu przewlekłej białaczki limfatycznej występuje sporadycznie, ponieważ dotyczy przede wszystkim starszej populacji).

Leczenie

Leczenie ostrej białaczki zawsze powinno się rozpoczynać natychmiast po rozpoznaniu. W I trymestrze ciąży na ogół zaleca się terapeutyczną aborcję i leczenie standardowe. Przy braku zgody na aborcję należy stosować leki najmniej teratogenne (np. alkaloidy *Vinca*). W późniejszym okresie ciąży CTH wielolekowa (oparta na pochodnych antracyklin) nie jest obciążona wysokim ryzykiem uszkodzenia płodu. Pod koniec II trymestru i w III trymestrze można ewentualnie rozszerzyć CTH o arabinozyd cytozyny. Bardziej agresywne metody (np. CTH wysokodawkowa z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych) muszą być stosowane po rozwiązaniu ciąży.

Białaczki przewlekłe leczy się mniej agresywnie, zwykle pojedynczymi lekami (np. interferonem lub hydroksymocznikiem). W literaturze opisano również przypadek bezpiecznego i skutecznego leczenia interferonem α ciężarnej chorej na białaczkę włochatokomórkową.

Nowotwory złośliwe jajnika

Charakterystyka

Nowotwory złośliwe jajnika występują z częstością 1/17 000–38 000 ciąż. W około 2–5% ciąż stwierdza się raki jajnika. Nowotwory jajnika u kobiet w ciąży często są mniej zaawansowane niż u kobiet, które nie są w ciąży, ze względu na częste badania ginekologiczne i USG w tym okresie. W 25% przypadków nowotwór jajnika w okresie ciąży manifestuje się objawami ostrego brzucha z powodu skręcenia lub pęknięcia guza.

Po rozpoznaniu guza jajnika u kobiety w ciąży specjalista o odpowiednim doświadczeniu powinien wykonać USG. Diagnostyczna przydatność markerów nowotworowych jest ograniczona ze względu na zmiany związane z ciążą. Ustalenie rozpoznania jest możliwe po laparotomii/laparoskopii, przy czym wymienione zabiegi optymalnie należy wykonywać między 13. a 16. tygodniem ciąży. Po rozpoznaniu guza jajnika kobietę w ciąży należy skierować do ośrodka o najwyższej referencyjności, w którym będzie prowadzone dalsze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne.

Około 50–60% złośliwych nowotworów jajnika w ciąży jest pochodzenia nabłonkowego, 20–40% stanowią guzy wywodzące się z komórek rozrodczych, a 5–10% powstaje ze sznurów płciowych. Większość (80%) rozpoznaje się w I stopniu zaawansowania według klasyfikacji *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO).

Leczenie

Nienabłonkowe nowotwory złośliwe

W większości przypadków nowotwory, które nie wywodzą się z nabłonka, rozpoznaje się w stopniu I według klasyfikacji FIGO. Najczęściej w trakcie ciąży rozpoznaje się rozrodczaki oraz potworniaki niedojrzałe. Zazwyczaj wystarczającym postępowaniem jest wycięcie zmie-

nionego jajnika i sieci, pobranie popłuczyn i wykonanie biopsji z jamy otrzewnej. W przypadku nieobecności powiększonych węzłów chłonnych nie zaleca się limfadenektomii. Jeśli konieczne jest stosowanie CTH, zaleca się schematy złożone z paklitakselu i pochodnej platyny lub schemat BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna). Część ekspertów proponuje zastąpienie etopozydu winblastyną w schemacie BEP ze względu na niższe ryzyko toksyczności (wtórne białaczki i mielosupresja).

Guzy o granicznej złośliwości

Guzy o granicznej złośliwości rozpoznaje się zwykle w I stopniu zaawansowania według FIGO. Występują one 1,5-krotnie częściej niż raki. Postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne (wykonanie jednostronnej adneksektomii, wycięcie sieci, pobranie popłuczyn i biopsja jamy otrzewnej) bez limfadenektomii. W przypadku zajęcia obu jajników można je usunąć po 13. tygodniu ciąży. Nie ma wskazań do CTH.

Nabłonkowe nowotwory złośliwe

Postępowanie zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania. W stopniu IA G1 wystarcza leczenie chirurgiczne (wykonanie jednostronnej adneksektomii, wycięcie sieci, pobranie popłuczyn i biopsja jamy otrzewnej) bez limfadenektomii, z powtórą oceną zaawansowania po zakończeniu ciąży. W stopniach IA (G2)–IIA należy rozważyć CTH uzupełniającą.

Strategia leczenia chorych w ciąży z rozpoznaniem zaawansowanych raków jajnika obejmuje przeprowadzenie:

- pierwotnej resekcji połączonej z zakończeniem ciąży drogą cięcia cesarskiego i następową CTH;
- pierwotnej resekcji z następową CTH w trakcie ciąży oraz uzupełniającym leczeniem chirurgicznym w trakcie porodu lub po porodzie.

Wybór metody postępowania zależy od woli utrzymania ciąży, oczekiwanego stopnia zaawansowania oraz wieku ciążowego (granica możliwości zachowania ciąży — 20. tydzień; wcześniej z wyboru stosuje się optymalną cytoredukcję połączoną z usunięciem macicy i CTH; po 20. tygodniu możliwe jest utrzymanie ciąży, a zabieg operacyjny wykonuje się głównie w celu potwierdzenia rozpoznania).

Podczas ciąży — w leczeniu uzupełniającym i w chorobie zaawansowanej — proponuje się CTH złożoną z cisplatyny lub karboplatyny oraz paklitakselu (dawki oraz schematy analogiczne jak u chorych nieciążarnych). Zaleca się wykonanie biometrii płodu po każdym cyklu CTH. Poród powinien nastąpić między 35. a 37. tygodniem ciąży, po przynajmniej trzytygodniowej przerwie od ostatniego cyklu CTH. Można rozważać poród drogami natury z następową zaplanowaną laparotomią lub poród drogą cięcia cesarskiego z równoczesnym zmniejszeniem masy guza.

Czerniak skóry

Charakterystyka

Czerniak stanowi około 8% wszystkich nowotworów współistniejących z ciążą i występuje z częstością 2,8–5/100 000 ciąż. Rozpoznanie powinno być zawsze ustalane na podstawie całkowitego wycięcia zmiany.

Wpływ ciąży na przebieg czerniaka nie jest jednoznacznie określony. Czerniak jest najczęstszym nowotworem, który daje przerzuty do łożyska i płodu. W grupie chorych z czer-

niakiem w okresie ciąży łożysko po porodzie musi być poddane ocenie patomorfologicznej w celu wykrycia lub wykluczenia przerzutów. Potwierdzenie obecności przerzutów czerniaka nakazuje ścisłą obserwację dzieci w kierunku rozwoju nowotworu.

Leczenie

Leczenie polega na chirurgicznym wycięciu zmiany z marginesami wynoszącymi 1–2 cm. W stopniach I i II można rozważyć wycięcie wartowniczego węzła chłonnego. W stopniach III i IV należy wyciąć węzły chłonne i ewentualne guzki satelitarne. Chemioterapia nie ma praktycznego zastosowania, zwłaszcza w chorobie miejscowo zlokalizowanej. Istnieją opisy jedynie pojedynczych przypadków, w których w zaawansowanej ciąży stosowano interferon α lub dakarbazynę i nie wykazano ujemnego wpływu na płód.

Rak jelita grubego

Charakterystyka

Rak jelita grubego występuje z częstością 1/13 000 ciąży, przy czym najczęściej w okresie ciąży stwierdza się raka odbytnicy (60–80%). Dotychczas opisano około 350 przypadków ciąży powikłanej rakiem jelita grubego. Nowotwór jest bardzo często rozpoznawany w zaawansowanym stadium choroby (ok. 62% w stopniu C i D wg klasyfikacji Dukesa), co wynika z przypisywania ciąży objawów związanych z nowotworem (np. zaparcia, niedokrwistość, ból w podbrzuszu, krwawienia z odbytnicy).

Diagnostyka raka jelita grubego w ciąży obejmuje wykonanie RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i miednicy (ewentualnie MR) oraz kolonoskopii lub sigmoidoskopii z biopsją.

Leczenie

W przypadku rozpoznania choroby przed upływem 20. tygodnia ciąży i możliwości leczenia chirurgicznego należy wykonać radykalne wycięcie z następową uzupełniającą CTH, która powinna być wdrożona po upływie I trymestru ciąży. W sytuacji rozpoznania nowotworu po 20. tygodniu ciąży można odroczyć leczenie chirurgiczne do uzyskania przez płód dojrzałości lub wcześniej rozwiązać ciążę i zastosować radykalne metody postępowania po 1–2 tygodniach od rozwiązania (zgodnie ze standardami dotyczącymi wszystkich chorych). Alternatywnie można zaproponować radykalne leczenie chirurgiczne i kontynuowanie ciąży oraz zastosowanie uzupełniającej CTH po rozwiązaniu.

W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia (np. naciekanie okolicznych struktur, w tym macy, lub wystąpienie niedrożności) postępowanie jest indywidualizowane. W chorobie zaawansowanej można rozważyć aborcję w I trymestrze oraz CTH paliatywną w II lub III trymestrze.

Zalecane piśmiennictwo

- Amant F., Deckers S., Van Calsteren K. i wsp. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *EJC* 2010; 46: 3158–3168.
- Amant F., Loibl S., Neven P. i wsp. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 570–579.
- Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J. i wsp. Gynecologic cancers in pregnancy: Guidelines of an International Consensus Meeting. *Inter. J. Gynecol. Ca.* 2009; 19: S1–S12.
- Antonelli N.M., Dotters D.J., Katz V.L., Kuller J.A. Cancer in pregnancy: a review of the literature. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1996; 51: 125–142.

- Azom H.A. Jr. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis. A meta-analysis of 14 studies. *EJC* 2011; 47: 74–83.
- Fenig E., Mishaeli M., Kalish Y., Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat. Rev.* 2001; 27: 1–7.
- Hahn K.M.E. i wsp. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107: 1212–1226.
- Henk B.K., Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 328–333.
- Lieberman L., Giess C.A., Dershaw D.D. i wsp. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology* 1994; 191: 245–248.
- Lishner M. Cancer in pregnancy. *Ann. Oncol.* 2003; 14 (supl. 3): 31–36.
- Litton J.K., Theriault R.L. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *The Oncologist* 2010; 15: 1238–1247.
- Pavlidis N. Cancer and pregnancy: what we should know about the management with systemic treatment of pregnant women. *EJC* 2011; 47 (S3): S348–S352.
- Pavlidis N.A. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7: 279.
- Pelsang R.E. Diagnostic imaging modalities during pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1998; 25: 287.
- Pentheroudakis G., Orecchia R., Hoekstra H.J. i wsp. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): 266–273.
- Petreck J.A. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994; 74: 518–527.
- Rubach M. i wsp. Nowotwory u kobiet w ciąży. W: Krzakowski M. i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011. Tom I. Via Medica, Gdańsk 2011; 467–479.
- Sagan D. Combination chemotherapy for Hodgkin's lymphoma during pregnancy. Favorable outcome for mother and child. *J. Obst. Gynecol. Res.* 2010; 36: 882–886.
- Sood A.K., Sorosky I.L. Invasive cervical cancer complicating pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1998; 25: 343.
- Voulgaris E., Pentheroudakis G., Pavlidis N. Cancer and pregnancy: A comprehensive review. *Surg. Oncol.* 2011; 20: e175–e185.