

Nowotwory w ciąży

Redakcja:
Maryna Rubach

Zespół autorski:
Maryna Rubach, Maciej Krzakowski

Spis treści

Epidemiologia	471
Ogólne zasady postępowania	471
Bezpieczeństwo postępowania diagnostycznego	471
Bezpieczeństwo postępowania terapeutycznego	471
Leczenie nowotworów najczęściej występujących w ciąży	473
Rak piersi	473
Rak szyjki macicy	473
Chłoniaki	474
Białaczki	475
Nowotwory złośliwe jajnika	475
Czerniak skóry	476
Piśmiennictwo	476

Epidemiologia

Występowanie nowotworów u kobiet w ciąży jest zjawiskiem rzadkim – nowotwory złośliwe są rozpoznawane w trakcie 0,02-0,1% wszystkich ciąż. Z uwagi na coraz późniejszy wiek kobiet zachodzących w ciążę, problem ten będzie w przyszłości narastał. Do najczęściej występujących nowotworów u kobiet w ciąży należą: rak piersi, rak szyjki macicy, ziarnica złośliwa i inne chłoniaki, czerniak złośliwy oraz rzadziej białaczki, rak jajnika, rak tarczycy i rak jelita grubego.

Ogólne zasady postępowania

Diagnostyka i leczenie chorych na nowotwory w ciąży jest trudne, ponieważ dotyczy matki i płodu. W związku z tym onkolodzy i ginekolodzy muszą wspólnie podejmować optymalne leczenie matki z jednoczesnym zachowaniem prawidłowego rozwoju płodu, co wymaga przestrzegania następujących zasad:

- optymalnego leczenia nowotworu i ratowania życia matki,
- stosowania chemioterapii jedynie w przypadku nowotworów chemiowrażliwych i chemiowyleczalnych,
- dążenia do maksymalnej ochrony płodu,
- dążenia do zachowania zdolności rozrodczych matki w przyszłości.

Bezpieczeństwo postępowania diagnostycznego

Badania radiologiczne w ciąży mogą być wykonywane, jeśli jednorazowa dawka promieniowania jonizującego nie przekracza 5 radów. Przy dawce poniżej 5 radów nie występuje zwiększone ryzyko poronień i zaburzeń rozwoju płodu. W związku z tym badania radiologiczne jamy brzusznej, badania komputerowe oraz badania izotopowe są w ciąży przeciwwskazane. Można natomiast wykonać badanie radiologiczne płuc, mammografię.

Nie ma przeciwwskazań do wszelkich badań ultrasonograficznych. W uzasadnionych sytuacjach wykonuje się też badania rezonansem magnetycznym uważane za bezpieczne w ciąży.

Bezpieczeństwo postępowania terapeutycznego

Stosowanie chemioterapii w ciąży

Teratogenne działanie leków cytotoksycznych na płód jest związane z:

- okresem ciąży,
- dawką i drogą podania leku,
- czasem trwania leczenia.

Okres ciąży, w którym zastosowano chemioterapię jest najważniejszym czynnikiem ryzyka. Większość uszkodzeń płodów opisywano w okresie embrio i organogenezy (do 60. dnia ciąży). W związku z tym chemioterapii nie powinno się stosować w pierwszym trymestrze

ciąży. Po podaniu leków cytotoksycznych w ciąży, głównie w pierwszym trymestrze, obserwowano około 20% uszkodzeń płodu, w 40% występowała niska waga urodzeniowa, a w 33% obserwowano pancytopenię.

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

Do leków najbardziej teratogennych zaliczamy antymetabolity i leki alkilujące. Stosując w pierwszym trymestrze ciąży antymetabolity obserwowano aż 20% uszkodzeń płodów, a po zastosowaniu w tym czasie leków alkilujących odpowiednio 14%. Wśród antymetabolitów najbardziej szkodliwe są aminopteryna i metotreksat, a w grupie alkilatów chlorambucil, chlormetyna i cyklofosfamid. Jednak ryzyko uszkodzeń spowodowanych cyklofosfamidem jest wyraźnie mniejsze niż dwóch wymienionych wcześniej leków.

W dostępnej literaturze brak jest danych o szkodliwości dla płodu alkaloidów roślinnych i antybiotyków przeciwnowotworowych, ponieważ są zbudowane z dużych cząsteczek i prawdopodobnie trudniej przechodzą przez łożysko. Pochodne platyny powodują pewne opóźnienia w rozwoju płodu, a także mogą spowodować niedosłyszenie. Etopozyd może powodować pancytopenię u płodów i noworodków. Jedyne dostępne doniesienie na temat stosowania taksoidów w ciąży mówi o braku szkodliwego wpływu na płód docetakselu w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

W razie planowanego wcześniejszego rozwiązania ciąży kobiet poddawanych chemioterapii należy je przeprowadzić po 2-4 tygodniach od jej podania w celu normalizacji szpiku matki i płodu.

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

Stosowanie radioterapii w ciąży

Radioterapia może również powodować uszkodzenie płodu podczas stosowania u kobiet w ciąży, a biologiczny efekt napromieniania zależy od:

- okresu ciąży,
- dawki promieniowania,
- wielkości pola napromienianego,
- odległości pola napromienianego od płodu.

Całkowita, dopuszczalna dawka promieniowania na płód wynosi 5-10 radów. Najczęstszymi objawami niepożądanymi związanymi z zastosowaniem radioterapii w ciąży są: uszkodzenia letalne, poronienia, uszkodzenia narządów, zahamowanie rozwoju fizycznego i psychicznego płodu, nowotworzenie.

Radioterapii w ciąży staramy się unikać. Jeśli jest ona konieczna (np. we wczesnie zaawansowanej ziarnicy złośliwej) stosujemy ją z zachowaniem ostrożności, do których należy stosowanie:

- osłony płodu,
- monitorowania dawki podanej na płód,
- unikanie leczenia w pierwszym i trzecim trymestrze ciąży (pierwszy trymestr ciąży – okres embrio i organogenezy, trzeci trymestr ciąży – trudności wykonania osłon związane z wielkością płodu).

Leczenie nowotworów najczęściej występujących w ciąży

Rak piersi

Charakterystyka

Rak piersi w ciąży oznacza nowotwór ten rozpoznany w czasie ciąży lub w ciągu roku po porodzie. Występuje z częstością 1/3 000-10 000 ciąż, a około 3% wszystkich raków piersi współwystępuje z ciążą. Średnia wieku chorych na raka piersi w ciąży wynosi 33 lata.

Z powodu fizjologicznych zmian w piersiach spowodowanych ciążą diagnostyka raka piersi w tym stanie jest utrudniona i bardzo często opóźniona nawet o kilka miesięcy (średnio o 5 miesięcy). Czułość badania mammograficznego w ciąży jest bardzo niska i wynosi zaledwie 68%. Bardziej dokładna i bezpieczniejsza u kobiet w ciąży jest ultrasonografia, której czułość wynosi 93%. Biopsja cienkoigłowa piersi w ciąży często daje błędnie dodatnie wyniki i dlatego zaleca się wykonywanie biopsji diagnostycznej, która jest bezpieczna dla matki i płodu.

Porównanie rokowania chorych na raka piersi w tym samym wieku i stopniu zaawansowania nowotworu niebędących lub będących w ciąży wykazało podobne wskaźniki przeżyć 5-letnich i 10-letnich. Zatem, współistnienie raka piersi z ciążą nie pogarsza rokowania.

Leczenie

We wczesnym raku piersi w ciąży i w stadium operacyjności należy wykonywać mastektomię radykalną (rzadziej, prowadzić leczenie oszczędzające z radioterapią po porodzie). Leczenie chirurgiczne należy wykonywać po upływie pierwszego trymestru ciąży. U chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi wskazana jest chemioterapia uzupełniająca w drugim i trzecim trymestrze ciąży – np. 4 kursy doksorubicyny i cyklofosfamidu (program AC). Dane z piśmiennictwa świadczą o braku szkodliwości dla płodu chemioterapii według programu FAC (doksorubicyna, cyklofosfamid, fluorouracil). W ciąży nie należy stosować leczenia hormonalnego, ponieważ istnieje obawa ingerencji w stan hormonalny związany z ciążą.

W zaawansowanym raku piersi, zwłaszcza przebiegającym agresywnie, można rozważyć aborcję, następnie przeprowadzić dokładną diagnostykę i prowadzić leczenie odpowiednie do zaawansowania. W późnej ciąży można ewentualnie przyspieszyć rozwiązanie i postępować jak wyżej. Natomiast w drugim i na początku trzeciego trymestru ciąży w chorobie zaawansowanej wskazana jest podobna chemioterapia jak w przypadku leczenia uzupełniającego.

Rak szyjki macicy

Charakterystyka

Rak szyjki macicy jest jednym z nowotworów najczęściej współistniejących z ciążą (1-1,3/1 000-10 000 ciąż). Z uwagi na częste badania ginekologiczne 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 skryningu, w ostatnich latach zanotowano spadek zachorowań na inwazyjnego raka szyjki macicy, a więc również zmniejszenie występowania tego nowotworu we współistnieniu z ciążą.

Kolposkopia i biopsja szyjki macicy mogą być bezpiecznie wykonywane, zwłaszcza po upływie pierwszego trymestru ciąży.

Rokowanie chorych na raka szyjki macicy w ciąży jest podobne do rokowania kobiet niebędących w ciąży.

Leczenie

Leczenie chorych na raka szyjki macicy w ciąży jest uzależnione od stopnia zaawansowania nowotworu oraz od okresu ciąży, w którym rozpoznano chorobę.

W stopniu zaawansowania 0 (rak przedinwazyjny) wskazana jest kolposkopia co 6-8 tygodni i ewentualnie biopsja pod kontrolą kolposkopu. Zalecane jest odroczenie właściwego leczenia do okresu poporodowego, zwłaszcza, że w 25% przypadków zmiany ulegają samoistnej regresji. Wykonywanie wszelkich zabiegów (nawet diagnostycznych) w pierwszym trymestrze ciąży powinno być ograniczone, ponieważ biopsja szyjki macicy w tym okresie wiąże się z ryzykiem poronienia w 17%, a konizacja aż w 33%.

W I stopniu zaawansowania i niewielkim naciekaniu (poniżej 3 mm) oraz przy niezajętych naczyniach leczenie należy odłożyć do czasu porodu, który może się odbyć drogami naturalnymi. W przypadku bardziej rozległego naciekania (3-5 mm) i/lub naciekania naczyń również wskazane jest wykonanie cięcia cesarskiego z następową histerektomią i limfadenektomią. Stwierdzenie naciekania powyżej 5 mm oznacza konieczność leczenia jak w przypadku raka naciekającego: we wczesnej ciąży (poniżej 20 tygodnia) – propozycja aborcji i następnie leczenie radykalne, w późniejszym okresie ciąży – odczekanie do chwili zdolności płodu do życia i ewentualnie wcześniej rozwiązać ciążę, a następnie leczyć radykalnie.

W stopniu IB i wszystkich wyższych stopniach, we wczesnej ciąży, należy rozważyć terapeutyczną aborcję z następowym leczeniem radykalnym, a w późniejszej ciąży rozwiązanie cięciem cesarskim w momencie zdolności płodu do życia i dalsze leczenie radykalnie.

Zalecanym leczeniem radykalnym z wyboru we wcześniejszych stopniach jest leczenie chirurgiczne w skojarzeniu z radioterapią, a w stanach bardziej zaawansowanych polega ono na skojarzeniu radioterapii z chemioterapią (np. cisplatyna w monoterapii).

Chłoniaki

Charakterystyka

Chłoniaki dość często występują u kobiet w ciąży. Szczególnie dotyczy to ziarnicy złośliwej, która jest rozpoznawana z częstością od 1/1 000 do 1/6 000 ciąż. Współistnienie chłoniaków niezziarnicznych z ciążą jest znacznie rzadsze, co wiąże się z ich częstszym występowaniem około 40. roku życia (ziarnica złośliwa częściej u młodszych).

Diagnostyka chłoniaków w ciąży (podobnie jak innych nowotworów) jest utrudniona ze względu na teratogeny wpływ na płód wielu procedur diagnostycznych i powinna być ograniczona do badania przedmiotowego, badań krwi i szpiku, badania radiologicznego płuc, ultrasonografii jamy brzusznej i ewentualnie w wybranych przypadkach badania magnetycznym rezonansem.

Rokowanie chorych na chłoniaki w ciąży jest podobne jak kobiet poza okresem ciąży pod warunkiem prawidłowego postępowania.

Leczenie

Leczenie chorych na chłoniaki w ciąży jest uzależnione od obrazu klinicznego, typu histologicznego oraz od okresu ciąży i powinno być prowadzone z uwzględnieniem następujących zasad:

- ziarnica złośliwa umiejscowiona powyżej przepony lub chłoniak grudkowy \Rightarrow odroczenie leczenia do momentu porodu (zwłaszcza w późniejszym okresie ciąży),
- bardziej agresywne i przebiegające z objawami chłoniaki nieziarnicze lub ziarnica złośliwa \Rightarrow natychmiastowe leczenie (wczesna ciąża \Rightarrow do rozważenia terapeutyczna aborcja i typowe leczenie lub winblastyna w monoterapii i radioterapia na wybrane pola powyżej przepony w przypadkach powyżej pierwszego trymestru ciąży, późniejsza ciąża \Rightarrow polichemioterapia doksorubicyną, cyklofosfamidem i alkaloidami *Vinca* oraz możliwość stosowania radioterapii na wybrane pola powyżej przepony w drugim trymestrze ciąży).

Białaczki

Charakterystyka

Białaczki występują z częstością od 1/7 5000 do 1/10 0000 ciąż. Są to na ogół ostre białaczki (przede wszystkim szpikowe).

Leczenie

Leczenie ostrej białaczki zawsze powinno się rozpoczynać natychmiast po rozpoznaniu. W pierwszym trymestrze ciąży na ogół zaleca się terapeutyczną aborcję i typowe leczenie. Przy braku zgody na aborcję, należy stosować leki najmniej teratogenne (np. alkaloidy *Vinca*). W późniejszym okresie ciąży, chemioterapia wielolekowa oparta o pochodne antracyklin nie jest obciążona wysokim ryzykiem teratogennym. W końcu drugiego trymestru i w trzecim trymestrze można ewentualnie rozszerzyć chemioterapię o arabinozyd cytozyny.

Białaczki przewlekłe leczymy mniej agresywnie, zwykle pojedynczymi lekami (np. interferon lub hydroksymocznik).

Nowotwory złośliwe jajnika

Charakterystyka

Nowotwory złośliwe jajnika występują od 1/17 000 do 1/38 000 ciąż. W około 30% przypadków są to nowotwory zarodkowe. Nowotwory jajnika w ciąży często są mniej zaawansowane niż u kobiet nieciążarnych z uwagi na częste badania ginekologiczne i badania ultrasonograficzne w tym okresie. W 25% przypadków nowotwór jajnika w ciąży manifestuje się objawami ostrego brzucha z powodu skręcenia lub pęknięcia guza.

Leczenie

Sposób leczenia zależy od stadium ciąży: we wczesnym stadium (trymestr pierwszy i początek drugiego) wskazana jest histerektomia z obustronną owariektomią, i następnie postępowanie zgodnie ze stopniem zaawansowania, w późniejszym okresie ciąży (późny

okres drugiego i początek trzeciego trymestru) wykonuje się na ogół laparotomię z biopsją lub wycięciem guza i dalsze postępowanie zależy od typu nowotworu (dojrzała postać raka – odroczenie leczenia radykalnego do rozwiązania, nowotwór zarodkowy – chemioterapia zgodnie z protokołami z możliwie wczesnym rozwiązaniem cesarskim cięciem).

Czerniak skóry

Charakterystyka

Czerniak stanowi około 8% wszystkich nowotworów współistniejących z ciążą. Rozpoznanie powinno być zawsze ustalane na podstawie wycięcia całkowitego zmiany.

Wpływ ciąży na przebieg czerniaka nie jest do końca poznany. Wiadomo natomiast, że czerniak jest najczęstszym nowotworem, który daje przerzuty do łożyska i płodu.

Leczenie

Leczenie czerniaka polega na chirurgicznym wycięciu zmiany (chemioterapia nie ma praktycznego zastosowania, zwłaszcza w chorobie zlokalizowanej).

Piśmiennictwo

- Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA. Cancer in pregnancy: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51: 125-142.
- Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 1-7.
- Liberman L, Giess CA, Dershaw DD 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.
- Pelsang RE. Diagnostic imaging modalities during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 287.
- Petreck JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994; 74: 518-527.
- Sood AK, Sorosky IL. Invasive cervical cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 343.