

Nowotwory narządu rodnego w ciąży

Gynaecological cancers in pregnancy

© GinPolMedProject 2 (28) 2013

Opis przypadku/Case report

KAZIMIERZ PITYŃSKI

Klinika Ginekologii i Onkologii, Katedra Ginekologii i Położnictwa CM UJ, Kraków
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Antoni Basta

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Kazimierz Pityński,

Klinika Ginekologii i Onkologii, Katedra Ginekologii i Położnictwa CM UJ

ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków

Tel./fax: +48 12 4248584, pitynski@wp.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 2301/2658

Tabele/Tables 3

Ryciny/Figures 1

Piśmiennictwo/References 18

Received: 10.02.2013

Accepted: 17.05.2013

Published: 15.06.2013

Streszczenie

Nowotwory w ciąży i połogu wciąż należą do rzadkości, a częstość występowania obejmuje 0,02 - 0,1% kobiet ciężarnych. Około 50% wszystkich nowotworów u ciężarnych stanowią złośliwe guzy narządu rodnego. W przeciwieństwie do raka szyjki macicy i nowotworów złośliwych jajnika, rak piersi wykrywany jest w ciąży w bardziej zaawansowanych stadiach niż u nieciężarnych. Leczenie raka w ciąży stanowi wyjątkowy problem kliniczny. Głównym celem jest, podobnie, jak u kobiet nie będących w ciąży, zastosowanie optymalnego postępowania terapeutycznego. Leczenie operacyjne uznawane jest za bezpieczne dla płodu bez względu na zaawansowanie ciąży. Chemioterapia nie powinna być stosowana w I trymestrze ciąży. Rekomendowane jest odłożenie rozpoczęcia tego typu terapii do 14. tygodnia ciąży. Chemioterapia w II i III trymestrze uznawana jest, jako względnie bezpieczna. Radioterapia, mimo że przez wiele lat uważana była za metodę nie nadającą się do zastosowania w ciąży, w ostatnich latach uznana została za dopuszczalną, jednak w bardzo konkretnym i ograniczonym zakresie. Dominuje pogląd, że ciąża nie pogarsza rokowania dla pacjentek chorych na nowotwory. Terapia u kobiet ciężarnych z chorobą nowotworową powinna być prowadzona w wybranych ośrodkach, najlepiej w zespołach interdyscyplinarnych.

Słowa kluczowe: ciąża, nowotwory narządu rodnego, postępowanie

Summary

Despite the incidence increase cancer still remains rare among pregnant or postpartum women. Malignancies occur in 0,02-0,1% women in pregnancy and puerperium. About 50% of all pregnancy associated malignancies constitute neoplasm's arising from female genital tract. Breast cancer contrary to uterine cervical cancer and ovarian cancer is detected in more advanced stages than in non pregnant women. Cancer treatment in pregnancy presents special problems. The main goal is to offer pregnant patients the same optimum management as non-pregnant patients. Surgery is regarded as safe to fetus irrespective of age of pregnancy. Chemotherapy should be not used in the first trimester. It is strongly recommended to wait until 14 weeks duration to initiate chemotherapy. During the second and third trimester, chemotherapy can be administered relatively safely. Although radiotherapy long has been considered to be not compatible with pregnancy, a recent review supports its use during pregnancy, however under strict conditions. Prognosis of pregnancy associated cancer is the same as in non-pregnant women. Affected women should be treated by multidisciplinary team, in specialised centers.

Key words: pregnancy, gynaecological cancer, management

WSTĘP

Choroba nowotworowa współistniejąca z ciążą obejmuje okres trwania ciąży i dwunastu miesięcy po porodzie lub poronieniu. Wykrywana jest od 0,02% do 0,1% ciąży. Kobiety ciężarne lub w połogu stanowią około 0,8% pacjentek chorujących na nowotwory złośliwe. W ostatnich dwóch dekadach zaobserwowano wzrost częstości występowania nowotworów w ciąży [1]. Przypuszcza się, że oprócz wzrostu zachorowalności na nowotwory w populacji i zwiększania się wieku kobiet decydujących się na posiadanie potomstwa istotny wpływ na częstość zachorowań ma poprawa diagnostyki nowotworów oraz akceleracja rozwoju zmian złośliwych spowodowana przez produkowane w ciąży hormony i czynniki wzrostu.

NOWOTWORY ZŁOŚLIWE W CIĄŻY

Wśród nowotworów złośliwych występujących w związku z ciążą najczęstsze są guzy narządów płciowych [2-4]. Około 50% nowotworów złośliwych u kobiet w ciąży i podczas karmienia stanowi rak piersi i rak szyjki macicy. Nowotwory hematologiczne obejmują około 25% przypadków, czerniak (ok. 8%), rak tarczycy, jajnika, jelita grubego i inne (tab.1.).

Występowanie raka u kobiety w ciąży stanowi poważny problem kliniczny. Wymaga wdrożenia procedur diagnostycznych i terapeutycznych, które niosą ze sobą potencjalnie niekorzystny wpływ na rozwijający się w płód (tab.2). Jednocześnie niepodjęcie właściwego leczenia w odpowiednim czasie może skutkować zmniejszeniem szansy na wyleczenie choroby. Dodatkowe trudności wynikają z fizjologicznych zmian ciążowych zachodzących u kobiety, które mają wpływ na badanie fizykalne, badania laboratoryjne i obrazowe. Nie bez znaczenia jest fakt, że stosunkowo rzadkie występowanie nowotworów w ciąży powoduje, iż postępowanie jest ustalone na podstawie opisu przypadków i badań klinicznych przeprowadzonych na stosunkowo nielicznych grupach pacjentów. Z tych ograniczeń wynika również potrzeba ostrożnego podejścia do doniesień dotyczących prognozy dla kobiet z rakiem w ciąży. Prawdopodobnie rokowanie jest podobne, jak dla kobiet nie będących w ciąży, pod warunkiem zastosowania leczenia w odpowiednim czasie i według obowiązujących schematów, z modyfikacją niezbędną dla okresu ciąży (tab.3).

Tab. 1. Najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w ciąży [5]

Typ nowotworu	Liczba ciąż lub porodów
Rak piersi	1:3000-10000
Rak szyjki macicy	1:2000-10000
Hodgkin's lymphoma	1:1000-6000
Czerniak	2-5:100000
Białaczki	1:75000-100000
Rak jajnika	4-8:100000
Rak jelita grubego	1:13000
Rak tarczycy	14:100000

INTRODUCTION

Neoplastic disease coexisting with pregnancy includes the entire pregnancy period and twelve months after the labor or miscarriage. It is found in 0.02% to 0.1% of pregnancies. Pregnant women and women at labor constitute about 0.8% of female patients with malignancies. In recent years an increase in the number of malignancies occurring during pregnancy is observed [1]. It is suspected that in addition to the general increase of malignancies in the population and the increase in age of pregnant women, the improvement in cancer diagnostics and the acceleration of malignancies development caused by hormones and growth factors produced during pregnancy have significant effect on the incidence of malignant neoplasms.

MALIGNANT NEOPLASMS DURING PREGNANCY

The most popular malignancies occurring in connection with pregnancy are tumors of reproductive organs [2-4]. About 50% of malignancies in pregnant and breastfeeding women is constituted by breast cancer and cervical cancer. Hematological malignancies constitute about 25%, malignant melanoma (about 8%), thyroid carcinoma, ovary cancer, colorectal cancer and others (table 1).

The occurrence of cancer in pregnant women constitutes a serious clinical problem. It requires the administration of diagnostic and therapeutic procedures that have potentially negative effect on the developing fetus (table 2). At the same time the lack of proper treatment at the right time may decrease the chances of recovery. Additional problems are related to the physiological changes taking place in a pregnant woman which can effect physical examination, laboratory results and imaging. It is not without a meaning that the relatively rare occurrence of malignancies during pregnancy results in basing the medical management on the description of cases and clinical studies performed on relatively small groups of patients. These limitations result in the necessity to treat reports concerning the prognosis for pregnant women affected by cancer with caution. Most likely the prognosis is similar as in cancer affected women who are not pregnant provided that the treatment is administered on time and in accordance with the general scheme with only such modifications that are necessary in the pregnancy period (table 3).

Tab. 1. The most frequent malignancies in pregnant women [5]

Malignancy type	Nr of pregnancies or births
Breast cancer	1:3000-10000
Cervical cancer	1:2000-10000
Hodgkin's lymphoma	1:1000-6000
Melanoma	2-5:100000
Leukemias	1:75000-100000
Ovary cancers	4-8:100000
Colorectal cancer	1:13000
Thyroid cancer	14:100000

Współistnienie raka z ciążą stawia kobietę i lekarza przed trudnymi problemami natury moralnej. Zachodzi bowiem potencjalny konflikt matka - płód. Optymalne postępowanie onkologiczne, korzystne dla matki może skutkować wadami u płodu, a nawet jego śmiercią. Stąd decyzja o leczeniu raka towarzyszącego ciąży powinna być indywidualizowana. Każde postępowanie należy omówić z pacjentką i za jej zgodą z ojcem dziecka i rodziną, rozważając wszelkie korzyści i ryzyko. W wielu przypadkach istnieje możliwość odroczenia leczenia do uzyskania przez płód dojrzałości do życia poza wewnątrzmacicznego.

RAK PIERSI TOWARZYSZĄCY CIAŻY

Określenie rak piersi towarzyszący ciąży (*pregnancy associated Breast cancer-PABC*) obejmuje nowotwory rozpoznane w ciąży i do roku czasu od jej zakończenia

The coexistence of cancer and pregnancy causes serious moral dilemmas for both the doctor and the patient because of a potential mother-fetus conflict. Optimum oncological management that is most beneficial for the mother may result in damage or even death of the fetus. Therefore the decision concerning the treatment of cancer coexisting with pregnancy should be individualized. Every procedure has to be discussed with the mother and upon her consent with the baby's father and family and all the benefits and risks need to be considered. In many cases there is a possibility to postpone treatment until the fetus achieves maturity level sufficient to exist outside the uterus.

PREGNANCY ASSOCIATED BREAST CANCER

The term pregnancy associated breast cancer (PABC) covers malignancies diagnosed during pregnancy and up

Tab. 2. Przybliżona dawka, którą otrzymuje płód podczas typowych procedur radiologicznych wg Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej [6]

Rodzaj badania	Średnia (mGy)	Maksymalna(mGy)
Radiogram:		
Jama brzuszna	1,4	4,2
Klatka piersiowa	<0,001	<0,01
Dożylna urografia	1,7	10
Kręgosłup lędźwiowy	1,7	10
Miednica	1,1	4
Czaszka	<0,001	<0,001
Kręgosłup piersiowy	<0,001	<0,001
Fluoroscopia		
Papka barytowa	1,1	5,8
Wlew barytowy	6,8	24
Tomografia komputerowa		
Jama brzuszna	8,0	49
Klatka piersiowa	0,06	0,96
Głowa	<0,005	<0,005
Kręgosłup lędźwiowy	2,4	8,6
Miednica	25	79

Tab. 2. Approximate radiation dose absorbed by the fetus during typical radiological procedures according to International Atomic Energy Agency [6]

Type of procedure	Average (mGy)	Maximum (mGy)
Radiogram		
Abdominal cavity	1.4	4.2
Chest	<0.001	<0.01
Intravenous urography	1.7	10
Lumbar spine	1.7	10
Pelvis	1.1	4
Skull	<0.001	<0.001
Thoracic spine	<0.001	<0.001
Fluoroscopy		
Barium meal	1.1	5.8
Barium infusion	6.8	24
CT		
Abdominal cavity	8.0	49
Chest	0.06	0.96
Head	<0.005	<0.005
Lumbar spine	2.4	8.6
Pelvis	25	79

Tab. 3. Ogólne zasady leczenia ciężarnych chorych na nowotwory złośliwe [7]

Leczenie operacyjne	<ul style="list-style-type: none"> • Można przeprowadzić w każdym czasie ciąży. • Odradza się wykonywanie zabiegów obarczonych dużym ryzykiem powikłań (np. operacji dotyczących przewodu pokarmowego i płuc), gdyż mogą one niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży. • W przypadku pilnej konieczności należy rozważyć przerwanie ciąży.
Radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Z zasady należy unikać radioterapii w okresie ciąży, jeżeli to tylko jest możliwe. • Jednak można rozważyć napromienianie obszaru szyi i śródpiersia, pod warunkiem odpowiedniego osłonięcia macicy. Leczenie takie należy prowadzić tylko w ośrodkach o odpowiednim doświadczeniu w prowadzeniu chorych na nowotwory złośliwe rozpoznane w okresie ciąży.
Chemioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Należy unikać w okresie I. trymestru, gdyż wiąże się wtedy z dużym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych i poronień samoistnych. • Podawanie dawek, co tydzień umożliwia łatwe monitorowanie przebiegu ciąży oraz szybkie przerwanie chemioterapii, jeżeli była by taka konieczność. Skraca to również długość nadiru, co ułatwia zakończenie ciąży w razie konieczności. Taki schemat postępowania jest zdecydowanie zalecany.
Leki hormonalne	<ul style="list-style-type: none"> • Należy unikać stosowania przez cały okres ciąży.
Termin porodu	<ul style="list-style-type: none"> • Należy unikać porodu w okresie nadiru. Należy unikać porodu przed 35. tygodniem ciąży, ze względu na powikłania związane z wcześniactwem

Tab. 3. General treatment guidelines for pregnant patients with malignancies [7]

Surgical treatment	<ul style="list-style-type: none"> • Can be performed at every stage of pregnancy. • Surgeries associated with high risk of complications (eg. gastrointestinal and lung surgeries) are not advised as they may have adverse effect on the course of pregnancy. • In case of urgent necessity, termination of pregnancy should be considered.
Radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • In general, radiotherapy should be avoided during pregnancy, if only possible. • However, radiation of the neck and mediastinum area may be considered provided that the uterus is properly covered. Such treatment can be conducted only in centers with sufficient experience in the management of patients with malignancies diagnosed during pregnancy.
Chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • Should be avoided in the 1 trimester because at this stage it is associated with high risk of congenital malformations and spontaneous abortions. • The administration of doses once a week allows for easy monitoring of pregnancy development and quick withdrawal of treatment, if needed. It also shortens nadir time which makes it easier to terminate pregnancy, if needed. Such treatment scheme is definitely indicated.
Hormone therapy	<ul style="list-style-type: none"> • Using throughout the entire period of pregnancy should be avoided.
Time of labor	<ul style="list-style-type: none"> • Labor during nadir time should be avoided. Labor before week 35 should be avoided due to complications associated with premature birth.

nia. Kobiety w ciąży stanowią od 0,2 do 3,8% przypadków wszystkich złośliwych guzów piersi. Objawy PABC są podobne jak poza ciążą, jednak w związku z fizjologicznymi zmianami zachodzącymi w gruczołach piersiowych mogą zostać niedostrzeżone lub zauważone dopiero po pewnym – niekiedy długim czasie. Opóźnienie w rozpoznaniu raka piersi w ciąży jest obecnie mniejsze niż w poprzednich dekadach, wynosi od 1 do 2 miesięcy [8,9]. W ciąży 2,5-krotnie częściej niż poza ciążą diagnozowany jest rak z przerzutami do węzłów chłonnych, mniejsza jest również szansa na rozpoznanie tego nowotworu w I stopniu zaawansowania.

W celu wczesnego rozpoznania raka piersi w ciąży i położu niezbędne jest samobadanie piersi i fachowa ocena piersi przeprowadzana w ramach opieki perinatalnej. Zmiana pierwotna ma najczęściej charakter bezbolesnego guza lub zgrubienia, rzadko występuje nieprawidłowa wydzielina z brodawki. Każda zmiana powinna wzbudzać podejrzenie istnienia nowotworu złośliwego. Obowiązuje w tych przypadkach szczegółowa diagnostyka, podczas której oprócz badania klinicznego przeprowadza się badanie ultrasonograficzne piersi, a w razie potrzeby mammografię i biopsję. Przyjmuje się, że ze względu na fizjologiczne zmiany gruczołów piersiowych ultrasonografia ma większą czułość niż mammografia w wykrywaniu PABC [1]. W przypadku niejasnego wyniku badania ultrasonograficznego należy wykonać mammografię. Dawka promieniowania na jaką narażony jest płód po prawidłowym osłonięciu brzucha i użyciu nowoczesnych aparatów (0,5 mGy) jest znacznie mniejsza niż dawka progowa uznawana za bezpieczną [10]. Należy podkreślić, iż nadal zastosowanie badań z użyciem promieniowania jonizującego w ciąży wymaga precyzyjnych wskazań. Rola rezonansu magnetycznego w diagnostyce PABC jest wciąż dyskutowana. Wartość tego badania bez zastosowania kontrastu (gadolina jest w ciąży przeciwwskazana) wydaje się być mniej istotna w diagnostyce guzów piersi u ciężarnych. Kobiety karmiące, u których zastosowano gadolinę powinny zaprzestać karmienia przez 24 do 72 godzin od badania. Zmiany w piersi, które nie ustępują oraz zmiany podejrzane onkologicznie powinny być poddane badaniu pod mikroskopem. Przekształcenia ciążowe w gruczole piersiowym utrudniają ocenę patomorfologiczną. Dla uniknięcia pomyłki konieczne jest poinformowanie patologa, że materiał pochodzi z piersi kobiety ciężarnej. Istotne jest także doświadczenie badającego [11]. W razie potrzeby rekomenduje się konsultację przez innego, bardziej doświadczonego patologa. Ocena preparatu z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej wymaga doświadczonego patologa w interpretacji ciążowych zmian hiperproliferacyjnych. Czułość i swoistość tej techniki wynosi odpowiednio 66% i 95% [12]. Biopsja gruboigłowa jest bardziej wartościowa niż biopsja cienkoigłowa i powinna być zastosowana dla guzów, w których biopsja cienkoigłowa nie dała jednoznacznych wyników [13]. Przeważa

to one year after its termination. Pregnant women constitute from 0.2 to 3.8% of all breast malignancy cases. The symptoms of PABC are similar as in non-pregnant women however due to the physiological changes taking place in the breast they may be unnoticed or noticed with sometimes long delay. The delay in the diagnosis of breast cancer in pregnant women is currently shorter than in previous decades and amounts to 1-2 months [8,9]. In pregnant women cancer with metastases to lymph nodes is diagnosed 2.5 times more often than in non-pregnant women; the chance of diagnosing the malignancy at the I stage of advancement is also smaller during pregnancy.

In order to make an early diagnosis of breast cancer during pregnancy and labor, self-examination and professional breast assessment conducted as part of perinatal care are necessary. The initial change usually has the character of a painless lump or node, pathological excretion from the nipple is rare. Every lesion should arise suspicion of malignancy. In such cases detailed diagnostics is advised including clinical examination, breast ultrasound and, if necessary, mammography and biopsy. It is assumed that due to the physiological changes in breasts, ultrasonography is more precise in PABC diagnosis than mammography [1]. In case of an indefinite ultrasonography result it is necessary to conduct mammography. The dose of radiation the fetus is subjected to when the abdomen is properly covered and state-of-the-art equipment is used (0,5 mGy) is much lower than the threshold value considered safe [10]. It needs to be emphasized that the use of ionizing imaging in pregnant women still requires precise indications. The role of MRI in the diagnosis of PABC is still under discussion. The value of this examination without contrast (gadolinium is contraindicated during pregnancy) seems to be less in the diagnostics of breast cancer in pregnant patients. Breast-feeding patients in whom gadolinium was used should resign from breast-feeding during 24-72 hours after the procedure. Lesions in breasts that do not disappear or lesions oncologically suspicious should be examined under a microscope. Pregnancy related transformations in the breast make pathomorphological assessment difficult. In order to avoid mistakes it is necessary to inform the pathologist that the assessed material was collected from the breast of pregnant woman. The experience of the examiner is also crucial [11]. If needed, consultation with another, more experienced pathologist is recommended. The assessment of a preparation from fine needle aspiration biopsy requires a pathologist experienced in the interpretation of hyperproliferative pregnancy changes. The sensitivity and specificity of this method is 66% and 95%, respectively [12]. Core-needle biopsy is more valuable than fine needle biopsy and should be used in tumors in which fine needle biopsy failed to provide clear results [13]. The dominant belief is that the final diagnosis should be made on the basis of histological analysis of material collected thro-

pogląd, iż ostateczne rozpoznanie należy postawić na podstawie badania histologicznego materiału z biopsji gruboigłowej lub biopsji otwartej. Biopsja wycięciowa w znieczuleniu miejscowym może stwarzać problem ze względu na obrzęk i przekrwienie piersi w ciąży i wiąże się ze nieznacznie zwiększonym ryzykiem krwawienia, infekcji i utworzenia się przetoki mlecznej. U kobiet karmiących, jako profilaktykę powstania przetoki mlecznej można zalecić zaprzestanie karmienia piersią.

Ustalanie zaawansowania raka piersi w ciąży może i powinno być ograniczone do przypadków o wysokim podejrzeniu obecności przerzutów, w sytuacji gdy ich potwierdzenie wpłynie na sposób leczenia [6]. Radiogram klatki piersiowej z zastosowaniem osłony na brzuch jest uznawany za bezpieczny dla płodu. Ocena jamy brzusznej może być przeprowadzona ultrasonograficznie lub po zakończeniu pierwszego trymestru ciąży, w rezonansie magnetycznym bez użycia kontrastu. Rutynowa scyntygrafia kości i tomografia komputerowa nie są zalecane, szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży. W przypadku konieczności wykonania scyntygrafii należy założyć cewnik do pęcherza moczowego.

Terapia raka piersi w ciąży podlega takim samym zasadom jak u nieciężarnych z modyfikacją ograniczającą niekorzystny wpływ terapii na płód. Około 60% PABC wykrywa się w I i II stopniu zaawansowania. W tych stadiach zaawansowania leczeniem z wyboru jest zabieg chirurgiczny. Za standard przyjmuje się zmodyfikowane radykalne usunięcie piersi z limfadenektomią pachową. Uważa się, że zabieg operacyjny i anestezja są bezpieczne dla płodu bez względu na trymestr ciąży, pod warunkiem uwzględnienia zmian fizjologicznych zachodzących pod wpływem ciąży. Żaden ze stosowanych współcześnie do znieczulenia leków nie jest uważany za teratogeny. Podczas zabiegu operacyjnego wykonywanego należy od 26. tygodnia ciąży monitorować akcję serca płodu. Leki używane do znieczulenia obniżają zarówno podstawową czynność serca płodu i jej zmienność. Po zabiegu wskazane jest monitorowanie czynności skurczowej macicy w celu wczesnego wykrycia nieodczuwalnej przez ciężarną czynności skurczowej. Konieczna jest również profilaktyka przeciwzakrzepowa. Do niedawna uważano, że zabiegi oszczędzające pierś w I i II trymestrze ciąży są bezwzględnie przeciwwskazane. Podobny pogląd dotyczył detekcji węzła wartowniczego. Obecnie w niektórych ośrodkach przeprowadzane są u kobiet ciężarnych zabiegi oszczędzające i biopsja węzła wartowniczego, także z zastosowaniem metody izotopowej [14]. Postępowanie to jest uważane jednak za kontrowersyjne i wymaga dalszych badań. Rak piersi w III i IV stopniu zaawansowania wymaga zastosowania chemioterapii i radioterapii po chirurgicznym usunięciu z piersi guza nowotworowego. Nadal uważa się, że radioterapia powinna być odłożona do zakończenia ciąży. Istnieją dane wskazujące, że odroczenie tej terapii do 3. miesiący nie ma niekorzystnego wpływu na rokowanie. W literaturze opisano teleterapię w ciąży z powodu no-

ugh core-needle biopsy or open biopsy. Excisional biopsy in local anesthesia may constitute a problem due to edema and hyperemia of the breast during pregnancy and is associated with mildly increased risk of bleeding, infection and milk fistula development. In breast-feeding women, resignation from breast-feeding may be indicated as prophylaxis against milk fistula development.

Assessing the advancement of breast cancer during pregnancy can and must be limited to cases with large probability of metastases presence and only in situations when the confirmation of such metastases will have an effect on treatment [6]. Chest radiogram with the use of abdomen protection is considered safe for the fetus. The assessment of abdominal cavity can be made through ultrasonography or, after the first trimester, through MRI without contrast. Routine bone scintigraphy and computed tomography are not indicated, especially in the first trimester of pregnancy. In cases where scintigraphy is necessary, a catheter should be inserted into the urinary bladder.

The therapy of pregnancy associated breast cancer is subject to the same rules as in non-pregnant patients with modifications limiting the adverse effect of the treatment on the developing fetus. About 60% PABC are diagnosed at I and II stage of advancement. At these advancement stages, the treatment of choice is surgery. Modified radical breast removal with axillary lymph node dissection is considered a standard procedure. Surgery and anesthesia are considered safe for the fetus regardless of the pregnancy trimester providing that the physiological changes taking place during pregnancy are taken into account. None of the currently used anesthesia medications is considered teratogenic. If the surgery is performed after week 26, the heart rate of the fetus should be monitored. The medications used for anesthesia lower both the basic heart rate of the fetus and its changeability. After the surgery it is advised to monitor the contractile function of the uterus in order to ensure early discovery of uterine contractile function not yet felt by the patient. Anticoagulant prophylaxis is also necessary. Until recently it was believed that breast saving procedures are absolutely contraindicated in the I and II trimester of pregnancy. A similar view concerned the detection of sentinel lymph node. Currently, breast-saving procedures and sentinel lymph node biopsy are conducted in pregnant women in some centers, also with the use of the isotope method [14]. Such cancer management is however considered controversial and requires further studies. III and IV stage cancer requires the use of chemotherapy and radiotherapy following the surgical removal of the malignancy from the breast. It is still believed that radiotherapy should be postponed until after the pregnancy. Some data indicate that postponing the therapy by 3 months has no adverse effect on the prognosis. Literature includes the description of teletherapy during pregnancy due to malignancies of organs located far from the pelvic area

wotworów narządów odległych od miednicy (nowotwory mózgu, głowy i szyi, rak piersi, chłoniaki). Panuje przekonanie, że jest to dopuszczalne w wybranych ośrodkach, dysponujących odpowiednim doświadczeniem i nowoczesnym sprzętem, po rozważeniu wszystkich korzyści i działań ubocznych i uzyskaniu zgody pacjenta. W III trymestrze ze względu na wielkość płodu nie należy stosować napromieniania w leczeniu nowotworów narządów położonych nadprzeponowo. Chemioterapia nie powinna być stosowana w I trymestrze ciąży. Prowadzi do obumarcia ciąży, samoistnego poronienia i powstania wad u płodu. W sytuacji, kiedy konieczne jest jej zastosowanie w tym okresie ciąży optymalna ze względu na płód i ciężarną jest monoterapia z użyciem antracyklin lub alkaloidów Vinca, która po zakończeniu I trymestru powinna być zastąpiona terapią wielolekową. Najczęściej w ciąży stosowane jest połączenie antracyklin z cyklofosfamidem. Chemioterapia w II i III trymestrze może prowadzić do zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, niskiej masy urodzeniowej, porodu przedwczesnego. Leki stosowane typowo w terapii raka piersi uznawane są za względnie bezpieczne dla płodu. Dawki i schematy, mimo iż farmakokinetyka chemioterapeutyków w ciąży może być zmieniona, pozostają takie same, jak u kobiet nieciążarnych. Leczenie chemiczne powinno być ukończone na 3. tygodnie przed rozwiązaniem. Siedmiodniowy okres po cięciu cesarskim uznawany jest za wystarczający do rozpoczęcia chemioterapii lub jej kontynuacji. Karmienie piersią podczas chemioterapii nie jest wskazane. Podawanie w ciąży tamoksifenu jest przeciwwskazane. Opisano zespół Goldenhara i sekwencję Pierre Robina po zastosowaniu tego leku u ciężarnych. Brak wystarczających danych określających wpływ na płód herceptyny powoduje, że jej podawanie nie jest zalecane. Zalecany okres niezachodzenia w ciążę po leczeniu herceptyną wynosi 3 miesiące. Ciężarnym nie należy podawać także bifosfonianów. Mimo istniejących kontrowersji przyjmuje się, że kobiety z PABC nie mają gorszego rokowania niż kobiety nie będące w ciąży w podobnym wieku i z guzem o takim samym zaawansowaniu pod warunkiem zastosowania właściwej terapii.

NOWOTWORY ZŁOŚLIWE JAJNIKA U KOBIET W CIAŻY
Guzy przydatkowe występują u 2,3-4,1% kobiet w ciąży. Około 90% zmian wykrytych w I trymestrze znika po 12. tygodniu. Prawdopodobieństwo procesu złośliwego w obrębie zmienionych przydatków u ciężarnych jest znacznie niższe niż poza ciążą i wynosi od 2 do 6%. Wśród zmian złośliwych guzy pochodzenia nabłonkowego stanowią od 49-75%, nowotwory gonadalne od 9-16 %, nowotwory germinalne od 6-40%. Kobiety ciężarne stanowią 3-6% wszystkich przypadków raka jajnika. Rozpoznanie i diagnostyka guzów jajnika w ciąży oparta jest przede wszystkim na badaniu ultrasonograficznym (ryc.1.). W wybranych przypadkach można zastosować rezonans magnetyczny. Markery

(brain, head and neck malignancies, breast cancer, lymphomas). It is believed that such therapy can be allowed in some centers having a proper experience and state-of-the-art equipment following a risk-benefit ratio analysis and after receiving the patient's consent. In the III trimester, due to fetus size, it is contraindicated to use radiation in the treatment of malignancies of organs located over the diaphragm. Chemotherapy should not be used in the I trimester of pregnancy. It can result in the death of the fetus, spontaneous abortion and malformation of the fetus. If the use of chemotherapy at this stage of pregnancy is unavoidable, the optimum method both for the mother and the fetus is monotherapy with anthracyclines or Vinca alkaloids which should be replaced with multi-drug therapy after the first trimester is over. The combination most commonly used during pregnancy are anthracyclines and cyclophosphamide. Chemotherapy in the II and III trimester may lead to inhibition of intrauterine fetal growth, low birth weight, premature labor. The medications typically used in breast cancer therapy are considered relatively safe for the fetus. The doses and schemes remain the same as in non-pregnant patients despite the fact that the pharmacokinetics of chemotherapeutic drugs can be altered by pregnancy. Chemotherapy should be finished 3 weeks before labor. A period of seven days after the caesarian section is considered sufficient to begin or continue chemotherapy. Breastfeeding is contraindicated during chemotherapy. The administration of tamoxifen in pregnant women is contraindicated. Goldenhar-syndrome and Pierre-Robin sequence were described after the use of this medication in pregnant patients. Lack of sufficient data describing the effect of herceptin on the fetus is the reason why its administration during pregnancy is not indicated. The advised period of avoiding pregnancy after herceptin treatment is 3 months. Also biphosphonates should not be administered to pregnant patients. Despite the controversies, it is assumed that the prognosis of pregnant women with PABC is not worse than that of non-pregnant women of the same age and the same cancer stage providing that proper therapy is used.

OVARY MALIGNANCIES IN PREGNANT WOMEN

Adnexal tumors occur in 2.3-4.1% of pregnant women. About 90% of lesions discovered in the I trimester disappear after week 12. The probability of a malignant process within the changed adnexa is significantly less in pregnant women than outside pregnancy and amounts to 2 to 6%. Among the malignancies, epithelial tumors constitute 49-75%, gonadal neoplasms 9-16%, germinal neoplasms 6-40%. Pregnant women constitute 3-6% of all ovary cancer patients. The diagnosis and diagnostics of ovary tumors during pregnancy is based predominantly on ultrasonography (pic. 1). In selected cases the use of MRI is possible. Neoplastic markers are less specific during pregnancy. In the first trimester, serum concentration of Ca 125 may increase up to

nowotworowe są w ciąży mniej specyficzne. U ciężarnych stężenie w surowicy Ca 125 może wzrosnąć w I trymestrze do wartości 1250U/ml [16]. Poziom LDH, który uznawany jest za marker nowotworowy rozrodzaka, może być podwyższony, także w stanach przedrzucawkowych.

Zdecydowana większość guzów o granicznej złośliwości i raków inwazyjnych jajnika w ciąży jest diagnozowana w I stopniu zaawansowania. Podobnie jest w przypadku guzów złośliwych nienabłonkowych. W leczeniu guzów granicznych i nienabłonkowych w I stopniu zaawansowania rekomenduje się usunięcie przydatków, omentektomię, pobranie popłuczyn z jamy otrzewnowej i biopsję otrzewnej. Podobne postępowanie dotyczy raka jajnika w stopniu zaawansowania IA i zróżnicowaniu G1. Usunięcie samego guza bez całych przydatków można przeprowadzić, gdy zmiana jest obustronna. W stopniach zaawansowania IA G2 i G3, IB, IC i IIA dodatkowo należy wykonać limfadenektomię zaotrzewnową oraz przeprowadzić uzupełniającą chemioterapię opartą na preparatach platyny. W stadiach zaawansowanych postępowanie jest zależne od woli pacjentki i obejmuje pierwotną cytoredukcję z terminacją ciąży, postępowanie wyczekujące na osiągnięcie przez płód dojrzałości, leczenie chirurgiczne i adjuwantową chemioterapię w trakcie ciąży lub po jej zakończeniu. Mimo małej ilości danych wydaje się, że prognoza dla pacjentek z rakiem jajnika w ciąży jest podobna do kobiet, które zachorowały na ten nowotwór nie będąc w ciąży. U kobiet ciężarnych operowanych pomiędzy 24-30. tygodniem trwania ciąży należy zastosować terapię sterydową wg obowiązujących schematów.

RAK SZYJKI MACICY

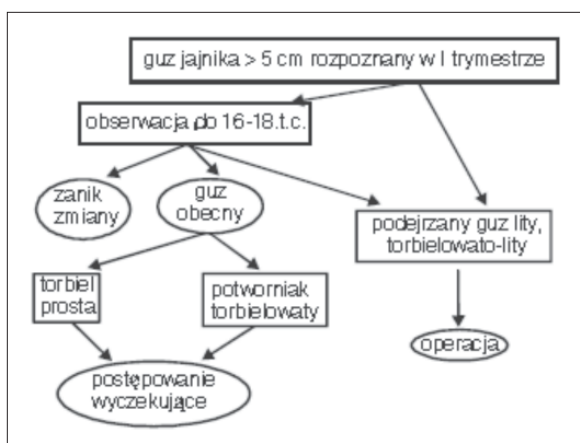
Rak szyjki macicy jest drugim po względem częstości występowania po raku piersi nowotworem złośliwym u kobiet w ciąży. Od 2,7% do 3,5 % kobiet z rakiem szyjki jest w ciąży. 80-90% są to raki płaskonabłonko-

1250U/mL [16]. The LDH level that is considered a neoplastic marker of dysgerminoma may be elevated also in preeclampsia.

A great majority of borderline malignancy tumors and invasive ovary cancers in pregnant women are diagnosed at I advancement stage. The situation is similar in case of malignant nonepithelial tumors. The recommended treatment of I stage borderline and non-epithelial tumors consists of adnexa removal, omentectomy, collection of lavage sample from the peritoneal cavity and biopsy of the peritoneum. Similar procedures are used in IA advancement stage and G1 differentiation stage ovary cancer. The removal of the tumor alone without the whole adnexa can be conducted when the lesions are bilateral. At IA G2 and G3, IB, IC and IIA advancement stages retroperitoneal lymphadenectomy should be additionally performed and supplementary chemotherapy based on platinum preparations should be administered. At advanced stages the management is dependent on the patient's choice and may include primary cytoreduction with pregnancy termination, expectant management until the fetus gains maturity, surgical treatment and adjuvant chemotherapy during or after the pregnancy. Despite insufficient data, it seems that the prognosis for pregnant ovary cancer patients is similar to that of non-pregnant women. In pregnant women who had surgery between week 24-30 it is necessary to administer steroid treatment according to the generally approved scheme.

CERVICAL CANCER

Cervical cancer is the second most frequent malignant neoplasm in pregnant women after breast cancer. From 2.7% to 3.5% of women with cervical cancer are pregnant. 80-90% are squamous carcinomas, 70% of cervical cancers in pregnant women are diagnosed at an early advancement stage (I-IIa). Malignant cervical tumors are most frequently discovered in physical examination and cytology. Vaginal hemorrhage is a less



Ryc. 1. Algorytm postępowania z guzami przydatków u kobiet w ciąży wg Platka i wsp. w modyfikacji Zdziennickiego [15]

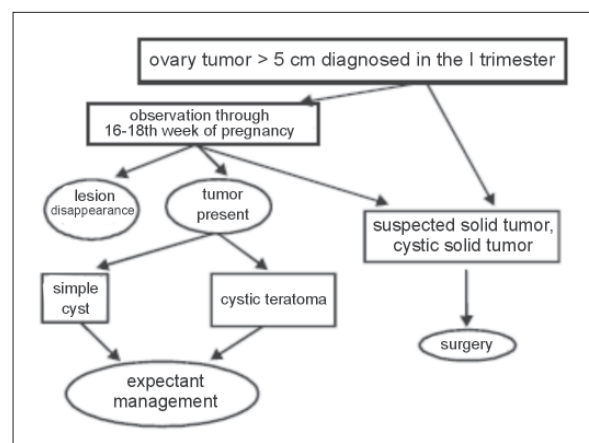


Fig. 1. Management algorithm in adnexal tumors in pregnant women according to Platek et al., modified by Zdziennicki [15]

we, 70% raków szyjki w ciąży jest diagnozowanych we wczesnym stopniu zaawansowania (I-IIa). Guzy złośliwe szyjki macicy są wykrywane najczęściej badaniem fizykalnym i w cytologii. Rzadziej objawem raka szyjki macicy u kobiet ciężarnych jest krwawienie z dróg rodnych. Wszystkie pacjentki z nieprawidłowym wynikiem cytologii powinny być kierowane do badania kolposkopowego, a każda podejrzana zmiana wymaga biopsji i oceny histologicznej przeprowadzonej przez doświadczonego patomorfologa. Zmiany przedinwazyjne występują z częstością 2000-8000 na 100000 ciąż. Progresja CIN II i CIN III do raka inwazyjnego szacowana jest w ciąży na 0-10%. Nie opisano do tej pory przypadków CIN II i III z progresją do raka klinicznego. Przy podejrzeniu inwazji należy wykonać konizację, najlepiej pomiędzy 14. a 20. tygodniem ciąży. Konizacji nie powinno się przeprowadzać po 24. tygodniu ciąży. Zabieg ten wiąże się z 7-50% ryzykiem obfitego krwawienia oraz 25% ryzykiem porodu przedwczesnego.

Innym powikłaniem może być zakażenie. Leczenie inwazyjnego raka szyjki macicy w ciąży zależy od stopnia zaawansowania, typu histologicznego, wieku ciąży i decyzji pacjentki dotyczącej kontynuacji ciąży. W stopniu zaawansowania IA1 wystarczająca jest konizacja w II trymestrze ciąży i przy ujemnych marginesach resekcji dalsza ścisła obserwacja. Po takim postępowaniu nie ma wskazań do porodu drogą cięcia cesarskiego. Wskazaniem do natychmiastowego leczenia jest rak szyjki macicy w stopniu IA1 z pozytywnymi marginesami po konizacji, nowotwór w stopniu zaawansowania IA2, IB i IIA rozpoznany przed 12. tygodniem ciąży, nowotwory o wyższym stopniu zaawansowania klinicznego, rak drobnokomórkowy, niskozróżnicowany rak płaskonabłonkowy lub gruczolakowaty oraz progresja guza [17]. Jeżeli kobieta chce zachować ciążę istnieje możliwość wprowadzenia w II i III trymestrze chemioterapii neoadjuwantowej, aż do czasu uzyskania przez płód dojrzałości do życia pozamacicznego. Podobne postępowanie dotyczy również wyższych stopni klinicznego zaawansowania raka szyjki. Nie ma wystarczających danych, aby określić, jak długa może być zwłoka w podjęciu leczenia, która nie zmniejsza szansy matki na wyleczenie. Ocenia się, że w stopniu zaawansowania IB1 może ona wynosić do 12. tygodni.

RAK ENDOMETRIUM

Nowotwór ten należy w ciąży do rzadkości (liczba opisanych przypadków nie przekracza 30). Większość raków błony śluzowej macicy zdiagnozowano po poronieniach lub w związku z obfitymi krwawieniami poporodowymi [18]. Dominowały nowotwory dobrze zróżnicowane histologicznie z minimalną inwazją mięśnia macicy. Nie ma różnic w leczeniu w stosunku do kobiet nie będących w ciąży. W wyselekcjonowanych przypadkach możliwa jest terapia oszczędzająca płodność.

frequent symptom of cervical cancer in pregnant women. All patients with abnormal cytology results should be qualified for a colposcopic examination and every suspicious lesion requires biopsy and histological assessment made by an experienced pathomorphologist. Preinvasive lesions occur with an incidence of 2000-8000 per 100000 pregnancies. The CIN II and CIN I progression to invasive cancer is estimated at 0-10% during pregnancy. So far cases of CIN II and III with progression to clinical cancer have not been described. If invasion is suspected, conization should be performed preferably between 14th and 20th week of pregnancy. Conization should not be made after 24th week of pregnancy. This procedure is associated with 7-50% risk of profuse bleeding and 25% risk of premature labor.

Infection may constitute another complication. The treatment of invasive cervical cancer during pregnancy depends on the stage of advancement, histological type, duration of pregnancy and the patient's decision concerning pregnancy continuation. With IA1 cancers it is enough to perform conization in the II trimester and, in case of negative resection margins, further close monitoring. After this procedures there are no indications for caesarian section. IA1 cervical cancer with positive margins after conization, IA2, IB and IIA cancers diagnosed before week 12 of pregnancy, neoplasms further advanced clinically, small-cell carcinoma, lowly differentiated squamous or glandular tumors and tumor progression are indications for immediate therapy [17]. If the patient wants to preserve pregnancy, it is possible to administer neoadjuvant chemotherapy in the II and III trimester until the fetus is mature enough to survive outside the uterus. Similar management also concerns higher stages of cervical cancer advancement. There is no sufficient data to define for how long treatment can be postponed without decreasing the mother's chance of recovery. It is estimated that at the advanced B1 stage it can be up to 12 weeks.

ENDOMETRIAL CANCER

This neoplasm is rare during pregnancy (the number of described cases does not exceed 30). Majority of endometrial cancers was diagnosed after miscarriage or in connection with profuse bleedings after labor [18]. Neoplasms well differentiated histologically with minimum invasion of the uterine muscle were dominant. There are no difference in treatment compared to non-pregnant women. In selected cases therapy allowing for preservation of fertility is possible.

RAK SROMU

Raki sromu z inwazją >1 mm występują w ciąży sporadycznie [18]. Przeważają guzy płaskonabłonkowe, rzadziej gruczolowe lub mięsaki. Leczeniem z wyboru jest zabieg operacyjny, który należy przeprowadzić do 36. tygodnia ciąży. Prognoza dla tej lokalizacji raka jest niejasna. Przebyta operacja z powodu złośliwego guza sromu, poza znacznym zbliznowaceniem, nie jest wskazaniem do cięcia cesarskiego. Przypadki zaawansowane z zajęciem węzłów chłonnych pachwinowo-udowych wykryte w I i II trymestrze stanowią wskazanie do zakończenia ciąży.

PODSUMOWANIE

Guzy złośliwe wywodzące się z narządów płciowych należą do najczęstszych nowotworów współistniejących z ciążą. Leczenie chirurgiczne uznane jest za bezpieczne dla matki i płodu. Największe ryzyko dla matki stanowi opóźnienie leczenia lub nieodpowiednie leczenie. Największe ryzyko dla płodu stanowi wcześniactwo i jego długotrwałe następstwa. Terapia u kobiet ciężarnych z chorobą nowotworową powinna być prowadzona w wybranych ośrodkach, najlepiej w zespołach interdyscyplinarnych.

VULVAR CANCER

Vulvar cancers with invasion > 1 mm occur sporadically during pregnancy [18]. Squamous tumors are dominant, glandular tumors and sarcomas are less frequent. Surgery conducted before 36 week of pregnancy is the treatment of choice. The prognosis for cancers in this location is unclear. Surgery performed due to malignant vulvar cancer is not an indication for caesarian section unless there is significant scarring. In advanced cases in which inguinofemoral lymph nodes are affected and which are diagnosed in I and II trimester it is indicated to terminate pregnancy.

SUMMARY

Malignant tumors originating from reproductive organs are the most frequent neoplasms coexisting with pregnancy. Surgical treatment is considered safe for both mother and fetus. The greatest risk for the mother is caused by delayed or inappropriate treatment. The biggest risk for the fetus is premature birth and its long-term consequences. Therapy of pregnant women with cancer should be conducted in selected centers, preferably by interdisciplinary teams.

Piśmiennictwo / References:

1. Lee Y, Roberts C, Dobbins T, Stavrou E et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study. *BJOG* 2012;119:1572–82.
2. Pavlidis N. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002;7:279–87.
3. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27:45–51.
4. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:683–89.
5. Voulgaris E, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: A comprehensive review. *Surg Oncol* 2011;20:e175–e85.
6. Lishner M. Cancer in pregnancy. *Annals of Oncology* 14 (Suppl 3): iii31–iii36, 2003 DOI: 10.1093/annonc/mdg745.
7. Azim Jr HA, Peccatori FA. Leczenie nowotworów złośliwych u kobiet w ciąży: na jakich danych naukowych można się oprzeć? *Med Prakt Onkol* 2011;02: 49–57.
8. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM et al. Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1997; 72(5):720–27.
9. Ishida T, Yokoe T, Kasumi Fet 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(11):1143–49.
10. Schulz-Wendtland R, Aichinger U, Sabel M et al. Experimental investigations of image quality in X-ray mammography with conventional screen film system (SFS), digital phosphor storage plate in/without magnification technique (CR) and digital CCD-technique (CCD). *Rontgenpraxis* 2001;54(4):123–26.
11. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Huntington)* 2001;15(1):39–46.
12. Barnavon Y, Wallac MK. Management of pregnant patients with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:347–52.
13. Eedarapalli E, Jain S. Breast cancer in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2006;26:1–4.
14. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L et al. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47:1202–8.
15. Zdziennicki A. Monitorowanie ciężarnych z nowotworami narządów płciowych. *Klin Perinatol Ginekol* 2007; 43(3):19–22.
16. Nowak M, Szpakowski M, Wilczyński JR. Nowotwory jajnika u kobiet ciężarnych – propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Gin Pol* 2004; 75:242–49.
17. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009 May;19(Suppl. 1):S1e12.
18. Amant F, Brepoels L, Halaska MJ et al. Gynecologic cancer complicating pregnancy : An overview. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2009, doi 10.1016/j.bpobgyn.2009.08.01.