

RAK DOJK V NOSEČNOSTI

Cvetka Grašič Kuhar

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

Izvleček

Rak dojk se pojavi pri 1 na 2.400-7.300 nosečnosti. Incidenca narašča zaradi večanja starosti žensk ob porodu. Vsako zatrdilno v dojki v nosečnosti, ki vztraja več kot dva tedna, je treba opredeliti s slikovno diagnostiko. Prva metoda je ultrazvok dojk, pri sumu na rak opravimo še debeloigelnno biopsijo. Po postavitvi diagnoze naredimo bilateralno mamografijo z zaščito trebuha. Ob diagnozi v nosečnosti je rak pogosto v višjem stadiju kot sicer, saj ga je v dojki, spremenjeni zaradi nosečnosti, težje diagnosticirati. Preiskave za zamejitev bolezni se nekoliko razlikujejo kot pri bolnici, ki ni noseča, saj ne izvajamo CT-preiskav, magnetnoresonanih preiskav z gadolinijevim kontrastom in scintigrafije okostja. Bolnico in plod poleg onkologa ves čas skrbno spremlja ginekolog. Namen zdravljenja raka dojk v nosečnosti je čim bolj optimalno zdravljenje za mater in varno za plod. Zdravljenje je multidisciplinarno. Odločitev o vrsti zdravljenja je odvisna od gestacijske starosti ploda. Kirurško zdravljenje je možno ves čas nosečnosti, najbolj varno pa je v drugem trimesečju. Zdravljenje s kemoterapijo (predvsem antraciklini, v zadnjem času tudi s taksani in platino) je varno v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. Zdravljenje s hormonskimi zdravili, zdravili anti-HER2 in radioterapijo je v nosečnosti in med dojenjem kontraindicirano. Kemoterapijo prekinemo tri tedne pred predvidenim rokom poroda. Izid zdravljenja raka dojk pri nosečnicah je ob ustreznem zdravljenju podoben kot pri bolnicah, ki niso noseče. Novorojenčki, ki niso prezgodaj rojeni, imajo normalen nevrolški razvoj.

Uvod

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah, vendar se pojavlja večinoma pri ženskah zunaj rodne dobe. Kot rodno dobo žensk štejemo ženske v starosti 15–49 let. Podatki Registra raka Republike Slovenije kažejo, da je bilo v letu 2013 pri ženskah v rodni dobi 818 primerov raka. Od teh je bilo največ raka dojk (254), sledijo rak kože (128) in maligni melanom (82), rak ščitnice (60), ginekološki raki (44 maternični vrat, 23 rak jajčnikov) ter rak debelega črevesja in danke (skupaj 41). Ženske postopoma prestavljajo nosečnost in porod na kasnejšo dobo, ko se družbeno in poklicno osamosvojijo. V letu 2015 je tako povprečna starost ženske ob prvem porodu znašala 29,3 let, v letu 1995 pa še 25 let. V letu 2015 se je v Sloveniji rodilo 20.641 otrok.

Epidemiologija

Rak dojk je najpogostejši rak med nosečnostjo. Incidenca raka dojk v nosečnosti je 2,4–7,3/100.000 (kar znaša 1 na 2.400–7.300) nosečnosti in narašča. Pri ženskah z rakom dojk, starih 25–29 let, ima vsaka peta rak dojk v povezavi z nosečnostjo ali prvim letom po porodu. Od rakov v starosti 15–49 let pa je rakov dojk med nosečnostjo le 0,4 odstotka. Na Onkološkem inštitutu zdravimo v povprečju eno bolnico z rakom dojk med nosečnostjo na leto, kar ustreza omenjenemu odstotku.

Diagnoza raka dojk v nosečnosti

Rak dojk med nosečnostjo ima višji stadij (večji tumor, pogosto pozitivne pazdušne bezgavke), visok gradus, pogosteje je hormonsko negativen in HER-2-pozitiven kot rak dojk zunaj nosečnosti. Izid raka dojk med nosečnostjo, če ga prilagodimo na podtip in stadij, je ob ustreznem zdravljenju enak kot zunaj nosečnosti.

Rak dojk med nosečnostjo se pokaže kot tipna zatrdlina. Dojka je med nosečnostjo večja in gostejša, na otip je občutljiva. To otežuje palpacijo dojke in je tudi vzrok za pozno diagnozo. Vsako zatrdlino v dojki med nosečnostjo, ki vztraja več kot dva tedna, je treba opredeliti s slikovno diagnostiko in, če je sumljiva za rak, opraviti debeloigelnno biopsijo. Na srečo je 80 % zatrdlin med nosečnostjo benignih: fibroadenomi, fibrocistične spremembe, galaktokele, laktacijski adenom, lipom, absces. Med malignimi zatrdlinami je daleč najpogostejši rak dojk, redki pa so sarkomi in limfomi.

Slikovne metode in preiskave za zamejitev bolezni

Prva slikovna metoda pri diagnostiki zatrdline v dojki je ultrazvok (UZ). UZ razloči med cisto in solidno maso, poleg tega pa nima ionizirajočih žarkov. Med UZ-pregledom lahko naredimo tudi UZ-vodeno debeloigelnno biopsijo. Ko je rak dojk potrjen, je koristna tudi mamografija (obsežnost raka, pregled kontralateralne dojke), čeprav ima omejitve zaradi mamografsko gostih dojk pri mlajših bolnicah (<40 let). Mamografija z ustreznimi zaščitami je minimalno tvegana za plod (plod prejme 0,03 μ Gy; v celi nosečnosti sicer plod prejme ozadno sevanje 1000 μ Gy). MRI dojk z gadolinijevim kontrastnim sredstvom ni priporočljiv, ker gadolinij prehaja placento in je potencialno teratogen.

Pri napredovali bolezni je treba opraviti zamejitvene preiskave, če bodo te vplivale na izbor zdravljenja. CT s kontrastnim sredstvom ni priporočljiv zaradi visoke doze sevanja, opustimo tudi scintigrafijo skeleta. Lahko opravimo rentgensko slikanje pljuč (potrebna je zaščita trebuha), UZ trebuha in/ali MRI skeleta brez kontrastnega sredstva.

Zdravljenje raka dojk v nosečnosti

Namen zdravljenja raka dojk med nosečnostjo je čimbolj optimalno zdraviti rak pri materi in ob tem zagotoviti varno zdravljenje za mater in otroka. Zdravljenje raka je podobno kot zunaj nosečnosti, odvisno je od stadija ter molekularnega podtipa raka in je multidisciplinarno. Izbor vrstnega reda zdravljenja je odvisen od gestacijske starosti ploda (tabela 1). Že od diagnoze rak pa vključimo v obravnavo tudi ginekologa, ob porodu pa še neonatologa.

Prvi trimester	Drugi trimester	Tretji trimester	Po porodu
OPERACIJA BIOPSIJA VAROVALNE BEZGAVKE			
	KEMOTERAPIJA		KEMOTERAPIJA HORMONSKA TERAPIJA ANTI HER2 TERAPIJA
			RADIOTERAPIJA
			POROD

Tabela 1. Možnosti zdravljenja nosečnice z rakom dojk glede na gestacijsko starost ploda.

Če ženska zboli za rakom dojk v prvem trimesečju, je edina možnost zdravljenja operativno zdravljenje, s kemoterapijo (KT) lahko pričnemo šele v 13. tednu gestacijske starosti ploda. V prvem trimesečju ima na izbiro tudi splav, vendar ni dokazov, da bi to izboljšalo izid zdravljenja raka.

Kirurško zdravljenje

V preteklosti je bilo standardno kirurško zdravljenje raka dojk med nosečnostjo modificirana radikalna mastektomija in aksilarna disekcija. Danes lahko izvedemo tudi ohranitveno operacijo, ki ji po porodu sledi dopolnilno obsevanje. Pri klinično negativnih bezgavkah je priporočena biopsija varovalnih bezgavk s pomočjo limfoscintigrafije s tehnejem. Pri tem je doza sevanja na maternico in plod nizka (1,67 µG). Metilensko modrilo ni varno za uporabo med nosečnostjo.

Nosečnost predstavlja izziv tudi za anesteziologe. Treba je zagotoviti varnost med anestezijo za mater in plod. Plod je izpostavljen tveganju zaradi hipoksemije ali asfiksije zaradi hipotenzije, hipoksemije pri materi ali zmanjšanega pretoka krvi v maternici, prehoda anestetikov preko placente, izpostavljenosti teratogenim snovem ter tveganju prezgodnjega poroda. Zaradi tega kirurško zdravljenje načeloma pomaknemo v čas, ko je organogeneza zaključena. Najbolj varno obdobje za kirurško zdravljenje je drugo trimesečje. V tretjem trimesečju je največje tveganje za plod prezgodnji porod. Če je vseeno potrebna operacija v tem obdobju, jo izvedemo v levem lateralnem položaju, da se izognemo aortokavalni kompresiji. Ob operaciji morata biti prisotna ginekolog in neonatolog z dostopom do intenzivne enote. Ne smemo uporabljati zdravil, ki preprečujejo zaporo Botallovega voda. Če bolnico z rakom dojk med nosečnostjo zdravimo najprej s sistemsko KT, omogočimo več ohranitvenih operacij in lahko operacijo preložimo na čas po porodu. Obenem lahko v tem času opravimo postopek genetskega testiranja, ki prav tako vpliva na odločitev o vrsti kirurškega zdravljenja raka dojk. Če namreč ugotovimo, da je prisotna genska okvara (npr. BRCA1, BRCA2 ...), svetujemo in izvedemo bilateralno mastektomijo in takojšnjo rekonstrukcijo s tkivnim vsadkom.

Kemoterapija

V prvem trimesečju nosečnosti je KT kontraindicirana, saj povzroča velike malformacije (okvara nevralne cevi, okvara srca, razcepljeno nebo, ustnica ...) ali celo izgubo ploda. V drugem in tretjem trimesečju lahko zdravimo s KT. Stopnja fetalnih malformacij je 3- do 5-%, podobno kot v splošni populaciji. Zapleti pri novorojenčkih so predvsem pri tistih, ki so se prezgodaj rodili. Zaradi tega je težnja, da porod načrtujemo čim bližje predvidenemu roku poroda (36.–41. teden gestacije) – tabela 1. Pri odločitvi za KT upoštevamo tako stadij kot biološke značilnosti tumorja (velikost tumorja, stadij bezgavk, gradus, hormonski receptorji, status HER2). O datumu pričetka KT se odločimo na podlagi gestacijske starosti ploda in verjetnega roka poroda po 36. tednu nosečnosti. S tem težimo k temu, da sta mati in plod zdravljeni najbolj optimalno.

Izpostavljenost ploda KT malenkost zveča tveganje prezgodnje rupture membran in prezgodnjega poroda. Srednja starost ob porodu je v poročilih 36.–37. teden gestacije. Treba se je čim bolj izogniti prezgodnjemu porodu, ker to vpliva na slabši nevropsihološki izid ploda. Ob zdravljenju s KT z antraciklini niso zasledili neugodnega vpliva na srčno funkcijo ploda.

Največ izkušenj glede varnosti KT med nosečnostjo je z antraciklini. Če obstajajo zadržki za uporabo antraciklinov, lahko uporabimo tudi taksane ali platino, s katerimi je tudi nekaj izkušenj. Pri taksanih je v tretjem trimesečju večji klinični učinek, torej so lahko potencialno manj učinkoviti. Odmerek KT izračunamo na aktualno telesno površino pred vsakim ciklom KT. Odmerjamo ga na tri tedne. Objavljena so tudi že poročila o uporabi dozno-intenzivnih shem (KT na dva

tedna) s podporo z rastnimi dejavniki. Ob KT uporabljamo tudi antiemetike. Lahko uporabljamo antagonist 5-HT3 (največ izkušenj je z ondasetronom). Podatkov o varni uporabi fosaprepitanta ni. Za uporabo kortikosteroidov je nekaj zadržkov, še posebej v prvem in tretjem trimesečju. Če so potrebni, uporabimo prednizolon, ne deksametazona (prednizolon se metabolizira v placenti in do ploda prehajajo le minimalne količine). Od antagonistov H1 lahko uporabljamo difenhidramin, od antagonistov H2 pa ranitidin. Zaviralcev protonске črpalke ne uporabljamo, ker imajo mišično sproščujočo učinek. Od granulocitnih rastnih dejavnikov so uporabljali filgrastim in pegfilgrastim in ni bilo razlik v izidu nosečnosti.

Ginekolog pred začetkom KT pregleda nosečnico in plod. Določi rok poroda. Med KT ginekolog vsake tri tedne spremlja nosečnico z UZ-pregledom (pregled fetusa, pretok preko popkovne arterije). Če se pojavi gestacijski diabetes ali hipertenzija, je treba nosečnico in plod še pogosteje spremljati. Porod je treba načrtovati čim bližje predvidenemu roku. Dva do tri tedne pred rokom zaključimo KT, da se opomore kostni mozeg in da preprečimo hematološke zaplete pri materi in plodu. Nosečnice z rakom nimajo več prezgodnjih porodov kot ostale nosečnice. S KT lahko nadaljujemo sedem dni po porodu. Če bolnica prejema KT, odsvetujemo dojenje.

Biološko zdravljenje

Trastuzumab (zdravilo anti-HER2) je teratogen. Povzroča oligohidramniji (pljučna hipoplazija, zmanjšana ledvična zmogljivost, skeletne anomalije, neonatalna smrt). Pertuzumab (preprečuje dimerizacijo HER2 in HER3) je prav tako kontraindiciran med nosečnostjo (na podlagi izkušenj s trastuzumabom). Trastuzumab (sam ali v kombinaciji s pertuzumabom) lahko damo po porodu ali po zaključku dojenja pri HER2-pozitivnem raku dojk. Uporabo lapatiniba (mala molekula, zaviralec HER1 in HER2), ki ga uporabljamo pri metastaskem HER2-pozitivnem raku dojk, prav tako odsvetujemo med nosečnostjo in med dojenjem.

Endokrino zdravljenje

Tamoksifen je teratogen. Če so ženske jemale tamoksifen v nosečnosti ali so zanosile dva meseca po koncu jemanja tamoksifena, so se pojavile fetalne malformacije (Goldenharov sindrom: okuloaurikulovertebralna displazija), vaginalna krvavitev, splav. Tamoksifen upočasnjuje proizvodnjo mleka po porodu, poleg tega ni znano, ali se izloča v mleko. Med dojenjem uporabo tamoksifena odsvetujemo. Treba je presoditi o tveganjih odložitve zdravljenja s tamoksifenom in koristih dojenja.

Radioterapija

Med nosečnostjo je radioterapija teratogena, zato je kontraindicirana. Povzroči lahko smrt ploda, malformacije ali motnje v rasti brez malformacij, kar je znano pri materah, ki so bile izpostavljene atomski bombi na Japonskem. Glavni okvari sta bili mikrocefalija (pri izpostavljenosti 0–15 tednov gestacije) in umska manjzmožnost (največ 8–15 tednov gestacije; 40-% ogroženost za vsak 1 Gy).

Radioterapija je tudi karcinogena, povzroči lahko sekundarni rak. Največja povezava je z levkemijo. Nevaren je že odmerek 10 mGy, pri odmerku 1 Gy je tveganje 6-%.

Dojenje iz obsevane dojke ni priporočljivo zaradi večjega tveganja okužb in radiodermatitisa. Lahko pa mati doji iz neobsevane dojke. Po morebitnem naslednjem porodu je možno dojiti iz obsevane dojke, verjetno pa je manjša laktacija.

Prognoza bolnic z rakom dojk v nosečnosti

Če primerjamo po podtipu in stadiju, je prognoza enaka kot zunaj nosečnosti. Prekinitev nosečnosti ne izboljša prognoze. Metaanaliza 30 študij je vključevala 3.828 bolnic z rakom med nosečnostjo in prvo leto po porodu ter 37.100 bolnic z rakom zunaj nosečnosti. Tveganje za smrt je bilo v prvi skupini 1,44-krat večje kot v drugi. Analiza je pokazala slabši izid pri bolnicah prvo leto po porodu (razmerje tveganj 1,84) kot pri bolnicah v nosečnosti (razmerje tveganj 1,29). Nekatere raziskave, vključene v to metaanalizo, so starejše, kjer so uporabljali prenizke odmerke KT, KT brez taksanov in so odlagali pričetek KT bližje porodu.

Zdravje novorojenčkov

Prezgodaj rojeni novorojenčki imajo več poporodnih zapletov in dolgoročnih posledic kot rojeni blizu roka poroda. Raziskave niso pokazale, da bi imeli otroci srčno okvaro zaradi izpostavljenosti antraciklinom. Večina otrok se nevrološko normalno razvija, le prezgodaj rojeni so pogosteje zaostajali v nevrološkem razvoju.

Zaključek

Zdravljenje bolnic z rakom dojk med nosečnostjo je izziv za vse, ki so vključeni v multidisciplinarno obravnavo. Cilj je optimalno zdravljenje raka pri nosečnici, s tem da ne škodujemo razvijajočemu se plodu. V prvem trimesečju

nosečnosti je možno kirurško zdravljenje, vendar je bolj varno v drugem trimesečju. V drugem in tretjem trimesečju lahko pričnemo z neoadjuvantno (ali adjuvantno) KT. Med nosečnostjo ne uporabljamo hormonskega zdravljenja in biološkega zdravljenja (anti-HER2). Tudi radioterapija je med nosečnostjo kontraindicirana. Nosečnico in plod skrbno vodi tudi ginekolog. Porod ob roku zagotavlja največjo varnost za dolgoročni nevropsihološki razvoj otroka.

Literatura

1. Azim HA, Santori L, Russell-Edu W, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treatment Reviews* 2012; 38: 834-842.
2. Cardonick E. Pregnancy-associated breast cancer: optimal treatment options. *International Journal of Women's Health*. 2014; 6:935-943.
3. Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast cancer in pregnancy: avoiding fetal harm, when maternal treatment is necessary. *The Breast J* 2017; 23(2): 200-205.
4. <http://www.slora.si/stevilo-novih-bolnikov>; dostop 9.4.2017
5. <http://www.irssv.si/demografija/2013-01-10-02-14-29/povprečna-starost-matere-ob-rojstvu-prvega-otroka>; dostop 9.4.2017
6. Loibl S, Gentili O, Kaufmann B, et al. Breast Cancer Diagnosed during pregnancy adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncology* 2015; 1(8): 1145-1153.
7. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 2006; 106: 237-246.
8. Ngu S-F, Ngan HYS. Chemotherapy in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Oncology* 2016; 33: 86-101.
9. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, et al. Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy. *The Oncologist* 2017; 222: 324-334.