

Krzysztof Adamowicz<sup>1</sup>, Elżbieta Goszczyńska-Matysiak<sup>2</sup>, Joanna Adamowicz<sup>1</sup>, Krystyna Serkies<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Specjalistyczny Szpital im. F. Ceynowy w Wejherowie

<sup>2</sup>Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku

<sup>3</sup>Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

# Diagnostyka i leczenie systemowe nowotworów złośliwych u ciężarnych kobiet

Clinical aspects of diagnostics and systemic treatment of malignancies during pregnancy

## Adres do korespondencji:

lek. Krzysztof Adamowicz  
Klinika Onkologii i Radioterapii AMG  
ul. Dębniaki 7, 80–211 Gdańsk  
Tel./faks: (+48 58) 349 22 71/349 22 70  
e-mail: krzys.adamowicz@gmail.com

## STRESZCZENIE

Nowotwory złośliwe u kobiet w ciąży są rzadkie. Obecnie ryzyko współwystępowania ciąży i nowotworu złośliwego rośnie z powodu coraz późniejszego wieku kobiet rodzących pierwszy raz. Podejmując decyzję dotyczącą leczenia onkologicznego ciężarnej, należy uwzględnić stadium choroby oraz zaawansowanie ciąży. W każdym przypadku należy dążyć do maksymalnej ochrony płodu. Istotne jest także zapewnienie możliwości zachowania zdolności rozrodczej leczonej kobiety. Ze względu na potencjalne działanie teratogenne nie zaleca się stosowania chemioterapii w I trymestrze ciąży. Ostatnio rośnie liczba doniesień o możliwości stosowania u ciężarnych w wybranych przypadkach leków chemicznych po okresie organogenezy. Nie poznano jednak w pełni odległych skutków takiego postępowania. Z tego powodu potencjalne ryzyko oraz korzyści wynikające z zastosowania chemioterapii podczas ciąży powinno się szczegółowo analizować. Hormonoterapia wiąże się z wysokim ryzykiem poronienia i nie zaleca się jej w okresie ciąży. Dostępne dane nie pozwalają w pełni ocenić bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży wielu form leczenia biologicznego.

**Słowa kluczowe:** ciąża, chemioterapia, hormonoterapia, leczenie biologiczne

## ABSTRACT

The coincidence of malignant disease during pregnancy is uncommon. Today, the incidence of cancer in pregnancy has increased, due to the tendency to postpone childbirth to an older age. Making cancer therapy decision in pregnant women both disease and pregnancy advancement should be considered. In all cases fetal saving as well as mother's fertility preservation are of great importance. Because of mutagenic effect the use of chemotherapy during the first trimester is contraindicated. Recently, increasing number of studies evaluated in selected pregnant women the use of chemotherapy after organogenesis, however the long-term consequences for children exposed to intra-uterine chemotherapy is not fully determined. The potential risks and benefits of such therapy still have to be cautiously weighted. Hormone therapy increases the risk of spontaneous abortion and during pregnancy is contraindicated. No sufficient data about the use of many form of targeted therapy for pregnant women with cancer are available so far.

**Key words:** pregnancy, chemotherapy, hormonal therapy, targeted therapy

## Wstęp

Nowotwory złośliwe są jedną z głównych przyczyn umieralności kobiet w wieku rozrodczym. U kobiet w ciąży występują rzadko, stanowiąc 0,05–0,1% wszystkich nowotworów. Znacznie częściej u ciężarnych występują łagodne zmiany rozrostowe. W jednej na 1000–1500 ciąż pojawiają się powikłania związane z obecnością nowotworu u matki. Najczęściej z ciążą współwystępują:

- rak szyjki macicy (1,2/10 000 ciąż);
- rak piersi (1/3000–10 000 ciąż);
- chłoniak Hodgkina (1/1000–6000 ciąż);
- czerniak (1/1000 ciąż);
- rak jajnika (1/17 000–38 000 ciąż).

Rzadziej rozpoznaje się:

- białaczki;
- chłoniaki nieziarnicze;
- nowotwory układu nerwowego;
- raka jelita grubego [1].

Obecnie wzrasta ryzyko występowania nowotworów złośliwych u ciężarnych z powodu tendencji do coraz późniejszego wieku kobiet rodzących pierwszy raz. W krajach rozwiniętych problem ten nabiera coraz większego znaczenia.

Diagnostyka kobiet w ciąży z podejrzeniem nowotworu złośliwego nie odbiega od ogólnie obowiązujących zasad, jednakże istnieje ograniczanie ekspozycji płodu na promieniowanie jonizujące do niezbędnego minimum. Negatywny wpływ promieniowania jonizującego na rozwój ciąży jest powszechnie znany. Ze względów etycznych nie przeprowadzono jednak badań, które pozwoliłyby dokładniej określić ryzyko uszkodzeń popromiennych płodu. U dzieci przypadkowo poddanych w okresie płodowym (szczególnie w I trymestrze ciąży) działaniu promieniowania jonizującego ryzyko wystąpienia zaburzeń rozwojowych oraz białaczek i guzów litych jest większe.

Szkodliwość badań radiologicznych dla płodu zależy od okolicy ciała ciężarnej poddanej badaniu, dawki promieniowania oraz zaawansowania ciąży. Przyjmuje się, że jednorazowa dawka nieprzekraczająca 0,05 Gy nie zwiększa istotnie ryzyka poronienia i zaburzeń rozwoju płodu [1, 2]. Ryzyko wad płodu wzrasta do 1% po dawce 0,1 Gy [2, 8]. Badania radiologiczne i tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej oraz badania izotopowe są przeciwwskazane w okresie ciąży [1]. W uzasadnionych przypadkach (z osłoną jamy brzusznej) wykonuje się badania radiologiczne płuc i mammografię. Czułość mammografii u ciężarnych jest obniżona i wynosi zaledwie 68% [1]. Dawka, na którą płód jest narażony podczas tego badania, nie przekracza 0,5  $\mu$ Gy (mniej niż wynosi naturalne przybliżone tygodniowe narażenie środowiskowe) [2]. Czulszym badaniem jest ultrasonografia (USG, *ultrasonography*) gruczołów piersiowych jakkolwiek

z powodu zachodzących tam fizjologicznych przemian obraz niektórych zmian może być odmienny niż u kobiet niebędących w ciąży. Badanie rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) wydaje się być umiarkowanie bezpieczną (kontrowersje dotyczą bezpieczeństwa stosowania kontrastu — gadoliny) techniką obrazowania ciężarnych stosowaną w uzupełnieniu podstawowej metody, jaką jest ultrasonografia [1]. Występowanie nowotworu złośliwego u chorych w ciąży stwarza wiele problemów zarówno medycznych, jak i etycznych, religijnych oraz emocjonalnych. Podjęcie leczenia może mieć szkodliwe skutki zarówno dla matki, jak i dla płodu, natomiast jego zaniechanie może wiązać się z zagrożeniem życia matki, a więc również płodu. Decyzję odnośnie podjęcia leczenia, czasu jego rozpoczęcia i jego rodzaju powinien podejmować wielodyscyplinarny zespół, który uwzględniłby stadium zaawansowania nowotworu, okres ciąży oraz stanowisko chorej i dążył do uzyskania maksymalnych korzyści w leczeniu nowotworu przy jednoczesnej maksymalnej ochronie płodu. Zachowanie zdolności rozrodczej leczonej kobiety jest również bardzo istotne.

W większości przypadków można stosować postępowanie operacyjne zarówno diagnostyczne, jak i lecznicze, lecz w celu zmniejszenia ryzyka poronienia zaleca się je wykonywać po 12. tygodniu ciąży [3, 8].

## Systemowe leczenie onkologiczne kobiet w ciąży

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że wszystkie chemioterapeutyki, szczególnie podawane we wczesnej ciąży, wykazują działanie teratogenne. Mimo braku istotnych odmienności budowy łożysk zwierząt doświadczalnych dawki leków stosowane u ludzi są często dużo niższe niż minimalne dawki teratogenne dla zwierząt [4]. Nie zaleca się chemioterapii w I trymestrze ciąży ze względu na jej teratogenne i mutagenne działanie. Stwierdzenie w tym okresie nowotworu złośliwego wymagającego podjęcia natychmiastowego leczenia cytostatykami jest wskazaniem do przerwania ciąży.

Teratogenne działanie cytostatyków na płód zależy od dawki, drogi podania, okresu ciąży oraz zdolności leku do przekraczania bariery łożyskowej, a także czasu trwania leczenia [1]. Na dystrybucję leków mają wpływ występujące podczas ciąży czynniki: względna hipoproteinememia (powodująca wzrost frakcji wolnej leku) oraz zwiększona objętość osocza (sprzyjająca obniżeniu stężenia leku) [4]. Bariere łożyskową łatwiej przekraczają cząsteczki o masie poniżej 1000 Da oraz o niskiej zdolności wiązania z białkami [5, 6]. Znaczenie mają także zwiększona funkcja oksydacyjna wątroby oraz inne procesy związane z ciążą (np. zmienione środowisko hor-

monalne). Obecność glikoproteiny MDR1p w błonie śluzowej macicy ciężarnych kobiet stanowi dodatkową barierę łożyskową chroniącą płód przed działaniem na przykład antracyklin [7]. Wysoka ekspresja białek transportujących zwrótnie takie leki, jak taksoidy czy alkaloidy vinca (P-glikoproteina i BCRP-1), występuje jedynie w dojrzałym łożysku [8].

Wczesne niepożądane skutki chemioterapii ciężarnych obejmują:

- spontaniczne poronienia;
- obumarcie płodu;
- uszkodzenia narządów płodu;
- przedwczesny poród;
- spowolnienie wzrostu wewnątrzmacicznego;
- niską masę urodzeniową noworodka.

Ryzyko poważnych zaburzeń rozwojowych narządów u płodu poddanego chemioterapii sięga 12–17%. W populacji ogólnej wynosi ono 1–3% [1]. Zbliżone ryzyko (ok. 3%) w obu sytuacjach podają inni autorzy [3]. Większość opisywanych uszkodzeń płodów było skutkiem leczenia w I trymestrze ciąży, czyli w okresie embriogenezy i organogenezy. Wady wrodzone obserwowano najczęściej przy stosowaniu chemioterapii w okresie 2.–8. tygodnia ciąży [4]. Ryzyko uszkodzeń i ciężkich wad rozwojowych płodu oraz poronień utrzymuje się również w późniejszym okresie ciąży (szczególnie 12.–14. tydzień) [5]. Po leczeniu stosowanym w II i III trymestrze opisywano głównie przypadki niskiej masy urodzeniowej noworodków.

Późne powikłania chemioterapii stosowanej w ciąży występujące u dzieci to:

- opóźnienie rozwoju psychicznego i fizycznego;
- niepłodność;
- nowotwory.

W niektórych badaniach z długotrwałą obserwacją poudzeniową dzieci eksponowanych w życiu płodowym na chemioterapię nie odnotowano jednak istotnej różnicy pod względem rozwoju fizycznego i psychicznego (posługiwano się standardowymi testami inteligencji), a także występowania nieprawidłowości hematologicznych i immunologicznych w porównaniu z ogólną populacją [9]. Rzeczywiste ryzyko wtórnych procesów rozrostowych po wewnątrzmacicznej ekspozycji na chemioterapię nadal jest nieznanne.

Największe ryzyko działań niepożądanych u płodu wiąże się ze stosowaniem antymetabolitów, szczególnie w I trymestrze ciąży. Po podaniu metotreksatu stwierdzano ciężkie wady rozwojowe czaszki, kanału słuchowego i kończyn [4]. Po zastosowaniu 5-fluorouracylu (również w II i III trymestrze ciąży) poza ryzykiem niskiej masy urodzeniowej (ok. 11% płodów) obserwowano spontaniczne poronienia oraz obumarcie płodu [4, 10], a po podaniu cytarabiny — wady rozwojowe kończyn (podawana w I trymestrze) oraz pancytopenię, wewnątrzmaciczne obumarcie i opóź-

nienie wzrostu płodu (odpowiednio w 5%, 6% i 13% przypadków) [4]. Ogółem częstość powikłań u płodu po zastosowaniu antymetabolitów szacuje się na 20%, natomiast dla alkaloidów wynosi ono 14% [1]. Po podaniu cyklofosfamidę obserwowano wady języka, gałek ocznych oraz małżowin usznych [4]. Opisano przypadek zastosowania cyklofosfamidę w ciąży bliźniaczej [11]. U jednego z bliźniąt (chłopca z niską masą urodzeniową) wykryto wadę przełyku, deformację kończyny górnej, nieprawidłowość anatomiczną żyły głównej dolnej oraz raka tarczycy w 11 roku życia i neuroblastomę w 14 roku życia. U drugiego z bliźniąt (dziewczynka) nie obserwowano nieprawidłowości. Dakarbazyna budzi szczególne zainteresowanie w związku z jej stosowaniem w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Poza niską masą urodzeniową nie opisywano patologii w pozostałych 9 przypadkach stosowania w ciąży schematu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) [9]. Toksyczne działanie alkaloidów vinca i antracyklin na płód jest słabsze, co prawdopodobnie wiąże się z ich dużą częstotliwością, wysokim powinowactwem do białek oraz wysoką ekspresją w łożysku wspomnianych białek transportujących. Doksorubicyna (*vs.* idarubicyna i epirubicyna) wydaje się najbezpieczniejszą antracykliną [4]. Nie stwierdzano gorszej funkcji skurczowej i obniżenia frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego u dzieci narażonych w życiu płodowym na doksorubicynę [4]. Przypadki wrodzonej kardiomiopatii u noworodka po stosowaniu idarubicyny opisali inni autorzy [4, 12]. Dotychczas nie wykazano negatywnego wpływu taksoidów na płód, były to jednak opisy pojedynczych przypadków [3, 13–16]. U zwierząt doświadczalnych wykazano letalny wpływ paklitakselu na embriony [17]. Pomimo że cisplatyna i inne pochodne platyny są obecnie jednymi z najczęściej stosowanych leków, względnie mało jest danych dotyczących ich stosowania u ciężarnych z chorobą nowotworową. Po leczeniu cisplatyną opisywano opóźnienie rozwoju płodu, niską masę urodzeniową i niedosłuch [1]. Na modelach zwierzęcych po zastosowaniu leku w I trymestrze ciąży obserwowano wady cewy nerwowej płodu [18].

Tolerancja leczenia chemicznego u ciężarnych jest zwykle nieco gorsza od obserwowanej u kobiet niebędących w ciąży. Częstsze występowanie nudności i wymiotów, zmęczenia oraz neutropenii u kobiet w ciąży leczonych cisplatyną wiązano z wyższym niż u nieciężarnych stężeniem wolnego leku we krwi [4].

W leczeniu uzupełniającym w II i III trymestrze można stosować inhibitory receptora 5HT<sub>3</sub>, granulocytarne czynniki wzrostu, erytropoetynę oraz kortykosteroidy [8, 19–21].

Chemioterapię u ciężarnych zaleca się stosować jedynie w przypadkach nowotworów chemiowrażliwych i chemiowyleczalnych [1]. Ostatnio rośnie liczba doniesień

Tabela 1. Wybrane prace dotyczące chemioterapii ciężarnych bez niekorzystnego wpływu na płód

Table 1. Selected studies on chemotherapy in pregnancy without negative impact on the fetus

Autor [poz. piśm.]	Rodzaj nowotworu	Początek leczenia (liczba chorych)	Rodzaj leczenia (liczba cykli)	Okres obserwacji pourodzeniowej płodu
Aviles i wsp. 1991 [52]	Chłoniak Hodgkina	I trymestr (4) III trymestr (6)	Dokсорubicyna, winkrystyna, bleomycyna, dakarbazyna (4 cykle)	4–14 lat 3–16 lat
Berry i wsp. 1999 [32]	Rak piersi	II i III trymestr (24)	5-fluorouracyl, dokсорubicyna, cyklofosfamid (4 cykle)	4,5 roku
Ferrandina i wsp. 2005 [46]	Rak jajnika	15. tydzień ciąży (1)	Cisplatyna (6 cykli)	42 miesiące
Ghaemmaghami i wsp. 2006 [47]	Guz jajnika ( <i>endodermal sinus tumor</i> )	18. tydzień ciąży (1)	Bleomycyna, etopozyd, cisplatyna (5 cykli)	12 miesięcy
Hubalek i wsp. 2007 [48]	Dysgerminoma	24. tydzień ciąży (1)	Paklitaksel, karboplatyna (4 cykle)	20 miesięcy
Mendez i wsp. 2003 [4]	Rak jajnika	16. tydzień ciąży (1)	Paklitaksel, karboplatyna (6 cykli)	15 miesięcy
Motegi i wsp. 2007 [49]	Guz jajnika ( <i>endodermal sinus tumor</i> )	18. tydzień ciąży (1)	Cisplatyna, winblastyna, bleomycyna (3 cykle)	65 miesięcy
Sood 2001 [50]	Rak jajnika	27. tydzień ciąży (1)	Paklitaksel, cisplatyna (3 cykle)	30 miesięcy
Tabata i wsp. 2008 [51]	Rak jajnika	18. tydzień ciąży (1)	Karboplatyna (4 cykle)	12 miesięcy

o możliwości stosowania w wybranych przypadkach różnych nowotworów chemioterapii po okresie organogenezy, aczkolwiek jeszcze nie poznano odległych skutków takiego postępowania. Wybrane prace opisujące zastosowanie chemioterapii u kobiet w ciąży bez niekorzystnego wpływu na płód przedstawiono w tabeli 1.

### Rak szyjki macicy

Rak szyjki macicy, najczęściej rozpoznawany nowotwór w ciąży, pozostaje najczęstszą przyczyną zgonów związanych z nowotworami u ciężarnych [22], mimo że częste kontrole ginekologiczne tej grupy chorych sprzyjają jego wczesnemu wykryciu. Raka szyjki macicy we wczesnych stadiach rozpoznaje się u ciężarnych w 29% i 54% (odpowiednio IA i IB) przypadków [23]. Leczenie raka szyjki macicy występującego w ciąży, ze wskazań indywidualnych, obejmuje: aborcję, postępowanie operacyjne o różnej rozległości oraz radioterapię miednicy (obecnie z dodatkiem cisplatyny) prowadzącą do obumarcia płodu i poronienia [24]. U kobiet z wczesną postacią raka szyjki macicy, które odmawiają aborcji, można rozważyć neoadjuwantową, przedoperacyjną chemioterapię z użyciem cisplatyny. W kilku opisanych przypadkach (chore z rakiem IB1–IIB) takie postępo-

wanie (cisplatyna z bleomycyną i winkrystyną lub bez nich) prowadzone od 14. tygodnia ciąży nie miało wpływu na przebieg ciąży oraz na zdrowie dzieci (w okresie 5–36 miesięcy obserwacji) [25–28].

### Rak piersi

Rak piersi rozpoznany w trakcie ciąży lub w pierwszym roku po jej ukończeniu jest określany mianem raka piersi związanego z ciążą. Średni wiek kobiet w ciąży z rakiem piersi to 33 lata [1]. Guzy gruczołów piersiowych u ciężarnych są zwykle zmianami łagodnymi. Dominują gruczolaki mlekowe, torbiele zastoinowe, guzy zapalne i zawały gruczołu piersiowego. Zmiany włóknisto-torbielowate powiększające się pod wpływem hormonów ciążowych również mogą imitować guz [22]. Najczęstsze nowotwory złośliwe u ciężarnych to naciekające raki przewodowe o niskim stopniu zróżnicowania zwykle hormononiezależne [8]. W porównaniu z przypadkami tego nowotworu występującymi niezależnie od ciąży wykazują one częściej ekspresję receptora HER2 [8, 29], choć niektórzy autorzy nie potwierdzają tej obserwacji [30].

Trudności w rozpoznaniu raka piersi u kobiet w ciąży związane z laktogenezą, ograniczającą wartość badań

diagnostycznych, a niekiedy także opóźniającą diagnostykę do czasu po porodzie, powodując, że średni czas do rozpoznania raka u ciężarnej wynosi 11 miesięcy. W populacji ogólnej okres ten wynosi zwykle 4 miesiące [1]. W efekcie nowotwór ten podczas ciąży rozpoznaje się częściej w zaawansowanym stadium [1]. Zajęcie regionalnych węzłów chłonnych opisuje się u 60% przypadków, a prawdopodobieństwo rozpoznania raka w stadium uogólnienia jest u ciężarnej 2,5-krotnie większe niż w populacji ogólnej. Należy podkreślić, że rokowanie w tym samym stopniu zaawansowania raka piersi u ciężarnych nie odbiega od podawanego w przypadkach niezwiązanych z ciążą [8]. Pogląd o gorszym rokowaniu w przypadku raka związanego z ciążą wynika prawdopodobnie ze znacznego zaawansowania choroby w chwili rozpoznania oraz niestandardowego, suboptymalnego postępowania diagnostyczno-leczniczego stosowanego u takich chorych.

Mimo że rak piersi należy do najczęstszych nowotworów złośliwych, które są rozpoznawane u ciężarnych, dane z piśmiennictwa dotyczące stosowania chemioterapii u tych chorych są nieliczne, a odległe skutki leczenia — słabo poznane [31]. Podczas ciąży w przypadkach konieczności zastosowania chemioterapii, preferuje się schemat złożony z 5-fluorouracylu, doksorubicyny i cyklofosfamidu (FAC) lub doksorubicyny i cyklofosfamidu (AC) [1, 8]. W największym przeprowadzonym dotychczas badaniu z udziałem 24 kobiet nie odnotowano poważnych skutków niepożądanych u płodu w wyniku chemioterapii FAC podawanej kobietom w II i III trymestrze ciąży [32]. Autorzy opisów pojedynczych przypadków również nie obserwowali powikłań ze strony płodu po podaniu doksorubicyny i winorelbiny [10], a także taksoidów [13–15].

Nie zaleca się podawania kobietom w ciąży tamoksyfenu. Stosowanie tego leku wiąże się bowiem z ryzykiem poronienia oraz wystąpienia u płodu wad wrodzonych [1, 3, 33, 34]. Dostępne są również opisy przypadków stosowania w okresie ciąży tej formy hormonoterapii bez negatywnego wpływu na płód [35, 36].

Nie zaleca się stosowania trastuzumabu podczas ciąży. Lek powinien być odstawiony na 3 miesiące przed planowaną ciążą [3, 37]. Dotychczas opisano nieliczne przypadki stosowania trastuzumabu jako jedynej leczenia lub stosowania go w skojarzeniu z chemioterapią podczas ciąży [16, 38]. W jednym przypadku w okresie 5-letniej obserwacji nie odnotowano u dziecka nieprawidłowości. W innych, pomimo przerwania podawania leku, u płodów obserwowano małowodzie oraz uszkodzenie nerek.

Autorzy jedynej opublikowanego dotychczas opisu przypadku przyjmowania przez ciężarną przez 11 tygodni (I i II trymestr) lapatynibu donoszą o urodzeniu zdrowego dziecka [39].

## Chłoniak Hodgkina

Chłoniak Hodgkina jest nowotworem stosunkowo często wykrywanym w ciąży (szczyt zachorowań na ten nowotwór przypada na 20–40 rok życia). Dotyczy on 1/1000–6000 ciąż [1]. Chłoniaki nieziarnicze współwystępują z ciążą znacznie rzadziej.

Leczenie niektórych przypadków ziarnicy złośliwej (umiejscowionej powyżej przepony) można rozpocząć dopiero po możliwie najszybszym porodzie płodu zdolnego do życia pozamacicznego. W agresywnych postaciach rozpoznanych w I trymestrze i braku zgody na aborcję zaleca się monoterapię winblastyną. W późniejszej ciąży stosuje się polichemioterapię, głównie schemat ABVD [1]. W opornej lub nawrotowej postaci chłoniaka Hodgkina zaleca się schemat MOPP (nitrogranulogen, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon) [40]. Większość chorych po leczeniu zachowuje płodność [40].

## Czerniak złośliwy

Rokowanie chorych z czerniakiem rozpoznany w czasie ciąży oraz w okresie 1 roku po porodzie wydaje się nie odbiegać od szacowanego dla analogicznej grupy nieciężarnych [41]. Ciąża, także planowana, stanowi przeciwwskazanie do stosowania interferonu  $\alpha$ , leku zalecanego u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu czerniaka, jakkolwiek niektórzy badacze nie obserwowali niepożądanego wpływu tej cytokiny na płód [42]. W przebiegu leczenia czerniaka złośliwego opisywano przerzuty do łożyska, stąd konieczność oceny mikroskopowej tego narządu [43].

## Złośliwe guzy jajnika

Guzy jajnika współistniejące z ciążą w większości przypadków rozwijają się bezobjawowo i rozpoznaje się je w trakcie rutynowych kontroli ciężarnych, obejmujących badania ultrasonograficzne. Częściej niż w ogólnej populacji, postaci złośliwe rozpoznaje się w niższych stadiach choroby. Tylko 2–5% guzów jajnika wykrywanych w czasie ciąży ma charakter złośliwy. Poza ciążą odsetek ten wynosi 20% [44]. Większość guzów jajnika o wymiarze do 5 cm ulega resorpcji, są to bowiem zwykle czynnościowe zmiany ciała żółtego [45]. Ryzyko złośliwego charakteru rośnie wraz ze średnicą guza jajnika powyżej 10 cm [45]. Nowotwory germinalne (głównie rozrodczaki) stanowią około 30–40% nowotworów złośliwych jajnika wklajających ciążę, nieco częstsze są nowotwory pochodzenia nabłonkowego (37–42%), a nowotwory sznurów płciowych i podścieliska stanowią 8–14% [44, 45]. Ocena stężenia Ca<sup>125</sup> u ciężarnych ma ograniczoną wartość. Najczęściej, szczególnie



w I trymestrze ciąży, wskaźnik ten jest podwyższony fizjologicznie [22].

Zależnie od rodzaju i zaawansowania choroby oraz zaawansowania ciąży taktyka postępowania pooperacyjnego u ciężarnych z nowotworami złośliwymi jajników może obejmować niezwłoczne podjęcie chemioterapii lub podjęcie leczenia po możliwie szybkim rozwiązaniu [1]. Wybór postępowania jest szczególnie trudny u chorych, u których nowotwór złośliwy jajnika rozpoznano w I i na początku II trymestru ciąży, bowiem standardem postępowania pooperacyjnego w przypadkach nowotworów germinalnych oraz złośliwych nowotworów nabłonkowych pozostaje chemioterapia [45]. W piśmiennictwie dostępnych jest kilkanaście opisów przypadków stosowania cisplatyny lub karboplatyny zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z paklitaksellem, a także z bleomycyną i winblastyną lub etopozydem [4, 46–51]. W okresie obserwacji wynoszącym 12–65 miesięcy u dzieci narażonych w życiu płodowym na działanie związków platyny najczęściej nie obserwowano szkodliwego wpływu chemioterapii.

## Białaczki

Częstość występowania białaczek podczas ciąży mieści się w przedziale 1/75 000–1/100 000 przypadków [1]. Częściej występują białaczki ostre (najczęściej ostra białaczka szpikowa) będące wskazaniem do niezwłocznego leczenia (w II i III trymestrze z udziałem antracyklin) [1]. Niepodjęcie leczenia wiąże się z wysokim ryzykiem śmierci matki (średnie przeżycie nieleczonych chorych wynosi około 2 miesiące), a więc i płodu [4]. W leczeniu przewlekłej białaczki stosuje się zwykle mniej agresywne postępowanie z udziałem interferonu lub hydroksymocznika [1]. Zabieg leukaferazy pozwala uzyskać szybkie obniżenie leukocytozy.

Cardonick i wsp. [4] w badaniu przeprowadzonym wśród 152 ciężarnych leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej lub szpikowej przy użyciu winkrystyny, daunorubicyny, cyklofosfamidu i merkaptopuryny odnotowali:

- wady wrodzone u potomstwa (4% przypadków);
- niedostateczny wzrost wewnątrzmaciczny (8%);
- obumarcie wewnątrzmaciczne (7%);
- zgon w okresie noworodkowym (1%).

## Podsumowanie

Decydując się na wdrożenie chemioterapii w trakcie ciąży, należy kierować się spodziewanym efektem u matki oraz szacowanym ryzykiem niekorzystnego wpływu leczenia na płód. Dotychczasowa wiedza dotycząca stosowania chemioterapii w okresie ciąży jest

nadal niewielka i często oparta jedynie na opisach przypadków. Ostatnio liczba publikacji dotyczących tego zagadnienia stale wzrasta. Dane dotyczące długotrwałej obserwacji dzieci matek, u których stosowano chemioterapię w trakcie ciąży, są nadal niewystarczające. Z powodu odmienności gatunkowych nie powinno się odnosić wyników badań na zwierzętach bezpośrednio do ludzi. Nie określono w pełni farmakokinetyki większości leków oraz zasadności modyfikacji dawek u ciężarnych.

Należy unikać stosowania chemioterapii, szczególnie w I trymestrze ciąży. Jeśli jej zastosowanie wyjątkowo jest konieczne, zaleca się alkaloidy vinca oraz antybiotyki antracyklinowe jako najbezpieczniejsze. Podanie chemioterapii w II i III trymestrze ciąży niesie nadal ryzyko powikłań u płodu, stąd jej zastosowanie powinno być poprzedzone szczegółową analizą potencjalnych korzyści i zagrożeń. Wymagane jest także informowanie młodych kobiet z rozpoznaną chorobą nowotworową o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcyjnych.

## Piśmiennictwo

1. Rubach M., Krzakowski M. Leczenie przeciwnowotworowe kobiet w okresie ciąży. W: Krzakowski M. (red.). Onkologia kliniczna. Warszawa 2006; 632–649.
2. Mazonakis M., Varveris H., Damilakis J., Theoharopoulos N., Gourtsoyiannis N. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 55: 386–391.
3. Lenhard M.S., Bauerfeind I., Untch M. Breast cancer and pregnancy: Challenges of chemotherapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008; 67: 196–203.
4. Cardonick E., Lacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 283–291.
5. Doll D.C., Ringerberg Q.S., Yarbrow J.W. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin. Oncol.* 1989; 16: 337.
6. Gilliland J., Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. *Obst. Gynecol. Surv.* 1983; 38: 6–13.
7. Arceci R.J., Baas F., Raponi R., Horwitz S.B., Housman D., Croop J.M. Multidrug resistance gene expression is controlled by steroid hormones in the secretory epithelium of the uterus. *Mol. Reprod. Dev.* 1990; 25: 101–109.
8. Loibl S., von Minckwitz G., Gwyn K. i wsp. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106: 237–246.
9. Aviles A., Niz J. Long-term follow-up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. *Med. Pediatr. Oncol.* 1988; 16: 3–6.
10. Giacalone P.L., Laffargue F., Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. *Cancer* 1999; 86: 2266–2272.
11. Reynoso E.E., Keating A., Baker M.A. Acute leukemia occurring 19 years after treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1987; 59: 1963–1965.
12. Achdari C., Hohlfeld P. Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 511–512.
13. DeSantis M., Lucchese A., De Carolis S., Ferrazani S., Caruso A. Metastatic breast cancer in pregnancy. First case of chemotherapy with docetaxel. *Eur. J. Cancer Care* 2000; 9: 235–237.
14. Gadducci A., Cosio S., Fanucchi A. i wsp. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy. Case report and review of the literature. *Anticancer Res.* 2003; 23: 5225–5229.

15. Gonzales-Angulo A.M., Walters R.S., Carpenter R.J. i wsp. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2004; 5: 317–319.
16. Mir O., Bereiller P., Ropert S. i wsp. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 607–613.
17. Scialli A.R., DeSesso J.M., Goeringer G.C. Taxol and embryonic development in the chick. *Teratog. Carcin. Mutagenesis* 1994; 14: 23–30.
18. Wiebe V.J., Sipila P. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1993; 16: 75–112.
19. Gralla R.J., Osoba D., Kris M.G. i wsp. Recommendations for the use of antiemetics-evidence based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2971–2994.
20. Sullivan C.A., Johnson C.A., Roach H., Martin R.W., Steward D.K., Morrison J.C. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 1565–1568.
21. Ozer H., Armitage J.O., Bennett C.L. i wsp. American Society of Clinical Oncology, update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3558–3585.
22. Markwitz W., Bręborowicz G. Nowotwory w czasie ciąży. W: Markowska J. (red.). *Ginekol. Onkol.* 2006; 1135–1145.
23. Jones W.B., Shingleton H.M., Russel A. i wsp. Cervical carcinoma in pregnancy. A national patterns of care study of the American College of Surgeons. *Cancer* 1996; 77: 1479–1488.
24. Tewari K., Cappuccini F., Freeman R.K. i wsp. Leczenie raka szyjki macicy w czasie ciąży. *Ginekol. Dypl.* 2000; 4: 20–29.
25. Caluwaerts S., Van Calsteren K., Martens L. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for invasive cervical cancer diagnosed during pregnancy: report of a case and review of the literature. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 905–908.
26. Giacalone P.L., Laffargue F., Benos P., Rousseau O., Hedon B. Cisplatin neoadjuvant chemotherapy in a pregnant women with invasive carcinoma of the uterine cervix. *BJOG* 1996; 103: 932–934.
27. Marana H.R., de Andrade J.M., da Silva Mathes A.C., Duarte G., da Cunha S.P., Bighetti S. Chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer and pregnancy. *Gynecol. Oncol.* 2001; 80: 272–274.
28. Tewari K., Cappuccini F., Gambino A., Kohler M.F., Pecorelli S., DiSaisa P.J. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy. *Cancer* 1998; 82: 1529–1534.
29. Elledge R.M., Ciocca D.R., Langone G., McGuire W.L. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2/neu protein in breast cancer from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71: 2499–2506.
30. Middleton L.P., Amin M., Gwyn K., Theriault R., Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women. Assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003; 98: 1055–1060.
31. Woo J.C., Yu T., Hurd T.C. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch. Surg.* 2003; 138: 91–98.
32. Berry D.L., Theriault R.L., Holmes F.A. i wsp. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 855–861.
33. Cullins S.I., Pridjian G., Sutherland C.M. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994; 271: 1905–1906.
34. Tewari K., Bonebrake R.G., Asrat T., Shanberg A.M. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997; 350: 183.
35. Oksuzoglu B., Guler N. An infertile patient with breast cancer who delivered a healthy child under adjuvant tamoxifen therapy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002; 104: 79.
36. Isaacs R.J., Hunter W., Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy. Case report and literature review. *Gynecol. Oncol.* 2001; 80: 405–408.
37. Waterson A., Graham J. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 321.
38. Pant S., Landon M.B., Blumenfeld M., Farrar W., Shapiro C.L. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1567–1569.
39. Kelly H., Graham M., Humes E. i wsp. Delivery of healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin. Breast Cancer* 2006; 7: 339–341.
40. Pohlman B., Macklis R.M. Lymphoma and pregnancy. *Semin. Oncol.* 2000; 27: 657–666.
41. O'Meara A.T., Cress R., Xing G., Danielsen B., Smith L.H. Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer* 2005; 103: 1217–1226.
42. Hauschild A., Gogas H., Tarhini A. i wsp. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma. *Expert Opin. Cancer* 2008; 112: 982–994.
43. Borden E.C. Melanoma and pregnancy. *Semin. Oncol.* 2000; 27: 654–656.
44. Leiserowitz G.S., Xing G., Cress R., Brahmabhatt B., Dalrymple J.L., Smith L.H. Adnexal masses in pregnancy. How often are they malignant? *Gynecol. Onkol.* 2006; 101: 315–321.
45. Nowak M., Szpakowski M., Wilczyński J.R. Nowotwory jajnika u kobiet ciężarnych — Propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Ginekol. Pol.* 2004; 75: 242–243.
46. Ferrandina G., Distefano M., Testa A., De Vincenzo R., Scambia G. Management of an advanced ovarian cancer at 15 weeks of gestation. Case report and literature review. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 693–696.
47. Ghaemmaghami F., Hasanzadeh M. Good fetal outcome of pregnancies with gynecologic cancer conditions: cases and literature review. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 225–230.
48. Hubalek M., Smekal-Schindelwig C., Zeimet A.G. i wsp. Chemotherapeutic treatment of a pregnant patient with ovarian dysgerminoma. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2007; 276: 179–183.
49. Mendez L.E., Mueller A., Salom E., Gonzalez-Quintero V.H. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* 2003; 102: 1200–1202.
50. Sood A.K., Shahin M.S., Sorosky J.I. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol. Oncol.* 2001; 83: 599–600.
51. Tabata T., Nishiura K., Tanida K., Kondo E., Okugawa T., Sagawa N. Carboplatin chemotherapy in a pregnant patient with undifferentiated ovarian carcinoma. Case report and review of the literature. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2008; 18: 181–184.
52. Aviles A., Diaz-Maqueo J.C., Talavera A. i wsp. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy. Current status of 43 children. *Am. J. Hematol.* 1991; 36: 243–248.