

Rak jajnika w ciąży – opisy trzech przypadków oraz aktualne algorytmy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

Ovarian cancer during pregnancy – presentation of three cases and current diagnostic and treatment algorithms

Andrzej Wróbel¹, Ewa Rechberger³, Magdalena Magnowska², Paulina Banach², Aleksandra Filipczak³, Ewa Nowak-Markwitz², Marek Spaczyński^{2,4}, Tomasz Rechberger¹

¹ II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

² Klinika Onkologii Ginekologicznej UM w Poznaniu, Polska

³ Koło naukowe przy II Katedrze i Klinice Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

⁴ Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Zielonogórski, Zielona Góra, Polska

Streszczenie

Wstęp: Nowotwory złośliwe są rzadko rozpoznawane w trakcie ciąży, a częstość ich występowania szacuje się na 2,4-5,7 %. Rak jajnika zajmuje piąte miejsce wśród wszystkich raków u kobiet ciężarnych i drugie wśród nowotworów narządu rodniczego rozpoznawanych w ciąży. Rozwój choroby jest najczęściej bezobjawowy, a nowotwór zazwyczaj wykrywany jest przypadkowo w trakcie badania ultrasonograficznego. Postępowanie w raku jajnika u kobiety ciężarnej stanowi ogromne wyzwanie, ze względu na fakt, iż nie wypracowano do tej pory jednoznacznych standardów postępowania w takich przypadkach.

Cel pracy: Omówienie aktualnych schematów terapeutycznych w oparciu o opisy przypadków trzech pacjentek z rozpoznaniem w ciąży rakiem jajnika.

Wyniki: W pracy przedstawiono trzy różne scenariusze kliniczne u pacjentek z rozpoznaniem rakiem jajnika w ciąży. Ponadto dokonano przeglądu literatury dotyczącej aktualnych zasad postępowania u pacjentek z rakiem jajnika i współistniejącą ciążą.

Wnioski: Około 5% guzów jajnika zdiagnozowanych w ciąży jest złośliwa. Nie istnieją standardy postępowania w przypadku współistnienia raka jajnika z ciążą. Zarówno leczenie operacyjne w II trymestrze ciąży oraz następcza chemioterapia, wydają się być bezpieczne dla matki i dziecka, jednak potencjalne ryzyko jak i korzyści, które niesie ze sobą leczenie, muszą być w każdym przypadku dokładnie przeanalizowane, aby ustalić optymalny dla danej pacjentki algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Słowa kluczowe: rak jajnika / ciąża / algorytmy leczenia /

Adres do korespondencji:

Andrzej Wróbel
II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska
Polska, 20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8
tel.: 081 7244686, e-mail: wrobelandrzej@yahoo.com

Otrzymano: 30.08.2014
Zaakceptowano do druku: 30.10.2014

Andrzej Wróbel et al. Rak jajnika w ciąży – opisy trzech przypadków oraz aktualne algorytmy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Abstract

Introduction: Malignant tumors are rarely diagnosed during pregnancy and their incidence ranges from 2.4% to 5.7%. Ovarian cancer is ranked fifth among all cancer types and second among all genital cancers diagnosed during pregnancy. The course of the disease is asymptomatic in most cases and the initial diagnose is typically made during a routine ultrasound examination. Management of ovarian cancer during pregnancy presents a considerable challenge due to the absence of clear standards of treatment.

Objectives: We present three clinical cases of patients suffering from ovarian cancer diagnosed during pregnancy, a review of the literature, as well as possible therapeutic options.

Results: Three different clinical scenarios in patients with ovarian cancer diagnosed during pregnancy have been presented. In addition, we reviewed current diagnostic and therapeutic algorithms for patients with ovarian cancer and co-existing pregnancy.

Conclusions: Approximately 5% of ovarian tumors diagnosed in pregnancy are malignant. There are no treatment standards for ovarian cancer diagnosed during pregnancy. Surgical treatment and the subsequent chemotherapy in the 2nd trimester of pregnancy appear to be safe for both, the mother and the child. However, the potential risks and benefits associated with the treatment have to be thoroughly analyzed on a case-by-case basis, to establish optimal diagnostic and treatment algorithms.

Key words: **ovarian cancer / pregnancy / treatment algorithms /**

Wstęp

Nowotwory narządów płciowych u kobiet ciężarnych stanowią niezwykle trudny, interdyscyplinarny problem, wymagający uwzględnienia w wyborze sposobu diagnostyki i leczenia, zarówno wpływu na stan zdrowia matki, jak i rozwijającego się płodu.

Częstość występowania guzów jajnika w ciąży szacowana jest na ok. 2,4-5,7%. Odsetek ten wydaje się być wysoki, co może być spowodowane późniejszą decyzją o macierzyństwie, ale także wyższą rozpoznawalnością nowotworów dzięki powszechnemu wykorzystaniu badania USG. Złośliwe guzy jajnika stanowią ok. 0,93% wszystkich zmian jajnika zdiagnozowanych w ciąży. Według innych źródeł ich częstość waha się od 1:15 000 do 1:32000 wszystkich ciąż [1]. Rak jajnika, zajmuje piąte miejsce wśród nowotworów występujących w ciąży, po raku piersi, tarczycy, szyjki macicy i chłoniaku Hodgkina. Najczęstszym typem histologicznym jest nowotwór pochodzenia nabłonkowego, stanowiący ponad 35% wszystkich przypadków zmian złośliwych. Pozostałe typy histologiczne stanowią guzy z komórek rozrodczych (30%) oraz bardzo rzadko guzy z komórek sznurów płciowych i podścieliska [1, 2].

Z wyjątkiem przypadków, kiedy dochodzi do objawów ostrego brzucha spowodowanych skrętem szypuły lub pęknięciem, rak jajnika najczęściej przebiega bezobjawowo i wykrywany jest przypadkowo podczas rutynowego badania w ciąży. Dolegliwości występujące w późniejszych stadiach zaawansowania, takie jak uogólniony ból brzucha, wzdęcia, zmiany częstości oddawania moczu czy brak apetytu są niespecyficzne i mogą być zgłaszane także przez pacjentki z prawidłowo przebiegającą ciążą [1, 3].

Badaniem z wyboru w diagnostyce nowotworów jajnika jest przezpochwowa lub przezbrzuszną ultrasonografia [2, 3]. Wg grupy IOTA o złośliwym charakterze zmiany w badaniu tym może świadczyć nieregularny w obrysie guz lity (M1), wodobrzusze (M2), przynajmniej 4 wyrośla brodawkowate (M3),

nieregularny w obrysie guz wielokomorowy z polami litymi o maksymalnym wymiarze >100mm (M4) oraz obfite unaczynienie guza widoczne w badaniu z kolorowym Dopplerem (M5). Zgodnie z regułą 1 wg IOTA, jeżeli obecna jest jedna cecha M lub więcej i jednocześnie nie stwierdza się żadnej cechy „B” guz należy zakwalifikować jako złośliwy [4]. W diagnostyce różnicowej podejrzaną zmiany jajnika należy wykluczyć mięśniaka macicy, do czego przydatny jest rezonans magnetyczny pozwalający na bardziej szczegółową ocenę podejrzaną zmiany. Wykonanie badania MRI jest bezpieczne po 12 tygodniu ciąży, natomiast wciąż kontrowersyjne jest zastosowanie środków kontrastowych m.in. gadolinu. Liczne źródła odradzają jego wykorzystywanie z powodu potencjalnie szkodliwego wpływu na rozwój płodu. Powszechnie używana w wykrywaniu i lokalizowaniu zmian nowotworowych u kobiet nieciężarnych tomografia komputerowa, u ciężarnych kobiet, u których korzyść z badania przewyższa ryzyko, zalecana jest dopiero po 15 tygodniu ciąży, ze względu na szkodliwy wpływ promieniowania jonizującego na płód w okresie organogenezy. U kobiet ciężarnych nie zaleca się wykonywania badania PET-CT [1, 2].

CA 125, uznawany za marker charakterystyczny dla raka jajnika, w ciąży ulega samoistnym zmianom, osiągając najwyższe stężenia w pierwszym trymestrze i natychmiast po porodzie. W pierwszym trymestrze jego wartość rośnie powyżej 65 U/ml, po 15 tygodniu ciąży wraca do normy, osiągając niskie wartości w surowicy, ale wyższe w płynie owodniowym kobiety ciężarnej. Z tych powodów, a także dlatego, że około 90% zmian zdiagnozowanych w jajniku samoistnie zanika w pierwszym trymestrze ciąży przyjęto, że wzrost stężenia CA 125 powyżej 65 U/ml z dodatkowo wykazaną w badaniu USG obecnością zmiany litej lub torbielowato-litej o średnicy powyżej 5 cm obecnej do 16 tygodnia ciąży, świadczyć może o obecności zmiany złośliwej i stanowi wskazanie do leczenia operacyjnego [1, 5].

Wybór sposobu leczenia raka jajnika w ciąży zależy od wielu czynników. Algorytm postępowania w danym przypadku

Andrzej Wróbel et al. Rak jajnika w ciąży – opisy trzech przypadków oraz aktualne algorytmy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

powinien być opracowany w porozumieniu z lekarzami innych specjalności, ponieważ jego wybór może wpłynąć nie tylko na stan zdrowia matki, ale także nienarodzonego dziecka.

Opis przypadku I

U 30 letniej wieloródki w 12/13 tygodniu drugiej ciąży podczas rutynowej kontroli ginekologicznej wykonano badanie USG. W jamie macicy stwierdzono obecność pojedynczego pęcherzyka ciążowego z żywym zarodkiem. W jajniku prawym uwidoczono wielokomorowy, torbielowato – lity guz o wymiarach 71 x 45 mm. W obrębie guza wykazano obecność niskooporowych przepływów dopplerowskich ($PI < 0,4$) oraz przegrody o grubości > 6 mm. W jajniku lewym stwierdzono obecność cienkościennej torbieli prostej o wymiarach 40 x 30 mm. Pacjentka została przyjęta do II Kliniki Ginekologii UM w Lublinie w celu diagnostyki i leczenia bezobjawowego guza jajnika. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznacznie podwyższoną ilość leukocytów oraz obniżone stężenie hemoglobiny i wartości hematokrytu. Stężenie CA-125 wynosiło 92,08 U/ml, a HE4 -198 pmol/l. Pacjentka została zakwalifikowana do zabiegu operacyjnego. W znieczuleniu ogólnym cięciem pośrodkowym dolnym otworzono jamę brzuszną. Stwierdzono obustronne guzy jajników o średnicach około 80 mm oraz obecność ognisk przerzutowych w sieci większej, krezce jelita i w wyrostku robaczkowym. Pozostałe narządy jamy brzusznej nie wykazywały patologicznych zmian makroskopowych i palpacyjnych. W zatoce Douglasa nie stwierdzono obecności płynu. Macica miała wygląd prawidłowy i wielkość odpowiadającą 12 tygodniowi ciąży. Usunięto obustronnie przydatki, sieć większą oraz wyrostek robaczkowy. Po zabiegu operacyjnym pacjentka otrzymywała przez okres 7 dni dopochwowo 100 mg progesteronu w odstępach co 12 godzin. Przez pozostałą część ciąży nie stosowano żadnej hormonalnej terapii podtrzymującej. W badaniu histopatologicznym rozpoznano *cystadenocarcinoma papillare serosum ovarii dextri et sinistri* w stopniu FIGO IIIC. Pacjentka została następnie zakwalifikowana do terapii adjuwantowej. Podano sześć cykli chemioterapii w odstępach 21 dni, podczas których zastosowano paklitaksel i karboplatynę. W czasie leczenia systemowego ściśle monitorowano zarówno stan matki jak i płodu. Od 34 tygodnia ciąży obserwowano w USG stopniowe ograniczenie rozwoju wewnątrzmacicznego płodu. W 38 tygodniu pacjentka została poddana hospitalizacji. W celu oceny skuteczności leczenia oraz zaplanowania dalszego postępowania wykonano badanie rezonansem magnetycznym jamy brzusznej oraz miednicy mniejszej, w którym nie stwierdzono obecności podejrzanych zmian. Ciążę rozwiązano drogą cięcia cesarskiego z powodu objawów zagrożenia życia płodu (IUGR, obniżonej wartości testu Manninga (6/10 pkt) oraz cech centralizacji krążenia). Jednocześnie usunięto macicę. W materiale tkankowym przekazanym do badania histopatologicznego nie stwierdzono obecności zmian nowotworowych. Badanie neonatologiczne u noworodka płci żeńskiej o masie 2590 g wykazało obecność cech hipotrofii, hipoglikemii oraz obecność struny ścięgnistej w świetle lewej komory serca. Badania laboratoryjne i obrazowe nie wykazały u niego innych nieprawidłowości. Po 6 miesiącach po zabiegu operacyjnym pacjentka wciąż pozostaje pod opieką ginekologa oraz onkologa. W rezonansie magnetycznym nie wykazano obecności zmian nowotworowych, markery nowotworowe także pozostają w normie. Dziecko rozwija się prawidłowo.

Opis przypadku II

Wieloródkę po jednym porodzie samoistnym, w wieku 26 lat, w 21 tygodniu ciąży przyjęto w trybie pilnym na oddział chirurgiczny z rozpoznaniem zapalenia otrzewnej i niedrożności jelit. W czasie laparotomii stwierdzono kałowe zapalenie otrzewnej wywołane perforacją okrężnicy poprzecznej, ropne zapalenie wyrostka oraz guz jajnika lewego naciekający esicę. Wykonano sigmoidektomię i appendektomię oraz wyłoniono stomię na poprzecznicę. Pobrano wycinki z guza jajnika. W badaniu pooperacyjnym (nie było wykonywane badanie histologiczne śródoperacyjne) rozpoznano *adenocarcinoma serosum*. Na podstawie opisu rozprzestrzenienia choroby w jamie brzusznej oceniono stopień jako FIGO III. Po 3 tygodniach od operacji ciężarną zakwalifikowano do leczenia chemioterapia wg schematu paklitaksel + karboplatyna (TK). Pacjentka otrzymała 6 cykli TK w czasie trwania ciąży. Rozwój płodu monitorowano przy pomocy badania klinicznego oraz ultrasonograficznego co 3 tygodnie przed każdym kursem chemioterapii. W 38 tygodniu ciąży odbył się poród samoistny donoszonego, zdrowego płodu o masie 3150 gramów. Miesiąc po porodzie w oparciu o badanie kliniczne i badanie tomografii komputerowej chorą zakwalifikowano do operacji cytoredukcyjnej oraz założono zamknięcie stomii. W czasie zabiegu wykonano histerektomię z przydatkami, limfadenektomię miedniczą, wykonano resekcję sieci większej oraz częściową resekcję pęcherza moczowego. Zamknięcie stomii okazało się niemożliwe z powodu licznych nacieków nowotworowych na całym przebiegu jelita grubego. W badaniu histologicznym potwierdzono obecność surowiczego gruczolakoraka (G1). W czasie badania kontrolnego dwa miesiące po operacji nastąpił wzrost stężenia CA 125 i chorą zakwalifikowano do II-rzutowej chemioterapii – podano 3 kursy karboplatyny. Po trzecim kursie wykonano badanie PET, w którym wykazano znacznego stopnia rozsiew choroby do wszystkich narządów jamy brzusznej. Chora zmarła 20 miesięcy po rozpoznaniu nowotworu. Dziecko rozwija się prawidłowo.

Opis przypadku III

Pierwiastka I. 35 w 17 tygodniu ciąży została przekazana do Kliniki Onkologii Ginekologicznej w Poznaniu z podejrzeniem raka jajnika. Lekarz prowadzący ciążę w rutynowym badaniu USG stwierdził wodobrzusze oraz zmiany guzowate wokół macicy. Chorą zakwalifikowano do laparotomii, w czasie której stwierdzono masywny naciek nowotworowy obejmujący macicę, jajniki, pęcherz moczowy, sieć większą krezkę jelita oraz stwierdzono rozsiany proces nowotworowy obejmujący otrzewną ścienną. Odstąpiono od operacji cytoredukcyjnej, pobrano materiał do badania histologicznego. Stwierdzono: *infiltratio carcinomatosa probabiliter undifferentiatum* G3. Zaproponowano leczenie chemioterapią według schematu paklitaksel i karboplatyna. Monitorowano rozwój płodu, nie wykazano żadnych zaburzeń. W czasie pierwszego kursu chemioterapii stan chorej znacznie się pogorszył; chora odmawiała przyjmowania posiłków; stwierdzono znaczną hipoproteinemię (białko: 4,2 G/dL) oraz hipokaliemię. Włączono intensywne leczenie, w tym żywienie pozajelitowe prowadzone do czasu wyrównania niedoborów. W 22 tygodniu ciąży doszło do obumarcia płodu i poronienia. Podano drugi kurs chemioterapii. Nadal utrzymywały się hipokaliemia i hipoproteinemia oraz dołączyły się objawy niewydolności wątroby. W badaniach obrazowych wykazano obecność licznych

Andrzej Wróbel et al. Rak jajnika w ciąży – opisy trzech przypadków oraz aktualne algorytmy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Tabela 1. Proponowane schematy postępowania u pacjentek ze współistniejącym rakiem jajnika w ciąży.

Autorzy	Typ histologiczny	Skala FIGO	GA w momencie diagnozy/początek CHT (tygodnie)	Leczenie w trakcie ciąży	GA w momencie porodu (tygodnie)	Leczenie po porodzie	Wynik leczenia
Shan-yang He et al. [7]	Lewy jajnik: <i>mucinous cystadenocarcinoma</i> Prawy jajnik: <i>mature teratoma</i>	I	6; po porodzie	Lewostronne USO, Prawostronne usunięcie zmiany na jajniku	39	Histerektomia, prawostronne USO, usunięcie sieci większej, usunięcie miednicznych i okołaortalnych węzłów chłonnych	FO: dobry MA: brak nawrotu choroby przez 5 lat
Rouzi A. et al. [8]	<i>Papillary serous adenocarcinoma</i>	III	18; 20	Lewostronna adnektomia, biopsja sieci większej, 3 cykle PXT+DXT	34	Histerektomia, USO, usunięcie sieci większej, biopsja otrzewnej, 3 cykle PXT+DXT	FO: zgon 5 dni po porodzie MO: brak nawrotu choroby przez 6 miesięcy
Serkies K. et al. [9]	<i>Mucinous adenocarcinoma</i>	IV	28; 30	USO, usunięcie sieci większej i wyrostka robaczkowego, 2 cykle PXL+ CDDP	34	4 cykle PXL + CDDP	FO: dobry MO: zgon po 35 m-cach
Ferrandina G. et al. [21]	<i>Papillary serous cystadenocarcinoma</i>	III	9; 22	Prawostronne USO, biopsja lewego jajnika i sieci większej, usunięcie węzłów chłonnych w przestrzeni Douglasa, 5 cykli PXL	38	Histerektomia, lewostronne USO, usunięcie górnej 1/3 pochwy, sieci większej, wyrostka robaczkowego i miednicznych węzłów, 6 cykli PXL+AUC5	FO: dobry MO: brak nawrotu choroby przez 3 tygodnie
Mendez L. et al. [22]	<i>Papillary serous adenocarcinoma</i>	III	5; 16-17	USO, usunięcie sieci większej i węzłów chłonnych, 6 cykli PXL+AUC5	35.5	Histerektomia, USO, usunięcie sieci większej, miednicznych i okołaortalnych węzłów chłonnych	FO: dobry MO: brak nawrotu choroby przez 15 m-cy
Opisywany przypadek I	<i>Papillary serous cystadenocarcinoma</i>	III	12/13; 18	BSO, usunięcie sieci większej i wyrostka robaczkowego, 6 cykli PXT+AUC5	38	Histerektomia, biopsja otrzewnej	FO: dobry MO: brak nawrotu choroby przez 4 m-ce
Opisywany przypadek II	<i>Papillary serous adenocarcinoma</i>	IIIC	21/24	Sigmoidektomia, appendektomia, stomia na poprzecznicę 6 cykli PXT+ AUC5	38	Histerektomia, BSO, usunięcie węzłów chłonnych, resekcja sieci większej, częściowa resekcja pęcherza moczowego	FO: dobry MO: 2 m-ce po leczeniu wzrost CA125, rozsiew nowotworowy, 3 cykle AUC5; zgon 20 miesięcy po rozpoznaniu
Opisywany przypadek III	<i>Papillary serous adenocarcinoma??</i>	IIIC	17	2 cykle PTX_ AUC5	–	–	FO: obumarcie płodu w 22 hbd MO: zgon po drugim cyklu CHT

GA – wiek ciążowy, CHT – chemioterapia, CDDP – cisplatyna, AUC5 – karboplatyna, PXL – paclitaxel, DXL – docetaxel, USO – jednostronne usunięcie przydatków, BSO – obustronne usunięcie przydatków, FO – stan zdrowia dziecka, MO – stan zdrowia matki

przerzutów w wątrobie, Stan chorej się pogarszał. Chora zmarła, Przyczyną zgonu był rozsiew choroby a bezpośrednio – zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego,

Dyskusja

Leczenie nowotworów jajnika u kobiet ciężarnych jest trudne, a decyzja o wyborze sposobu terapii powinna zostać podjęta indywidualnie i uzależniona jest od wieku ciążowego, wcześniejszych zabiegów, stopnia zaawansowania FIGO oraz preferencji

pacjentki. Nie określono dotychczas jednoznacznych standardów postępowania w przypadku rozpoznania raka jajnika w ciąży. Dopuszczalne jest zakończenie ciąży przed 24 tygodniem jej trwania, a następnie wdrożenia takiego postępowania jakie wykonuje się u kobiet poza ciążą, czyli wykonanie operacji cytoredukcyjnej i stosowanie uzupełniającej chemioterapii karboplatyna i taksanami [1, 2]. Inną możliwością terapeutyczną jest kontynuacja ciąży i rozpoczęcie leczenia operacyjnego w momencie podjęcia decyzji o zakończeniu ciąży po osiągnięciu dojrzałości przez

Andrzej Wróbel et al. Rak jajnika w ciąży – opisy trzech przypadków oraz aktualne algorytmy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

plód do życia pozamacicznego. Kolejną opcją jest prowadzenie neoadiuwantowej chemioterapii przed osiągnięciem dojrzałości płodu [2]. To rozwiązanie jest najmniej obciążające dla matki, ale rzadko możliwe do zastosowania, ponieważ warunkiem rozpoczęcia chemioterapii jest uzyskanie rozpoznania histologicznego. Bez wykonania laparotomii w większości przypadków jest to trudne a często niemożliwe. W pierwszym trymestrze ciąży zalecane jest unikanie wykonania zabiegu operacyjnego i prowadzenia chemioterapii, ponieważ takie postępowanie niesie ze sobą duże ryzyko poronienia. Jeżeli jednak leczenie jest niezbędne w tym okresie ciąży, a pacjentka pragnie zachować ciążę, rekomenduje się podawanie w okresie pooperacyjnym domięśniowo lub dopochwowo 100 mg progesteronu w odstępach co 12 godzin [1].

Niezwykle trudna jest też w ciąży ocena stopnia klinicznego zaawansowania raka jajnika. Powiększona macica i też guzy w miednicy mogą znacznie utrudniać tę ocenę i zwykle można tylko z dużym prawdopodobieństwem ocenić zaawansowanie procesu nowotworowego. W przypadku guzów małych ograniczonych do jednego jajnika, gdzie niejako niespodziewanie potwierdza się rozpoznanie raka możliwe jest odroczenie leczenia do czasu zakończenia ciąży. Zalecanym sposobem leczenia u pacjentek z rakiem jajnika w stopniu FIGO IA G1-2, histologicznie surowiczym, śluzowym lub endometrioidalnym, jest kontynuacja ciąży do momentu osiągnięcia dojrzałości płuc płodu i poród siłami natury lub drogą cesarskiego cięcia z następczą operacją, w trakcie której należy wykonać pełną ocenę stopnia zaawansowania.

Do grup wysokiego ryzyka, zaliczane są kobiety ciężarne z rozpoznaniem guzem w stopniu IC i II wg FIGO, IA i IB, lecz z gorszym rokowaniem histologicznym (np. clear cell carcinoma) i/lub G3. Postępowaniem z wyboru w tych przypadkach jest neoadiuwantowa chemioterapia z wykorzystaniem analogów platyny i taksanów, leczenie operacyjne i dalsze kursy chemioterapii. Szczegółowe postępowanie uzależnione jest od wieku ciążowego, w którym wykryto raka jajnika. Jeżeli diagnoza została postawiona w II lub III trymestrze ciąży można wdrożyć postępowanie wyczekujące do momentu osiągnięcia dojrzałości płuc płodu lub przeprowadzić 3-4 kursy neoadiuwantowej chemioterapii zaczynając od 14 tygodnia ciąży. Chemioterapia neoadiuwantowa może być rozpoczęta krótko po pierwotnym leczeniu operacyjnym, a ostatnia dawka leków powinna zostać podana 3-4 tygodnie przed planowanym porodem. Zabezpiecza to płód przed możliwymi powikłaniami hematologicznymi. W przypadku rozpoznania raka jajnika po 27 tygodniu ciąży zalecane jest odroczenie radykalnego leczenia do 34 tygodnia ciąży.

W przypadku zaawansowanych stopni raka jajnika (III i IV wg FIGO) najlepszą metodą leczenia przed 12 tygodniem ciąży jest zakończenie ciąży, wykonanie operacji cytoredukcyjnej i leczenie chemioterapią. Jeżeli cytoredukcja nie jest możliwa do wykonania należy rozpocząć leczenie od chemioterapii neoadiuwantowej. Jeżeli rak został zdiagnozowany w II trymestrze, a kobieta chce zachować ciążę, najlepszą opcją terapeutyczną jest operacyjna cytoredukcja guza z następczą chemioterapią. W III trymestrze ciąży najlepszym rozwiązaniem jest wykonanie cesarskiego cięcia i leczenie radykalne oparte na redukcji masy guza i chemioterapii. [2] Rak jajnika jest zwykle zaawansowany w momencie rozpoznania. Nie zawsze rozwiązanie cięciem cesarskim jest jedyną słuszną opcją rozwiązania ciąży. W omawianym

przypadku nr II celowo nie wykonano cięcia cesarskiego licząc się z niemożliwością jednoczesowego wykonania maksymalnej operacji cytoredukcyjnej. Każdy zabieg operacyjny, również cięcie cesarskie stanowi dodatkowe obciążenie dla kobiety ciężarnej chorej na raka i może być źródłem licznych powikłań. Decyzja o jego przeprowadzeniu powinna być podjęta przez konsylium doświadczonych położników i ginekologów onkologów.

Sposób postępowania terapeutycznego zależy często od decyzji pacjentki co do zachowania ciąży lub płodności. Battaglia i wsp. opisali przypadek pacjentki, u której, ze względu na chęć zachowania zdolności rozrodczych usunięto przydatki prawe z guzem jajnika oraz sieć większą, wyrostek robaczkowy i węzły okołoaortalne. W badaniu histopatologicznym stwierdzono gruczolakoraka G1. Pacjentkę poddano sześciu cyklom chemioterapii z wykorzystaniem karboplatyny i paklitakselu. Trzy miesiące po ostatnim cyklu, wykonano laparoskopię zwiadowczą, w trakcie której stwierdzono całkowitą remisję. Pięć lat po operacji pacjentka zaszła w kolejną ciążę, która przebiegała prawidłowo i zakończyła się urodzeniem zdrowego dziecka [6].

Shan-yang He i wsp. w sytuacji analogicznej usunęły jednostronnie przydatki z guzem jajnika. Histologicznie zdiagnozowano torbielakogruczolakoraka śluzowego G1. Pacjentka odmówiła dalszego leczenia. W 39 tyg. ciąży wykonano cięcie cesarskie z jednoczesowym usunięciem macicy z przydatkami, sieci większej oraz węzłów miednicznych i okołoaortalnych. U dziecka nie stwierdzono odchyłeń od normy. Matka została poddana 6 cyklom chemioterapii z wykorzystaniem cisplatyny w dawce 75 mg/m² i docetaxelu 75 mg/m². Uzyskano poprawę stanu zdrowia pacjentki. W obserwacji 5-letniej zarówno u dziecka jak i u matki nie stwierdzono niepokojących objawów i nawrotu choroby [7].

Rouzi i wsp. u pacjentki z brodawczako-gruczolakorakiem jajnika w stopniu IIIC zastosowano sześć cykli chemioterapii z wykorzystaniem cisplatyny w dawce 75 mg/m² i doxatakselu 75 mg/m². Regularnie przeprowadzane badania USG płodu wskazywały wzrost masy ciała zgodny z wiekiem ciążowym, postępujące poszerzenie komór mózgu i utrzymujące się bezwrodzie. W 34 tygodniu ciąży zdecydowano o cesarskim cięciu z następczą histerektomią, prawostronnym usunięciem przydatków, usunięciem sieci większej i biopsją otrzewnej. Badanie pooperacyjne nie wykazało obecności zmian nowotworowych. Noworodek zmarł 5 dni po porodzie z powodu licznych wrodzonych anomalii stwierdzonych jeszcze przed rozpoczęciem chemioterapii [8].

Z kolei Serkies i wsp. w 28 tyg. ciąży wykonali u pacjentki z podejrzeniem raka jajnika obustronne usunięcie przydatków, sieci większej i wyrostka robaczkowego. Śródoperacyjnie stwierdzono obecność przerzutów do wątroby o średnicy 2 cm. Histopatologicznie rozpoznano gruczolakoraka w stopniu IV, G2. Pacjentkę poddano dwóm cyklom chemioterapii z wykorzystaniem paklitakselu 175 mg/m² i cisplatyny 75 mg/m² w odstępie 3-tygodniowym. W 34 tygodniu ciąży po uprzednim przygotowaniu glikokortykosteroidami, wykonano cesarskie cięcie z operacją zwiadowczą w trakcie której stwierdzono liczne zmiany na powierzchni macicy, pęcherza moczowego, przeponie i w zatoce Douglasa. Nie wykazano u noworodka obecności wad rozwojowych. Pacjentka została poddana kolejnym czterem cyklom chemioterapii. Po jej zakończeniu stwierdzono progresję choroby. Zdecydowano o kontynuacji chemioterapii z wykorzystaniem topotecanu. Leczenie zostało przerwane po wykryciu guza przerzutowego w mózgu. Pacjentkę poddano paliatywnej radioterapii

Andrzej Wróbel et al. Rak jajnika w ciąży – opisy trzech przypadków oraz aktualne algorytmy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

mózgu w dawce 20 Gy w pięciu cyklach oraz następczej chemioterapii z wykorzystaniem karboplatyny, cyklofosfamidu/cisplatyny i dwóch kursów doksorubicyny. Pomimo terapii, pacjentka zmarła 35 miesięcy od postawienia diagnozy [9].

Postępowanie u chorej nie ciężarnej z rakiem jajnika jest trudne w zakresie podejmowania optymalnych czasowo decyzji o leczeniu operacyjnym lub chemioterapii. Kobieta ciężarna z rakiem jajnika stanowi o wiele większe wyzwanie dla lekarzy. Podejmowanie decyzji mogących przynieść jak największe korzyści i uratować chorą jest niezmiernie trudne i dlatego każdy przypadek guza jajnika w ciąży podejrzanego o możliwość istnienia procesu nowotworowego musi być leczony w ośrodku, który ma doświadczenie w leczeniu raka jajnika. Doświadczenia w leczeniu raka jajnika u ciężarnych nie ma nikt!

Leczenie operacyjne

Większość raków jajnika w ciąży zostaje zdiagnozowana we wczesnym stadium zaawansowania. Leczenie operacyjne tych przypadków jest trudne i powinno zostać odroczone do osiągnięcia drugiego trymestru, wykazano bowiem, że wdrożenie leczenia w pierwszym trymestrze niesie ze sobą znacznie większe ryzyko poronienia oraz porodu przedwczesnego [3]. Najbezpieczniejszym okresem dla przeprowadzenia leczenia operacyjnego jest 2 trymestr ciąży. Pacjentce między 24-34 tygodniem ciąży minimum 48 godzin przed operacją należy podawać glikokortykosteroidy w celu stymulacji dojrzewania płuc płodu. Profilaktyczna tokoliza, jeżeli zostanie zastosowana w 2 trymestrze ciąży, może zmniejszyć ryzyko porodu przedwczesnego, jednakże zasadność jej stosowania pozostaje kontrowersyjna [1].

Podczas zabiegu operacyjnego największe zagrożenie dla płodu stanowi wewnątrzmaciczne niedotlenienie, któremu należy zapobiegać poprzez utrzymanie u matki równowagi hemodynamicznej i właściwego stopnia dotlenienia tkanek. Pacjentka podczas znieczulenia powinna pozostawać w pozycji na lewym boku, co pozwoli zapobiec wystąpieniu hipotensji spowodowanej uciskiem na żyłę główną dolną i poprawi przepływ krwi w macicy [1].

Leczenie operacyjne u kobiet ciężarnych powinno być takie samo jak u nieciężarnych, z wyjątkiem odroczenia histerektomii do momentu porodu u kobiet pragnących donosić ciążę. W czasie operacji należy dążyć do ograniczenia ilości manipulacji w okolicy macicy, aby zapobiec występowaniu przedwczesnej czynności skurczowej. Wykonanie lifadenektomii jest zwykle niemożliwe. Po wykonaniu nieoptymalnej cytoredukcji lub w sytuacji odstąpienia od cytoredukcji postępowaniem z wyboru jest neoadiuwantowa chemioterapia przed osiągnięciem dojrzałości przez płód do życia pozamacicznego z następczym wykonaniem operacji zgodnie z protokołem dla raka jajnika. Poród siłami natury z następczą radykalną operacją po przebytych porodzie albo planowa laparotomia z cesarskim cięciem i histerektomią są uznane za metody równoważne. Jamę brzuszną należy otworzyć cięciem pośrodkowym dolnym. Według ostatnich doniesień w trakcie ciąży możliwe jest również wykonanie laparoskopowego usunięcia przydatków w celu zminimalizowania pooperacyjnych skutków ubocznych pod warunkiem wprowadzenia trokarów w miejscach zalecanych dla określonego wieku ciążowego. Wykazano, że laparoscopia i laparotomia niosą za sobą porównywalne ryzyko dla płodu. Reedy i wsp. porównali retrospektywnie efekty terapeutyczne i ryzyko związane z zastosowaniem

laparoskopii lub laparotomii u kobiet ciężarnych. Obie techniki operacyjne okazały się zwiększać ryzyko porodu przedwczesnego, masy noworodka poniżej 2500 g oraz wystąpienia IUGR [10]. Co ciekawe okazało się, nie było żadnych istotnych różnic w parametrach życiowych płodów po zabiegu laparoskopii w porównaniu do laparotomii, jeżeli zabiegi te wykonane były między 4 a 20 tygodniem ciąży [11].

Ze względu na większe ryzyko uszkodzenia macicy, podczas zabiegu laparoskopowego, trokary należy wprowadzać w specyficznych dla wieku ciążowego miejscach, a ciśnienie wewnątrzbrzuszne powinno być utrzymywane na poziomie 8-12 mmHg, co zapobiega szkodliwemu wpływowi CO₂ na płód [12]. Zalecane jest także unikanie stosowania igieł Veressa. Laparoscopia, jako postępowanie z wyboru może zostać zaproponowane pacjentce ze zdiagnozowanymi guzami niewykazującymi cech zmiany złośliwej o rozmiarze mniejszym niż 6-8 cm, które w całości można usunąć za pomocą endobagów, między 16 a 18 tygodniem ciąży, gdyż po tym okresie rozmiar powiększającej się macicy może stanowić przeszkodę w przeprowadzeniu zabiegu [13]. Operacyjne leczenie raka jajnika u kobiet ciężarnych powinno odbywać się w ośrodku referencyjnym z oddziałem intensywnej opieki medycznej oraz neonatologii.

Chemioterapia

W okresie ciąży dochodzi do zmian w absorpcji, dystrybucji i eliminacji chemioterapeutyków, co wpływa na dawkowanie leków. Związany z ciążą wzrost białek osocza z jednoczesnym spadkiem albumin, otyłość, powodująca sekwestrację leków rozpuszczalnych w lipidach oraz powiększenie objętości osocza mogą przyczyniać się do wzrostu toksyczności stosowanych leków. Do czynników które decydują o wpływie chemioterapii na płód należą czas jej trwania, częstotliwość kursów chemioterapii, wiek ciążowy w momencie rozpoczęcia leczenia, a także możliwość penetracji leków przez łożysko [1]. Najbardziej istotnym czynnikiem jest jednak stopień zaawansowania ciąży. W okresie koncepcji i implantacji zgodnie z zasadą „wszystko albo nic” chemioterapia prowadzi do obumarcia zarodka lub nie wpływa na jego dalszy rozwój. Okres organogenezy (4-12 tydzień ciąży) jest czasem, w którym ryzyko malformacji i uszkodzenia płodu jest największe. Ryzyko jest znacznie większe w przypadku stosowania polichemioterapii z wykorzystaniem kilku leków, niż podczas monoterapii. W drugim i trzecim trymestrze ciąży ryzyko wad płodu indukowanych chemioterapią jest niewielkie. Leczenie to może natomiast prowadzić do zahamowania wzrostu wewnątrzmacicznego, przedwczesnego porodu lub wystąpienia niskiej masy urodzeniowej noworodka [2]. Istnieją również doniesienia wskazujące, że jedynym ryzykiem związanym ze stosowaniem chemioterapii w ciąży jest możliwość przedawkowania leków. U ciężarnych rekomenduje się stosowanie analogicznych dawek jak u nieciężarnych. Postępowanie takie okazuje się nie zwiększać ilości powikłań u matki czy płodu, a postępowanie takie jest podyktowane koniecznością intensywnego leczenia raka jajnika, który, niestety, jest obciążony wysoką śmiertelnością [1].

Rak jajnika jest wrażliwy na chemioterapię, przede wszystkim z wykorzystaniem analogów platyny i taksanów. Wykazano, że chemioterapia w trakcie pierwszego trymestru może prowadzić do utraty ciąży lub wystąpieniem wad wrodzonych. Zastosowanie jej w drugim lub trzecim trymestrze niesie ze sobą stosunkowo niskie ryzyko malformacji. Zarówno analogi platyny jak

Andrzej Wróbel et al. Rak jajnika w ciąży – opisy trzech przypadków oraz aktualne algorytmy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

taksanów zostały zakwalifikowane do grupy C i D wg FDA, ze względu na ich nieznany wpływ teratogeny na płód [1, 2]. Do działań niepożądanych analogów platyny zaliczyć można między innymi IUGR, poród przedwczesny, wielowodzie, małowodzie, ostrą niewydolność oddechową, niedokrwistość, leukopenię, pancytopenię, małopocze i wzrost poziomu kreatyniny u noworodka. Podczas stosowania analogów platyny w II i III trymestrze ciąży nie wykazano ich toksycznego wpływu na płód ani wzrostu ilości malformacji do 13,5 miesiąca życia pozamacicznego [1]. W analizie 36 przypadków użycia cisplatyny wykazano po jednym przypadku małowodzia, mikroftalmii i poszerzenia komór bocznych mózgu oraz dwa przypadki wielowodzia, trzy – IUGR oraz cytopenię u 20 % noworodków [14]. Nie ma danych literaturowych świadczących o skutkach niepożądanych użycia w ciąży karboplatyny [15-19]. Do działań niepożądanych paklitakselu zaliczyć można tylko powikłania hematologiczne [1]. Opisano także dwa przypadki ostrej niewydolności oddechowej i jeden przypadek zwężenia odźwiernika u noworodków matek poddanych terapii taksanami [20].

Podsumowanie

Około 5% guzów jajnika zdiagnozowanych w ciąży jest złośliwa. Nie istnieją jednoznaczne standardy postępowania w przypadku współistnienia raka jajnika z ciążą. Zarówno chemioterapia, jak i operacja w II trymestrze ciąży wydają się być bezpieczne dla matki i dziecka, jednak potencjalne ryzyko jak i zysk, które niesie ze sobą leczenie, musi być dokładnie rozważone. Standardowy sposób postępowania stosowany w zaawansowanym raku jajnika u nieciążarnych nie jest możliwy do wykonania u ciężarnych pragnących zachować ciążę. Zgodnie z wytycznymi II Międzynarodowego Konsensusu nt. Nowotworów Ginekologicznych w Ciężcy suboptymalna cytoredukcja podczas ciąży może wpływać na dobrostan płodu i z tego względu nie jest zalecana. Rekomendowanym sposobem postępowania w zaawansowanym stadium raka jajnika w ciąży jest stosowanie neoadiuwantowej chemioterapii do czasu osiągnięcia dojrzałości płodu z następczą całkowitą cytoredukcją po porodzie [23].

Oświadczenie autorów:

1. Andrzej Wróbel – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Ewa Rechberger – zebranie materiału, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu.
3. Magdalena Magnowska – zebranie materiału, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu.
4. Paulina Banach – zebranie materiału, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu
5. Aleksandra Filipczak – zebranie materiału, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu.
6. Ewa Nowak-Markwitz współautor tekstu pracy, współautor protokołu, korekta i aktualizacja literatury.
7. Marek Spaczyński – korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.
8. Tomasz Rechberger – korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Grimm D, Woelber L, Trillsch F, Keller- v.Amsberg G. Clinical management of epithelial ovarian cancer during pregnancy. *Eur J Cancer*. 2014, 50, 963-971.
2. Minig L, Otaño L, Diaz-Padilla I, [et al.]. Therapeutic management of epithelial ovarian cancer during pregnancy; *Clin Transl Oncol*. 2013, 15, 259-264.
3. Marret H, Lhomme C, Lecuru F, [et al.]. Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010, 149, 18-21.
4. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, [et al.]. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer; *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008, 31, 681-690.
5. Gezginc K, Karatayli R, Yazici F, [et al.]. Ovarian cancer during pregnancy; *Int J Gynaecol Obstet*. 2011, 115, 140-143.
6. Battaglia F, Plotti F, Zullo M, [et al.]. Successful pregnancy after conservative surgery for stage IC ovarian cancer with serous borderline tumor on contralateral ovary: A case report. *Gynecol Oncol*. 2006, 100, 612-614.
7. He S, Shen H, Xu L, [et al.]. Successful management of mucinous ovarian cancer by conservative surgery in week 6 of pregnancy: case report and literature review; *Arch Gynecol Obstet*. 2012, 286, 989-993.
8. Rouzi A, Sahly NN, Sahly NF, Alahwal M. Cisplatin and doxorubicin for ovarian cancer in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2009, 28, 823-825.
9. Serkies K, Węgrzynowicz E, Jassem J. Paclitaxel and cisplatin chemotherapy for ovarian cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2011, 283, 97-100.
10. Reedy MB, Galan HL, Richrds WE, [et al.]. Laparoscopy during pregnancy. A survey of laparoscopic surgeons. *J Reprod Med*. 1997, 42, 33-38.
11. Reedy MB, Kallen B, Kuehl TJ. Laparoscopic during pregnancy: a study of five fetal outcome parameters with use of the Swedish Health Registry. *Am J Obstet Gynecol*. 1997, 177, 673-679.
12. Germain A, Brunaud L. Visceral surgery and pregnancy. *J Visc Surg*. 2010, 147, 129-135.
13. Akira S, Yamanaka A, Ishihara T, [et al.]. Gasless laparoscopic ovarian cystectomy during pregnancy: comparison with laparotomy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999, 180, 554-557.
14. Mir O, Berveiller P, Ropert S, [et al.]. Use of platinum derivatives during pregnancy. *Cancer*. 2008, 113, 3069-3074.
15. Li RH, Tam WH, Ng PC, [et al.]. Microphthalmos associated with Dartmouth combination chemotherapy in pregnancy: a case report. *J Reprod Med*. 2007, 52, 575-576.
16. Henderson C, Elia G, Garfinkel D, [et al.]. Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 1993, 49, 92-94.
17. Koc O, McFee M, Reed E, Gerson SL. Detection of platinum-DNA adducts in cord blood lymphocytes following in utero platinum exposure. *Eur J Cancer*. 1994, 30, 716-717.
18. Picone O, Lhomme C, Tournaire M, [et al.]. Preservation of pregnancy in a patient with a stage IIIB ovarian epithelial carcinoma diagnosed at 22 weeks of gestation and treated with initial chemotherapy: case report and literature review. *Gynecol Oncol*. 2004, 94, 600-604.
19. Tabata T, Nishiura K, Tanida K, Kondo E, [et al.]. 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.
20. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, [et al.]. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systemic review. *Ann Oncol*. 2010, 21, 425-426.
21. Ferrandina G, Perillo A, Distefano M, [et al.]. Use of chemotherapy for ovarian cancer during human pregnancy: case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007, 131, 235-245.
22. Mendez L, Mueller A, Salom E, [et al.]. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2003, 102, 1200-1202.
23. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, [et al.]. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer*. 2014, 24, 394-403.