

P R A C E P O G L Ą D O W E
położnictwo

Rak szyjki macicy w ciąży

Carcinoma of the uterine cervix during pregnancy

Nowak-Markwitz Ewa, Spaczyński Marek

Klinika Onkologii Ginekologicznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Ciąża u każdej kobiety stanowi szczególną okazję i konieczność pójścia do lekarza. W ten sposób ginekolodzy mają możliwość pobrania wymazu cytologicznego u wszystkich ciężarnych.

Uważa się, że kobiety ciężarne w porównaniu do nieciężarnych mają dwa do trzy razy większą szansę na rozpoznanie stanów przedrakowych lub niskozaawansowanego raka szyjki macicy, który może zostać wyleczony. Stany przedrakowe nie wymagają podejmowania terapii w czasie trwania ciąży.

W celu wykluczenia raka inwazyjnego należy przeprowadzić szczegółową diagnostykę wykonując kilkakrotne badania kolposkopowe oraz biopsję. Konizację w ciąży wykonuje się tylko w celu potwierdzenia lub wykluczenia obecności mikroinwazyjnego, bądź inwazyjnego raka, jeżeli taka diagnoza może wpłynąć na wybór terminu lub sposobu rozwiązania. Rozpoznanie raka wiąże się z koniecznością podjęcia trudnych decyzji dotyczących dalszego postępowania najbardziej korzystnego dla matki i dziecka.

W postaciach niskozaawansowanych decyzja jest łatwiejsza, ponieważ 6-12 tygodniowe opóźnienie w leczeniu nie pogarsza rokowania dla matki a pozwala na uzyskanie wystarczającej dojrzałości płodu.

Zaawansowany rak szyjki wymaga podjęcia niezwłocznego postępowania terapeutycznego.

Możliwe jest kontynuowanie ciąży przez pewien czas i stosowanie neoadjuwantowej chemioterapii.

Słowa kluczowe: **nowotwory szyjki macicy – diagnostyka / nowotwory szyjki macicy – leczenie / nowotwory szyjki macicy – powikłania / powikłania ciąży nowotworowe / zasady postępowania / ciąża / chemioterapia /**

Abstract

Pregnancy offers a unique opportunity for the early diagnosis of cervical cancer, due to the fact that pregnant patients have many possibilities of gynecological and cytological examinations.

There is much evidence that pregnant women have two to three-fold higher chance of having preneoplastic lesions and early, operable stages of disease diagnosed. The preneoplastic lesions do not require any intervention during pregnancy.

However, precise, serial colposcopic examinations, completed by biopsy if necessary, must be seriously considered in order to exclude invasive cancer.

Adres do korespondencji:

Ewa Nowak-Markwitz
Klinika Onkologii Ginekologicznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego,
ul. Polna 33, 60-535 Poznań
e-mail: ewamarkwitz@poczta.fm

Otrzymano: **23.05.2007**

Zaakceptowano do druku: **18.07.2007**

The only indication for conization during pregnancy is to rule out or confirm microinvasive or invasive cancer, provided such diagnose can change the time and the way of delivery. Invasive cervical cancer diagnose is frequently associated with difficult medical and ethical decisions.

The most proper approach should be considered, taking into account the benefit of the mother and the child. The decision is easier in the early stage of cancer, because it has been proven that six- to twelve- week delay of the beginning of the therapy does not deteriorate the cancer outcome but it enables the fetus to acquire sufficient lung maturity.

Advanced carcinoma of the cervix forces us to take prompt therapeutic decisions.

Both, the continuation of the pregnancy and the administration of neoadjuvant chemotherapy are still possible.

Key words: pregnancy complications – neoplastic-therapy / uterine cervical neoplasms – diagnosis / uterine cervical neoplasms – pathology / uterine cervical neoplasms – therapy / pregnancy / chemotherapy /

Wstęp

Ciąża u każdej kobiety stanowi doskonałą okazję, ale też i konieczność pójścia do ginekologa. Lekarze mają w ten sposób możliwość pobrania wymazu cytologicznego z szyjki macicy. Badanie to powinno być wykonane na pierwszej wizycie. Ocenia się, że takie postępowanie powoduje, że kobiety ciężarne mają dwu- do trzykrotnie większą szansę na rozpoznanie stanów przedrakowych (CIN) lub niskozaawansowanego raka szyjki macicy (FIGO I), które mogą zostać wyleczone metodami operacyjnymi [1]. Usunięcie zmiany neoplastycznej w granicach zdrowych tkanek pozwala na całkowite wyleczenie u prawie wszystkich chorych.

Epidemiologia CIN i raka szyjki macicy w ciąży

Stany przedrakowe i rak szyjki macicy są najczęściej rozpoznawanymi procesami złośliwymi u kobiet ciężarnych. Inne nowotwory, takie jak: rak sutka, ziarnica, białaczki i czerniak złośliwy występują znacznie rzadziej. Zachorowalność na raka szyjki macicy u ciężarnych jest oceniana na 1 do 10 na 10 tysięcy ciąż [2, 3, 4, 5, 6].

Duża rozbieżność jest wynikiem niespójności klasyfikacyjnych oraz stosowania różnych kryteriów w publikacjach opisujących epidemiologię nowotworu w ciąży. Rak szyjki macicy w stopniu klinicznego zaawansowania FIGO 0 jest jednocześnie klasyfikowany w skali wewnątrznałonkowej neoplazji (CIN III) razem z zaawansowanym stanem przedrakowym, czyli dysplazją dużego stopnia. Rak wewnątrznałonkowy (CIN III/FIGO 0) występuje w populacji znacznie częściej niż inwazyjny rak i prawidłowa kwalifikacja przypadków powoduje wzrost częstości rozpoznania raka. Niektórzy autorzy uznają także raka szyjki macicy rozpoznanego w połogu jako współistniejącego z ciążą, co również zwiększa częstość zachorowań w tej populacji.

Nieprawidłowe wyniki rozmazów cytologicznych stanowią 5%- 8% i częstość ta nie różni się od częstości w populacji nieciężarnych w wieku rozrodczym [2, 4, 6, 7, 8, 9].

Wśród kobiet z nieprawidłowymi wynikami rozmazów tylko 1,2% choruje na raka szyjki [7]. Struktura stopni klinicznego zaawansowania u kobiet ciężarnych jest znacznie bardziej korzystna.

W stopniu FIGO I rozpoznaje się 69%-83% przypadków, w FIGO II 11-23%, w FIGO III – 3% - 8% i w FIGO IV od 0% do 3% [10]. Podobnie jak u nieciężarnych, najczęściej rozpoznaje się raka płaskonabłonkowego (ponad 80%) [11].

Objawy

Objawy raka szyjki macicy w ciąży i poza ciążą są podobne. Ich pojawienie się i nasilenie zależą od wielkości guza i stopnia zaawansowania nowotworu. Stany przedrakowe i wczesne postacie raka są najczęściej asymptomatyczne. W postaciach bardziej zaawansowanych najczęściej występują krwawienia, często kontaktowe oraz upławy [2, 3].

U kobiet ciężarnych podobne objawy mogą występować jako wynik nieprawidłowości w rozwoju ciąży i dlatego rozpoznanie raka może być opóźnione. Oczywiście, najczęściej krwawienie w I trymestrze ciąży nie jest spowodowane nowotworem, ale w każdej takiej sytuacji należy dokonać dokładnej wizualizacji szyjki macicy. Strefa przejściowa nabłonka jest podczas ciąży dobrze widoczna. U niektórych ciężarnych w pierwszych tygodniach ciąży na szyjce uwidocznić można doczesną, która czasem tworzy brodawkowate zmiany krwawiące przy dotyku. Ocenia się, że średni czas od pojawienia się objawów do rozpoznania wynosi u ciężarnych 4,5 miesiąca [2].

Badanie cytologiczne w ciąży

Każda ciężarna, która zgłasza się do ginekologa na pierwszą wizytę powinna mieć pobrany rozmaz cytologiczny. Wymaz cytologiczny u kobiety ciężarnej należy pobrać w podobny sposób jak poza ciążą. Zastosowanie cytologii na podłożu płynnym przyczynia się do zmniejszenia ilości fałszywie ujemnych i fałszywie dodatnich rozpoznań [10].

Do oceny rozmazów powinno się używać klasyfikacji TBS (Bethesda). Przed wykonaniem kolposkopii nieprawidłowe wymazy ocenione uprzednio w klasyfikacji PAP powinny zostać zweryfikowane w systemie Bethesda. Metryka badania musi zawierać informację, że rozmaz pochodzi od kobiety ciężarnej. Ocena cytologiczna rozmazów pobranych od ciężarnych jest trudniejsza. W czasie ciąży obserwuje się na szyjce macicy szereg fizjologicznych zmian anatomicznych i morfologicznych, które mogą być przyczyną fałszywie dodatnich rozpoznań [11].

Rak szyjki macicy w ciąży.

Dochodzi do rozpułchnienia i powiększenia części pochowej, co powoduje, że w świetle pochwy pojawia się dystalna część kanału szyjki (endocervix) z komórkami gruczołowymi. Nabłonek ten jest bardziej narażony na mikrourazy i związane z tym zapalenie, czego następstwem są procesy reparacyjne. Na skutek kontaktu z kwaśnym środowiskiem w komórkach gruczołowych obserwuje się zmiany metaplastyczne. Stymulacja nabłonka wysokim stężeniem estrogenów powoduje rozrost nabłonka i nadmierne wydzielanie śluzu. Te wszystkie zmienione pod wpływem ciąży komórki mogą naśladować w preparacie cytologicznym komórkowe zmiany przednowotworowe i nowotworowe. Może to prowadzić do zakwalifikowania niektórych rozmazów do grupy wyników nieprawidłowych, najczęściej do grupy AGUS. Częstość wyników dodatnich u ciężarnych jest podobna jak w populacji nieciężarnych. Zgodność rozpoznań cytologicznych z histologicznymi u ciężarnych jest oceniana na 55,6% [12].

Zakażenie HPV w ciąży

Wirus brodawczaka jest obecny prawie we wszystkich przypadkach zmian neoplastycznych płaskonabłonkowych i gruczołowych [13]. Zakażenie jest powszechne u kobiet w trzeciej dekadzie życia, czyli wtedy, gdy najczęściej zachodzą one w ciążę [14, 15].

Zakażenie onkogennymi i nieonkogennymi typami HPV może wkręcać przebieg ciąży. Typy nieonkogenne są przyczyną powstawania kłykcinami w dolnym odcinku narządów płciowych. Kłykciny w ciąży zwykle ulegają gwałtownej progresji. Odpowiedzialne są za to prawdopodobnie zmiany hormonalne w ustroju; teoretycznie nie można także wykluczyć immunosupresyjnego wpływu ciąży. Rozpatrując sposób rozwiązania u ciężarnej z kłykciami obecnymi w pochwie i na sromie należy rozważyć wykonanie cięcia cesarskiego ze względu na możliwość zakażenia dróg oddechowych płodu.

Przebieg zakażenia onkogennymi typami HPV u kobiet ciężarnych jest podobny jak u kobiet niebędących w ciąży. Nie obserwuje się, jak w przypadku zakażenia nieonkogennymi typami, gwałtownej progresji infekcji. Obecny stan wiedzy nie potrafi wytłumaczyć tego faktu [11, 16].

Populacja kobiet zakażonych stanowi, podobnie jak u nieciężarnych od 20% do 30% [Steng, Castle, Smith]. Nie zaobserwowano również różnic w częstości rozpoznawania ASCUS, LSIL i HSIL [17, 18].

Kolposkopia i biopsja u kobiet ciężarnych

Wszystkie kobiety z nieprawidłowymi wynikami wymazu należy poddać ocenie kolposkopowej [19].

Celem badania kolposkopowego w ciąży jest wykluczenie procesu złośliwego oraz wskazanie na szyjce najlepszych miejsc, z których należy pobrać biopstat. Kolposkopowe wykładniki procesu złośliwego na szyjce są takie same jak u kobiet nieciężarnych. Ciężarna szyjka macicy, podobnie jak w badaniu we wziernikach wykazuje szereg zmian, które czasem trudno prawidłowo zinterpretować. Obserwuje się zwiększenie objętości szyjki, jej obrzęk, zmianę zabarwienia, hiperplazję gruczołów endocerykalnych, odczyn doczesnowy i zwiększoną produkcję śluzu. Indukowana kwaśnym środowiskiem pochwy metaplasja zachodzi w dobrze widocznej w kolposkopie (w 90%-100%) strefie przekształceń [12].

Zwiększona waskularyzacja w obrębie strefy przekształceń jest odpowiedzialna za wybitnie dodatnią próbę z kwasem octowym, co może naśladować proces złośliwy. [4, 6, 8].

Ocena kolposkopowa powinna zostać wykonana przez doświadczanego lekarza, który wykonuje wiele takich badań u ciężarnych i może prawidłowo zinterpretować i różnicować zmiany towarzyszące ciąży od zmian złośliwych. Zgodność badania kolposkopowego z morfologią jest oceniana w ciąży na 72,6%, wyniki fałszywie pozytywne stanowią 17,6%, a fałszywie negatywne 9,8% [12]. Biopsja wykonana pod kontrolą kolposkopu wykazuje 83% zgodność z badaniem histologicznym [5, 12]. Ryzyko krwawienia jest niewielkie i wynosi 1-3% [5, 12, 20]. W ciąży nie powinno się wykonywać skrobienia kanału szyjki ze względu na ryzyko przebicia błon płodowych [2].

Konizacja diagnostyczna

W czasie ciąży nie wykonuje się zabiegów terapeutycznych na szyjce z powodu CIN. Jedynym wskazaniem do wykonania tego zabiegu jest konieczność potwierdzenia lub wykluczenia mikroinwazji raka w celu wyboru najbardziej optymalnego czasu rozwiązania lub ustalenia wskazań do porodu operacyjnego [21, 22].

Wykonanie konizacji chirurgicznej, elektrokonizacji, bądź wycięcie zmiany metodą *leep-loop* obarczone jest dużym ryzykiem powikłań dla matki i płodu. W ponad połowie przypadków nie uzyskuje się także marginesu zdrowej tkanki, więc z punktu widzenia terapeutycznego jest to postępowanie nieuzasadnione [5, 6, 21, 23].

Najczęściej po konizacji diagnostycznej obserwuje się krwawienia (5-15%), poronienie (25%), poród przedwczesny oraz zakażenie [5, 6, 21]. Ryzyko ciężkiego krwotoku wzrasta wraz z czasem trwania ciąży. Jest ono nieznaczne w I trymestrze, znacznie większe w II trymestrze (5%), a w III trymestrze sięga 10% [2, 6, 21]. Poronienie w I i II trymestrze obserwuje się u 7-50% kobiet [5, 6, 24].

Najbardziej optymalny czas do wykonania konizacji w ciąży obejmuje okres pomiędzy 14 i 20 tygodniem [2].

Po 24 tygodniu ciąży nie należy wykonywać konizacji. Cztero- lub sześciotygodniowa zwłoka nie ma wpływu na zmianę rokowania [3].

Postępowanie w stanach przedrakowych w ciąży

Zmiana CIN potwierdzona w badaniu cytologicznym, kolposkopowym i histologicznym w sposób nie budzący wątpliwości nie wymaga podjęcia leczenia w czasie trwania ciąży. Chore z CIN należy poddać obserwacji prowadzonej regularnie, co 6-8 tygodni za pomocą cytologii i kolposkopii. Dodatkowa biopsja jest zalecana tylko wtedy, gdy na podstawie tych badań podejrzewa się progresję procesu neoplastycznego.

Rozpoznanie CIN w ciąży nie jest wskazaniem do wykonania cięcia cesarskiego. Zaobserwowano, że część zmian CIN ulega regresji po porodzie drogami natury [20]. Prawdopodobnie jest to spowodowane fizyczną destrukcją nabłonka w czasie rozwierania się szyjki macicy i samym porodem płodu jak też usunięciem małej zmiany w czasie biopsji [20].

Możliwa jest też samoistna regresja zakażenia HPV i ustąpienie objawów w postaci CIN.

Osiem tygodni po porodzie należy dokonać ponownej oceny cytologicznej, kolposkopowej i histologicznej oraz zaproponować konieczne leczenie zgodnie z zasadami obowiązującymi u kobiet nieciężarnych. W czasie dziewięciu miesięcy progresja wewnątrznałtkowej neoplazji do raka jest niezwykle rzadka [6, 8, 20, 22].

Ważne jest uświadomienie kobiecie ciężarnej, by zgłosiła się do badań po porożu. Na podstawie opracowań stwierdzono, że nawet 33% kobiet z CIN w czasie ciąży nie zgłasza się do badania po porodzie [5, 22].

Spontaniczną remisję CIN w czasie ciąży określoną jako brak zmiany po porodzie obserwuje się u 10-70% ciężarnych [6, 8, 9, 12, 20, 22, 24]. Po porodzie obserwuje się od 25 do 47% CIN III rozpoznanych w czasie ciąży [6, 8, 20]. Progresja dotyczy od 3 do 30% chorych [6, 12, 20, 22].

Postępowanie w raku inwazyjnym

Postępowanie w raku inwazyjnym zależy od wieku ciążowego w momencie rozpoznania choroby, stopnia zaawansowania procesu nowotworowego, wielkości guza oraz decyzji ciężarnej dotyczące zachowania ciąży i zachowania płodności. Podjęcie optymalnej dla matki i dziecka decyzji wymaga wykonania oceny zaawansowania nowotworu w sposób nie budzący wątpliwości. Jest to trudne, nawet u kobiet nieciężarnych. Ocenia się, że około 15-20% raków szyjki jest przed podjęciem leczenia mylnie klasyfikowanych, zwykle do niższego stopnia zaawansowania [16].

W celu precyzyjnej oceny stopnia klinicznego zaawansowania (FIGO) powinno się wykonać ultrasonografię (USG) oraz tomografię rezonansu magnetycznego (MRI) miednicy mniejszej i jamy brzusznej [24]. Ultrasonografia jest badaniem całkowicie nieinwazyjnym i może zostać wykonana w każdym momencie trwania ciąży. Dane dotyczące bezpieczeństwa MRI dla płodu nie są jeszcze dostatecznie poznane. W związku z tym nie zaleca się wykonywania tego badania w I tryestrze ciąży [24]. W przypadku nowotworu w stopniu wyższym niż FIGO IB oraz, jeśli rozpoznanie histologiczne jest inne niż rak płaskonabłonkowy konieczne jest wykonanie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej. Można je wykonać stosując odpowiednie osłony na brzuch ciężarnej. Dawka promieniowania, którą otrzymuje płód w czasie takiej ekspozycji wynosi 0.0000007 Gy [26].

W metaanalizie przeprowadzonej przez van Calsteren i wsp. przeanalizowano prawie 500 opisanych przypadków raka szyjki macicy w ciąży [27]. W tej grupie 82% stanowił rak płaskonabłonkowy, 10% rak gruczołowy i 7% rak o typie adenośqamosus. U 84% kobiet ciężarnych rozpoznano nowotwór w stopniu FIGO I, u ponad 11% w stopniu II, i u 3% w stopniu III [27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36].

FIGO IA₁

Po rozpoznaniu na podstawie biopsji raka szyjki macicy w stopniu FIGO IA₁, powinno się rozważyć wykonanie konizacji w czasie ciąży, najlepiej pomiędzy 14 a 20 tygodniem jej trwania. Postępowanie takie jest uzasadnione ze względu na konieczność precyzyjnego ustalenia stopnia zaawansowania nowotworu.

Należy pamiętać, że mikroinwazyjny rak rozwija się często wieloogniskowo i jedynie seryjna ocena wielu skrawków

pozwala w sposób pewny zakwalifikować guz do należącego stopnia zaawansowania. Wycinki pobierane w czasie biopsji szyjki nie zawsze są odpowiednio duże, aby dokonać takiej oceny. W materiale histologicznym po konizacji możliwa jest też ocena radykalności leczenia, czyli uzyskania marginesu zdrowej tkanki. Kompletnie wycięcie zmiany i brak niekorzystnych czynników prognostycznych, czyli inwazji w naczyniach lub zajęcia przez nowotwór przestrzeni okołonaczyniowych pozwala na uznanie takiego leczenia za wystarczające i chora może być poddana dalszym badaniom kontrolnym. Wszystkie przypadki raka szyjki w stopniu FIGO IA₁, w których w czasie konizacji nie uzyskano wystarczającego marginesu zdrowej tkanki lub rozpoznano raka inwazyjnego należy poddać re-evaluacji i wdrożyć właściwe leczenie.

Kontrolę u chorych wyleczonych radykalnie przeprowadza się co 4 tygodnie wykonując wymaz cytologiczny oraz kolposkopię [2, 37]. Po porożu należy całą procedurę diagnostyczną (cytologia, kolposkopia, biopsja) powtórzyć raz jeszcze.

W stopniu FIGO IA₁ po wykonaniu konizacji w ciąży można prowadzić poród drogami natury. Wskazaniem do cięcia cesarskiego są przypadki raka w stopniu IA₁ nieleczone w czasie ciąży [2, 38].

FIGO IA₂, IB i IIA

W stopniach klinicznych IA₂, IB i IIA, które rozpoznano przed 12 tygodniem ciąży najbardziej optymalną metodą postępowania jest zakończenie ciąży i wykonanie operacji radykalnej z limfadenektomią. W stopniach IA₂ i IB₁ można rozważyć wykonanie radykalnej trachelektomii i limfadenektomii. Takie postępowanie pozwala na zachowanie zdolności rozrodu. W wyższych stopniach (IB₂ i IIA) najczęściej obserwuje się już inwazję raka w przymacicza lub do węzłów chłonnych i trachelektomia nie gwarantuje wyleczenia.

W przypadku przeciwwskazań do leczenia operacyjnego lub braku zgody chorej na takie postępowanie należy zastosować teleterapię i po opróżnieniu macicy – brachyterapię [2]. Zaawansowane, nieoperacyjne postacie raka szyjki macicy są rzadko rozpoznawane w ciąży. Przed 12 tygodniem ciąży kwalifikuje się je do leczenia radiochemioterapią [2, 39, 40].

Niskozaawansowane raki szyjki macicy (FIGO IA₂, IB, IIA) rozpoznane po 12 tygodniu, lecz przed 26-28 tygodniem ciąży, czyli przed uzyskaniem przez płód zdolności do życia pozamacicznego stanowią najtrudniejszy problem przy podejmowaniu decyzji o odroczeniu leczenia. Nie wiadomo, jak długie opóźnienie w podjęciu leczenia może być bezpieczne dla matki. Ocenia się, że kilkutygodniowa zwłoka jest postępowaniem rozsądnym tylko w stopniach IA₂ i IB₁ [2, 3, 27, 28, 29].

W stopniu IB₁ możliwe jest opóźnienie terapii nawet o 12 tygodni i zwykle jest to czas wystarczający na uzyskanie dojrzałości płodu do życia zewnątrzmacicznego. Nie ma dowodów badawczych na słuszność takiego postępowania, lecz nie wykazano także, że zwłoka taka skutkuje progresją nowotworu. Należy przyjąć, że każdą taką sytuację powinno się rozważać indywidualnie z ciężarną.

Wskazaniami do natychmiastowego rozpoczęcia terapii raka szyjki w ciąży są:

- decyzja ciężarnej o zakończeniu ciąży,
- obecność dużego endofitycznego guza na szyjce,

Rak szyjki macicy w ciąży.

- niskie zróżnicowanie histologiczne raka płaskonabłonkowego (G3)
- rak o typie *adenocarcinoma*,
- obserwowanie progresji procesu nowotworowego [2, 3].

Do 20 tygodnia ciąży należy wykonać radykalne wycięcie ciężarnej macicy i limfadenektomię. Po 20 tygodniu lepiej jest w pierwszej kolejności opróżnić macicę (histerektomia) i następnie przeprowadzić operację radykalną. Podobnie jak przed 12 t.c., w przypadkach przeciwwskazań do leczenia operacyjnego możliwe jest leczenie promieniami. Jednak w pierwszym etapie także należy wykonać usunięcie płodu z macicy. Radioterapia doprowadza do obumarcia płodu, ale nie dochodzi najczęściej do samoistnego poronienia [2].

Obecnie istnieje jeszcze jedna opcja terapeutyczna możliwa do wykorzystania przy podejmowaniu decyzji o opóźnieniu terapii w stopniach FIGO IB i IIA. Jest to neoadjuwantowa chemioterapia [27]. Opisano dotychczas kilka takich przypadków i wszystkie zakończyły się pomyślnie. Obserwowano kliniczną remisję lub stabilizację nowotworu i urodzono zdolne do życia dzieci [27, 28, 29]. Teoretycznie wszystkie chemioterapeutyki są lekami teratogennymi. Stopień uszkodzenia płodu zależy od rodzaju leku, jego dawki, farmakokinetyki i czasu ekspozycji oraz od okresu ciąży, w którym zostanie zastosowany. Transport łożyskowy promuje związki rozpuszczalne w tłuszczach, o niskim ciężarze molekularnym i nie związane z białkami osocza [24, 37, 41].

Zmiany hemodynamiczne, względna hipoproteinemia oraz wzrost filtracji kłębkowej wpływają na odmienny profil metaboliczny chemioterapeutyków u kobiety ciężarnej. Jednak nie ustalono dotychczas, czy i jak modyfikować dawkę w czasie ciąży. Dzieci urodzone przez matki, które otrzymywały chemioterapię podczas ciąży zwykle mają niską masę urodzeniową (40%) [24]. Zastosowanie chemioterapii w I trymestrze ciąży związane jest z możliwością poronienia, wystąpienia wad, mutacji i toksycznego uszkodzenia organów płodu (wątroby, szpiku, gonad, gruczołów dokrewnych). Ryzyko powikłań ocenia się na 7-17% po zastosowaniu monoterapii i 25% po polichemioterapii [24, 42, 43]. Organogeneza, oprócz OUN i gonad kończy się w 13 tygodniu i dlatego ryzyko wad wrodzonych po podaniu cytostatyków w II i III trymestrze ciąży jest niewielkie i nie różni się od częstości obserwowanej w populacji nieciężarnych [24, 37, 44, 45].

W leczeniu raka szyjki macicy rekomendowane są pochodne platyny. Cisplatyna w 90% łączy się z białkami osocza. Jest biodostępna przez około 73 godziny, wydala się przez nerki. Na podstawie badań na myszach ustalono, że wraz z postępującym dojrzewaniem łożyska wzrasta transport tego leku od matki do płodu [46]. W związku z tym potencjalna toksyczność powinna być największa w donoszonej ciąży i wcześniejsze jej ukończenie zwiększa bezpieczeństwo dla dziecka. Addukty karboplatyny z DNA płodu były obserwowane od 22 t.c. [47]. Nie obserwowano ich klinicznych następstw, lecz nie wiadomo, jakie potencjalnie niekorzystne efekty w rozwoju dziecka mogą wystąpić w przyszłości.

Poród u kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniach FIGO IA₂, IB i IIA powinien być przeprowadzony za pomocą cięcia cesarskiego. Po porodach drogami natury obserwowano gwałtowny rozsiew procesu nowotworowego, krwotoki, sepsę oraz implantację tkanki nowotworowej w naciętym kroczu [2, 30,

48]. Cięcie cesarskie powinno być przeprowadzone niezwykle starannie z zachowaniem reguł aseptyki onkologicznej. W przypadku raka wewnątrzszyjkowego należy rozważyć wykonanie klasycznego nacięcia macicy [27]. Po urodzeniu płodu rana macicy powinna zostać zeszyta i dopiero wtedy można przystąpić do wykonania radykalnej histerektomii. Opisano wznowy raka w bliznie po cięciu cesarskim [49, 50, 51].

FIGO >IIA

W tych rzadkich sytuacjach należy niezwłocznie dążyć do zakończenia ciąży. Preferuje się w pierwszym etapie opróżnienie macicy (poronienie, histerektomia, cięcie cesarskie) i dalsze leczenie zgodnie z zaawansowaniem nowotworu jak u kobiet nieciężarnych.

Rokowanie

Odległe wyniki leczenia raka szyjki macicy w ciąży nie odbiegają od tych, które obserwujemy u kobiet nieciężarnych [1, 2, 48]. Nie obserwuje się także różnic w częstości i nasileniu powikłań po leczeniu [30, 52].

Nowotwory narządów płciowych bardzo rzadko mogą rozprzestrzeniać się do łożyska i płodu. Opisano jeden przypadek przerzutu raka płaskonabłonkowego do łożyska [53].

Noworodki urodzone przez matki chore na raka szyjki macicy mają niższą masę urodzeniową w porównaniu do noworodków urodzonych przez zdrowe kobiety. Istnieje także większe ryzyko obumarcia wewnątrzmacicznego płodu [1].

Posumowanie

1. Rak szyjki macicy u ciężarnych zdarza się rzadko.
2. Rozmaz cytologiczny powinien być pobrany u każdej kobiety w ciąży.
3. Nieprawidłowe wyniki rozmazów muszą zostać poddane weryfikacji kolposkopowej i histologicznej w celu wykluczenia raka inwazyjnego.
4. Wewnątrzmaciczna neoplazja w ciąży nie wymaga leczenia.
5. Jedynym wskazaniem do przeprowadzenia konizacji w ciąży jest konieczność wykluczenia lub potwierdzenia inwazji nowotworu, jeżeli jest to niezbędne do podjęcia decyzji o czasie i sposobie zakończenia ciąży.
6. Postępowanie terapeutyczne w inwazyjnym raku szyjki macicy w ciąży nie różni się od postępowania poza ciążą.
7. Decyzję o zakończeniu ciąży lub rozpoczęciu terapii w czasie trwania ciąży należy podjąć z udziałem ciężarnej i interdyscyplinarnego zespołu konsultantów (ginekolog-onkolog, położnik, neonatolog, patolog).
8. We wczesnej ciąży należy dążyć do jej zakończenia, biorąc pod uwagę fakt, że 6-12 tygodniowa zwłoka w rozpoczęciu terapii wydaje się być bezpieczna dla matki. Zastosowanie neoadjuwantowej chemioterapii w ciąży powinno zostać szczegółowo przedyskutowane z ciężarną.
9. Cięcie cesarskie jest rekomendowanym sposobem zakończenia ciąży w przypadkach raka inwazyjnego.

Piśmiennictwo

- Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, [et al.]. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol*. 1991, 9, 1956-1961.
- Nguyen C, Montz F, Bristow R. Management of stage I cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2000, 55, 633-643.
- Duggan B, Munderspach L, Roman L, [et al.]. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol*. 1993, 82, 598-602.
- Campion M, Sedlacek T. Colposcopy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1993, 20, 153-163.
- Economos K, Perez-Veridiano N, Delke I, [et al.]. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol*. 1993, 81, 915-918.
- Palle C, Bangsbo S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000, 79, 306-310.
- Kaminski P, Lyon D, Sorosky J, [et al.]. Significance of atypical cervical cytology in pregnancy. *Am J Perinatol*. 1992, 9, 340-343.
- Vlahos G, Rodolakis A, Diakomanolis E, [et al.]. Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN (2-3)) in pregnant women. *Gynecol Obstet Invest*. 2002, 54, 78-81.
- Coppola A, Sorosky J, Casper R, [et al.]. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecol Oncol*. 1997, 67, 162-165.
- Kim J, Wright T, Goldie S. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cell of undetermined significance. *JAMA*. 2002, 287, 2382-2390.
- Connor J. Noninvasive cervical cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998, 25, 331-342.
- Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, [et al.]. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995, 62, 31-36.
- Bosch F, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer: burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003, 31, 3-13.
- Londo R, Bjelland T, Girod C, [et al.]. Prenatal and postpartum Pap smears: do we need both? *Fam Pract Res J*. 1994, 14, 359-367.
- Cannon J, Blythe J. Comparison of the Cytobrush plus plastic spatula with the Cervex brush for obtaining endocervical cells. *Obstet Gynecol*. 1993, 82, 569-572.
- Creasman W. Cancer and pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 2001, 943, 281-286.
- Solomon D, Sciffman M, Tarone K. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001, 93, 293-299.
- Chan P, Chang A, Tam W, [et al.]. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant and non-pregnant controls. *J Med Virol*. 2002, 67, 583-588.
- Rekomendacje PTG dotyczące diagnostyki, profilaktyki w wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. *Ginekol Pol*. 2006, 77, 655-659.
- Yost N, Santoso J, McIntire D, [et al.]. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol*. 1999, 93, 359-362.
- Robinson W, Webb S, Tirpack J, [et al.]. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with loop excision. *Gynecol Oncol*. 1997, 64, 153-155.
- Douvier S, Filipuzzi L, Sagot P. Management of cervical intra-epithelial neoplasm during pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003, 31, 851-855.
- Hannigan E, Whitehouse H, Atkinson W, [et al.]. Cone biopsy during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1982, 60, 450-454.
- Pavlidis N. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist*. 2002, 7, 279-287.
- Nagayama M, Waranabe Y, Okumura A, [et al.]. Fast MR imaging in obstetrics. *Radiographics*. 2002, 22, 563-580.
- Toppenberg K, Hill D, Miller D. Safety of radiographic imaging during pregnancy. *Am Fam Physician*. 1999, 59, 1813-1818, 1820.
- Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2005, 19, 611-630.
- Marana H, de Andrade J, da Silva Mathes A, [et al.]. Chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer and pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2001, 80, 272-274.
- Giacalone P, Laffargue F, Benos P, [et al.]. Cis-platinum neoadjuvant chemotherapy in a pregnant woman with invasive carcinoma of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996, 103, 932-934.
- Sood A, Sorosky J, Krogman S, [et al.]. Surgical management of cervical cancer complicating pregnancy: a case-control study. *Gynecol Oncol*. 1996, 63, 294-299.
- Allen D, Planner R, Tang P, [et al.]. Invasive cervical cancer in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaeco*. 1995, 35, 408-412.
- Norstrom A, Jansson I, Andersson H. Carcinoma of the uterine cervix in pregnancy. A study of the incidence and treatment in the western region of Sweden 1973 to 1992. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997, 76, 583-589.
- Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, [et al.]. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol*. 2002, 87, 185-189.
- van Vliet W, van Loon A, ten Hoor K, [et al.]. Cervical carcinoma during pregnancy: outcome of planned delay in treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998, 79, 153-157.
- Bidzinski M, Zielinski J, Panek G, [et al.]. Rak szyjki macicy w stopniu IIB współistniejący z ciążą – doświadczenia własne i współczesne poglądy na ten temat. *Ginekol Pol*. 2002, 73, 30-34.
- Charkviani L, Charkviani T, Natenadze N, [et al.]. Cervical carcinoma and pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003, 30, 19-22.
- Ward R, Bristow R. Cancer and pregnancy: recent developments. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002, 14, 613-617.
- Van den Broek N, Lopes A, Ansink A, [et al.]. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix implanting in an episiotomy scar. *Gynecol Oncol*. 1995, 59, 297-299.
- Edelmann D, Anteby S. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer – where does it stand?: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1996, 51, 305-313.
- Duenas-Gonzalez A, Cetina L, Mariscal I, [et al.]. Modern management of locally advanced cervical carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2003, 29, 389-399.
- Cardonick E, Lacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Onco*. 2004, 5, 283-291.
- Nicholson H. Leukaemia and pregnancy. A report of five cases and discussion of management. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1968, 75, 517-520.
- Cliby W, Dodson M, Podratz K. Cervical cancer complicated by pregnancy: episiotomy site recurrences following vaginal delivery. *Obstet Gynecol*. 1994, 84, 179-182.
- Weisz B, Schiff E, Lishner M. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. *Human Reprod Update*. 2001, 7, 384-393.
- Peres R, Sanseverino M, Guimaraes J, [et al.]. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. *Braz J Med Biol Res*. 2001, 34, 1551-1559.
- Kopf-Maier P. Stage of pregnancy-dependent transplacental passage of 195mPt after cis-platinum treatment. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983, 19, 533-536.
- Koc O, McFee M, Reed E, [et al.]. Detection of platinum-DNA adducts in cord blood lymphocytes following in utero platinum exposure. *Eur J Cancer*. 1994, 30a, 716-717.
- Hopkins M, Morley G. The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1992, 80, 9-13.
- Greenlee R, Chervenak F, Tovell H. Incisional recurrence of a cervical carcinoma. Report of a case. *JAMA*. 1981, 246, 69-70.
- Stenson R, Jacobs A, Janney C, Schmidt D. Incisional recurrence of squamous cell cervical carcinoma following operative staging. *Gynecol Oncol*. 1990, 39, 232-235.
- Sharma D, Chawla S, Chander S, [et al.]. Cervical carcinoma recurring in an abdominal wall incision. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2000, 12, 354-356.
- Sivanesaratnam V, Jayalakshmi P, Loo C. Surgical management of early invasive cancer of the cervix associated with pregnancy. *Gynecol Oncol*. 1993, 48, 68-75.
- Dildy G, Moise K, Carpenter R, [et al.]. Maternal malignancy metastatic to the products of conception: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1989, 44, 535-540.