Varia Medica 2017
tom 1, nr 1, strony 13–23
Copyright © 2017 Via Medica
ISSN 2544-4212

Standardy postępowania w przypadkach choroby nowotworowej u kobiety w ciąży
Część III. Rak piersi, rak tarczycy

The conventional treatment of pregnant women with cancer
Part III. Breast cancer, thyroid cancer

Przewodniczący zespołu ekspertów:

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś
Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Konsultant Krajowy w Dziedzinie Perinatologii, I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Konsultant Krajowy w Dziedzinie Onkologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Zespół ekspertów:

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski
II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Dr n. med. Jerzy Giermek
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Lek. Elżbieta Wojciechowska-Lampka
Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Dr n. med. Dorota Nowakowska
Poradnia Genetyczna, Zakład Profilaktyki Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew I. Nowecki
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Lek. Szymon Piątek
I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Dr hab. n. med. Wojciech Rokita, prof. UJK

wiceprezes Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego
Klinika Położnictwa i Ginekologii w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Kielcach

Dr n. med. Maryna Rubach
Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Dr n. med. Jacek Sienko
II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Lek. Anna Skrzypczyk-Ostaszewicz
Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Dr hab. n. med. Rafał Stec
Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Dr n. med. Justyna Teliga-Czajkowska
Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Dr n. med. Izabela Kopeć
Poradnia Hematologiczna dla Kobiet w Ciąży — Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Dr n. med. Joanna Tajer
Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Dr hab. n. med. Grzegorz Panek
I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedrukowano za zgodą z: Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2017; 2 (2): 72–84

Standardy postępowania w przypadku raka piersi u kobiet w ciąży

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem występującym u kobiet. W Stanach Zjednoczonych w 2014 roku około 11,1% kobiet chorujących na raka piersi miało poniżej 45 lat. W 2013 roku w Polsce ta grupa kobiet stanowiła 10,3% zachorowań na raka piersi [1].

Rak piersi u ciężarnych (PABC, *pregnancy-associated breast cancer*) definiowany jest jako rak piersi rozpoznany w ciąży lub w ciągu roku po porodzie. Szacuje się, że na raka piersi zachoruje 1 na 3000 do 10 000 kobiet będących w ciąży. W związku z tym, że w krajach zachodnioeuropejskich przesuwa się wiek, w którym kobiety decydują się zajść w ciążę i urodzić, wzrośnie liczba kobiet, u których rozpoznawany będzie rak piersi podczas ciąży. Wiek ciężarnych ze współistniejącym rakiem piersi waha się od 32 do38 lat (mediana 34 lata). W ostatnich latach w Australii liczba kobiet po 35. roku życia, które zaszły po raz pierwszy w ciążę, wzrosła z 13,2% do 23,6% [2].

Postępowanie u kobiet ciężarnych z rozpoznanym rakiem piersi wymaga doświadczonego i wielodyscyplinarnego zespołu lekarskiego, bardzo ściśle ze sobą współpracującego. Zespół musi ocenić korzyści z prowadzonego leczenia onkologicznego oraz ryzyko związane z terapią dla płodu. Ponadto postępowanie terapeutyczne powinno uwzględniać nie tylko wskazania medyczne, ale także preferencje chorej i ważne dla niej psychologiczne, etyczne i religijne aspekty.

Należy nadmienić, że nie wykazano, aby przerwanie ciąży przed leczeniem onkologicznym miało wpływ na rokowanie chorej [LE2,A]. Fakt ten należy wyraźnie wyartykułować pacjentce podczas pierwszej konsultacji [1]. Poród powinien być przeprowadzony o czasie, należy unikać jatrogennego wcześniactwa [LE2,A] [3].

Rak piersi u ciężarnych zazwyczaj jest rozpoznawany w bardziej zaawansowanym stadium niż w populacji kobiet niebędących w ciąży. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że rosnący guz w piersi traktowany jest jako fizjologiczna odpowiedź tkanki gruczołowej na zmiany hormonalne związane z ciążą. Ponadto do ogółu kobiet, ale także niestety lekarzy, nie dociera fakt, że rak piersi może pojawić się u młodej kobiety w ciąży [1]. Diagnostyka u ciężarnych opóźniona jest o 2–7 miesięcy od momentu pojawienia się pierwszych objawów. Opóźnienie rozpoznania o 6 miesięcy wpływa na wzrost liczby chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych o ponad 5% [2].

Postępowanie diagnostyczne u kobiet w ciąży nie odbiega od postępowania u kobiet niecięzarnych. Na postępowanie terapeutyczne wpływa wiek ciąży. W przypadku kobiet po porodzie lub takich, które zdecydowały się na przerwanie ciąży, postępowanie nie odbiega od zaleceń dla kobiet niecięzarnych. Rokowanie kobiet w ciąży przy prawidłowym leczeniu jest porównywalne z tym u kobiet z chorobą w tym samym stopniu zaawansowania, ale niebędących w ciąży.

Poród powinien odbyć się jak u kobiet zdrowych: „siłami natury" lub poprzez cięcie cesarskie, w zależności od decyzji lekarza położnika. Po porodzie „siłami natury" można szybciej rozpocząć leczenie onkologiczne [1]. Kobiety karmiące piersią należy poinformować, że w czasie radioterapii, chemioterapii i hormonoterapii karmienie piersią jest przeciwwskazane [LE2,A], jednak decyzja o przerwaniu karmienia piersią leży po stronie pacjentki [3].

Na rycinie 1 przedstawiono schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u ciężarnych.

Diagnostyka raka piersi u kobiet w ciąży

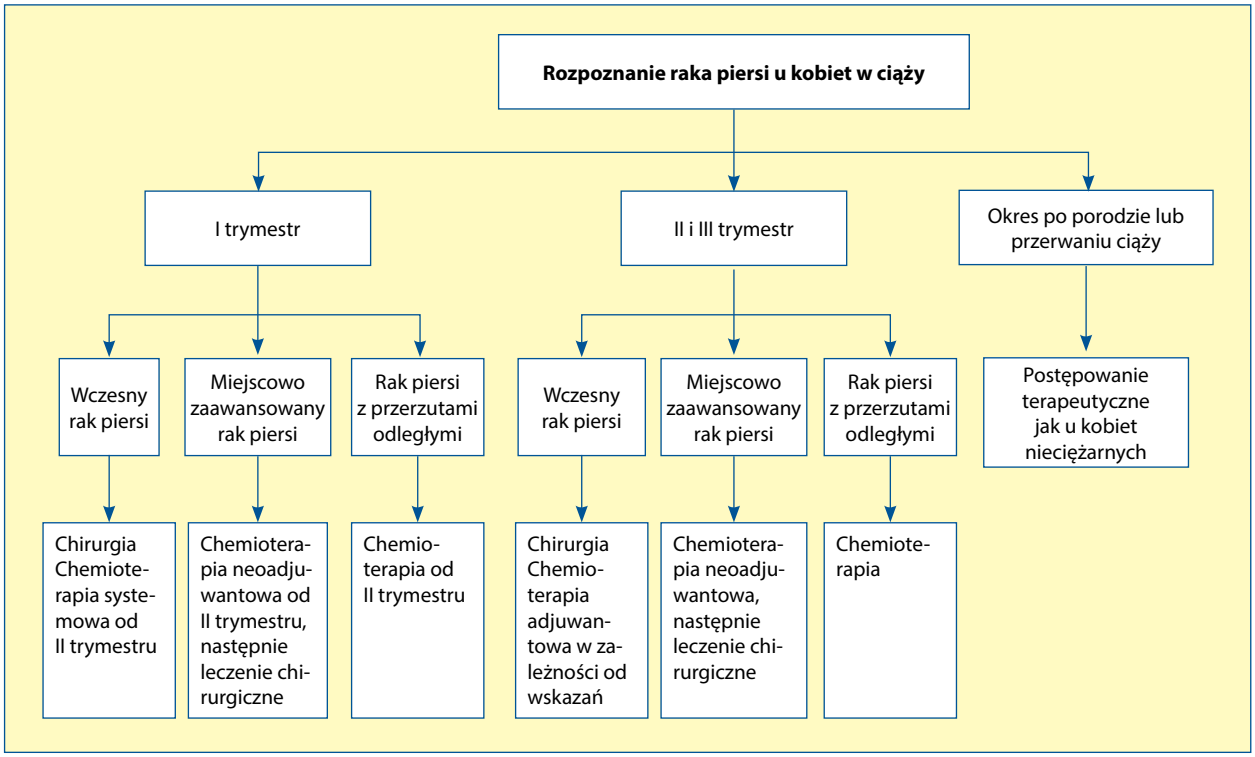
Zasadnicze etapy i wymagania diagnostyczne u kobiet w ciąży opierają się na zasadach diagnostyki niecięzarnych: badaniu klinicznym, badaniach obrazowych i ocenie histologicznej.

Podstawowym i najczęstszym objawem raka piersi u kobiet w ciąży jest pojawienie się niebolesnego guza piersi rozpoznanego przez kobietę lub ginekologa podczas okresowej wizyty kontrolnej. Każda taka guzowata zmiana jest wskazaniem do wykonania USG piersi i regionalnych węzłów chłonnych. Czułość badania USG piersi u objawowych kobiet wynosi 93–100% [4]. Badanie USG powinno objąć zarówno pierś z klinicznymi objawami nowotworu, jak i drugą, niepodejrzaną klinicznie, oraz regionalne węzły chłonne. W badaniu USG obustronnego raka piersi można wykazać u około 10% chorych, a wieloogniskowego/wieloośrodkowego — u 14–47% [2]. U około 90% kobiet badanie obrazowe USG potwierdza kliniczne podejrzenie raka piersi.

Badaniem obrazowym niezbędnym w diagnostyce, także ciężarnych, kobiet jest mammografia cyfrowa, czułość tego badania u ciężarnych wynosi 86% [2]. Dzięki właściwemu wykonaniu mammografii promieniowanie, które dociera do płodu, wynosi 0,004 Gy (0,4 mrad), należy nadmienić, że dopiero dawka powyżej 0,05 Gy (5 rad) jest dawką toksyczną dla płodu [LE2,A] [2].

Wykonanie badania radiologicznego (RTG) klatki piersiowej z zastosowaniem osłon na płód jest dozwolone i bezpieczne u kobiet ciężarnych,i należy je wykonać, gdy zachodzi taka potrzeba [LE2,A] [2].

Badanie MRI, zarówno piersi, jak i innych regionów ciała, u ciężarnych nie jest standardowo zalecane. Nie ma ewidentnych przeciwwskazań do stosowania MRI nawet w I trymestrze ciąży, natomiast zespół zlecający to badanie powinien uwzględniać ewidentne wskazania kliniczne do jego przeprowadzenia (np. podejrzenie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego). Ponadto informacje płynące z wykonania MRI powinny w sposób decydujący wpłynąć na postępowania terapeutyczne. Natomiast dotychczasowe doświadczenia z wykonywaniem od II trymestru ciąży MRI, włącznie z podaniem gadoliny, wskazują na ryzyko toksycznego wpływu takiego badania na płód [LE3,B] [5, 6]. Wykonywanie CT, PET i scyntygrafii kości jest przeciwwskazane [LE2,A].



Rycina 1. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku raka piersi u kobiet w ciąży

Udokumentowano, że wykonanie limfoscyntygrafii przed biopsją węzłów chłonnych wartowniczych (SLNB, *sentinel lymph node biopsy*) jest bezpieczne dla płodu, szczególnie jeśli procedura podania izotopu i SLNB wykonywana jest tego samego dnia [LE3,A] [1]. Podobnie jak u kobiet nie ciężarnych, nie ma wskazań do oznaczania markerów nowotworowych: Ca 125, Ca 15.3.

Rozpoznanie raka piersi zawsze jest rozpoznaniem histopatologicznym. Zaleca się wykonanie biopsji grubo igłowej podejrzanych zmian pod kontrolą USG [LE2,A]. W przypadku podejrzanych węzłów chłonnych należy wykonać biopsję cienkoigłową [1, 2, 7, 8].

Badanie histopatologiczne zmiany nowotworowej pozwala nie tylko na postawienie prawidłowego rozpoznania, ale w przypadku inwazyjnego raka piersi także na ocenę czynników prognostycznych i predykcyjnych: ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR), ekspresji receptora 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*), Ki-67, oraz typu histologicznego nowotworu. Przesyłając materiał z biopsji do pracowni histopatologicznej, należy powiadomić patologa o tym, że biopsja wykonywana jest u kobiety ciężarnej [2]. W przypadku podejrzenia nowotworu piersi wręcz błędem jest wykonanie biopsji cienkoigłowej podejrzanej zmiany [LE2,A]. Według wieloletniego doświadczenia Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii — Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie wynik cytologiczny pochodzący z wykonanej biopsji cienkoigłowej był źródłem błędu diagnostycznego i powodem skierowania do leczenia do Kliniki ciężarnych z bardzo zaawansowanym rakiem piersi.

Szczegóły diagnostyki raka piersi u kobiet w ciąży zostały przedstawione w rozdziale „Rak piersi u kobiet ciężarnych i karmiących" książki „Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi — Konsensus Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej pod patronatem merytorycznym Konsultanta Krajowego w dziedzinie Chirurgii Onkologicznej" [3].

Leczenie

Dobór metod leczenia raka piersi u kobiet w ciąży zależy od wieku ciąży, dlatego postępowanie terapeutyczne będzie omówione dla poszczególnych okresów:

- I trymestr ciąży;
- II i III trymestr ciąży;
- okres po porodzie (okres karmienia) lub przerwaniu ciąży

oraz zaawansowania zmian nowotworowych:

- raków wczesnych;
- zaawansowanych miejscowo i regionalnie (pierwotne leczenie chirurgiczne w takim przypadku jest przeciwwskazane);
- raków z obecnymi przerzutami odległymi (pierwotny rak piersi w IV stopniu klinicznego zaawansowania) (ryc. 1).

Postępowanie chirurgiczne jest bezpieczne w każdym okresie ciąży. W przypadku ciąży ≥ 23. tygodni leczenie

chirurgiczne musi być przeprowadzone w ośrodku z zabezpieczeniem neonatologiczno-położniczym [LE2,A]. Zakres zabiegów chirurgicznych jest taki sam jak u kobiet niebędących w ciąży. Jednak ze względu na to, że jednoznacznie nie ustalono bezpieczeństwa równoczasowych zabiegów rekonstrukcyjnych w czasie ciąży, operacje te nie mogą być zalecane rutynowo [3, 9, 10] [LE3,A].

W przypadku rozważania u ciężarnej leczenia oszczędzającego pierś należy pamiętać o tym, że w ciąży przeciwwskazane jest stosowanie radioterapii [LE3,A]. Promieniowanie w dawce powyżej 100–200 mGy powoduje uszkodzenie płodu, dlatego jej zastosowanie możliwe jest dopiero po porodzie [1]. Ponadto należy tak zaplanować leczenie u ciężarnych, aby ewentualne odroczenie radioterapii po radykalnym zabiegu chirurgicznym (jeśli chora nie otrzymuje chemioterapii) nie było dłuższe niż 12 tygodni [LE3,B].

Zastosowanie chemioterapii w I trymestrze ciąży jest przeciwwskazane, gdyż może spowodować wady u płodu [LE2,A]. Ponadto w ciąży nie można stosować systemowego leczenia celowanego anty-HER2 (trastuzumab) ze względu na ryzyko wystąpienia małowodzia [LE3,A]. Przeciwwskazane jest także stosownie tamoksyfenu [LE2,A] oraz bisfosfonianów i denosumabu [LE3,A].

Chemioterapię można zastosować od II trymestru ciąży. Najważniejsze zasady, którymi należy kierować się w czasie prowadzenia chemioterapii w przypadku PABC, to:

— utrzymywanie intensywności dawki (pamiętając o właściwym czasie rozpoczęcia leczenia, także w kontekście planowanego czasu porodu);
— stosowanie schematów o udokumentowanej skuteczności (nie zwiększać i nie zmniejszać dawki, niepotrzebnie nie wydłużać okresu między kolejnymi cyklami itp.);
— wyliczanie dawki cytostatyków według aktualnej masy ciała (powierzchnia ciała powinna być wyliczana przed każdym kolejnym cyklem) [11] [LE2,A].

Leczenie wspomagające podczas chemioterapii w zasadzie nie powinno odbiegać od tego, które zaleca się u nieciężarnych. Nie stwierdzono przeciwwskazań do zastosowania ondansetronu i metoklopramidu podczas ciąży jako leków zapobiegających wymiotom/nudnościom [LE3,A]. Nie zaleca się natomiast stosowania deksametazonu, szczególnie w długotrwałej terapii i dużych dawkach (> 8 mg/d.).

Trzeba podkreślić, że istnieją dowody na temat możliwości stosowania chemioterapii u kobiet ciężarnych i ta opcja leczenia powinna być uważana za rutynowe postępowanie wobec ciężarnych z współistniejącym rakiem piersi [11–14].

Należy zaznaczyć, że opieka nad ciężarną chorą na raka piersi powinna być prowadzona przez zespół interdyscyplinarny. Bardzo istotne jest zapewnienie dostępu do doświadczonych psychoonkologów. Opieką powinna być objęta nie tylko ciężarna, ale także jej partner oraz, w razie potrzeby, także inni członkowie rodziny. Jest to szczególnie istotne w przypadku chorych, u których rozpoznano raka w wyższych stopniach zaawansowania, i u których rokowanie jest złe [LE2,A].

W sytuacji gdy chora ma dolegliwości bólowe wynikające z choroby przerzutowej, konieczne może być skorzystanie z pomocy specjalisty opieki paliatywnej lub anestezjologa doświadczonego w prowadzaniu terapii bólu. Bezpiecznym i rekomendowanym w ciąży lekiem, z 1. stopnia drabiny leków przeciwbólowych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), jest paracetamol [LE3,A]. Jeśli konieczne jest zastosowanie silniejszych leków, można podawać preparaty morfiny (*p.o.* lub *s.c.*) [14]. Należy jednak zawsze w takich wypadkach powiadomić położnika i neonatologa, aby mogli w okresie okołoporodowym wdrożyć odpowiednie postępowanie wobec noworodka [LE3,B].

I trymestr ciąży

Postępowanie w inwazyjnym raku piersi u kobiet w I trymestrze ciąży przedstawiono w tabeli 1.

Chirurgia

Po zdiagnozowaniu inwazyjnego raka piersi w I trymestrze ciąży praktycznie rekomenduje się tylko leczenie chirurgiczne. Z zabiegów operacyjnych w I trymestrze ciąży zalecana jest mastektomia z limfadenektomią (radykalna zmodyfikowana mastektomia sposobem Maddena) w przypadku stwierdzanych przerzutów do węzłów chłonnych pachowych lub mastektomia z SLNB, przy niezmienionych klinicznie węzłach chłonnych [LE2A]. W pełni bezpieczne jest podanie koloidu z izotopem Tc-99m w celu wykonania limfoscyntygrafii przed SLNB [LE3,A]. Zalecane jest podanie izotopu rano i wykonanie SLNB po kilku godzinach tego samego dnia. Takie postępowanie znamiennie zmniejsza czas i dawkę radiacyjną podanego izotopu [2]. Obliczono, że wykonanie limfoscyntygrafii z podaniem koloidu z izotopem Tc-99m w dawce 92,5 MBq (2,5 mCi) powoduje narażenie płodu na promieniowanie w dawce 4,3 mGy (nieodwracalne zmiany płodu obserwuje się po absorbcji dawki pomiędzy 50 mGy a 110 mGy).

Podczas SLNB przeciwwskazane jest stosowanie barwnika (np. błękitu metylenowego) ze względu na możliwość wywołania wstrząsu anafilaktycznego [3, 8] [LE3,A].

Problematyczne i dyskusyjne jest wykonywanie u ciężarnych po mastektomii jednoczesnych zabiegów rekonstrukcyjnych. Nieliczna jest grupa chorych, którym wykonano takie operacje, dlatego tego rodzaju postępowanie nie może być zalecane rutynowo [LE4,B]. Leczenie oszczędzające pierś jest zalecane tylko wtedy, gdy spodziewany czas rozpoczęcia radioterapii przypada po terminie porodu (włączając w to okres ewentualnej chemioterapii pooperacyjnej) [LE2,A]. Dlatego w przypadku ciężarnych z rozpoznanym i leczonym w I trymestrze operacyjnie rakiem piersi we wczesnych stadiach operacją z wyboru jest mastektomia z SLNB/limfadenektomią [1, 3, 7].

Tabela 1. Leczenie inwazyjnego raka piersi u kobiet w I trymestrze ciąży

Zaawansowanie raka piersi	Wczesny rak piersi	Lokalnie i regionalnie zaawansowany rak piersi	Rak z przerzutami odległymi
Metoda leczenia			
Chirurgia	Tak	Nie	Nie
Chemioterapia	Nie	Nie	Nie
Hormonoterapia i leczenie celowana	Nie	Nie	Nie
Radioterapia	Nie?	Nie	Nie/Tak

Chemioterapia, radioterapia, hormonoterapia i leczenie celowane

W I trymestrze ciąży te metody leczenia są przeciwwskazane.

II i III trymestr ciąży

Metody leczenia inwazyjnego raka piersi u kobiet w II i III trymestrze ciąży przedstawiono w tabeli 2.

Chirurgia

W II i III trymestrze ciąży w leczeniu raka piersi można wykonywać wszystkie zabiegi chirurgiczne, jakie są wykonywane u kobiet niebędących w ciąży [LE2,A]. Wskazania do wykonywania operacji oszczędzających u ciężarnych są takie same jak kobiet niebędących w ciąży. Przede wszystkim należy uzyskać onkologiczną radykalność operacji (R0) i zadowalający efekt estetyczny [LE3,A] [3]. Leczenie oszczędzające można zastosować, gdy spodziewany czas rozpoczęcia radioterapii będzie przypadał po terminie porodu. Należy nadmienić, że z reguły radioterapia jest stosowana po około 6 miesiącach pooperacyjnego leczenia systemowego [8]. Problem wykonywania operacji rekonstrukcyjnych u kobiet w ciąży został przedstawiony wcześniej.

Chemioterapia

Chemioterapia może być stosowana w II i III trymestrze, a wskazania do leczenia systemowego są takie same jak u kobiet niebędących w ciąży [LE2,A], podobnie jak możliwe jest w większości zastosowanie tych samych schematów leczenia [1,7, 11–16].

Wskazania do zastosowania chemioterapii u kobiet w ciąży, analogicznie jak i u nieciężarnych, opierają się na analizie czynników predykcyjnych oraz stopnia zaawansowania nowotworu [1].

Ryzyko teratogenności leków stosowanych w terapii raka piersi zależy od rodzaju substancji czynnej, dawki oraz czasu i częstotliwości jej podawania — waha się w przedziale 10–20% w I trymestrze ciąży i obniża się do 1,3% w II i III trymestrze [16].

Odroczenie chemioterapii do okresu po porodzie może być jedną z rozważanych opcji terapeutycznych, niemniej jednak z badań dotyczących leczenia raka piersi niezwiązanego z ciążą ewidentnie wynika, że prowadzi to do zwiększenia ryzyka nawrotu choroby, dlatego też zaleca się rozpoczynanie leczenia cytostatycznego już w czasie ciąży (w II i III trymestrze) i to w sposób jak najbardziej zbliżony do terapii chorych nieciężarnych [LE3,A] [11–16].

Najlepiej poznany został mechanizm teratogenności dla metotreksatu. Zastosowanie tego leku może być przyczyną obumarcia płodu lub powstania zespołu wad wrodzonych, na który składają się: hipoplazja żuchwy, opóźnione kostnienie sklepienia czaszki, hiperteloryzm, szeroka podstawa nosa, zniekształcenie małżowin usznych i inne wady narządu słuchu, a także deformacje kończyn i wady układu nerwowego. Dlatego też schemat CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) jest u ciężarnych bezwzględnie przeciwwskazany [LE3,A] [16].

Dane dotyczące stopnia przezłożyskowego przenikania cytostatyków wskazują na możliwość bezpiecznego stosowania antracyklin i taksoidów. Stwierdzono duże, osobnicze różnice w przenikaniu docetakselu, dlatego też, uwzględniając bezpieczeństwo płodu, uważa się, że u ciężarnych należy stosować paklitaksel. Jednak w szcze-

Tabela 2. Leczenie inwazyjnego raka piersi u kobiet w II i III trymestrze ciąży

Zaawansowanie raka piersi	Wczesny rak piersi	Lokalnie i regionalnie zaawansowany rak piersi	Rak z przerzutami odległymi
Metoda leczenia			
Chirurgia	Tak	**Tak** po NAC	Nie
Chemioterapia	Tak	Tak	Tak
Hormonoterapia i leczenie celowane	Nie	Nie	Nie
Radioterapia	Nie?	Nie	Nie/Tak

NAC (*neoadjuvant chemotherapy*) — przedoperacyjna chemioterapia neoadjuwantowa

gólnych przypadkach nie wyklucza się możliwości podawania docetakselu [LE3,A]. Doksorubicyna, cyklofosamid i taksoidy, czyli leki wchodzące w skład standardowych schematów chemioterapii neoadjuwantowej u pacjentek niebędących w ciąży, rekomendowane są również w przypadku PABC (preferowane są wszystkie schematy sekwencyjne) [LE2,A].

Innym powszechnie stosowanym poza ciążą schematem chemioterapii jest program EC/PXL-*weekly* (epirubicyna, cyklofosfamid sekwencyjnie z cotygodniowym paklitakselem) — jest on także zalecany u chorych ciężarnych, łącznie z opcją odwróconą, to znaczy kiedy terapię zaczyna się od taksoidu [LE3,A] [11]. Ponieważ dowiedziono, że dołączenie 5-fluorouracylu do schematów opartych na antracyklinach i taksoidach nie wiąże się z żadnym zyskiem terapeutycznym, nie zaleca się już jego stosowania w leczeniu (neo) adjuwantowym [LE3,B] [11, 17].

Aktualne doniesienia nie popierają także stosowania monoterapii (antracyklina czy też taksoid), jako że są to schematy suboptymalne, niebędące również standardem w leczeniu chorych nieciężarnych.

Pochodne platyny mogą znaleźć zastosowanie w terapii pacjentek z rozpoznanym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC, *triple negative breast cancer*). Obecnie nie jest jednoznacznie określone, która z pochodnych platyny jest najskuteczniejsza, ale oceniając przenikanie przez łożysko, najmniej toksyczna wydaje się karboplatyna. Dlatego karboplatyna powinna być cytostatykiem z wyboru, w przypadku decyzji o wykorzystaniu tej grupy leków u ciężarnej [LE3,B] [11, 17, 18].

Z racji dowiedzionej większej skuteczności w leczeniu uzupełniającym raka piersi coraz szersze zastosowanie znajdują schematy typu *dose-dense* (DD — ta sama dawka podawana w krótszym niż standardowo rytmie) oraz *intensified dose-dense* (IDD — wyższa niż standardowo dawka i dodatkowo podawana w krótszym rytmie). O ile programy DD mogą być opcją w przypadku PABC [LE3,A], o tyle IDD nie są rekomendowane u ciężarnych, z uwagi na dostępne jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące ich zastosowania u kobiet w ciąży oraz ze względu na ich związek z wysokimi odsetkami występowania istotnych klinicznie niedokrwistości oraz gorączki neutropenicznej, pomimo stosowania w pierwotnej profilaktyce granulocytarnych czynników wzrostu [LE3,B] [11].

Dotychczas nie ma dostępnych żadnych danych dotyczących stosowania nab-paklitakselu w czasie ciąży, dlatego też preparat ten nie jest rekomendowany [LE3,B] [11].

Stosunkowo mało toksycznym cytostatykiem, ze względu na niski współczynnik przenikania przez łożysko, jest winorelbina (zarówno w formie dożylnej, jak i doustnej), w związku z tym jest to rekomendowana opcja leczenia w przypadku wystąpienia oporności na taksany i antracykliny lub w przypadku istnienia innych przeciwwskazań do ich zastosowania (np. ryzyko kardiotoksyczności) [LE3,A] [19].

Chemioterapia u ciężarnych może wywoływać przemijającą mielosupresję u noworodków, która ustępuje naturalnie po 2–3 tygodniach od porodu. Dlatego nie należy stosować chemioterapii u kobiet powyżej 34. tygodnia ciąży, lub, o ile nie wystąpią bezwzględne wskazania położnicze, decydować o porodzie przed upływem 3 tygodni od ostatniego podania chemioterapii. Ukończenie/wstrzymanie chemioterapii przed 34. tygodniem ciąży jest istotne także dlatego, że kontynuowanie leczenia po tym terminie wiąże się ze wzrostem ryzyka porodu przedwczesnego [LE3,A] [1, 11–16].

Wznowienie chemioterapii po porodzie jest możliwe niemal natychmiast po porodzie „siłami natury" oraz po upływie około tygodnia po niepowikłanym cięciu cesarskim [LE3,B] [13, 16].

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) rekomenduje się badanie histopatologiczne łożyska, szczególnie przy wyższych stopnia zawansowania raka piersi, chociaż opisane w literaturze przypadki obecności przerzutów do tkanki łożyska należą do rzadkości i głównie odnoszą się do chorych na czerniaki [20].

Radioterapia

Radioterapia jest zalecaną i bezpieczną opcją leczenia miejscowo-regionalnego u kobiet po porodzie. Jest przeciwwskazana do zastosowania standardowego u kobiet w ciąży jako leczenie adjuwantowe po leczeniu oszczędzającym pierś.

Istnieją pierwsze, opublikowane przesłanki teoretyczne, że radioterapia uzupełniająca we wczesnej ciąży (I i początek II trymestru), ze względu na odległość płodu od pola napromieniania, może być bezpieczna dla dziecka, pod warunkiem zastosowania odpowiednich technik osłony płodu, co umożliwia zredukowanie dawki promieniowania nawet o 70% [LE4,C] [11, 14, 16]. Informacje te pochodzą jednak głównie z opracowań na modelach antropomorficznych, a także z przeniesionych danych, uzyskanych w badaniach obserwacyjnych dotyczących przebiegu ciąży i rozwoju dzieci matek eksponowanych na promieniowanie w czasie wybuchów jądrowych w Hiroszimie i Nagasaki oraz Czarnobylu [14, 16]. Opisano kilka przypadków zastosowania radioterapii w leczeniu oszczędzającym raka piersi u ciężarnych. Doniesienia te są bardzo nieliczne i, pomimo że nie wskazują na wystąpienie istotnych powikłań terapii u dzieci, eksperci dopuszczają możliwość napromieniania pacjentek we wczesnej ciąży, tylko w przypadku gdy ryzyko związane z odroczeniem radioterapii bezsprzecznie przewyższa ryzyko uszkodzenia płodu [LE3,B].

Ryzyko związane z takim leczeniem powinno być dokładnie omówione z pacjentką i jej partnerem, nie tylko pod kątem bezpieczeństwa dla płodu, ale także ze względu na trudny do przewidzeniem efekt kosmetyczny wdrożonego leczenia oszczędzającego pierś [3, 11, 14, 16].

Tabela 3. Leczenie inwazyjnego raka piersi u kobiet po porodzie (okres karmienia) lub przerwaniu ciąży

Zaawansowanie raka piersi	Wczesny rak piersi	Lokalnie i regionalnie zaawansowany rak piersi	Rak z przerzutami odległymi
Metoda leczenia			
Chirurgia	Tak	Tak po NAC	Nie*
Chemioterapia	Tak	Tak	Tak
Hormonoterapia i leczenie celowane	Tak	Tak	Tak
Radioterapia	Tak	Tak	Tak

NAC (*neoadjuvant chemotherapy*) — przedoperacyjna chemioterapia neoadjuwantowa

W praktyce najczęściej nadal wybiera się taką opcję leczenia chirurgicznego, która pozwala na zastosowanie uzupełniającej radioterapii dopiero po porodzie [1, 3, 16].

Innym zagadnieniem pozostaje wykorzystanie radioterapii w chorobie przerzutowej — obowiązuje tu indywidualizacja postępowania, które uzależnione będzie np. od lokalizacji zmian wtórnych, mających być poddanych napromienianiu, oraz konieczności zastosowania paliatywnej radioterapii (np. zajęcie ośrodkowego układu nerowego, bardzo bolesne przerzuty do kości) [LE3,A].

Hormonoterapia

Hormonoterapia jest u ciężarnych przeciwwskazana [LE3,A] [11–14, 16]. Mimo to istnieją doniesienia o bezpiecznym stosowaniu tamoksyfenu podczas ciąży w leczeniu przerzutowego raka piersi [LE4,B]. Jednocześnie dobrze znanym zjawiskiem jest wrodzony defekt płodu, związany z wewnątrzmaciczną ekspozycją płodu na tamoksyfen — zespół Goldenhara (objawiający się połowiczym niedorozwojem twarzy i wadami układu płciowego).

Terapia anty-HER2

Terapia anty-HER2 jest w czasie ciąży przeciwwskazana [LE3,A] [11–14, 16–18].

Z zastosowaniem trastuzumabu podczas ciąży wiążą się następujące fakty: wysoki odsetek małowodzia, ale tylko w przypadku, gdy lek podawano po I trymestrze ciąży; żaden z płodów eksponowanych na trastuzumab w okresie organogenezy nie rozwinął wad wrodzonych. Niemniej jednak, z uwagi na ryzyko powikłań dla przebiegu ciąży związanych z występowaniem zaburzeń produkcji wód płodowych, terapia ta jest przeciwwskazana.

Okres po porodzie (okres karmienia) lub przerwaniu ciąży

Metody leczenia inwazyjnego raka piersi u kobiet po porodzie (okres karmienia) lub przerwaniu ciąży przedstawiono w tabeli 3.

Postępowanie terapeutyczne u kobiet po porodzie (okres karmienia) lub przerwaniu ciąży jest w zasadzie takie samo jak u kobiet niecięzarnych i odbywa się zgodnie z zaleceniami biorącymi pod uwagę: podtyp biologiczny guza, stopień zaawansowania klinicznego, stan ogólny chorych i współwystępowanie chorób towarzyszących [LE2,A].

Diagnostyka i leczenie raka piersi u kobiet w ciąży powinno być prowadzone w sposób jak najbardziej zbliżony do standardów obowiązujących w leczeniu pacjentek niecięzarnych i powinno zależeć od stopnia zaawansowania nowotworu i podtypu biologicznego. Rozpoznanie raka piersi nie powinno być w żadnym razie traktowane jako wskazanie do przerwania ciąży. Natomiast należy podkreślić, że ciężarna chora na raka piersi powinna pozostawać pod opieką doświadczonego zespołu specjalistów dysponujących odpowiednią wiedzą z zakresu onkologii i położnictwa.

Standardy postępowania w przypadku raka tarczycy u kobiet w ciąży

Liczba nowych zachorowań na raka tarczycy, według raportu *National Cancer Institute* (NCI) z 2016 roku [21], kształtuje się na poziomie 13,9/100 000/rok. Jednocześnie odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 98,1%. W ostatnich dziesięcioleciach wzrasta częstość występowania raka tarczycy, głównie mikrobrodawkowatego o wielkości poniżej 2 cm. Trend ten nie dotyczy innych typów histologicznych raka tarczycy — pęcherzykowego, rdzeniastego ani anaplastycznego [22]. Zwiększoną wykrywalność można tłumaczyć dostępnością coraz lepszych narzędzi diagnostycznych. Nie do pominięcia jest jednak wpływ środowiska. Wśród czynników ryzyka nowotworu tarczycy wymienia się narażenie na promieniowanie jonizujące oraz niedobór jodu. Negatywny efekt jonizacji jest tym większy, im młodszy wiek pacjentów przy ekspozycji (dotyczy raka brodawkowatego). Po wybuchu reaktora w Czarnobylu w 1986 roku 80-krotnie wzrosła częstość łagodnych i złośliwych guzów tarczycy u dzieci poczętych lub urodzonych w tym czasie w szerokim otoczeniu elektrowni na Ukrainie [23].

Nowotwór tarczycy 3-krotnie częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn, z wyraźną przewagą zachorowań w wieku rozrodczym (ponad jedna trzecia), co wskazuje na możliwy wpływ steroidów płciowych (dotyczy to przede wszystkim nowotworów dobrze zróżnicowanych: raka brodawkowate-

go i pęcherzykowego, nie zaobserwowano różnic między płciami pod względem częstości występowania raków rdzeniastego i anaplastycznego) [24].

Rak tarczycy jest drugim co do częstości po raku piersi nowotworem u ciężarnych, częstość jego występowania ocenia się na 14/100 000 urodzeń [25]. Z przeprowadzonych badań kohortowych wynikają różne wnioski: według jednych badaczy późna *menarche* oraz długie, ponad 30-dniowe cykle miesiączkowe zwiększają ryzyko występowania raka brodawkowatego [26], podczas gdy inni [27] za czynnik ryzyka uznają jedynie fakt niedawno przebytej ciąży. Na podstawie metaanalizy uwzględniającej 21 prac i ponad 400 000 przypadków [28] wykazano zwiększenie ryzyka u wieloródek po trzech i więcej porodach, a także przejściowo większe ryzyko, gdy od porodu upłynęło maksymalnie 5 lat.

U 1–2% chorych na raka tarczycy występuje mutacja germinalna genu *RET* [29]. U osób z zespołem mnogich nowotworów wydzielania wewnętrznego typu 2 (MEN2, *multiple endocrine neoplasia type 2*) ryzyko raka rdzeniastego tarczycy wynosi ponad 95%.

Diagnostyka raka tarczycy u kobiet w ciąży

W czasie ciąży gruczoł tarczowy powiększa swoją objętość o 30%. Stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) najpierw obniża się, a następnie powraca do normy. Do powyższych zmian dochodzi wskutek rosnącego stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, *human chorionic gonadotropin*) oraz krążących estrogenów — hCG stymuluje receptory TSH i w ten sposób zwiększa aktywność gruczołu tarczowego. Wpływ estrogenów na tarczycę jest dwojaki: pośredni, poprzez zwiększenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (TBG, *thyroxine-binding globulin*), i bezpośredni, poprzez receptory estrogenowe (ER, *estrogen receptor*) znajdujące się na komórkach tarczycowych [30]. Te wewnątrzkomórkowe receptory jądrowe (ER alfa i ER beta) obecne są zarówno w komórkach zdrowych, jak i nowotworowych. Estradiol, wiążąc się z ER alfa, zwiększa proliferację komórek, z kolei receptory beta hamują ten efekt i indukują apoptozę [31, 32]. Badacze sugerują związek ekspresji receptorów estrogenowych z przebiegiem choroby [33–35].

Nowotwór tarczycy uważa się za związany z ciążą, gdy jest on rozpoznany w czasie ciąży lub w ciągu roku po porodzie [36]. Ciąża nie wpływa negatywnie na czas przeżycia całkowitego [37, 38]. Dane na temat odsetka nawrotów i śmiertelności związanej z postępem choroby w związku z ciążą nie są jednoznaczne [35, 39]. Ciąża powoduje wzrost wielkości ognisk raka mikrobrodawkowatego [40].

Zmiany guzkowate tarczycy są dość częstym zjawiskiem w ciąży: pojawiają się *de novo* lub powiększają się istniejące wcześniej [41]. W obszarach od nieznacznego do umiarkowanego niedoboru jodu częstość występowania guzków tarczycy w ciąży kształtuje się na poziomie od 3 do 21% [42–44]. U ciężarnej zmiana o charakterze guzka tarczycy podlega diagnostyce podobnej jak poza ciążą, z wyjątkiem obrazowania z użyciem pierwiastków radioaktywnych. Oznacza się stężenia TSH, wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*) w surowicy krwi oraz ocenia się strukturę gruczołu w badaniu ultrasonograficznym (USG). Wskazania do biopsji cienkoigłowej nie różnią się od wskazań dla populacji ogólnej i są zgodne z rekomendacjami *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [45] i *American Thyroid Association* (ATA) [46]. W badaniach retrospektywnych odnotowywano od 12% do 43% zmian nowotworowych rozwijających się na podłożu istniejących zmian łagodnych [47–50]. W jednym badaniu prospektywnym nie stwierdzono żadnego przypadku nowotworu rozwijającego się na podłożu zmian łagodnych [42].

Odrębne zagadnienie stanowi możliwy wpływ ciąży na przebieg choroby, rokowanie i ryzyko nawrotu u pacjentek leczonych uprzednio z powodu raka tarczycy. Ryzyko nawrotu jest niskie w grupie kobiet bez pozostałości ognisk nowotworu i z niskimi stężeniami tyreoglobuliny (Tg, *thyroglobulin*) [51, 52]. Według Bodaka [53] ciąża nie powodowała zmian w przypadku zróżnicowanego raka tarczycy. Jeśli obecne są strukturalne czy biochemiczne wykładniki przetrwałego nowotworu brodawkowatego w czasie koncepcji, może dojść do progresji choroby w przebiegu ciąży [51, 52, 54]. U pacjentek ze stale podwyższonym stężeniem Tg lub stwierdzanym w USG przetrwałym procesem chorobowym powinno się wykonywać przynajmniej raz w trymestrze kontrolne badania USG i oznaczać stężenie Tg [55].

Po wykryciu palpacyjnym zmiany należy wykonać badanie USG. Następujące cechy guza są podejrzane: nieregularne i hipoechogenne marginesy, zwiększone unaczynienie wewnętrzne, obecność limfoadenopatii i mikrozwapnień [56, 57]. Biopsja cienkoigłowa z następowym badaniem cytologicznym przy użyciu klasyfikacji Bethesda stanowi złoty standard. Procedurę należy powtórzyć w przypadku niekonkluzywnego wyniku.

U kobiet w ciąży, ze względu na swobodną absorpcję pierwiastka przez tarczycę płodu i możliwą indukcję raka tarczycy u potomstwa, obrazowanie tarczycy z użyciem radiojodu jest przeciwwskazane. Alternatywą dla izotopu jodu I^{131} może być technet (^{99}Tc) lub I^{123} [58].

Leczenie

Nowotwór tarczycy nie stanowi wskazania do terminacji ciąży [35]. Subtotalna lub totalna tyroidektomia stanowi pierwotne leczenie chirurgiczne nowotworów tarczycy. Przy rozpoznaniu nowotworu typu pęcherzykowego należy rozważyć operację u ciężarnej. Przy zróżnicowanym nowotworze rekomendowane jest odroczenie zabiegu do momentu porodu. W przypadku odłożenia zabiegu w czasie konieczne jest monitorowanie nowotworu za pomocą USG w każdym trymestrze. Jeżeli rozmiary guza pozostaną niezmienione, należy ustalić terapię pozwalającą na utrzymanie TSH w przedziale 0,1–1,5 mU/l [46, 55].

W przypadku szybkiego wzrostu guza na początku ciąży, pojawienia się przerzutów do węzłów chłonnych, cech wzmożonej złośliwości histologicznej lub objawów uciskowych należy

rozważyć operację w II trymestrze ciąży [47, 55]. Takie postępowanie uważa się za bezpieczne zarówno dla matki, jak i dla płodu. Według niektórych autorów zabieg operacyjny w trakcie ciąży wiąże się z większym ryzykiem powikłań pooperacyjnych [59]. W badaniach retrospektywnych obejmujących 201 ciężarnych poddanych operacji usunięcia tarczycy (w tym 92 z powodu nowotworu) odsetek powikłań chirurgicznych (11% *vs.* 4%) i endokrynologicznych (16% *vs.* 8%) wśród ciężarnych był wyższy w porównaniu z kobietami niebędącymi w ciąży [60]. Wśród powikłań endokrynologicznych wymieniono między innymi: niedoczynność przytarczyc u matki, hipokalcemia i uszkodzenie nerwu krtaniowego. Wykazano, że powikłania chirurgiczne zależą od doświadczenia operatora — im bardziej doświadczony operator, tym rzadziej dochodzi do powikłań. W związku z większym ryzykiem porodu przedwczesnego oraz zaburzeń tętna płodu w trakcie zabiegu postawienie rozpoznania w II trymestrze wiąże się z odroczeniem operacji na okres po porodzie [56, 61, 62].

U większości chorych leczeniem uzupełniającym po operacji jest terapia jodem radioaktywnym I^{131} [63], która pozwala na zmniejszenie ryzyka nawrotów oraz odległych przerzutów. Terapia jodem radioaktywnym może być włączona dopiero po porodzie i zakończeniu karmienia piersią [35]. Narażenie płodu na działanie I^{131} skutkuje niedoczynnością tarczycy, a także zaburzeniami poznawczymi i opóźnieniem umysłowym [62]. W przypadku konieczności wdrożenia terapii jodem po porodzie należy zakończyć laktację na 6–8 tygodni przed wprowadzeniem leczenia [64]. Zalecenie to wynika ze zwiększenia aktywności symportera sodowo-jodowego w tkance gruczołowej podlegającej estrogenizacji, co skutkuje wychwytem radiojodu w piersi. W celu obniżenia poziomu prolaktyny i tym samym skrócenia okresu do rozpoczęcia terapii I^{131}, stosuje się agonistów dopaminy [65].

Nie ma żadnych danych dowodzących, że terapia jodem radioaktywnym wpływa na płodność lub przebieg następnej ciąży [56]. Zaleca się jedynie zachowanie 6- [66] lub 12-miesięcznego [54] odstępu między zakończeniem terapii a koncepcją, co pozwala na osiągnięcie remisji oraz utrzymanie prawidłowego leczenia substytucyjnego.

Podawanie preparatów lewotyroksyny może być prowadzone z różnych wskazań: jako terapia surpresyjna w przypadku odłożenia operacji, jako substytucja po wycięciu całej lub części tarczycy albo jako leczenie przetrwałej choroby. Dawki supresyjne pozwalają utrzymać stężenie TSH na poziomie 0,1–1 mU/l. Powinno być ono oznaczone jak najszybciej po potwierdzeniu ciąży, następnie co miesiąc do połowy ciąży i przynajmniej raz między 26. a 32. tygodniem ciąży [55]. Po leczeniu operacyjnym substytucja lewotyroksyną w ciąży jest konieczna również ze względu na ryzyko niedoczynności tarczycy u płodu. Dawki w trakcie ciąży muszą ulegać modyfikacji w związku z 20–30-procentowym zwiększeniem zapotrzebowania rozwijającego się dziecka. Zmiana jest konieczna nie później niż przy przekroczeniu stężenia TSH wynoszącego 0,5 mU/l, co może mieć miejsce już na początku ciąży [66]. Równoczesne uzupełnianie diety żelazem lub wapniem wpływa na przyswajanie lewotyroksyny [56, 67]. Terapia supresyjna w przypadku przetrwałej bądź resztkowej choroby nowotworowej powinna zapewnić utrzymanie stężenia TSH poniżej 0,1 mU/l. Większość klinicystów ustala docelowy poziom TSH w ciąży dla pacjentek z niskim ryzykiem na poziomie 0,5 mU/l. Dla pacjentek z grupy wysokiego ryzyka rekomendowane są takie dawki lewotyroksyny, które zapewnią poziom supresji TSH jak przed ciążą [68].

Przypadki nowotworu tarczycy opornego na radiojod mogą być poddane terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej. Takie leczenie jest jednak przeciwwskazane w ciąży — kategoria D według *Food and Drug Administration* [67, 69].

Piśmiennictwo

1. Lambertini M, Kamal NS, Peccatori FA, et al. Exploring the safety of chemotherapy for treating breast cancer during pregnancy. Expert Opin DrugSaf. 2015; 14(9): 1395–1408, doi: 10.1517/1474033 8.2015.1061500, indexed in Pubmed: 26118333.
2. Kakoulidis I, Skagias L, Politi E. Pregnancy associated breast cancer (PABC): aspects in diagnosis. Breast Dis. 2015; 35(3): 157–166, doi: 10.3233/BD-150408, indexed in Pubmed: 26406540.
3. Jeziorski A, Nowecki ZI. Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi — Konsensus Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej pod patronatem merytorycznym Konsultanta Krajowego w dziedzinie Chirurgii Onkologicznej. Via Medica, Gdańsk 2016.
4. Hannigan E. Cervical Cancer in Pregnancy. Clinical Obstetrics and Gynecology. 1990; 33(4): 837–845, doi: 10.1097/00003081-199012000-00019.
5. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. JAMA. 2016; 316(9): 952–961, doi: 10.1001/jama.2016.12126, indexed in Pubmed: 27599330.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 656: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. Obstet Gynecol. 2016; 127(2): e75–e80, doi: 10.1097/ AOG.0000000000001316, indexed in Pubmed: 26942391.
7. Cardonick E. Pregnancy-associated breast cancer: optimal treatment options. Int J Womens Health. 2014; 6: 935–943, doi: 10.2147/IJWH.S52381, indexed in Pubmed: 25395871.
8. Toesca A, Gentilini O, Peccatori F, et al. Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. GynecolSurg. 2014; 11(4): 279–284, doi: 10.1007/s10397-014-0860-6, indexed in Pubmed: 25419205.
9. Caragacianu DL, Mayer EL, Chun YS, et al. Immediate breast reconstruction following mastectomy in pregnant women with breast cancer. J SurgOncol. 2016; 114(2): 140–143, doi: 10.1002/ jso.24308, indexed in Pubmed: 27392534.
10. Lohsiriwat V, Peccatori FA, Martella S, et al. Immediate breast reconstruction with expander in pregnant breast cancer patients. Breast. 2013; 22(5): 657–660, doi: 10.1016/j.breast.2013.06.005, indexed in Pubmed: 23871328.
11. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. JAMA Oncol. 2015; 1(8): 1145– 1153, doi: 10.1001/ /jamaoncol.2015.2413, indexed in Pubmed: 26247818.

12. Loibl S, Han SN, Amant F. Being Pregnant and Diagnosed with Breast Cancer. Breast Care (Basel). 2012; 7(3): 204–209, doi: 10.1159/000339674, indexed in Pubmed: 22872793.
13. Amant F, Loibl S, Neven P, et al. Breast cancer in pregnancy. The Lancet. 2012; 379(9815): 570–579, doi: 10.1016/s0140-6736(11)61092-1.
14. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, et al. ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer. 2010; 46(18): 3158–3168, doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.010, indexed in Pubmed: 20932740.
15. Loibl S. Adjuvant therapy in patients with breast cancer during pregnancy. Cancer Treat Res. 2009; 151: 317–328, doi: 10.1007/978-0-387-75115-3_20, indexed in Pubmed: 19593521.
16. Skrzypczyk-Ostaszewicz A, et al. Rak piersi współistniejący z ciążą. CurrGynecolOncol. 2014; 12(1).
17. Calsteren KV, Verbesselt R, Devlieger R, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. Int J Gynecol Cancer. 2010; 20(9): 1456–1464, doi: 10.1111/IGC.0b013e3181fb18c8, indexed in Pubmed: 21307819.
18. Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. Cancer Treat Rev. 2015; 41(4): 301–309, doi: 10.1016/j.ctrv.2015.03.001, indexed in Pubmed: 25795021.
19. El-Safadi S, Wuesten O, Muenstedt K. Primary diagnosis of metastatic breast cancer in the third trimester of pregnancy: a case report and review of the literature. J ObstetGynaecol Res. 2012; 38(3): 589–592, doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01745.x, indexed in Pubmed: 22381111.
20. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, et al. ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013; 24 Suppl 6: vi160–vi170, doi: 10.1093/annonc/mdt199, indexed in Pubmed: 23813932.
21. NCI 2016. seer.cancer.gov/statfacts/html/thyrohtml.
22. Howlader N, Noone AM, Krapcho M (eds) et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2011. http://seer.cancer. gov/csr/1975_2008/.
23. Tronko MD, Bogdanova TI, Komissarenko IV, et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics. Cancer. 1999; 86(1): 149–156, indexed in Pubmed: 10391575.
24. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, et al. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. Thyroid. 2011; 21(2): 125–134, doi: 10.1089/thy.2010.0021, indexed in Pubmed: 21186939.
25. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. Am J Obstet Gynecol. 2003; 189(4): 1128–1135, indexed in Pubmed: 14586366.
26. Horn-Ross PL, Canchola AJ, Ma H, et al. Hormonal factors and the risk of papillary thyroid cancer in the California Teachers Study cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011; 20(8): 1751–1759, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0381, indexed in Pubmed: 21791618.
27. Zamora-Ros R, Rinaldi S, Biessy C, et al. Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. Int J Cancer. 2015; 136(5): 1218–1227, doi: 10.1002/ijc.29067, indexed in Pubmed: 25041790.
28. Zhou YQ, Zhou Z, Qian MF, et al. Association of thyroid carcinoma with pregnancy: A meta-analysis. Mol Clin Oncol. 2015; 3(2): 341–346, doi: 10.3892/mco.2014.472, indexed in Pubmed: 25798264.
29. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. J Cancer Epidemiol. 2013; 2013: 965212, doi: 10.1155/2013/965212, indexed in Pubmed: 23737785.
30. Santin AP, Furlanetto TW. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. J Thyroid Res. 2011; 2011: 875125, doi: 10.4061/2011/875125, indexed in Pubmed: 21687614.
31. Gabriela V, Arciuch A, Di Cristofano A. Estrogen signaling and thyrocyte proliferation. In: Ward L, editor. Thyroid parathyroidis – new insights into some old some new issues. InTech; 2012. http://www.intechopen.com/books/thyroidand-parathyroid-diseases-new-insights-into-some-old-and-somenewissues/estrogen-signaling-and-thyrocyte-proliferation..
32. Huang Y, Dong W, Li J, et al. Differential expression patterns and clinical significance of estrogen receptor-α and β in papillary thyroid carcinoma. BMC Cancer. 2014; 14: 383, doi: 10.1186/1471-2407-14-383, indexed in Pubmed: 24884830.
33. Tafani M, De Santis E, Coppola L, et al. Bridging hypoxia, inflammation and estrogen receptors in thyroid cancer progression. Biomed Pharmacother. 2014; 68(1): 1–5, doi: 10.1016/j.biopha.2013.10.013, indexed in Pubmed: 24286852.
34. Zahid M, Goldner W, Beseler CL, et al. Unbalanced estrogen metabolism in thyroid cancer. Int J Cancer. 2013; 133(11): 2642–2649, doi: 10.1002/ijc.28275, indexed in Pubmed: 23686454.
35. Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, et al. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. Eur J Endocrinol. 2010; 162(1): 145–151, doi: 10.1530/EJE-09-0761, indexed in Pubmed: 19828692.
36. Alves GV, Santin AP, Furlanetto TW. Prognosis of thyroid cancer related to pregnancy: a systematic review. J Thyroid Res. 2011; 2011: 691719, doi: 10.4061/2011/691719, indexed in Pubmed: 21811666.
37. Yasmeen S, Cress R, Romano PS, et al. Thyroid cancer in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2005; 91(1): 15–20, doi: 10.1016/j.ijgo.2005.06.022, indexed in Pubmed: 16085061.
38. Herzon FS, Morris DM, Segal MN, et al. Coexistent thyroid cancer and pregnancy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1994; 120(11): 1191–1193, indexed in Pubmed: 7917201.
39. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82(9): 2862–2866, doi: 10.1210/jcem.82.9.4247, indexed in Pubmed: 9284711.
40. Shindo H, Amino N, Ito Y, et al. Papillary thyroid microcarcinoma might progress during pregnancy. Thyroid. 2014; 24(5): 840–844, doi: 10.1089/thy.2013.0527, indexed in Pubmed: 24397849.
41. Kung AWC, Chau MT, Lao TT, et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(3): 1010–1014, doi: 10.1210/jcem.87.3.8285, indexed in Pubmed: 11889153.
42. Kung AWC, Chau MT, Lao TT, et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(3): 1010–1014, doi: 10.1210/jcem.87.3.8285, indexed in Pubmed: 11889153.
43. Glinoer D, Soto MF, Bourdoux P, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 73(2): 421–427, doi: 10.1210/jcem-73-2-421, indexed in Pubmed: 1906897.
44. Karger S, Schötz S, Stumvoll M, et al. Impact of pregnancy on prevalence of goitre and nodular thyroid disease in women living in a region of borderline sufficient iodine supply. Horm Metab Res. 2010; 42(2): 137–142, doi: 10.1055/s-0029-1241861, indexed in Pubmed: 19882500.

45. NCCN National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/profesionals/guidelines.
46. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016; 26(1): 1–133, doi: 10.1089/thy.2015.0020, indexed in Pubmed: 26462967.
47. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, et al. Management of thyroid nodules in pregnancy. Arch Intern Med. 1996; 156(20): 2317–2320, indexed in Pubmed: 8911238.
48. Marley EF, Oertel YC. Fine-needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum women. Diagn Cytopathol. 1997; 16(2): 122–125, indexed in Pubmed: 9067102.
49. Rosen IB, Walfish PG, Nikore V. Pregnancy and surgical thyroid disease. Surgery. 1985; 98(6): 1135–1140, indexed in Pubmed: 4071389.
50. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. Am J Obstet Gynecol. 2003; 189(4): 1128–1135, indexed in Pubmed: 14586366.
51. Leboeuf R, Emerick LE, Martorella AJ, et al. Impact of pregnancy on serum thyroglobulin and detection of recurrent disease shortly after delivery in thyroid cancer survivors. Thyroid. 2007; 17(6): 543–547, doi: 10.1089/thy.2007.0020, indexed in Pubmed: 17614775.
52. Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, et al. Impact of pregnancy on outcome and prognosis of survivors of papillary thyroid cancer. Thyroid. 2010; 20(10): 1179–1185, doi: 10.1089/thy.2010.0081, indexed in Pubmed: 20860423.
53. Budak A, Gulhan I, Aldemir OS, et al. Lack of influence of pregnancy on the prognosis of survivors of thyroid cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14(11): 6941–6943, indexed in Pubmed: 24377629.
54. Pomorski L, Bartos M, Narebski J. Pregnancy following operative and complementary treatment of thyroid cancer. Zentralbl Gynakol. 2000; 122(7): 383–386, indexed in Pubmed: 10951709.
55. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011; 21(10): 1081–1125, doi: 10.1089/thy.2011.0087, indexed in Pubmed: 21787128.
56. Galofré JC, Riesco-Eizaguirre G, Alvarez-Escolá C, et al. Grupo de Trabajo de Cáncer de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Clinical guidelines for management of thyroid nodule and cancer during pregnancy. Endocrinol Nutr. 2014; 61(3): 130–138, doi: 10.1016/j.endonu.2013.08.003, indexed in Pubmed: 24176541.
57. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(8 Suppl): S1–47, doi: 10.1210/jc.2007-0141, indexed in Pubmed: 17948378.
58. ACOG Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Committee Opinion No 656 ObstetGynecol 2016, 127. E 75.
59. Practice CE. C I S I T. Thyroid. ; 2010: 579–586.
60. Kuy S, Roman SA, Desai R, et al. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. Arch Surg. 2009; 144(5): 399–406; discussion 406, doi: 10.1001/archsurg.2009.48, indexed in Pubmed: 19451480.
61. Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F, et al. Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features. Eur J Endocrinol. 2014; 170(5): 659–666, doi: 10.1530/EJE-13-0903, indexed in Pubmed: 24510913.
62. Imran SA, Rajaraman M. Management of differentiated thyroid cancer in pregnancy. J Thyroid Res. 2011; 2011: 549609, doi: 10.4061/2011/549609, indexed in Pubmed: 21687597.
63. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(8): 2892–2899, doi: 10.1210/jc.2005-2838, indexed in Pubmed: 16684830.
64. Mazzaferri EL. Approach to the pregnant patient with thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(2): 265–272, doi: 10.1210/jc.2010-1624, indexed in Pubmed: 21296990.
65. Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, et al. American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid. 2011; 21(4): 335–346, doi: 10.1089/thy.2010.0403, indexed in Pubmed: 21417738.
66. Alexander E, Mandel S. Diagnosis and Treatment of Thyroid Disease During Pregnancy. Endocrinology: Adult and Pediatric. 2016: 1478–1499.e8, doi: 10.1016/b978-0-323-18907-1.00084-6.
67. Papini E, Negro R, Pinchera A, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists, Italian Thyroid Association. Thyroid nodule and differentiated thyroid cancer management in pregnancy. An Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Thyroid Association (AIT) Joint Statement for Clinical Practice. J Endocrinol Invest. 2010; 33(8): 579–586, doi: 10.3275/7172, indexed in Pubmed: 20634642.
68. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol. 2005; 105(2): 239–245, doi: 10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22, indexed in Pubmed: 15684146.
69. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012; 23 Suppl 7: vii110–vii119, doi: 10.1093/annonc/mds230, indexed in Pubmed: 22997443.