

Zasady postępowania w przypadku chorób nowotworowych u kobiet w ciąży

Pregnancy and malignant diseases — principles of management

Yavor Kornovski^{1,2}, Yonka Ivanova^{1,2}, Stoyan Kostov²,
Stanislav Slavchev^{1,2}, Angel Yordanov³ 

¹Medical University, Varna, Bułgaria

²Obstetrics and Gynaecology Clinic, St. Anna University Hospital, Varna, Bułgaria

³Department of Gynaecologic Oncology, Medical University Pleven, Bułgaria

Przedrukowano za zgodą z: Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja 2021; 7 (4): 259–265

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Kornovski Y, Ivanova Y, Kostov S, et al. Pregnancy and malignant diseases — principles of management. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCPr.2021.0024. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Nowotwory złośliwe występujące u kobiet w ciąży sprawiają, że interdyscyplinarne zespoły medyczne muszą się zmierzyć z wieloma dylematami, dotyczącymi zarówno leczenia onkologicznego, jak i postępowania położniczego. Najczęstsze choroby onkologiczne rozpoznawane w czasie ciąży to: rak piersi, nowotwory hematologiczne, rak szyjki macicy i nowotwory złośliwe skóry. W praktyce możliwe są różne scenariusze, na przykład przerwanie ciąży, a następnie zastosowanie najbardziej właściwego leczenia onkologicznego albo odroczenie leczenia onkologicznego do okresu poporodowego, a wcześniej zastosowanie strategii „obserwuj i czekaj” do czasu osiągnięcia odpowiedniej dojrzałości płodu i zaplanowanego porodu. Trzeci scenariusz zakłada jednoczesne postępowanie onkologiczne i położnicze: stosowanie chemioterapii, radioterapii i przeprowadzenie operacji w trakcie ciąży. Wybierając jeden z tych scenariuszy, należy uwzględnić wiele czynników, w tym typ i zaawansowanie kliniczne nowotworu złośliwego, okres ciąży, a także wolę i świadomą decyzję kobiety w ciąży dotyczącą jej utrzymania lub przerwania.

Niniejszy przegląd koncentruje się na podstawowych zasadach leczenia onkologicznego (chirurgii, chemioterapii i radioterapii) w czasie ciąży oraz wpływie tej terapii na kobietę ciążarną i płód, na postępowaniu położniczym oraz takich zagadnieniach, jak: czas i sposób rozwiązania ciąży, znieczulenie w czasie porodu, laktacja i karmienie piersią w świetle dostępnych dowodów naukowych.

Słowa kluczowe: ciąża, nowotwory złośliwe, radioterapia, chemioterapia, chirurgia

Wprowadzenie

Ze względu na rzadkie współwystępowanie ciąży i nowotworu dostępnych jest niewiele danych na ten temat oraz zaleceń postępowania opartych na dowodach nau-

kowych [1]. W takich sytuacjach należy prowadzić równocześnie opiekę nad matką i płodem oraz odpowiednie postępowanie położnicze i onkologiczne, co może być dość trudne. Rozpoznanie nowotworu u ciężarnej jest nie tylko zagadnieniem medycznym, ale wiąże się także

z wieloma innymi problemami natury etycznej, osobistej, religijnej, a nawet prawnej. Każdy nowotwór rozpoznany u kobiety ciężarnej kwalifikuje ciążę jako wysokiego ryzyka, dlatego chorą należy objąć opieką wyspecjalizowanego ośrodka z doświadczeniem zarówno onkologicznym, jak i położniczym [2, 3]. Sama ciąża nie pogarsza rokowania onkologicznego, ale zarówno matka, jak i płód mogą być podatni na potencjalne działania niepożądane różnych metod leczenia onkologicznego. Potencjalne powikłania położnicze obejmują między innymi opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego płodu czy też poród przedwczesny [1–4].

Epidemiologia

- Zachorowalność na choroby nowotworowe w czasie ciąży wynosi 17–25/100 000 ciąż [1].
- Najczęściej rozpoznawane nowotwory to:
 - rak piersi;
 - nowotwory hematologiczne (chłoniaki, białaczki);
 - rak szyjki macicy;
 - nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy, czerniak) [1].

Postępowanie położnicze

Postępowanie położnicze zależy od wielu czynników związanych z pacjentką, płodem i nowotworem, ale podejmując decyzje terapeutyczne, najczęściej bierze się pod uwagę:

- rodzaj nowotworu;
 - stadium zaawansowania klinicznego nowotworu;
 - wiek ciążowy płodu (prawidłowo określony) z badaniem przesiewowym w kierunku wad rozwojowych;
 - brak chęci/chęć utrzymania ciąży [1–4].
- Możliwe scenariusze postępowania położniczego obejmują:

- 1) Przerwanie ciąży przed okresem, w którym płód byłby zdolny do samodzielnego życia (przed 24. tygodniem ciąży). Taka strategia postępowania jest odpowiednia w przypadku agresywnych, szybko postępujących nowotworów ze złym rokowaniem, zwłaszcza rozpoznanych we wczesnych tygodniach lub miesiącach ciąży.
- 2) Opóźnienie leczenia onkologicznego do II trymestru ciąży w przypadku rozpoznania nowotworu w I trymestrze (z wyjątkiem niektórych nowotworów hematologicznych).
- 3) Stosowanie leczenia onkologicznego w okresie ciąży. Leczenie onkologiczne obejmuje różne strategie i metody terapeutyczne, w tym postępowanie chirurgiczne, chemioterapię i/lub radioterapię. Mogą one być stosowane

w różnej kolejności ze względu na wiek ciążowy oraz rodzaj i stadium choroby nowotworowej.

- 4) Opóźnienie leczenia onkologicznego do czasu porodu. W zależności od zaawansowania klinicznego nowotworu, możliwości leczenia w czasie ciąży i wieku ciążowego można odroczyć wszystkie lub tylko niektóre komponenty kompleksowego leczenia przeciwnowotworowego. Jest to scenariusz kliniczny rozważany w przypadku rozpoznania nowotworu krótko przed spodziewanym terminem porodu [1].

Czynniki wpływające na decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia chorób nowotworowych u kobiet w ciąży

Ogólne zasady postępowania w przypadku współwystępowania ciąży i nowotworu wiążą się z następującymi aspektami:

- 1) **Czynniki związane z nowotworem** — obejmują cechy nowotworu, takie jak stadium zaawansowania, typ histologiczny i potencjalne możliwości leczenia. Decydują one o wskazaniach do leczenia przeciwnowotworowego, a także o zastosowaniu jednej lub kilku metod leczenia (chirurgia, chemioterapia lub leczenie ukierunkowane molekularnie, radioterapia itp.). Istotne jest również zastosowanie różnych komponentów terapii w najbardziej odpowiedniej sekwencji, która może być modyfikowana w zależności od innych czynników, niezwiązanych z nowotworem.
- 2) **Czynniki związane z płodem** — najważniejsze obejmują wiek oraz stopień rozwoju i dojrzałości płodu. Mają one istotny wpływ na wybór leczenia przeciwnowotworowego, ponieważ może ono prowadzić do potencjalnych problemów zdrowotnych płodu.
- 3) **Czynniki związane z matką** — wszelkie decyzje dotyczące leczenia muszą uzyskać pełną akceptację kobiety ciężarnej i jej rodziny. Oprócz decyzji o utrzymaniu lub przerwaniu ciąży jak też zachowaniu płodności istotnym czynnikiem wpływającym na planowane leczenie przeciwnowotworowe jest stan zdrowia matki. Należy również uwzględnić potencjalne problemy położnicze i sposób rozwiązania ciąży (cięcie cesarskie lub poród naturalny) i możliwie dokładnie określić termin porodu. Najważniejsze czynniki położnicze obejmują:
 - czas i wybór metody porodu (cięcie cesarskie lub poród naturalny);
 - znieczulenie w trakcie porodu (ogólne lub miejscowe);
 - badanie histologiczne łożyska;
 - karmienie piersią i laktację [1].

Leczenie przeciwnowotworowe w czasie ciąży — zasady ogólne

Leczenie onkologiczne jest złożone i najczęściej obejmuje kilka metod, takich jak systemowa chemioterapia, radioterapia lub leczenie chirurgiczne, które stosuje się kolejno lub w różnych skojarzeniach i sekwencjach.

Zasady leczenia chirurgicznego w czasie ciąży

Uwagi ogólne

Operacja jest bezpieczna dla płodu po zakończeniu I trymestru ciąży. Jeżeli stan kobiety ciężarnej i stadium zaawansowania nowotworu na to pozwalają, zaleca się odroczyć operację do czasu porodu; operację można również przeprowadzić w trakcie porodu, rozwiązując ciążę drogą elektywnego cięcia cesarskiego. Nie zaleca się stosowania znieczulenia ogólnego [5].

Zmiany fizjologiczne związane z ciążą i modyfikujące leczenie chirurgiczne

Niektóre zmiany fizjologiczne zachodzące w organizmie matki są typowe dla okresu ciąży i mogą mieć znaczenie w przypadku rozpoznania nowotworu w czasie ciąży. Między 6. a 34. tc. objętość płynu pozakomórkowego zwiększa się o 3–4 l wskutek działania hormonu antydiuretycznego (ADH, *antidiuretic hormone*) i układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*). Prowadzi to do rozrzedzenia krwi, zmniejszenia stężeń hemoglobiny, hematokrytu i albuminy, co leży u podłoża zmian w zakresie farmakokinetyki [6]. Dodatkowo powiększenie macicy i zwiększony ucisk na narządy jamy brzusznej mogą prowadzić do wystąpienia refluku żołądkowo-przełykowego, wiążącego się z ryzykiem zachłyśnięcia, najczęściej w III trymestrze ciąży. Ciąża zwiększa też ryzyko zakrzepicy z uwagi na zwiększenie stężeń czynników krzepnięcia VII, VIII, IX, X, XII i plazminogenu, a zastój żylny w kończynach dolnych lub sam proces nowotworowy dodatkowo mogą zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Dodatkowym czynnikiem zwiększającym ryzyko zakrzepicy jest unieruchomienie w okresie pooperacyjnym z towarzyszącym uszkodzeniem śródbłonna naczyńowego [1, 5].

Zalecenia dotyczące leczenia chirurgicznego w czasie ciąży

- Zalecenia dotyczące postępowania przedoperacyjnego. Należy uwzględnić choroby współistniejące, takie jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze, oraz inne leki przyjmowane przez ciężarną; stwierdzone zaburzenia trzeba kompensować, kontrolować i w razie potrzeby korygować. Badanie ultrasonograficzne z zapisem tonów

serca płodu pod nadzorem położniczym jest bezpieczne i dostarcza informacji o rozwoju i aktualnym stanie płodu. W przypadku ryzyka porodu przedwczesnego można stosować kortykosteroidy [5].

- Zalecenia dotyczące postępowania śródoperacyjnego. Ze względu na ryzyko uszkodzenia cewy nerwowej w miarę możliwości powinno się unikać interwencji między 3. a 5. tc. W przypadku operacji ciężarną po 20. tygodniu ciąży należy ułożyć w pozycji leżącej na lewym boku (aby nie uciskać żyły głównej i nie indukować przeciążenia serca). Ryzyko zachłyśnięcia zwiększa się w pozycji Trendelenburga (szczególnie podczas zabiegów laparoskopowych). Należy monitorować stabilność hemodynamiczną i unikać hipotonii, która może prowadzić do zmniejszenia przepływu krwi w krążeniu maciczno-łożyskowym, zwłaszcza w stanach zagrożenia płodu. Operację jamy brzusznej można zaplanować na II trymestr ciąży, gdy ryzyko poronienia jest niewielkie, a wielkość macicy umożliwia odpowiedni dostęp do jamy brzusznej. Nie zaleca się rutynowego wykonywania operacji laparoskopowych po 26.–28. tc. Laparoscopia wiąże się z ryzykiem hiperkapni, zmniejszenia przepływu krwi z powodu odmy otrzewnowej i zachłyśnięcia. W przypadku konieczności wykonania zabiegu laparoskopowego zaleca się, aby operację przeprowadził doświadczony chirurg, czas trwania zabiegu nie przekraczał 90 minut, a ciśnienie w jamie brzusznej wynosiło 10–13 mm Hg; pierwszy trokar należy założyć z dostępu otwartego, trzeba też monitorować tony serca płodu za pomocą kardiologii i unikać spadków ciśnienia w trakcie operacji [5, 7, 8].
- Zalecenia dotyczące postępowania pooperacyjnego. W okresie pooperacyjnym należy dokładnie ocenić stan płodu za pomocą ultrasonografii i monitoringu położniczego. W ramach postępowania przeciwbólowego powinno się podawać paracetamol, tramadol lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Stosowania tych leków należy unikać w III trymestrze ciąży, gdyż w 50–80% przypadków mogą spowodować przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego, prowadzące do nadciśnienia płucnego. W okresie pooperacyjnym obowiązkowo trzeba stosować profilaktycznie heparyny drobnocząsteczkowe [9–11].

Ryzyko związane z zabiegiem chirurgicznym w czasie ciąży wiąże się na ogół z możliwością zakażeń w okresie pooperacyjnym, mogących wywołać przedwczesne pęknięcie worka płodowego, co z kolei może prowadzić do obumarcia płodu, zespołu niewydolności oddechowej, konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej, krwawienia dokomorowego lub martwiczego zapalenia jelit. W przypadku ryzyka porodu przedwczesnego zaleca się podawanie przez 48 godzin leków tokolitycznych w celu opóźnienia porodu oraz zastosowanie kortykosteroidów w celu stymulacji dojrzewania płuc płodu [1, 3].

Tabela 1. Wpływ chemioterapii podawanej w czasie ciąży na rozwój zarodka i płodu [12]

Okres ciąży	Wpływ na zarodek lub płód	Następstwa w okresie okołoporodowym	Następstwa długookresowe
Pierwsze 4 tygodnie	Utrata ciąży lub brak działań niepożądanych	Nieznane	Nieznane
Od 4. tygodnia do końca I trymestru	Wady rozwojowe u 7–17% dzieci urodzonych przez matki otrzymujące jeden lek lub u 25% w przypadku stosowania terapii skojarzonej	Nieznane	Nieznane
II lub III trymestr	Opisywano przypadki odwracalnego działania toksycznego na serce płodu podczas leczenia antracyklinami, zwłaszcza gdy schemat leczenia obejmuje trastuzumab	Poród przedwczesny i mała urodzeniowa masa ciała (11%)	Ogólnie bez wpływu na rozwój neuropsychologiczny; ewentualne opóźnienia rozwojowe wiążą się z wcześniactwem
	Wady rozwojowe występują równie często jak u dzieci urodzonych przez zdrowe matki	Mielosupresja (1–43% w zależności od czasu zawieszenia terapii)	Starsze dzieci często wykazują internalizację problemów behawioralnych Postępujące zaburzenie czynności lewej komory kilka lat po ekspozycji na antracykliny

Zasady stosowania chemioterapii w czasie ciąży

W tabeli 1 podsumowano wpływ chemioterapii na rozwój zarodka i płodu [12].

- 1) Nie należy stosować chemioterapii w I trymestrze ciąży [1].
- 2) Stosowanie chemioterapii w okresie implantacji (zagnieżdżenia zarodka) wiąże się ze zjawiskiem „wszystko albo nic”. Podawanie chemioterapii w okresie organogenezy, tj. od 10. do 56. dnia ciąży, może prowadzić do wystąpienia wad rozwojowych płodu, dlatego nie należy jej stosować przed 14. tc. Nie należy również stosować chemioterapii po 35. tc., ponieważ może ona prowadzić do neutropenii, co zwiększa ryzyko zakażenia matki i dziecka [13, 14].
- 3) Wynikiem niekorzystnego działania chemioterapii na płód może być wzrost ryzyka opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego, poród przedwczesny, zahamowanie czynności szpiku będące niszczeniem komórek hematopoetycznych płodu. Z tego powodu zaleca się minimalną 3-tygodniową przerwę między chemioterapią a spodziewanym terminem porodu [15–18]. Nie zaleca się też rutynowego podawania chemioterapii po 35. tc.
- 4) Niekorzystne działanie na chemioterapii na kobietę ciężarną obejmuje ryzyko zahamowania hematopojezy, a w jego następstwie zakażeń, krwawień lub niedokrwistości [19, 20].
- 5) Z narażenia na chemioterapię podczas życia płodowego wynikają odległe w czasie konsekwencje dla płodu. Z tego powodu nie należy stosować niektórych leków ukierunkowanych molekularnie lub cytotoksycznych (np. trastuzumabu, bewacyzumabu, pochodnych platyny, metotreksatu itp.).

Leczenie hormonalne w ciąży jest przeciwwskazane, zwłaszcza w przypadku raka piersi, ponieważ wykazuje działanie teratogenne; odnotowano występowanie wad wrodzonych u dzieci kobiet, które nieumyślnie przyjmowały lek w czasie ciąży [21, 22].

Niedawno do praktyki klinicznej u ciężarnych wprowadzono immunoterapię. Dotychczas brak jednak wystarczających danych, aby jednoznacznie określić jej bezpieczeństwo u kobiet w ciąży, dlatego obecnie nie zaleca się stosowania tego rodzaju leków w okresie ciąży [23]. Stosowanie inhibitorów receptora programowanej śmierci typu 1 i jego liganda (PD-1/PD-L1, *programmed death receptor 1/programmed death ligand 1*) oraz antygenu 4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4, *cytotoxic T cell antigen 4*) podczas ciąży w modelach zwierzęcych wiązało się ze zwiększeniem wskaźników poronień, urodzeń martwego potomstwa, porodów przedwczesnych i śmiertelności niemowląt, zwłaszcza w przypadku podawania tych leków w III trymestrze ciąży [24–27].

Leki ukierunkowane molekularnie są coraz częściej stosowane w nowoczesnej praktyce onkologicznej [23]. Ze względu na krótki czas ich stosowania jak dotąd brak wystarczających danych na temat ich działań niepożądanych podczas stosowania u kobiet w ciąży. Imatynib zwiększa ryzyko samoistnych poronień i poważnych wad rozwojowych – egzencefalii, encefalopatii i nieprawidłowości w kościach czaszki [23]. Trastuzumab wiąże się z występowaniem małowodzia. Bewacyzumab powoduje nadciśnienie i białkomocz, przypuszcza się też, że może wywoływać stan przedrzucawkowy. Rytuksymab może powodować immunosupresję w wyniku zmniejszenia liczby limfocytów B u noworodków [28].

- Rozwój neuropoznawczy i wyniki nauczania. Na ten temat przeprowadzono kilka badań. W badaniu Hahna (2006) obejmującym 40 dzieci w wieku od 2 miesięcy do 13 lat odnotowano 1 przypadek zespołu Downa i 1 przypadek zespołu deficytu uwagi [29]. Z kolei Amant (2012) u 70 dzieci w wieku 1,5–17,6 roku odnotował 2 przypadki upośledzenia rozwoju umysłowego, które jednak uznano za spowodowane niedojrzałością płodu [30]. Ten sam autor w 2015 roku opublikował wyniki wskazujące na pogorszenie funkcji poznawczych u 96 dzieci w wieku 1,5–3 lat w porównaniu z grupą kontrolną niepoddaną działaniu chemioterapii, jednak i w tym przypadku powiązano to z wcześniactwem [31]. W badaniu Cardonick (2012) nie wykazano istotnej różnicy w rozwoju poznawczym u 35 dzieci w wieku 1,5–10,4 roku w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych dzieci [32].
- Zaburzenia behawioralne (depresja, lęk, agresja lub problemy z dyscypliną). Przeprowadzono dwa badania dotyczące tego zagadnienia. Amant (2012) wykazał występowanie zaburzeń behawioralnych u 29% (6/21) dzieci w wieku 5–16 lat [29]. Cardonick i wsp. (2015) opisali występowanie zaburzeń poznawczych u 23% dzieci (8/35) narażonych na działanie chemioterapii w porównaniu z 18% (4/22) dzieci w grupie kontrolnej [33].

Konieczne są dalsze badania w celu oceny odległego wpływu chemioterapii na płodność oraz częstość występowania nowotworów u potomstwa kobiet otrzymujących leczenie w ciąży.

Leki stosowane w terapii wspomagającej u chorych z rozpoznaną chorobą nowotworową mogą również wykazywać niekorzystne działanie w czasie ciąży.

Bisfosfoniary są ogólnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży, ponieważ mogą zmniejszać ilość wapnia dostarczanego do płodu i wywoływać wady rozwojowe szkieletu (spowolnienie wzrostu kości) oraz małą urodzeniową masę ciała [34–36]. Czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (GCS-F, *granulocyte colony stimulation factors*) można stosować tylko w przypadkach ciężkiej neutropenii. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano, że stosowanie GCS-F w czasie ciąży może zwiększyć odsetek poronień samoistnych i urodzeń potomstwa z małą urodzeniową masą ciała bez zwiększenia częstości wad rozwojowych. W odniesieniu do ludzi nie ma takich obserwacji [37].

Zasady stosowania radioterapii w czasie ciąży – ogólne zalecenia

Nowotwory złośliwe leczone radioterapią – zalecenia dotyczące stosowania w czasie ciąży

- A) W przypadku raka piersi radioterapię można stosować do 18.–19. tc., ponieważ napromieniany obszar znajduje się w wystarczającej odległości od ciążarnej

macicy. Radioterapię można również stosować w przypadku zajęcia węzłów chłonnych nadprzeponowych, np. w przebiegu chłoniaków. W guzach mózgu lub rakach głowy i szyi radioterapię można stosować w każdym okresie ciąży, natomiast w przypadku raka szyjki macicy nie można stosować tej metody leczenia, ponieważ powoduje obumarcie płodu [38].

- B) Zagrożenia dla płodu związane z radioterapią (dawka płodowa < 0,1 Gy) obejmują: opóźnienie wewnątrzmacicznego rozwoju płodu, ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych lub metabolicznych, wady rozwojowe (3.–8. tc.), upośledzenie umysłowe (8.–25. tc.) i występowanie nowotworów wtórnych, np. białaczki lub guzów litych u dzieci (0.–38. tc.) (tab. 2) [1, 38].

Występowanie chorób onkologicznych w czasie ciąży prowadzi do określonych problemów noworodkowych i położniczych.

Problemy noworodkowe wynikają z niedojrzałości płodu i/lub porodu przedwczesnego, zarówno jatrogennego, jak i związanego z wewnątrzmaciczną ekspozycją na chemioterapię, i obejmują: zespół niewydolności oddechowej, niestabilność temperatury, nadmierną utratę masy ciała, posocznicę, hipoglikemię, żółtaczkę oraz ryzyko zaburzeń neurobehawioralnych (słabe wyniki w szkole, potrzeba dodatkowej edukacji specjalnej) [1, 2].

Problemy położnicze wiążą się z czasem i sposobem porodu, znieczuleniem w czasie porodu, oceną histologiczną łożyska, karmieniem piersią i laktacją.

1) Termin porodu

Należy dołożyć wszelkich starań, aby nie dopuścić do porodu przed 37. tc. w celu uniknięcia jatrogennej niedojrzałości płodu. W przypadku stosowania chemioterapii w czasie ciąży ostatni cykl należy podać nie później niż 3 tygodnie przed spodziewanym terminem porodu [4, 40–42], aby umożliwić regenerację szpiku kostnego płodu [6].

2) Sposób przeprowadzenia porodu

Decydują o tym wskazania położnicze. Poród naturalny jest pierwszym wyborem i powinien być preferowaną metodą ze względu na mniejszą utratę krwi, krótszy pobyt w szpitalu i mniejsze ryzyko zakażenia. W piśmiennictwie podaje się, że odsetek cięć cesarskich w trybie planowym u kobiet ciężarnych z chorobą nowotworową wynosi około 35%. Istnieją pewne przeciwwskazania do porodu naturalnego, które należy wziąć pod uwagę: przerzutowa choroba kości, przerzuty do mózgu, rak szyjki macicy (cięcie cesarskie ma na celu uniknięcie urazu dolnego odcinka macicy) i rak sromu [1, 3].

3) Znieczulenie w czasie porodu

„Złotym standardem” znieczulenia w trakcie porodu i po nim są techniki anestezji regionalnej: znieczulenie podpajęczynówkowe lub podpajęczynówkowo-wnętrazonowe. Przeciwwskazaniami do znieczulenia

Tabela 2. Zagrożenia dla płodu związane ze stosowaniem radioterapii w czasie ciąży [39]

Wiek ciążowy (tyg.)	Zagrożenia
Okres przedimplantacyjny (1.)	Obumarcie
Organogeneza (2.–7.)	Obumarcie, duże wady rozwojowe, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, bezpłodność, zaćma, inne zaburzenia układu nerwowego, choroby nowotworowe
Wczesny okres płodowy (8.–15.)	Obumarcie, duże wady rozwojowe, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, upośledzenie umysłowe, bezpłodność, zaćma, choroby nowotworowe
Środkowy okres płodowy (16.–25.)	Duże wady rozwojowe, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, upośledzenie umysłowe, bezpłodność, zaćma, choroby nowotworowe
Późny okres płodowy (> 25.)	Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, bezpłodność, zaćma, choroby nowotworowe

regionalnego mogą być: guzy lub przerzuty do mózgu, przerzutowa choroba kości, nowotwory hematologiczne (np. ostra białaczka) ze względu na ryzyko krwaka i zakażenia, leukopenia i/lub małopłytkowość (ryzyko krwaka i zakażeń) [1, 7].

4) Ocena histologiczna łożyska

Wskazaniem do badania histologicznego łożyska jest poszukiwanie przerzutów, stwierdzanych najczęściej w przebiegu czerniaka, chłoniaka i białaczki [43].

5) Karmienie piersią i laktacja

Chemioterapia w czasie ciąży prowadzi do zahamowania lub przerwania laktogenezy. Z drugiej jednak strony nie zaleca się karmienia piersią, z uwagi na możliwość eliminacji cytostatyków z mlekiem matki [13, 14, 41, 42]. Karmienie piersią jest możliwe po operacji lub radioterapii piersi [44].

Podsumowanie

Leczenie chorób nowotworowych występujących u kobiet w ciąży obejmuje różne strategie postępowania: przerwanie ciąży i rozpoczęcie leczenia, opóźnienie leczenia do czasu porodu lub rozpoczęcie leczenia w czasie ciąży.

Najczęstsze powikłania chemioterapii stosowanej w okresie ciąży wiążą się z ryzykiem przedwczesnego porodu, a także z ryzykiem wynikającym z metabolizmu cytostatyków, dlatego w miarę możliwości ostatni cykl chemioterapii należy podać nie później niż 3 tygodnie przed spodziewanym terminem porodu. Należy unikać leczenia chirurgicznego i chemioterapii przed 14. tc. Stosowanie radioterapii jest możliwe, o ile naświetlane pole znajduje się w odpowiedniej odległości od ciężarnej macicy. Laparoskopię można rozważyć przed 26. tc., uwzględniając zwiększone ryzyko zachłyśnięcia i hiperkapni. W trakcie operacji należy ściśle monitorować hemodynamikę i unikać hipotonii. W okresie pooperacyjnym zaleca się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych, a stan płodu należy monitorować za pomocą badania ultrasonograficznego i rejestracji tonów serca płodu. Podczas porodu preferuje się znieczulenie miejscowe, natomiast w okresie pooperacyjnym należy podawać leki przeciwbólowe. Preferowanym sposobem ukończenia ciąży jest poród naturalny.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Abstract

Pregnancy-associated malignant diseases introduce multiple dilemmas to the multidisciplinary boards, related to both the oncological treatment as well as to obstetrical management. The most frequent oncological diseases diagnosed during pregnancy are breast cancer, oncohematological conditions, uterine cervix cancer and skin cancers. There are different clinical scenarios: interruption of the pregnancy and further use of the most appropriate oncological strategy; it is also possible to postpone the oncological treatment for the postpartum period with a watch-and-wait strategy until the foetus is mature and the delivery is planned. The third scenario includes concurrent treatment of both conditions: use of chemotherapy, radiotherapy and surgery during an ongoing pregnancy. Choosing among these scenarios is considering many factors, including type and stage of the malignant tumour, pregnancy term, desire and informed decision of the pregnant woman to keep or interrupt the pregnancy. The current review is focused on the basic principles of the oncological modalities (surgery, chemotherapy and radiotherapy) during pregnancy as well as their influence over the pregnant woman and the foetus, over the obstetrical management and the timing and mode of delivery, delivery anaesthesia, lactation and breastfeeding from the point of view of the evidence-based medicine.

Key words: pregnancy, malignant diseases, radiotherapy, chemotherapy, surgery

Piśmiennictwo

- Han SN, Kesic VI, Van Calsteren K, et al. ESGO 'Cancer in Pregnancy' Task Force. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 167(1): 18–23, doi: [10.1016/j.ejogrb.2012.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.10.026), indexed in Pubmed: [23182070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23182070/).
- Amant F, Berveiller P, Boere IA, et al. ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19 Suppl 1(3): S1–12, doi: [10.1111/IGC.0b013e3181a1d0ec](https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a1d0ec), indexed in Pubmed: [19509538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19509538/).
- Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, et al. ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet.* 2012; 379(9815): 558–569, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60829-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60829-5), indexed in Pubmed: [22325661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22325661/).
- Morice P, Narducci F, Mathevet P, et al. French Working Group on Gynecological Cancers in Pregnancy, Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG), Société Française de Chirurgie Pelvienne (SFCP), Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF). French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19(9): 1638–1641, doi: [10.1111/IGC.0b013e3181a83017](https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a83017), indexed in Pubmed: [19955951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19955951/).
- Evans SRT, Sarani B, Bhanot P, et al. Surgery in pregnancy. *Curr Probl Surg.* 2012; 49(6): 333–388, doi: [10.1067/j.cpsurg.2012.02.003](https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2012.02.003), indexed in Pubmed: [22583542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22583542/).
- Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89(10): 1338–1345, doi: [10.3109/00016349.2010.512070](https://doi.org/10.3109/00016349.2010.512070), indexed in Pubmed: [20846067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20846067/).
- Mazze RI, Källén B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161(5): 1178–1185, doi: [10.1016/0002-9378\(89\)90659-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90659-5), indexed in Pubmed: [2589435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2589435/).
- Bunyavejchevin S, Phupong V. Laparoscopic surgery for presumed benign ovarian tumor during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(1): CD005459, doi: [10.1002/14651858.CD005459.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005459.pub3), indexed in Pubmed: [23440802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440802/).
- Anderka M, Mitchell AA, Louik C, et al. National Birth Defects Prevention Study. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012; 94(1): 22–30, doi: [10.1002/bdra.22865](https://doi.org/10.1002/bdra.22865), indexed in Pubmed: [22102545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22102545/).
- Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med.* 2013; 368(9): 814–823, doi: [10.1056/NEJMoa1211035](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211035), indexed in Pubmed: [23445092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23445092/).
- Koren G, Florescu A, Costei AM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(5): 824–829, doi: [10.1345/aph.1G428](https://doi.org/10.1345/aph.1G428), indexed in Pubmed: [16638921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16638921/).
- Esposito S, Tenconi R, Preti V, et al. Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(38): e4899, doi: [10.1097/MD.00000000000004899](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004899), indexed in Pubmed: [27661036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27661036/).
- Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004; 5(5): 283–291, doi: [10.1016/S1470-2045\(04\)01466-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01466-4), indexed in Pubmed: [15120665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15120665/).
- Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol.* 2010; 33(3): 221–228, doi: [10.1097/COC.0b013e3181a44ca9](https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181a44ca9), indexed in Pubmed: [19745695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19745695/).
- Volovat S, Ribeiro J, Konsoulova A, et al. Management of Advanced Breast Cancer in Young Women: What's New in Systemic Treatment. *Breast Cancer in Young Women.* 2020; 127–142, doi: [10.1007/978-3-030-24762-1_12](https://doi.org/10.1007/978-3-030-24762-1_12).
- Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol.* 2010; 28(4): 683–689, doi: [10.1200/JCO.2009.23.2801](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.2801), indexed in Pubmed: [19841323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19841323/).
- Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2011; 12(2): 192–200, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70084-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70084-X), indexed in Pubmed: [20619737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20619737/).
- Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol.* 2011; 120(3): 321–325, doi: [10.1016/j.ygyno.2010.12.352](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.12.352), indexed in Pubmed: [21320670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21320670/).
- Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 12(1): CD007406, doi: [10.1002/14651858.CD007406.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007406.pub2), indexed in Pubmed: [20091632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091632/).
- Zagouri F, Sergeantanis TN, Chrysikos D, et al. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(2 Pt 1): 337–343, doi: [10.1097/AOG.0b013e31827c5822](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31827c5822), indexed in Pubmed: [23344284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23344284/).
- Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast.* 2004; 13(6): 446–451, doi: [10.1016/j.breast.2004.08.007](https://doi.org/10.1016/j.breast.2004.08.007), indexed in Pubmed: [15563850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15563850/).
- Braems G, Denys H, De Wever O, et al. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist.* 2011; 16(11): 1547–1551, doi: [10.1634/theoncologist.2011-0121](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0121), indexed in Pubmed: [22020212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22020212/).
- Hepner A, Negrini D, Hase EA, et al. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. *World J Oncol.* 2019; 10(1): 28–34, doi: [10.14740/wjon1177](https://doi.org/10.14740/wjon1177), indexed in Pubmed: [30834049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834049/).
- Poulet FM, Wolf JJ, Herzyk DJ, et al. An Evaluation of the Impact of PD-1 Pathway Blockade on Reproductive Safety of Therapeutic PD-1 Inhibitors. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2016; 107(2): 108–119, doi: [10.1002/bdrb.21176](https://doi.org/10.1002/bdrb.21176), indexed in Pubmed: [27062127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062127/).
- Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer.* 2017; 123(11): 1904–1911, doi: [10.1002/cncr.30642](https://doi.org/10.1002/cncr.30642), indexed in Pubmed: [28241095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241095/).
- D'Addio F, Riella LV, Mfarrej BG, et al. The link between the PDL1 costimulatory pathway and Th17 in fetomaternal tolerance. *J Immunol.* 2011; 187(9): 4530–4541, doi: [10.4049/jimmunol.1002031](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002031), indexed in Pubmed: [21949023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21949023/).
- Robinson AA, Watson WJ, Leslie KK. Targeted treatment using monoclonal antibodies and tyrosine-kinase inhibitors in pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007; 8(8): 738–743, doi: [10.1016/S1470-2045\(07\)70242-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70242-5), indexed in Pubmed: [17679084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17679084/).
- Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011; 117(5): 1499–1506, doi: [10.1182/blood-2010-07-295444](https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-295444), indexed in Pubmed: [21098742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21098742/).
- Hahn KME, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer.* 2006; 107(6): 1219–1226, doi: [10.1002/cncr.22081](https://doi.org/10.1002/cncr.22081), indexed in Pubmed: [16894524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16894524/).

30. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3): 256–264, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70363-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70363-1), indexed in Pubmed: [22326925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22326925/).
31. Amant F, Vandenbroucke T, Verheeecke M, et al. International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy (INCIP). Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2015; 373(19): 1824–1834, doi: [10.1056/NEJMoa1508913](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508913), indexed in Pubmed: [26415085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26415085/).
32. Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, et al. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol.* 2012; 23(12): 3016–3023, doi: [10.1093/annonc/mds170](https://doi.org/10.1093/annonc/mds170), indexed in Pubmed: [22875836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22875836/).
33. Cardonick EH, Gringlas MB, Hunter K, et al. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(5): 658.e1–658.e8, doi: [10.1016/j.ajog.2014.11.032](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.032), indexed in Pubmed: [25434835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25434835/).
34. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A, et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones (Athens).* 2011; 10(4): 280–291, doi: [10.14310/horm.2002.1319](https://doi.org/10.14310/horm.2002.1319), indexed in Pubmed: [22281884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281884/).
35. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, et al. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology.* 1999; 60(2): 68–73, doi: [10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199908\)60:2<68::AID-TERA10>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(199908)60:2<68::AID-TERA10>3.0.CO;2-H), indexed in Pubmed: [10440778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10440778/).
36. Okazaki A, Matsuzawa T, Takeda M, et al. Intravenous reproductive and developmental toxicity studies of cimadronate (YM175), a novel bisphosphonate, in rats and rabbits. *J Toxicol Sci.* 1995; 20 Suppl 1: 1–13, doi: [10.2131/jts.20.supplementi_1](https://doi.org/10.2131/jts.20.supplementi_1), indexed in Pubmed: [7490781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7490781/).
37. Cardonick E, Irfan F, Torres N. The Use of Neupogen (Filgrastim) or Neulasta (Pegfilgrastim) during Pregnancy When Chemotherapy Is Indicated for Maternal Cancer Treatment. *Journal of Cancer Therapy.* 2012; 03(02): 157–161, doi: [10.4236/jct.2012.32021](https://doi.org/10.4236/jct.2012.32021).
38. Sood AK, Sorosky JL, Mayr N, et al. Radiotherapeutic management of cervical carcinoma that complicates pregnancy. *Cancer.* 1997; 80(6): 1073–1078, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19970915\)80:6<1073::aid-cnrc9>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19970915)80:6<1073::aid-cnrc9>3.0.co;2-a), indexed in Pubmed: [9305707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9305707/).
39. Botha MH, Rajaram S, Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 143 Suppl 2: 137–142, doi: [10.1002/ijgo.12621](https://doi.org/10.1002/ijgo.12621), indexed in Pubmed: [30306590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306590/).
40. Zhao XY, Huang HF, Lian LJ, et al. Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2006; 16(1): 8–15, doi: [10.1111/j.1525-1438.2006.00422.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00422.x), indexed in Pubmed: [16445603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16445603/).
41. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. *Oncology.* 2012; 83(4): 234–238, doi: [10.1159/000341351](https://doi.org/10.1159/000341351), indexed in Pubmed: [22907101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907101/).
42. Motegei M, Takakura S, Takano H, et al. Adjuvant chemotherapy in a pregnant woman with endodermal sinus tumor of the ovary. *Obstet Gynecol.* 2007; 109(2 Pt2): 537–540, doi: [10.1097/01.AOG.0000245450.62758.47](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000245450.62758.47), indexed in Pubmed: [17267887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17267887/).
43. Alexander A, Harris RM, Grossman D, et al. Vulvar melanoma: diffuse melanosis and metastasis to the placenta. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50(2): 293–298, doi: [10.1016/j.jaad.2003.07.009](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.07.009), indexed in Pubmed: [14726891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14726891/).
44. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol.* 2013; 31(20): 2532–2539, doi: [10.1200/JCO.2012.45.6335](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6335), indexed in Pubmed: [23610117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23610117/).