

Cvetka Grašič Kuhar*

Rak v nosečnosti

POVZETEK

Rak v nosečnosti je na srečo redek pojav. Ker pa se starost nosečnic pomika v pozno rodno dobo (35-45 let), pričakujemo, da bo incidenca še rasla. Med nosečnostjo se lahko pojavi katerikoli rak, daleč najpogostejši pa so rak dojke (0,05-0,1% vseh nosečnosti), maligni melanom, rak ščitnice ter rak debelega črevesa in danke. Pogosto se pri nosečnici z rakom pojavi vprašanje o indukciji splava. Večinoma nosečnosti ni treba prekiniti. Ugotovili so, da splav ne izboljša izida zdravljenja raka. Neoptimalna terapija raka pri materi naredi škodo pri materi in otroku. Zdravljenje raka v nosečnosti se nekoliko razlikuje od zdravljenja izven nosečnosti, saj se moramo izogniti škodljivim vplivom na plod. Odločitev o vrsti zdravljenja raka pri nosečnici je poleg vrste in razširjenosti raka odvisna še od gestacijske starosti ploda. Prvi trimeser razvoja ploda je najbolj občutljivejše obdobje, ker poteka organogeneza. Kirurško zdravljenje je možno v vseh obdobjih nosečnosti. Kemoterapije ne smemo aplicirati v prvem trimestru nosečnosti, nato pa upoštevamo priporočila glede citostatikov. Tarčna zdravila praviloma niso varna med nosečnostjo. Obsevanja med nosečnostjo ne uporabljamo v zdravljenju raka, ker ni varne doze za plod. Morebitno obsevanje preložimo na obdobje po porodu. Celostna obravnava nosečnice z rakom je multidisciplinarna; sodelujejo onkologi različnih strok, vključeni pa so še ginekolog-porodničar in kasneje neonatolog. Če nosečnico zdravimo s kemoterapijo, moramo skrbno načrtovati porod, da ne rodi v obdobju nevtropenije ali trombopenije. Porod naj bo čim bližje polni gestacijski starosti, carski rez se uporablja le ob ginekoloških indikacijah. Bolnico in otroka po porodu skrbno spremljamo. Cilj zdravljenja nosečnice z rakom sta zdrava mati in zdrav dojenček.

Ključne besede: nosečnost, rak, porod, kemoterapija.

Uvod

Starost žensk ob porodu se zvišuje. V letu 1995 je bila ženska ob prvem porodu v povprečju stara 25 let, leta 2015 pa že 29,3 leta¹. Tudi incidenca raka pri ženskah v rodni dobi (15-49 let) narašča. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bilo v letu 1995 pri ženskah v tem starostnem obdobju 128 primerov raka, v letu 2013 pa že 176². Najpogostejši rak je bil rak dojke (55 bolnic).

Epidemiologija

Rak se pojavi pri 1/1000 nosečnosti³⁻⁵. Zdravljenje raka v nosečnosti je zahtevna klinična situacija. Potrebno je optimalno zdraviti mater, da ima enako preživetje kot izven nosečnosti. Obenem pa je potrebno upoštevati omejitve in nevarnosti, ki jih zdravljenje lahko povzroči na razvijajočem se plodu. Nosečnice je potrebno zdraviti v specializiranih ustanovah, ki imajo izkušnje s tovrstnim zdravljenjem in kjer je mogoča multidisciplinarna in obenem individualizirana obravnava (internist onkolog, onkološki kirurg, anesteziolog, porodničar, pediater). V Sloveniji registra nosečnic z rakom nimamo.

Najpogostejši rak v nosečnosti je rak dojke. Rak dojke se pojavi na 1/3.000 do 1/10.000 porodov⁶. Slovenija z okrog 20.000 porodi letno ima 1-2 primera raka dojke v nosečnosti. Med najbolj agresivne rake med nosečnostjo štejemo maligni melanom (0,1-2,8/1.000 porodov). V nosečnosti se namreč dogajajo takšne imunološke spremembe, ki pospešujejo

možnost nastanka melanoma. V nosečnosti se pojavljata tudi rak ščitnice in materničnega vratu. Zdravljenje raka materničnega vratu predstavlja izziv, saj je rak na organu, kjer poteka nosečnost. Med hematološkimi raki je najpogostejši Hodgkinov limfom³⁻⁵.

Diagnoza

Simptome in znake raka, kot so slabost, siljenje na bruhanje, splošna oslabelelost, krvavitev iz vagine, krvavitev iz črevesja, zatrdline v dojkah, pogosto pripisujemo normalni nosečnosti. Diagnostika se začne prepozno in je zaradi tega stadij bolezni ob diagnozi raka lahko višji.

Opredelitev stadija bolezni

Ob diagnozi raka je potrebno oceniti njegovo razširjenost. Opravimo citološko in/ali histološko preiskavo, in oceno razširjenosti bolezni (ali gre za omejen ali razširjen stadij). Med nosečnostjo lahko naredimo rentgenogram pljuč, ultrazvok trebuha in magnetno resonančne preiskave, vendar brez kontrastnega sredstva gadolinija, ki je prehaja placento in je potencialno teratogen. Mamografija se ob ustreznih zaščitah trebuha lahko opravi. Med nosečnostjo pa so prepovedane preiskave, kot so računalniška tomografija (CT), pozitronska emisijska tomografija (PET) in scintigrafske preiskave skeleta⁶.

Zdravljenje raka v nosečnosti

Zdravljenje je odvisno od vrste raka, stadija raka in gestacijske starosti ploda. Najbolj kritičen za razvoj ploda je prvi trimeser, ko poteka organogeneza. Temeljno pravilo pri zdravljenju nosečnice z rakom je, da jo skušamo zdraviti kot izven nosečnosti⁴. Vedno to ni možno, saj določenih metod

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

zdravljenja v nosečnosti ne smemo uporabljati ali jih lahko uporabljamo varno le v določenem obdobju nosečnosti. Cilj zdravljenja nosečnice z rakom sta zdrava mati in zdrav dojenček. Suboptimalno zdravljenje matere bi bilo tudi slabo za plod. Ob diagnozi raka se pojavi tudi vprašanje ohranitve nosečnosti. Večinoma ni treba prekiniti nosečnosti. Ugotovili so tudi, da splav ne izboljša izida zdravljenja raka. Prekinitev nosečnosti se svetuje v primeru, da gre za prvi trimeser nosečnosti in je potrebno zdravljenje s kemoterapijo. Vprašanje splava je velika etična dilema tudi v primeru neozdravljivega razširjenega raka pri materi ali v primeru znane genetske okvare matere, ki se lahko podeduje pri plodu. Končna odločitev je na strani matere oz. njene družine.

Zdravljenje raka je multidisciplinarno. Obravnava nosečnice in ploda je individualna, prilagojena vrsti raka, stadiju bolezni in gestacijski starosti ploda.

Kirurške metode zdravljenja se lahko uporabljajo v vseh obdobjih nosečnosti, najbolj varno pa v drugem trimestru. Anestetiki niso teratogeni, nekoliko se poveča nevarnost spontanega splava v prvem trimestru nosečnosti. V tretjem trimestru obstaja nevarnost prezgodnjega poroda. Med operacijo je potrebno spremljati fetalni distres, ki se pojavi veliko bolj zgodaj kot maternalni distres. Pri podpornih zdravlilih med anestezijo je potrebna previdnost⁶.

Sistemske zdravljenje s kemoterapijo se ne sme uporabljati v prvem trimestru nosečnosti, ko poteka organogeneza. Kemoterapija v prvem trimestru namreč poveča tveganje spontanega splava in pojavnosti malformacij pri plodu. Tveganje malformacij ob zdravljenju s kemoterapijo je v prvem trimestru 10-20 %, v drugem in tretjem pa 1,3 %. Kot varni oziroma preizkušeni citostatiki med nosečnostjo so se izkazali antraciklini, v zadnjem času pa tudi taksani, predvsem tedenski paklitaksel. Možni zapleti zdravljenja s kemoterapijo na plod so zastoj rasti, prezgodnji razpok plodovih ovojnic, prezgodnji porod, vendar v objavljenih poročilih ni zaznati, da bi bilo teh zapletov več kot med običajnimi nosečnostmi. Antraciklini so kardiotoksični, vendar ni poročil, da bi povzročili kardiotoksičnost na plodu. Seveda pa so možni dolgoročni stranski učinki izpostavljenosti kemoterapiji in utero, ki bi se pokazali šele v odrasli dobi (disfunkcija gonad, zmanjšan fizični in nevrološki razvoj, karcinogeneza ali genske okvare v kasnejših generacijah (teratogeneza))³⁻⁶.

Tarčna zdravila (kot so multikinazni inhibitorji, monoklonska protitelesa in hormonska terapija) v nosečnosti niso varna, ker lahko delujejo na tarče pri razvijajočem se plodu, zato jih ne uporabljamo.

Edina vrsta zdravljenja, ki je v nosečnosti prepovedana, je obsevalno zdravljenje. Ni varne doze za plod, zato s tovrstnim zdravljenjem počakamo na obdobje po porodu ali izberemo drugo metodo zdravljenja. Če plod prejme odmerek 100-150 cGy, se zveča tveganje za malformacije. Če prejme odmerek > 2,5 Gy, praviloma nastanejo pri večini izpostavljenih malformacije. Odmerki > 30 Gy povzročijo splav. Izpostavljenost sevanju v prvih 2 tednih nosečnosti povzroči smrt ploda, v 3.-16. tednu malformacije in zastoj rasti ploda, od 17.-26. tedna tveganje za sterilnost ploda, rak pri plodu ali genetske okvare.⁴

Nadzor razvoja ploda

Ves čas nosečnosti bolnico poleg onkologa pogosto pregleduje ginekolog (UZ ploda za spremljanje morfološke in Dopplerska preiskava umbilikalne arterije). Cilj je donositev (37 tednov gestacijske starosti otroka). Prezgodnji porod vpliva na emocionalni in kognitivni razvoj otroka. Porod je potrebno planirati, da ni v času trombocitopenije ali nevtropenije. S tem zmanjšamo tveganje za zaplete, kot sta krvavitev in sepsa pri materi in novorojenčku. Ob porodu je potreben patološki pregled placente zaradi morebitnih mikrozasevkov, še posebej pri malignem melanomu, ki lahko prehaja na placento in fetus.

Po porodu se vključi specialist neonatolog, ki spremlja novorojenčka. Če rak ni na rodilih, se teži k spontanemu porodu, le izjemoma se naredi carski rez. Pri raku na rodilih se včasih v sosledju s porodom opravi kirurško zdravljenje raka.

Dojenje

Dojenje po porodu je možno le, če bolnica ne bo prejela nobenega dodatnega sistemskega zdravljenja (kemoterapijo, hormonsko ali biološko terapijo). Doji le na zdravi dojki.

Izid zdravljenja raka v nosečnosti

Pregled raziskav, ko so poročale izid zdravljenja najpogostejšega raka v nosečnosti, to je raka dojke, je pokazal, da je bil izid zdravljenja pri 10 raziskavah slabši, pri 9 enak, pri eni pa boljši kot izven nosečnosti. V kolikor bi upoštevali starost in stadij, se izid v nosečnosti ne razlikuje kot izven nosečnosti. Nekoliko slabši izid pa pričakujemo pri ženskah, ki so zbolele za rakom dojke v času dojenja⁷. Izid zdravljenja nosečnic z malignim melanomom v nosečnosti je slabši kot izven nosečnosti, umrljivost je za 50 % višja⁸.

Razvoj otrok izpostavljenih zdravljenju raka in utero

Ob porodu beležijo enako stopnjo prirojenih malformacij kot v splošni populaciji (3 %). Otroci, ki so bili in utero izpostavljeni kemoterapiji z antraciklini, se razvijajo normalno, le pri prezgodaj rojenih je večje tveganje za emocionalne in kognitivne razvojne motnje^{6,9}.

Zaključek

Zdravljenje nosečnice z rakom je zelo zahtevno. Starost nosečnic se zvišuje, raste tudi incidenca raka v rodni dobi. Osnovno pravilo je, da skušamo zdraviti rak kot bi šlo za nenosečo žensko. Zdravljenje nosečnice prilagodimo gestacijski starosti ploda, zato določene tehnike zdravljenja premaknemo na čas po porodu, nekatere pa lahko varno uporabimo tudi v nosečnosti.

Literatura

1. <http://www.irssv.si/demografija/2013-01-10-02-14-29/povprecna-starost-matere-ob-rojstvu-prvega-otroka>.
2. <http://www.slora.si/groba-stopnja>; dostop 28. 12. 2016.
3. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines

- for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi160–70.
4. Zagouri F, Dimitrakakis C, Marinopoulos S et al. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. *ESMO Open*. 2016; 1(3): e000016.
 5. Jacobs IA, Chang CK, Salti GI. Coexistence of pregnancy and cancer. *Am Surg*. 2004 Nov;70(11):1025-9.
 6. Loibl S, Schmidt A, Gentili O, et al. Breast cancer during pregnancy adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncology* 2015; 1(8): 1145-1153.
 7. Raphael J, Trudeau ME. Outcome of patients with pregnancy during or after breast cancer: a review of the recent literature. *Curr Oncol* 2015; 22: S8-18.
 8. Byrom L, Olsen C, Knight L, et al. Increased mortality for pregnancy-associated melanoma: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(8):1457-66.
 9. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Research* 2014; 16:500.