

RAK MATERNIČNEGA VRATU V NOSEČNOSTI

Borut Kobal

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za ginekologijo

Povzetek

Ker je rak materničnega vratu (RMV) v nosečnosti redek, zahteva obravnava take bolnice multidisciplinaren in individualiziran pristop s polno pojasnilno dolžnostjo. V obdobju 2005–2017 smo na Kliničnem oddelku za ginekologijo obravnavali tri nosečnice, tudi poročila drugih v desetletnem obdobju ne presegajo 20 do 30 nosečnic z RMV. Algoritmi postopkov so tako zgrajeni v glavnem na analizah manjših serij.

Standardno onkološko zdravljenje, ki je odvisno od stadija RMV, se sicer ne razlikuje od zdravljenja zunaj nosečnosti, nosečnost tudi ne vpliva na prognozo bolezni, vendar moramo nosečnost prekiniti. Pri zgodnjih stadijih IA do IB1 lahko zgodaj v nosečnosti napravimo konizacijo oziroma radikalno trahelektomijo in pelvično limfadenektomijo ter nosečnost ohranimo.

Če RMV odkrijemo kasneje v nosečnosti in/ali obstaja želja po ohranitvi nosečnosti, moramo začetek onkološkega zdravljenja odložiti do zrelosti ploda. Pri stadiju IB1 naj odložitev ne bi trajala dlje od 12 tednov, pri višjih stadijih pa se lahko za stabilizacijo tumorja in preprečevanje zasevanja odločimo za neoadjuvantno kemoterapijo. Neoadjuvantna monoterapija s cisplatinom naj bi bila varna v drugem in začetku tretjega trimesečja nosečnosti, opažali so le zastoj v rasti, medtem ko pri rojenih otrocih niso ugotavljali motenj v razvoju, ledvičnih, jetrnih ali slušnih okvar. Razen v stadiju IA, porod praviloma dokončamo s carskim rezom, ki mu v stadiju IB1 pridružimo radikalno histerektomijo ter pelvično limfadenektomijo, pri višjih stadijih pa začnemo z radiokemoterapijo.

Uvod

Najpogostejše odkriti raki v nosečnosti so rak materničnega vratu (RMV), rak dojke, maligni melanom in limfom. RMV, odkrit v nosečnosti, je izjemno redek, po nekaterih ocenah naj bi bila groba incidenca 4/100.000 nosečnosti oziroma naj bi bil delež RMV v nosečnosti 1–3/1.000 vseh RMV. Za Slovenijo nimamo registra, ki bi ločeno ocenjeval delež RMV v nosečnosti, pojavnost tako lahko beležimo le iz popisov bolezni za posamezni terciarni center, kjer take nosečnice obravnavamo, pa še to skozi daljše časovno obdobje. Tako smo v obdobju 2005–2017 iz popisov bolezni na Kliničnem oddelku za ginekologijo našli le tri nosečnice z RMV.

Nedvomno predstavlja odkritje RMV v nosečnosti velik izziv, ki zahteva multidisciplinaren pristop, ginekološkega onkologa, onkologa, perinatologa, s ciljem ozdravitve nosečnice in ob nadaljevanju nosečnosti zagotoviti za plod najboljši izhod. Nosečnica mora dobiti vse potrebne informacije o tveganjih za izhod onkološkega zdravljenja in možnih perinatoloških zapletih. Dejavniki, ki vplivajo na odločitve, povezane z zdravljenjem nosečnice z RMV, so: gestacijska starost ob postavitvi diagnoze, histološki tip in stadij raka, želje po ohranitvi rodne sposobnosti oz. nosečnosti.

Pri večini nosečnic RMV odkrijemo v zgodnjih stadijih; IA-IB1 po klasifikaciji FIGO in sama nosečnost naj ne bi vplivala na preživetje ob standardnem onkološkem zdravljenju, upoštevajoč dejstvo takojšnjega začetka zdravljenja. Podobno velja tudi za višje stadije. Gestacijska starost ob odkritju RMV tako predstavlja pomemben mejnik pri odločitvi za zdravljenje, nemalokrat pa tudi na odločitev ženske glede prekinitve ali nadaljevanja nosečnosti.

Priporočila za zdravljenje

Upoštevajoč redkost pojavljanja gestacijskega RMV težko govorimo o pravih priporočilih za postopke ob odkritem RMV, saj so zgrajena na analizah manjših retrospektivnih serij ali posameznih primerov, kljub temu pa v literaturi najdemo algoritme zdravljenja gestacijskega RMV, ki upoštevajo stadij bolezni in gestacijsko starost, kot tudi željo po ohranitvi nosečnosti.

Stadij IA

Za stadij IA v zgodnji nosečnosti priporočamo konizacijo, ob odkritju po prvem trimesečju pa po končani nosečnosti.

Stadij IB1

Kadar je RMV odkrit na začetku nosečnosti oziroma znotraj prvega tromesečja, se večina žensk odloči za prekinitve nosečnosti in onkološko zdravljenje. Podobno odločitev lahko sprejmemo tudi pred zaključnim drugim tromesečjem. Pri mladih z nezaključeno rodnostjo se lahko odločimo za radikalno trahelektomijo in pelvično limfadenektomijo, če so zanjo izpolnjeni kriteriji (velikost tumorja < 2 cm, negativne medenične bezgavke), ter s tem ohranitev rodne sposobnosti. Ob odkritju RMV v tretjem tromesečju običajno nosečnost dokončamo s carskim rezom ter v istem aktu nadaljujemo z radikalno histerektomijo in pelvično/obaortno limfadenektomijo. Radikalno kirurško zdravljenje lahko izvedemo tudi po carskem rezu ter delni involuciji maternice.

Tudi pri naših nosečnicah je bil RMV v stadiju IB1. Pri dveh smo po prekinitvi zgodnje nosečnosti nadaljevali zdravljenje z radikalno trahelektomijo in pelvično limfadenektomijo s ciljem ohraniti rodno sposobnost, pri eni pa smo v istem aktu otroka rodili s carskim rezom in nadaljevali z radikalno histerektomijo in pelvično limfadenektomijo.

Odložitev onkološkega zdravljenja

Pri nosečnicah, ki želijo obdržati nosečnost, se moramo v zadnjih dveh tromesečjih odločati o odložitvi onkološkega zdravljenja. V literaturi so sicer opisani primeri radikalne vaginalne in abdominalne trahelektomije z uspešno ohranitvijo nosečnosti, vendar je tveganje za splav po taki operaciji izjemno veliko. Odložitev onkološkega zdravljenja ob koncu drugega tromesečja ali v začetku tretjega tromesečja naj bi bilo relativno sprejemljivo pri majhnih tumorjih s počasnim progresom. Pri stadiju IB1 naj odložitev onkološkega zdravljenja tako ne bila daljša od 12 tednov. Tveganje za ponovitev bolezni zaradi odložitve onkološkega zdravljenja je okrog 5-%, torej podobno kot pri bolnicah, ki niso noseče.

Stadij IB2 do IVA

Prekinitve nosečnosti in začetek standardnega onkološkega zdravljenja je izbira ob odkritju RMV v višjih stadijih na začetku nosečnosti. Predpogoj za odložitev onkološkega zdravljenja je odsotnost metastatske bolezni. Zato je obvezna slikovna diagnostika z magnetno resonanco, številni avtorji pa poročajo o kirurškem stagingu, ki ga lahko varno izvedemo tudi laparoskopsko. Tudi ob negativnih bezgavkah naj odložitev zdravljenja pri stadiju IB2 ne bi bila daljša od šestih tednov, ob daljši odložitvi onkološkega zdravljenja priporočajo neoadjuvantno kemoterapijo na bazi platine, dokončanje poroda s carskim rezom in nadaljevanje zdravljenja z radiokemoterapijo.

Neoadjuvantna kemoterapija pri gestacijskem RMV

Podatki o neoadjuvantni kemoterapiji pri zdravljenju RMV v nosečnosti so, glede na redkost primerov, skopi, vendar obstaja dejstvo, da zdravljenje s kemoterapijo v nosečnosti obstaja že od zgodnjih 50. let prejšnjega stoletja. Prve klinične izkušnje je leta 1988 objavil Aviles s sodelavci pri zdravljenju krvnih rakov.

Cilj neoadjuvantnega zdravljenja pri RMV v nosečnosti je zmanjšati velikost primarnega tumorja in preprečiti širitev do dozoritve ploda in predstavlja izbiro pri lokalno napredovalem RMV. Avtorji se strinjajo, da naj bi se uporabila le ob odsotnosti zasevkov v bezgavkah pri stadiju IB1-2.

Na podlagi International Consensus Meeting on Gynecological Cancers in Pregnancy se neoadjuvantna kemoterapija pri gestacijskem RMV za odložitev poroda priporoča v naslednjih primerih:

- Stadij IB1; tumor < 2cm in negativne bezgavke v drugem trimesečju nosečnosti,
- Stadij IB1; tumor 2–4cm, enako kot zgoraj oziroma pred laparoskopskim stagingom,
- Stadij IB2-2B; neoadjuvantna kemoterapija do zrelosti ploda.

Teratogenost kemoterapije predstavlja največjo dilemo pri njeni uporabi v nosečnosti, pojav teratogenosti pa je odvisen od trimesečja nosečnosti, vrste kemoterapevtika, doze in zmožnosti prehajanja čez posteljico. Kemoterapija v prvem trimesečju, v času organogeneze, lahko pripelje do odmrtja plodu ali hudih malformacij, medtem ko v višji nosečnosti lahko povzroča zastoj v rasti in nizko porodno težo. Zanimivo pa spremljanje otrok, rojenih materam, ki so bile v drugem ali na začetku tretjega trimesečja izpostavljene zdravljenju s kemoterapijo, ni pokazalo motenj v kognitivnih funkcijah, hematoloških ali imunoloških bolezni.

Cisplatin je najpogosteje uporabljen pri zdravljenju RMV, vendar njegova farmako-kinetika v nosečnosti ni povsem znana. Fiziološke spremembe v nosečnosti lahko vplivajo na absorpcijo, porazdelitev in presnovo cisplatina. Omejeno je tudi znanje o prehajanju skozi fetomaternalno bariero. Večina poročil o njegovi uporabi v nosečnosti temelji na manjših retrospektivnih serijah, ali pa kot poročila o primerih. Marnitz je med prvimi primerjal koncentracije cisplatina v materini krvi, plodovnici in popkovnih žilah in ugotovil v fetalnem okolju polovico nižje koncentracije cisplatina v primerjavi s koncentracijami v materini krvi. Kohler je leta 2015 poročal o neoadjuvantnem zdravljenju s cisplatinom pri 21 nosečnicah z invazivnim RMV, ki so v povprečju prejele tri cikluse cisplatina. Ugotavljal je nižje koncentracije cisplatina v amnijski tekočini in popkovnični krvi, vsi otroci so bili živorojeni in med sledenjem (med 7 in 88 mesecev) brez sprememb v mentalnem razvoju ter brez hematoloških, ledvičnih, jetrnih ali slušnih okvar.

Dokončanje poroda pri odloženem zdravljenju RMV

Način dokončanja poroda pri gestacijskem RMV je bil dolgo časa kontroverzna tema. Krvavitev in možnost razširjenja raka pri vaginalnem porodu sta le dva od razlogov proti vaginalnemu porodu, poročali pa so tudi o 13 primerih zasevanja raka v epiziotomijsko rano. Carski rez tako predstavlja prvo izbiro dokončanja poroda. Oddaljenost incizije od tumorja pri carskem rezu zmanjša tveganje za zgoraj opisane zaplete, obenem pa se operativni poseg lahko nadaljuje s standardnim radikalnim kirurškim zdravljenjem.

Preživetje oziroma ponovitev bolezni pri odložitvi standardnega onkološkega zdravljenja

V literaturi so objavljeni številni posamični primeri uporabe neoadjuvantne kemoterapije za odložitev standardnega onkološkega zdravljenja do zrelosti ploda. Nosečnice so bile v različnih stadijih bolezni od IB1 do IIIB, preživetje je bilo v nižjih stadijih glede na različno dolge čase sledenja visoko in slabše v višjih stadijih. Kljub temu, da se preživetje glede na stadij ni pomembno razlikovalo od nenosečih bolnic z RMV, moramo take rezultate jemati previdno in jih primerno predstaviti nosečnici. V edini večji seriji je Kohler pri 21 nosečnicah, pri katerih je bilo zdravljenje odloženo z neoadjuvantno kemoterapijo, poročal o 95,7-% celostnem preživetju med sledenjem med 7 in 88 meseci.

Zaključek

Odkritje RMV v nosečnosti ne spreminja standardnih onkoloških postopkov zdravljenja, ob njegovi odložitvi zaradi nadaljevanja nosečnosti je ena možnih izbir neoadjuvantna kemoterapija, vendar moramo ta priporočila kljub spodbudnim onkološkimi in perinatološkimi rezultatom, zaradi majhnih serij, jemati previdno. Vsako nosečnico moramo v tej luči obravnavati individualno, multidisciplinarno in z obširno pojasnilno dolžnostjo.

Viri in literatura

1. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Gynecological cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(3): 394-403.
2. Arunachalam I. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 33:102-107.
3. Bravo E, Parry S, Alonso C, Rojas S. Radical vaginal trachelectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy in IB1 cervical cancer during pregnancy. *Gynecology Oncology Reports* 2012; 2: 78-79.

4. Cordeiro CN,, Gemignani ML. Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks With Oncologic Safety. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 ;72(3):184-193.
5. Fruscio R, Villa A, Chiari S, et al. Delivery delay with neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer patients during pregnancy: a series of nine cases and literature review. *Gynecol Oncol.* 2012;126(2):192-7.
6. Hecking T, Abramian A, Domrose C, et al. Individual management of cervical cancer in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293:931–939.
7. Kohler C, Oppelt P, Favero G, et al. How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015 ;213(2):206e1-e5.
8. La Russa M, Jeyarajah AJ. Invasive cervical cancer in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 33: 44-57.
9. Lee JM, Lee KB, Kim YT et al. Cervical cancer associated with pregnancy: results of a multicenter retrospective Korean study (KGOG-1006). *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(1):92.e1-6.
10. Ngu S-F., Ngan HYS. Chemotherapy in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 33: 86-101.