

Rak dojk med nosečnostjo

Doc. dr. Matos Erika, dr. med.^{1,2}, Kaja Cankar, dr. med.¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

²Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Povzetek

Rak dojk med nosečnostjo je redek in se pojavi pri 1 na 3.000 nosečnosti. Incidenca v zadnjih letih narašča zaradi vse višje starosti žensk ob prvi nosečnosti. Obravnava noseče bolnice z rakom dojk predstavlja diagnostični in terapevtski izziv. Bolezen je zaradi fizioloških sprememb med nosečnostjo pogosto odkrita v višjem stadiju. V tej skupini rakov dojk prevladujejo agresivnejši podtipi, trojno negativni ali HER2-pozitivni, redkeje so hormonsko odvisni. Smernice priporočajo, da zdravljenje raka dojk med nosečnostjo čim bolj sledi priporočilom, kot veljajo za zdravljenje raka dojk nenosečih žensk. Na zaporedje zdravljenja najbolj vplivajo stadij bolezni, podtip raka dojk in gestacijska starost ploda ob diagnozi. Kirurško zdravljenje je varno v vseh obdobjih nosečnosti, citostatsko zdravljenje v drugem in tretjem trimesečju, medtem ko tarčno zdravljenje, hormonsko zdravljenje in zdravljenje z obsevanjem odložimo na čas po porodu. Prekinitev nosečnosti ne vpliva na izid zdravljenja raka dojk, svetuje se le v primeru, kadar je diagnoza postavljena v prvem trimesečju in je potrebna takojšnja uvedba citostatskega zdravljenja. Zdravljenje raka med nosečnostjo zahteva multidisciplinaren pristop. Vsaka bolnica z rakom dojk med nosečnostjo potrebuje individualno obravnavo.

Ključne besede: rak dojk, nosečnost, zdravljenje, izid bolezni

Uvod

Rak med nosečnostjo je redek, incidenca je ocenjena na 1/1.000 nosečnosti in predstavlja drugi najpogostejši razlog za umrljivost žensk v reproduktivnem obdobju. V zadnjih letih incidenca narašča, zlasti na račun vse višje starosti žensk ob prvi nosečnosti. Ta je znašala leta 1995 25 let, leta 2016 29,4 let, zadnja tri leta pa se povprečna starost matere ob rojstvu prvega otroka ni bistveno spremenila in znaša 29,6 let. Incidenca je v Evropi ocenjena na 2.500-5.000 primerov letno. Najpogostejše vrste raka, diagnosticirane med nosečnostjo, so rak dojke, materničnega vratu, limfom, rak jajčnikov, levkemija, rak debelega črevesja in maligni melanom. Rak dojke med nosečnostjo je posebna entiteta raka dojke in je zaplet 1 na 3.000 nosečnosti. Definicija nosečniškega raka dojke ni enaka definiciji raka dojke med nosečnostjo, prva vključuje še obdobje eno leto po porodu. Zaradi znanih fizioloških sprememb tkiva dojke med nosečnostjo je diagnoza pogosto zakasnjena, stadiji ob diagnozi so višji. Diagnostični postopki zahtevajo prilagoditve. Zaradi gostejšega tkiva dojke je preiskava izbora ultrazvok dojke, kontraindicirane so preiskave s kontrastnimi sredstvi. Zdravljenje nosečnice z rakom dojke predstavlja velik izziv, saj zahteva sočasno skrb za nosečo bolnico in plod. Obravnava je optimalna, če poteka v okviru multidisciplinarnega tima, v katerega mora biti vključen tudi ginekolog.

Obravnava bolnic z rakom dojke med nosečnostjo

Diagnostični postopki

Vsaka tipna lezija v dojki, ki pri nosečnici vztraja več kot dva tedna, potrebuje nadaljnjo diagnostično obravnavo. Diagnostični postopki raka dojke med nosečnostjo so omejeni, vključujejo pa temeljit klinični pregled, osnovne laboratorijske preiskave, slikovno diagnostiko in histološki pregled tumorskega vzorca. Slikovna diagnostika mora biti prilagojena zaradi teratogenosti kontrastnih sredstev in ničelne tolerance do sevanja ploda. Čeprav mamografija med nosečnostjo ob ustrezni zaščiti trebuha ni absolutno

kontraindicirana, je senzitivnost preiskave v tem obdobju slabša, 78-%. Ugotavljajo tudi do 25 % lažno negativnih izvidov. Ključna je ultrazvočna preiskava dojk, vključno s pregledom pazdušnih bezgavk. Za oceno razširjenosti bolezni si pomagamo z rentgensko preiskavo prsnih organov ob zaščiti trebuha, pri tumorjih, večjih od 2 cm, ali pozitivnih pazdušnih bezgavkah se svetuje še ultrazvočni pregled trebuha in MRI hrbtenice brez kontrasta. Med nosečnostjo ne izvajamo MR-preiskave dojk s kontrastom, saj gadolinijev kontrast prehaja preko placente, prav tako ne izvajamo scintigrafije skeleta, preiskav CT in PET-CT.

Ob ultrazvočnem pregledu dojk je treba opraviti debeloigelnno biopsijo tumorja in ob indikaciji še biopsijo pazdušnih bezgavk. Patologa je treba seznaniti z nosečnostjo bolnice. Znano je, da v skupini rakov dojk med nosečnostjo prevladujejo agresivnejši podtipi, pogostejše so tumorji trojno negativni ali HER2-pozitivni, redkeje hormonsko odvisni, kar je tudi sicer značilno za rak dojk pri mladih ženskah. Gre za skupino z večjo prevalenco patogene različice v genih *BRCA1/2*, zato vsem svetujemo obravnavo v ambulantni za genetsko svetovanje.

Zdravljenje

Smernice priporočajo, da zdravljenje raka dojk med nosečnostjo čim bolj sledi priporočilom, ki veljajo za zdravljenje raka dojk mladih, nenosečih žensk. Dejavniki, ki pomembno vplivajo na odločitev o zdravljenju, so klinično-patološke značilnosti tumorja, gestacijska starost ploda ob diagnozi raka dojk, pričakovani datum poroda in želje bolnice. Obravnavo bolnic z rakom dojk predstavlja velik izziv in praviloma poteka v multidisciplinarnem timu, v katerega morajo biti vključeni kirurg, radioterapevt, internist onkolog, ginekolog in neonatolog.

Lokalno zdravljenje

Kirurško zdravljenje se lahko izvaja ne glede na gestacijsko starost ploda ob diagnozi raka dojk. Oblika zdravljenja je enaka kot pri nenosečnih bolnicah z

rakom, z izjemo bolnic v prvem trimesečju. Da bi se izognili zamiku zdravljenja z dopolnilnim obsevanjem, tem bolnicam svetujemo mastektomijo. Takojšnje rekonstrukcijske operacije dojke niso kontraindicirane, vendar se, zaradi večjih možnosti zapletov, daljšega operativnega posega in pričakovanega boljšega estetskega rezultata, svetuje izvedba po porodu.

Biopsija varovalne bezgavke se lahko varno izvaja tudi pri nosečnicah, sevanje ob uporabi izotopa je minimalno. Uporabljamo lahko tehnecij-99. Zaradi nevarnosti alergijske reakcije in znanega teratogenega učinka je uporaba metilenskega modrila kontraindicirana.

Anestezija med nosečnostjo zahteva manjše prilagoditve zaradi fizioloških sprememb nosečnice. Uporaba anestetikov v standardnih odmerkih je v nosečnosti varna in ni povezana s teratogenimi učinki. Po 20. tednu nosečnosti je pomemben položaj nosečnice med operativnim posegom. Za zagotovitev optimalnih pretokov po veni kavi se priporoča nagib nosečnice na levi bok.

Podatkov o varnem obsevanju med nosečnostjo je premalo, zato se svetuje odložitev obsevanja na čas po porodu. Znano je, da je že prejeta sevalna doza 0,05 Gy lahko povezana z duševno manjrazvitostjo in pomembnimi malformacijami.

Sistemsko zdravljenje

Citostatsko zdravljenje

Pri izbiri sistemskega zdravljenja sledimo smernicam, ki veljajo za nenoseče bolnice. Na izbiro zdravljenja najbolj vpliva gestacijska starost ploda. V prvem trimesečju lahko izpostavljenost kemoterapiji vpliva na organogenezo ploda, kar poveča tveganje za spontani splav in prirojene malformacije. Kemoterapija je zato v prvem trimesečju kontraindicirana. Če je v tem obdobju potreben pričetek zdravljenja s kemoterapijo, je potreben odkrit pogovor o možnosti prekinitve nosečnosti. Po zaključenem prvem trimesečju se pojavnost malformacij ploda zaradi izpostavljenosti kemoterapiji zmanjša na 3 %, kar je podobno kot v splošni populaciji. Kemoterapevtsko zdravljenje lahko ob skrbnem nadzoru matere in ploda varno izvajamo v drugem in tretjem trimesečju. Izpostavljenost ploda citotoksičnim zdravilom je zaradi krvne pregrade med materjo in posteljico omejena, sposobnost transplacentarnega

prehajanja pa se med citostatiki razlikuje. Antraciklini, ciklofosfamid in taksani, ki se tudi sicer uporabljajo v (neo)adjuvantnem zdravljenju bolnic z rakom dojk, so v tem obdobju varni. Dozno gosti režimi so zaradi dokazanega izboljšanega preživetja v skupini bolnic z rakom dojk z velikim tveganjem za ponovitev bolezni standard zdravljenja. Podatkov o uporabi takšnega režima pri nosečnicah je malo, kažejo pa, da je varen.

Odmerjanje citotoksičnih zdravil mora temeljiti na trenutni površini telesa. Fiziološke spremembe, ki se pojavijo med nosečnostjo (tj. povečanje volumna plazme, povečanje hitrosti glomerulne filtracije, spremembe koncentracije albuminov), lahko povzročijo nižjo maksimalno koncentracijo in manjšo izpostavljenost citostatikom, zato je potrebno sprotno prilagajanje odmerka. Da se izognemo hematološkimi zapletom med porodom in po njem, zdravljenje s kemoterapijo zaključimo tri tedne pred predvidenim porodom oz. po zaključenem 35. tednu nosečnosti.

Tarčno zdravljenje

V zadnjih nekaj letih se za zdravljenje raka dojk vse pogosteje uporablja tarčno zdravljenje.

Zdravljenje z zdravili anti-HER2 je standard zdravljenja HER2-pozitivnega raka dojk. Smernice odsvetujejo uporabo trastuzumaba med nosečnostjo, predvsem zaradi znanega povečanega tveganja za razvoj oligo- in/ali anhidramnija ter drugih še neznanih dolgoročnih posledic za plod. Odsvetovana je tudi uporaba zaviralcev tirozinskih kinaz in konjugatnih zdravil.

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk postaja pomembna oblika zdravljenja trojno negativnega raka dojk. Med nosečnostjo mati razvije imunsko toleranco do ploda, ki vključuje pot PD-1/PD-L1, zato bi njena zavora lahko povzročila imunski odziv proti plodu. Podatki, pridobljeni z uporabo anti-PD-1/PD-L1 pri živalskih modelih, kažejo na povečano pojavnost spontanih splavov, prezgodnjih porodov in mrtvorojenosti. Uporaba zaviralcev imunskih nadzornih točk med nosečnostjo je zato kontraindicirana.

Pri hormonsko odvisnem raku dojke je uporaba zaviralcev od ciklina odvisnih kinaz 4/6 dokazano izboljšala izid bolezni. Podatkov o varni uporabi te skupine zdravil med nosečnostjo nimamo, zato je njihova uporaba kontraindicirana.

Hormonsko zdravljenje

Vse vrste hormonskega zdravljenja med nosečnostjo so kontraindicirane. Znano je, da je tamoksifen teratogeno zdravilo. Pri živalskih modelih povzroča teratogene učinke na genitourinarni trakt in povečuje tveganje za razvoj raka dojke pri potomcih. Mednarodne smernice prepovedujejo uporabo tamoksifena med nosečnostjo, ob naključni izpostavljenosti pa je treba zdravljenje takoj prekiniti. Pri 20 % izpostavljenih so ugotavljali malformacije, kot so Goldenharjev sindrom (palatoshiza, skoliza, dermoidne ciste, hemicefalna mikrosomija), motnje v razvoju in krvavitve iz spolovil.

Podporno zdravljenje

S kemoterapijo povzročena slabost in bruhanje ter alergijske reakcije so najpogostejši neželeni učinki kemoterapije. Večino podpornih zdravil, ki jih uporabljamo pri nenosečih bolnicah, lahko varno uporabljamo pri nosečnicah. Največ podatkov imamo o varni uporabi ondanserona. Varna je tudi uporaba metoklopramida. Podatkov o uporabi zaviralcev NK1 pri nosečnicah ni, zato jih odsvetujemo.

Glukokortikoidi se med nosečnostjo lahko uporabljajo, zaradi možnega povečanega tveganja za malformacije ob uporabi deksametazona ima prednost metilprenizolon.

Rastni dejavniki za granulocitno vrsto (G-CSF) se med nosečnostjo lahko uporabljajo. Podatki o njihovi uporabi so sicer omejeni, vendar niso pokazali razlik glede gestacijske starosti ob rojstvu, pojavnosti prirojenih malformacij, pojavnosti tveganja za smrt ploda in nevtropenij pri izpostavljenih otrocih.

Obravnava nosečnic z razsejanim rakom dojk

Razsejan rak dojk med nosečnostjo je izjemno redek. Gre za situacijo, ki zahteva previdne, premišljene odločitve in odprto komunikacijo med zdravstvenim osebjem in nosečnico. Obravnava bolnice je odvisna od gestacijske starosti ob postavitvi diagnoze in stanja nosečnice, kljub temu pa se priporoča, da diagnostični postopki in zdravljenje čim bolj sledijo smernicam za zdravljenje nenosečih bolnic z razsejanim rakom dojk. Če je diagnoza postavljena v prvem trimesečju, se z namenom čimprejšnjega pričetka sistemskega zdravljenja svetuje prekinitev nosečnosti, čeprav jasnih dokazov o vplivu prekinitve nosečnosti na preživetje bolnice nimamo. Ko je diagnoza razsejanega raka dojk postavljena v drugem ali tretjem trimesečju, ima prednost zdravljenje s kemoterapijo, ki je v tem obdobju varna, ostale oblike zdravljenja odložimo na čas po porodu.

Zaključki

Diagnoza raka med nosečnostjo predstavlja velik izziv za bolnico, njeno družino in lečečega onkologa. Cilj zdravljenja je dokončanje nosečnosti, saj ni jasnih dokazov, da predčasna prekinitev vpliva na izid zdravljenja raka dojk. Zdravljenje raka med nosečnostjo zahteva multidisciplinaren pristop. Zdravljenje naj sledi smernicam zdravljenja nenosečih bolnic z rakom dojk, tako pri zgodnjem kot pri razsejanem raku dojk med nosečnostjo. Vrstni red zdravljenja in izbor zdravil je najbolj odvisen od gestacijske starosti ploda. Kirurško zdravljenje se lahko izvaja ves čas nosečnosti, v drugem in tretjem trimesečju lahko varno uporabljamo antracikline, ciklofosfamid in taksane, medtem ko radioterapijo, tarčno zdravljenje in hormonsko zdravljenje odložimo na čas po porodu. Cilj zdravljenja raka dojk sta zdrava mama in zdrav novorojenček, po porodu je zato potrebno spremljanje obeh.

Literatura

- 6) Alfasi A, Ben-Aharon I. Breast Cancer during Pregnancy-Current Paradigms, Paths to Explore. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1669.
- 7) Amant F, Lefrère H, Borges VF, Cardonick E, Lambertini M, Loibl S, et al. The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):753-754.
- 8) Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA Jr. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(4):301-9.
- 9) Poggio F, Tagliamento M, Pirrone C, Soldato D, Conte B, Molinelli C, et al. Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3616.
- 10) Zagouri F, Dedes N, Papatheodoridi A, Liontos M, Dimopoulos MA. Supportive medication in cancer during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):747.
- 11) Loibl S, Azim HA Jr, Bachelot T, Berveiller P, Bosch A, Cardonick E et al. ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC). *Ann Oncol*. 2023;34(10):849-866.