

TUMORJI V NOSEČNOSTI: VODENJE NA PRESEČIŠČU ONKOLOGIJE

Nina Kovačević

Izvleček

Maligni tumorji v nosečnosti predstavljajo redko, a izjemno zahtevno klinično situacijo, ki zahteva usklajeno multidisciplinarno obravnavo. Pristop mora uravnotežiti optimalno onkološko zdravljenje z varnostjo nosečnosti in zdravjem ploda. Kirurški posegi so v drugem trimesečju najvarnejši, v prvem se jim izogibamo, če niso nujni, v tretjem pa jih, kadar je mogoče, preložimo na obdobje po porodu. Ključni so prilagojeni anesteziološki postopki, preprečevanje zapletov ter tromboprofilaksa. Kemoterapija je v prvem trimesečju kontraindicirana, v drugem in tretjem pa jo je mogoče uporabljati, ob zavedanju tveganj za zastoj rasti, prezgodnji porod in morebitne dolgoročne učinke na nevrokognitivni razvoj. Posebna previdnost je potrebna pri zdravilih, kot so derivati platine in anti-VEGF učinkovine. Ginekolog onkolog ima osrednjo vlogo pri diagnostiki, načrtovanju zdravljenja in sodelovanju z drugimi strokami pri porodu ter nadaljnji obravnavi. Celostna, individualizirana obravnavo omogoča najboljše izide za mater in plod.

Ključne besede: Nosečnost, onkologija, maligni tumorji, ginekologija, porodništvo.

Uvod

Nosečnost in diagnoza malignih tumorjev predstavljata izjemno kompleksno klinično situacijo, ki zahteva usklajeno multidisciplinarno obravnavo. Čeprav je pojavnost raka med nosečnostjo redka, ocenjena med 1:1.000 in 1:2.000 nosečnosti, njeni klinični in etični izzivi niso zanemarljivi. Razvoj onkoloških bolezni v tem obdobju postavlja tako mater kot plod pred specifična tveganja, pri čemer je treba uravnotežiti učinkovitost zdravljenja z ohranitvijo gestacije in minimalizacijo tveganj za otroka.

Napredek na področju onkologije, perinatalne medicine in diagnostičnih metod omogoča vedno bolj prilagojene strategije vodenja, vendar še vedno ostajajo vprašanja optimalne izbire terapije, časovnega usklajevanja intervencij ter spremljanja materino-plodnega zdravja. Obravnavo tumorjev med nosečnostjo je zato na presečišču onkologije, ginekologije, perinatologije in neonatologije, kar zahteva tako znanstveno podlago kot individualiziran pristop, ki upošteva edinstveno situacijo vsake bolnice.

V prispevku predstavljamo pregled sodobnih pristopov k diagnostiki in zdravljenju tumorjev v nosečnosti, z osredotočenostjo na ključne odločitve, ki vplivajo na materino in plodno prognozo, ter izpostavljamo pomen multidisciplinarnega vodenja, ki omogoča uravnoteženo obravnavo onkoloških in perinatalnih vidikov.

Onkološko zdravljenje v nosečnosti

Operativno zdravljenje

Operativno zdravljenje je včasih potrebno za postavitev diagnoze, oceno razširjenosti bolezni ali za odstranitev maligne bolezni. Odločitev za operativni poseg mora biti skrbno premišljena, saj lahko z operacijo v zgodnji nosečnosti povečamo tveganje za spontani splav, kadar s posegom odlašamo, lahko pride do zapletov, kot so torzija jajčnika, ruptura ali krvavitev v jajčnik in trebušno votlino, pritisk tumorja na sosednje organe, napredovanje bolezni ter prezgodnji porod. V prvem trimesečju se elektivni operativni poseg izvede le kadar je to zares nujno. Drugo trimesečje, predvsem med 16. in 20. tednom, je najbolj varno obdobje za operativni poseg v nosečnosti. V tretjem trimesečju poskusimo operativni poseg načrtovati za obdobje po porodu, če je le to dovolj varno glede na razširjenost bolezni in klinične simptome nosečnice.

Nosečnica naj bo med posegom v blagem Trandeleburgovem položaju, po 20. tednu nosečnosti se svetuje levi bočni položaj. Poraba kisika se v nosečnosti poveča zaradi povečanih potreb maternice, posteljice in ploda po kisiku. To hitreje vodi do desaturacije ob anesteziji, zato je pri nosečnicah ključna dobra predoksigenacija. Med posegom je ves čas potrebno ohranjati normalno oksigenacijo nosečnice, saj je stanje ploda neposredno povezano s stanjem matere. Zaradi draženja maternice ob operativnem posegu lahko ob odsotnosti kontraindikacij, uporabimo tokolitična sredstva. Antibiotična profilaksa je odvisna od vrste operativnega posega in jo predpiše operater v sodelovanju z lečečim perinatologom. V nosečnosti se lahko varno uporabljajo cefalosporini, penicilini, eritromicin in klindamicin. Nosečnost, operativni poseg, imobilizacija in maligna bolezen so dejavniki tveganja za tromboembolične dogodke. Po posegu je priporočena zaščita z nizkomolekularnim heparinom v preventivnem odmerku. Kadar je tveganje za prezgodnji porod veliko, nosečnici intramuskularno apliciramo maturacijsko terapijo s kortikosteroidi.

Kemoterapija

Kemoterapija je kontraindicirana v prvem trimesečju nosečnosti (pred 14. tednom) zaradi povečanega tveganja za prirojene anomalije pri plodu. Glede na klinične smernice, lahko kemoterapijo kot obliko zdravljenja maligne bolezni uporabljamo po zaključenem prvem trimesečju, brez potrebe po prekinitvi nosečnosti. Uporaba kemoterapije v drugem in tretjem trimesečju je lahko povezana z zastojem plodove rasti in prezgodnjim porodom. Večkrat so zastoj plodove rasti opazovali pri tistih nosečnicah, kjer je bila kemoterapija uporabljena v drugem trimesečju, v primerjavi z nosečnicami, ki so tako terapijo prejele v tretjem trimesečju. Še vedno ni popolnoma jasno kakšen vpliv ima kemoterapija na nevrokognitivni razvoj plodovih možganov, saj ravno v drugem in tretjem trimesečju poteka nevrogeneza, migracija nevronov in tvorjenje novih sinaps. Pri nekaterih plodovih so opazovali slabšo giracijo skorje temporalnih girusov, predvsem pri tistih nosečnicah, ki so prejemale derivate platine, jasnega dolgoročnega vpliva niso dokazali. Zdravljenje z derivati platine v prvem trimesečju ni priporočljivo. Spojine platine se v visokem odstotku vežejo na beljakovine plazme. Dokazali so, da vezane spojine platine prehajajo posteljico, npr. produkte cisplatina in karboplatina so dokazali v amnijski tekočini in popkovnični krvi novorojenčka. Cisplatin lahko deluje nefrotoksično na plod, kadar ga dajemo v tretjem trimesečju je potrebno pri novorojenčku oceniti ledvično funkcijo. Karboplatin

je manj nefrotoksičen in ima v nosečnosti prednost pri uporabi. Bevacizumab je protitelo proti vaskularnemu endotelijskemu rastnemu faktorju (VEGF). VEGF ima pomembno vlogo v nosečnosti, saj spodbuja invazijo trofoblasta v žilni endotel ter rast ploda, vpliva pa tudi na nastajanje amnijske tekočine. V predkliničnih preizkušanjih so ugotovili, da inhibitorji VEGF zavirajo organogenezo in razvoj ploda pri miših. Uporaba se v nosečnosti odsvetuje.

Da bi se izognili motnjam v hematopoezi pri bodoči materi, kar lahko povzroči krvavitve, anemijo in povečano tveganje za okužbe med in po porodu, ter mielosupresiji pri novorojenčku, zadnji cikel kemoterapije načrtujemo vsaj 3-4 tedne pred porodom.

Pogled ginekologa onkologa

Ginekolog onkolog ima pomembno vlogo pri obravnavi nosečnic s tumorji v mali medenici, saj je potrebno uskladiti onkološko zdravljenje z varnostjo ploda in potekom nosečnosti. Pri odkrivanju tumorja je prva naloga ginekologa onkologa natančna diagnostika: določitev vrste tumorja (benigen ali malignen), ocena razširjenosti bolezni ter načrtovanje nadaljnjih postopkov, vključno z indikacijo za operativni poseg ali kemoterapijo.

Operativni posegi v nosečnosti zahtevajo prilagoditve zaradi anatomske-fizioloških sprememb maternice in povečane potrebe po oksigenaciji. Ginekolog onkolog skupaj z anesteziologom in perinatologom določi optimalni čas posega, najpogosteje v drugem trimesečju, in načrtuje operativni pristop, ki je čim manj invaziven, a zagotavlja učinkovito odstranitev tumorja. Posegi vključujejo laparotomijo ali, kadar je to izvedljivo, laparoskopski pristop z minimalno manipulacijo maternice.

Pri malignih tumorjih internist onkolog sodeluje pri odločitvah glede sistemske terapije, pri čemer je treba upoštevati gestacijsko starost ploda, farmakokinetiko zdravil in tveganje za toksične učinke. Ginekolog onkolog je odgovoren za spremljanje stranskih učinkov zdravljenja na reproduktivni trakt in za načrtovanje morebitnih dodatnih posegov po porodu.

Načrtovanje poroda vključuje sodelovanje z perinatologom glede načina in časa poroda. Če tumor ovira porodno pot, se svetuje carski rez, ob čemer lahko ginekolog onkolog opravi tudi intraoperativno oceno razširjenosti bolezni in v določenih primerih "debulking ali staging" operacijo. Po porodu je ključna nadaljnja onkološka obravnava, ki lahko vključuje dodatno kirurško zdravljenje, sistemske terapije ali kombinirano zdravljenje.

Literatura

1. Hepner A, Negrini D, Hase EA, Exman P, Testa L, Traina TA, et al. Cancer during pregnancy: The oncologist overview. *Oncologist*. 2019;24(11):e1389–e1401. doi:10.1634/theoncologist.2018-0625.
2. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a large cohort study and systematic review. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):e194–e206. doi:10.1016/S1470-2045(18)30761-0.

3. Maggen C, Wolters V, Cardonick E, Fumagalli M, Halaska MJ, Lok C, et al. Management of cancer during pregnancy and current controversies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019;19(3):229–238. doi:10.1080/14737140.2019.1567330.
4. Wolters V, Peeters M, van Calsteren K, Amant F. Management of pregnancy in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(3):330–337. doi:10.1136/ijgc-2020-001800.
5. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, Zagar TM, Berger J, Miller AM, et al. Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy. *Oncologist.* 2017;22(3):324–334. doi:10.1634/theoncologist.2016-0298.
6. Azim HA Jr, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(2):101–109. doi:10.1016/j.ctrv.2009.11.007.
7. Dinu MD, Balaş M, Gheorghiu DC, Moise M, Sajin M, Cirstoiu MM. Diagnosis and management of cancers in pregnancy: the results of a dual battle between oncological condition and maternal environment—a literature review. *Cancers.* 2023;15(3):389. doi:10.3390/cancers15030389.