

TUMORJI V NOSEČNOSTI: VODENJE NA PRESEČIŠČU PERINATOLOGIJE

Renata Košir Pogačnik

Izvleček

V prispevku je predstavljena obravnava nosečnic s tumorjem v medenici. Vodenje nosečnosti z malignim tumorjem v medenici poteka pri izbranem ginekologu in v terciarnem centru, kamor jo izbrani ginekolog napoti. V ambulantni za patološko nosečnost na terciarnem nivoju nosečnost dodatno spremljamo in vodimo skupaj z multidisciplinarno ekipo. Glede na višino nosečnosti in vrsto zdravljenja maligne bolezni se individualno odločamo za dodatne slikovne (UZ, MR) in laboratorijske preiskave s katerimi ocenjujemo splošno stanje nosečnice in ploda ter usmerjeno iščemo zaplete v nosečnosti. Med najpogostejšimi zapleti v nosečnosti so zastoj plodove rasti, prezgodnji porod in smrt ploda v maternici. Nosečnice imajo lahko zaplete povezane z osnovno boleznijo ali zaradi stranskih učinkov onkološkega zdravljenja. Drugo trimesečje je najbolj varno obdobje za operativni poseg v nosečnosti. Kemoterapija je kontraindicirana v prvem trimesečju nosečnosti. Glede na klinične smernice, lahko kemoterapijo kot obliko zdravljenja maligne bolezni uporabljamo v drugem in tretjem trimesečju, brez potrebe po prekinitvi nosečnosti. Uporaba kemoterapije je lahko povezana z zastojem plodove rasti in prezgodnjim porodom. Če stanje nosečnice in ploda to omogoča, načrtujemo porod po 37. tednu nosečnosti.

Ključne besede: nosečnost, tumor, zastoj plodove rasti, smrt ploda v maternici, kemoterapija

Uvod

Rak v svetu zapleta približno 1/1000-2000 nosečnosti. V Sloveniji je maligna bolezen v anamnezi zabeležena pri 1/4000 nosečnic. Nosečnosti, kjer je pri materi med nosečnostjo ugotovljen (maligni) tumor v medenici, so nosečnosti z visokim tveganjem. Tumori so lahko ginekološkega in neginekološkega izvora. Med ginekološkimi se najpogosteje pojavljajo tumorji jajčnika, materničnega vratu ali endometrija. Pojavljajo se tudi sarkomi, ter tumorji prebavil, sečil in limfomi. Maligni tumorji se pojavljajo v 0,05 – 0,1 %, od teh jih je 3—6 % v mali medenici. Večino tumorjev med nosečnostjo odkrijemo na rutinskih ultrazvočnih pregledih, ki so predpisani v nosečnosti. Nosečnost ni dejavnik tveganja za maligno bolezen, zaradi nosečnosti lahko bolezen odkrijemo kasneje, saj simptomi maligne bolezni posnemajo tudi fiziološke spremembe in težave v nosečnosti.

Diagnoza maligne bolezni v nosečnosti predstavlja velik izziv tako zaradi kliničnih in etičnih odločitev kot tudi zaradi čustvene vpletenosti bodočih staršev. Potreben je multidisciplinaren pristop k diagnostiki in zdravljenju teh sprememb. Cilj je najbolj učinkovito zdravljenje maligne bolezni pri nosečnici z najmanjšim možnim vplivom na plod. Medtem, ko odložitev zdravljenja lahko poslabša potek in prognozo bolezni pri nosečnici, lahko zdravljenje v nosečnosti in

morebitni prezgodnji porod ogrozita razvoj in prognozo ploda oz. novorojenčka. Nosečnici moramo predlagati zdravljenje v skladu s standardnim zdravljenjem za nenoseče bolnice. Raziskave so pokazale, da je onkološko zdravljenje – z rahlimi prilagoditvami zdravljenja – možno med nosečnostjo, ne da bi bila zelo ogrožena varnost ploda.

Objave v strokovni literaturi kažejo, da v zadnjih dveh desetletjih zdravljenje maligne bolezni pogosteje poteka že v nosečnosti, da se manjkrat odločamo za prekinitev nosečnosti, iatrogeni prezgodnji porod ali odložitev zdravljenja na čas po porodu. V različnih strokovnih objavah negativnega vpliva nosečnosti na izid in preživetje nosečnice z maligno boleznijo niso ugotovili. Ugotavljali so, da maligna bolezen lahko vpliva na plod, novorojenčka ter otroka. Razlogi so predvsem v slabši prehranjenosti in oksigenaciji tkiv pri materi, kroničnem vnetnem dogajanju v tkivih ter toksičnem in teratogenem učinku zdravil za zdravljenje maligne bolezni.

Vrste tumorjev v mali medenici v nosečnosti

Epidemiološki podatki kažejo, da se benigni tumorji, predvsem leiomiomi maternice, pojavljajo pri približno 2–4 % nosečnic, pri čemer je incidenca odvisna od starosti mater, etnične pripadnosti in prisotnosti genetskih dejavnikov. Pogosteje se pojavljajo pri ženskah starejših od 35 let in pri Afroameričankah, pri katerih je incidenca leiomiomov višja kot pri belopolnih ženskah. Leiomiomi so pogosto asimptomatski, vendar lahko v nosečnosti povzročajo bolečine, krvavitve ali spontane splave.

Med malignimi tumorji so najpogostejši epiteljski ovarijski karcinomi, ki so sicer redki v reproduktivni dobi, s pogostostjo manj kot 1 primer na 10.000 nosečnosti ter ostali raki reproduktivnega trakta. Redkejši, a pomembni maligni tumorji vključujejo gestacijske trofoblastne bolezni, kot so invazivne mole in karcinom trofoblastnega tkiva, ter sarkome maternice, ki so izjemno redki. Tema gestacijskih trofoblastnih bolezni presega obseg tega prispevka. Med ostalimi tumorji v medenici, ki se lahko pojavljajo v nosečnosti, so še tumorji prebavnega trakta in sečil ter limfomi. Podatki iz populacijskih študij kažejo, da je pri malignih tumorjih diagnoza v nosečnosti pogosto naključna, saj simptomi – občutek napetosti ali bolečina v trebuhu, povečanje obsega trebuha, spremembe v laboratorijskih izvidih – lahko posnemajo fiziološke spremembe v nosečnosti.

Epidemiološki trendi kažejo, da se zaradi odlašanja materinstva povečuje incidenca tumorjev v mali medenici med nosečnostjo. Prav tako napredek v ultrazvočni diagnostiki omogoča zgodnje odkrivanje tumorjev, ki bi bili prej neprepoznani. Multicentrične raziskave in registri redkih primerov so ključni za natančnejše določanje incidence, razumevanje faktorjev tveganja in oblikovanje smernic za obravnavo teh pacientk.

Diagnostika in obravnava

Diagnostika in obravnava tumorjev v mali medenici v nosečnosti je zahtevna, saj moramo upoštevati varnost matere in ploda ter izbrati metode, ki so klinično zanesljive, a hkrati neškodljive za nosečnico in plod. Tumorji v mali medenici v nosečnosti so lahko asimptomatski in jih velikokrat odkrijemo naključno pri rutinskih UZ preiskavah. Lahko povzročajo simptome kot so

bolečine v trebuhu, pritisk na mehur ali črevo, zapora črevesa, krvavitev, torzija adneksov. Klinični pregled je pri nosečnici lahko omejen zaradi povečane maternice. Tipanje tumorske spremembe je pogosto oteženo. Za razjasnitev klinične slike uporabimo lahko različne slikovne metode.

Ultrazvočna preiskava je neinvazivna, varna za plod in nosečnico, omogoča oceno velikosti spremembe, vaskularizacijo in strukturo. Je metoda prvega izbora. Zaradi nosečnosti je preiskava lahko otežena, saj velikost noseče maternice omejuje preglednost trebušne votline. Ultrazvočno preiskavo lahko opravimo transabdominalno in transvaginalno.

Magnetna resonance je slikovna metoda, ki je v nosečnosti varna. Uporabljamo jo brez kontrastnega sredstva, predvsem kadar so spremembe ugotovljene ob UZ preiskavi nejasne ali velike. Omogoča nam dobro ločljivost mehkih tkiv. Računalniški tomografiji (CT) in drugim rentgenskim metodam se v nosečnosti zaradi sevanja izogibamo. Uporabimo jih le v izjemnih primerih, ko z drugimi metodami ne uspemo opredeliti tumorja in je ogroženo življenje nosečnice.

V nosečnosti je uporaba tumorskih markerjev omejena. Predvsem tumorski marker CA 15.3, antigen ploščato celičnih karcinomov, HCG in CA 125 so v nosečnosti povečani. Inhibin B, anti Mullerjev hormon (AMH) in laktatna dehidrogenaza so v nosečnosti v normalnem območju. Nekateri tumorski markerji so nam v pomoč pri spremljanju bolezni, pri postavitvi diagnoze nimajo odločilnega pomena.

V obravnavo nosečnice z (malignim) tumorjem v medenici že ob postavitvi diagnoze vključimo specialiste različnih specialnosti; perinatologa, ginekologa onkologa, internističnega onkologa, radiologa, patologa, pediatra neonatologa, genetika, kliničnega psihologa, psihiatra, idr. Maligno bolezen spremljamo skupaj z multidisciplinarnim timom.

Zdravljenje maligne bolezni in vodenje nosečnosti mora biti prilagojeno vsaki nosečnici (in partnerju) z namenom skrbnega nadzora nad stanjem nosečnice in ploda ob sočasnem onkološkem zdravljenju. Glede na višino nosečnosti in stanje ploda za vsako nosečnico individualno, skupaj z multidisciplinarno ekipo, določimo najbolj ustrezno onkološko zdravljenje in načrtujemo najbolj optimalen termin poroda.

Pogled perinatologa

Vodenje nosečnosti

Vodenje nosečnosti z malignim tumorjem v medenici poteka pri izbranem ginekologu in v terciarnem centru. Izbrani ginekolog opravi vse predpisane presejalne preiskave, hkrati pa nosečnico z maligno boleznijo v medenici napoti v ambulanto za patološko nosečnost na terciarnem nivoju, kjer nosečnost dodatno spremljamo in vodimo skupaj z multidisciplinarno ekipo. V vodenje nosečnosti že ob postavitvi diagnoze vključimo specialiste različnih specialnosti: perinatologe, ginekologe onkologe, internistične onkologe, radiologe, patologe, pediatre neonatologe, genetike, psihologe, psihiatre, idr. Pridobiti je potrebno podatke o razširjenosti maligne bolezni in splošnem zdravstvenem stanju nosečnice ter določiti natančno višino nosečnosti. Glede na višino nosečnosti in vrsto zdravljenja maligne bolezni se individualno odločamo za dodatne slikovne in laboratorijske preiskave s katerimi ocenjujemo splošno stanje

nosečnice in ploda ter usmerjeno iščemo možne zaplete v nosečnosti. Med najpogostejšimi zapleti v nosečnosti so zastoj plodove rasti, prezgodnji porod in smrt ploda v maternici. V nosečnosti opazujemo zaplete povezane z osnovno boleznijo malignega tumorja v medenici, npr. obstipacija, ileus, pritisk na sečevod in hidronefroza, ter zaplete zaradi stranskih učinkov onkološkega zdravljenja. Prisotna je lahko slabost, bruhanje, utrujenost ter slab apetit, posledično se lahko pojavljajo motnje elektrolitov, povečano je lahko tveganje za okužbe. Nosečnost vodimo ambulantno, kadar se pojavi indikacija za sprejem v bolnišnico, lahko nosečnico sprejmemo v porodnišnico terciarnega nivoja, npr. za nadzor stanja ploda, korekcijo elektrolitskih motenj, za morebitno parenteralno prehrano, kjer po potrebi skupaj z lečečimi specialisti drugih specialnosti nosečnico zdravimo.

Zastoj plodove rasti odkrivamo z dodatnimi ultrazvočnimi preiskavami v nosečnosti, s katerimi ocenjujemo rast in stanje ploda ter količino plodovnice. Pri oceni stanja ploda si pomagamo tudi z meritvami pretokov v plodovem in materinem krvnem obtoku. V raziskavah so ugotavljali povečan delež smrti ploda v maternici predvsem povezanih z zastojem plodove rasti, ki je največkrat posledica onkološkega zdravljenja maligne bolezni v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. Podatkov o vplivu onkološkega zdravljenja, predvsem uporabe kemoterapije, v prvem trimesečju na plod in nosečnost je malo. V literaturi opisujejo, da se v prvem trimesečju več nosečnic, ko izvedo za diagnozo maligne bolezni, odloči za prekinitve nosečnosti. Ni pa samo onkološko zdravljenje razlog za zastoj plodove rasti, poleg tega na slabšo rast ploda lahko vplivajo tudi drugi dejavniki, npr. spremenjena preskrba tkiv s kisikom, slabša prehranjenost nosečnic med potekom zdravljenja, lokalni vnetni odgovor na zdravljenje ter psihološki stres, ki ga postavitve diagnoze v nosečnosti lahko povzročijo.

Prezgodnji porod je pri nosečnici z maligno boleznijo v medenici lahko iatrogen ali spontan, več je iatrogenih prezgodnjih porodov. Prezgodnji porodi so v večjem deležu povezani z onkološkimi zapleti in v manjšem deležu kot posledica zastoja plodove rasti. Nekateri iatrogeni prezgodnji porodi, predvsem kadar je diagnoza maligne bolezni postavljena v prvem trimesestru, se zgodijo tudi zaradi potrebe po čimprejšnjem zdravljenju bolnice. Zaradi večjega deleža prezgodnjega poroda je povečana tudi neonatalna obolevnost in umrljivost. S podaljševanjem nosečnosti, lahko zmanjšamo delež neonatalne obolevnosti in umrljivosti.

Nosečnost je za nekatere nosečnice čustveno naporno obdobje, kadar se v tem obdobju pridruži še diagnoza maligne bolezni, nosečnicam ponudimo psihološko ali po potrebi psihiatrično strokovno pomoč.

Načrtovanje poroda

Porod načrtujemo po 37. tednu nosečnosti, takrat je plod zrel. Vendar, ker to vedno ni mogoče, je termin poroda odvisen tudi od kliničnega stanja nosečnice in ploda ter razširjenosti maligne bolezni. V odsotnosti drugih kontraindikacij se svetuje vaginalni porod. Kadar je tumor v medenici velik ali na mestu, kjer ovira porodno pot, se individualno odločimo za način poroda in svetujemo porod s carskim rezom. V primeru, da takoj po porodu sledi operativni poseg, se lahko odločimo tudi za porod s carskim rezom, takrat se ob prisotnosti ginekologa onkologa lahko opravi ocena razširjenosti bolezni in "debulking" operacija. Zdravljenje tumorja v medenici po porodu

je običajno varno za mater in novorojenčka. Dojenje se odsvetuje kadar bolnica prejema citostatike, ki lahko prehajajo v mleko. Sicer otročnica lahko doji novorojenčka.

Zaključek

Zgodnje odkrivanje tumorjev v mali medenici pri nosečnicah je ključno, saj omogoča pravočasno razlikovanje med benignimi in malignimi spremembami, ko nosečnost še ni tako visoka, da bi nam otežila preglednost. Z zgodnjim odkrivanjem lažje načrtujemo ustrezno obravnavo, ki bo varna za nosečnico in plod.

Kadar obravnavamo nosečnico s tumorjem v medenici, upoštevamo avtonomijo nosečnice in partnerja ter jima s strokovnim svetovanjem o možnih tveganjih in zapletih predstavimo različne možnosti obravnave. Zdravljenje maligne bolezni in vodenje nosečnosti mora biti prilagojeno vsaki nosečnici (in partnerju) z namenom skrbnega nadzora nad stanjem nosečnice in ploda ob sočasnem onkološkem zdravljenju. Glede na višino nosečnosti in stanje ploda za vsako nosečnico individualno, skupaj z multidisciplinarno ekipo, določimo najbolj ustrezno onkološko zdravljenje in načrtujemo najbolj optimalen način in termin poroda. Če stanje nosečnice in ploda to omogoča, načrtujemo porod po 37. tednu nosečnosti.

Za najboljši izid nosečnice s tumorjem v mali medenici je ključno tesno sodelovanje lečega perinatologa, ginekologa onkologa ter ostalih specialistov, saj le multidisciplinarni pristop omogoča optimalni izid za nosečnico in plod.

Literatura

1. Amampai R, Suprasert P. Cancer Antigen 125 during pregnancy in women without ovarian tumor is not often rising. *Obstet Gynecol Int*; 2018:8141583.
2. Han S, Lotgerink A, Gziri MM, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Med*.2012;10:86.
3. De Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20 year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 2018; 19: 337-46.
4. Cardonick E, Iacobucci A: Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 5:283-291, 2004.
5. Cordeiro CN and Gemignani ML: Gynecologic malignancies in pregnancy: balancing fetal risks with oncologic safety. *Obstet Gynecol Surv* 72(3): 184-193, 2017.
6. Lu, D., Ludvigsson, J. F., Smedby, K. E., Fall, K., Valdimarsdóttir, U., Cnattingius, S., & Fang, F. (2017). *Maternal Cancer During Pregnancy and Risks of Stillbirth and Infant Mortality. Journal of Clinical Oncology, 35(14), 1522–1529.*
7. Amant F, Han SN, Gziri MM, Vandenbroucke T, Verheecke M, Van Calsteren K. Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2015; 29: 741-53.