

Standardy postępowania w przypadkach choroby nowotworowej u kobiety w ciąży

Część I. Wiadomości ogólne: epidemiologia, diagnostyka, leczenie, poradnictwo genetyczne

The conventional treatment of pregnant women with cancer
Part I. General information: epidemiology, diagnostics, treatment,
genetic counselling

Przewodniczący zespołu ekspertów:

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś
Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Konsultant Krajowy w Dziedzinie Perinatologii, I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Konsultant Krajowy w Dziedzinie Onkologii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Zespół ekspertów:

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski
II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Lek. Jerzy Giermek
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszczyńska
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Lek. Elżbieta Wojciechowska-Lampka
Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Lek. Dorota Nowakowska
Poradnia Genetyczna, Zakład Profilaktyki Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew I. Nowecki
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Lek. Szymon Piątek
I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Rokita
wiceprezes Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego
Klinika Położnictwa i Ginekologii w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Kielcach

Dr n. med. Maryna Rubach
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Dr n. med. Jacek Sienko
II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Lek. Anna Skrzypczyk-Ostaszewicz
Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Dr hab. n. med. Rafał Stec
Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Dr n. med. Justyna Teliga-Czajkowska
Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Dr n. med. Izabela Kopeć
Poradnia Hematologiczna dla Kobiet w Ciąży – Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Dr n. med. Joanna Tajer
Klinika Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Wstęp

Zagadnienia związane z występowaniem złośliwych nowotworów i ciążą obejmują kilka aspektów. Istotnym problemem klinicznym jest postępowanie u kobiet, u których rozpoznanie nowotworu zostaje ustalone w okresie ciąży. Niemniej ważne są zagadnienia związane z ciążą u kobiet z wcześniej rozpoznany nowotworem oraz problemy rozrodczości po przebytych leczeniu przeciwnowotworowym.

Pierwsza sytuacja – spośród wymienionych wyżej – nie jest częsta, ponieważ złośliwe nowotwory są rozpoznawane w przebiegu 1000–2000 ciąż (najczęściej – rak piersi, rak szyjki macicy, chłoniaki i białaczki oraz czerniak) [1, 2]. Jest jednak związana z dużymi problemami w zakresie wybierania i prowadzenia właściwego postępowania diagnostycznego oraz terapeutycznego. Nowotwór rozpoznany w okresie ciąży jest również wyzwaniem pod względem utrzymania prawidłowego stanu psychicznego kobiety i osób bliskich. Schemat badań wykonywanych w celu ustalenia rozpoznania i zaawansowania nowotworu oraz leczenia musi uwzględniać specyfikę okresu ciąży. Należy mieć na uwadze skuteczność leczenia i bezpieczeństwo przyszłej matki, ale również konieczne jest zabezpieczenie płodu i przyszłego noworodka przed niepożądanymi działaniami prowadzonego postępowania przeciwnowotworowego. Wymienione okoliczności uzasadniają i nakazują rozpoznawanie nowotworów w okresie ciąży i prowadzenie leczenia przeciwnowotworowego w wyspecjalizowanych ośrodkach z koniecznością ścisłej współpracy między ginekologami-położnikami i neonatologami oraz onkologami różnych specjalności. Bezwzględna konieczność współpracy i wymiany doświadczeń jest niezbędna z powodu wzrastającej częstości występowania złośliwych nowotworów w okresie ciąży, co wynika – przede wszystkim – z coraz późniejszego wieku kobiet decydujących się na macierzyństwo. Współpraca jest również niezbędna z uwagi na znaczny postęp w zrozumieniu biologii nowotworów i zwiększenie zakresu możliwości diagnostycznych oraz terapeutycznych, czego przykładem jest złożoność postępowania w raku piersi (jeden z najczęściej rozpoznawanych nowotworów w okresie ciąży).

Wybór metod wykorzystywanych podczas diagnostyki nowotworów oraz leczenia powinien uwzględniać fizjologiczne zmiany zachodzące w organizmie kobiety podczas ciąży oraz biologiczne różnice, które występują w poszczególnych okresach ciąży. Okres ciąży jest wyzwaniem pod względem diagnostycznym, ponieważ szereg – wspomnianych – zmian fizjologicznych może utrudniać rozpoznawanie nowotworu i prowadzenie leczenia z uwagi na nieswoisty charakter objawów. Przykładem sytuacji, które mogą utrudniać postępowanie, są zmiany w zakresie liczby krwinek białych i płytek krwi lub stężenia hemoglobiny oraz nudności i wymioty występujące

w związku z ciążą lub leczeniem przeciwnowotworowym. Z drugiej strony, ciąża może się przyczyniać do wcześniejszego rozpoznania niektórych nowotworów w okresie bezobjawowym (np. rak szyjki macicy) [2].

Badania z wykorzystaniem promieniowania jonizującego należy wykonywać w okresie ciąży z dużą ostrożnością. Trzeba jednak pamiętać, że ciąża nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do wykonywania niektórych badań obrazowych, które należy wykorzystywać w sposób uzasadniony. Rozpoznanie złośliwego nowotworu powinno być oparte na wyniku badania patomorfologicznego i ciąża nie stanowi przeciwwskazania do wykonywania biopsji narządów, w których znajdują się podejrzane zmiany [1].

Ciąża nie stanowi przeciwwskazania do przeciwnowotworowego leczenia chirurgicznego [1]. Większość leków cytotoksycznych można bezpiecznie stosować w II i III trymestrze ciąży, ale należy uwzględnić zmiany w zakresie metabolizmu i szereg sytuacji specyficznych (np. większa objętość osocza, mniejsze stężenie albumin, zmieniona czynność nerek i wątroby). Stosowanie wymienionych leków podczas I trymestru ciąży jest natomiast związane z dużym ryzykiem uszkodzenia płodu. Przeciwnowotworowa hormonoterapia nie jest wskazana podczas ciąży [3, 4]. Wiedza na temat bezpieczeństwa nowoczesnych leków ukierunkowanych na cele molekularne nie jest jeszcze dostateczna i wykorzystanie w okresie ciąży wielu z wymienionych metod należy ograniczyć [3, 4]. W okresie ciąży bardzo ograniczone są również zastosowania radioterapii (szczególnie napromienianie miednicy i sąsiednich okolic), która powinna być wykorzystywana w wyjątkowych sytuacjach związanych ze stanami zagrożenia życia (np. napromienianie mózgu w przypadku zagrożenia związanego ze zwiększeniem ciśnienia wewnątrzczaszkowego) [5].

Rokowanie chorych, u których nowotwór jest rozpoznany w okresie ciąży, jest podobne do kobiet nieciążarnych w przypadku identycznego stopnia zaawansowania [1].

Prowadzenie ciąży u kobiet z rozpoznaniem nowotworu (wcześniejszym lub jednoczesnym) stanowi również specyficzny problem kliniczny i wymaga współdziałania ginekologów-położników oraz onkologów, którzy mają świadomość złożoności interakcji leków oraz możliwości wykorzystywania innych metod przeciwnowotworowego postępowania.

Przyjmuje się, że przebyty i leczony radykalnie nowotwór złośliwy nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do zajścia w ciążę. W zależności od typu nowotworu konieczny jest okres ścisłej obserwacji po zakończeniu leczenia, podczas którego stosuje się różne metody antykoncepcyjne. Częstość ciąż u kobiet po przebytych leczeniu przeciwnowotworowym jest różna – w niektórych nowotworach (np. czerniak lub rak tarczycy) jest niewiele mniejsza od obserwowanej w ogólnej populacji, a w innych jest wyraźnie niższa (np. rak piersi) [1, 2].

Obecne standardy są przeznaczone dla wszystkich lekarzy uczestniczących w opiece nad kobietami z rozpoznaniem nowotworu ustalonym podczas ciąży i w okresie po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego. Najważniejszym elementem postępowania jest połączenie wiedzy i umiejętności wszystkich uczestników procesu rozpoznawania i leczenia.

Epidemiologia

W ostatnich 10-leciach obserwujemy zwiększenie częstotliwości współwystępowania nowotworów złośliwych z ciążą. Problem ten coraz częściej dostrzegany przez lekarzy na całym świecie znajduje odzwierciedlenie w rekomendacjach towarzystw onkologicznych i ginekologicznych w zakresie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z takimi pacjentkami. W 2005 roku z inicjatywy belgijskich naukowców powstała międzynarodowa grupa zrzeszająca lekarzy z całej Europy, której celem jest poprawa jakości opieki na ciężarnymi z nowotworami złośliwymi – *International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy* (INCIP). Dotychczasowe obserwacje wskazują, że w codziennej praktyce klinicznej lekarze różnych specjalności coraz powszechniej spotykają kobiety ciężarne zmagające się z różnymi nowotworami złośliwymi. Przyczyn tego zjawiska jest kilka. Za najważniejsze uważa się coraz późniejszy wiek kobiet decydujących się na macierzyństwo oraz wzrastającą liczbę zachorowań na nowotwory złośliwe. Nie bez znaczenia dla istotności tego problemu jest odnotowywana na całym świecie coraz większa liczba kobiet ciężarnych.

Wiek

Wiek jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju różnych nowotworów złośliwych. Wraz z kolejnymi podziałami komórek prawdopodobieństwo powstania mutacji nowotworowych jest coraz większe. W Stanach Zjednoczonych w latach 2007–2011 osoby zmagające się z jakimkolwiek nowotworem złośliwym w wieku 20–34 lat stanowiły 2,7% wszystkich chorujących. Osoby w wieku 35–44 lat stanowiły 5,2%, a w wieku 45–54 lat aż 14,1% wszystkich chorujących [6]. Kobiety coraz częściej decydują się na macierzyństwo w późniejszym wieku. Decyduje o tym kilka czynników, spośród których najczęściej wymienia się: niestabilną sytuację materialną młodych rodzin, obawę przed utratą pracy oraz chęć realizacji planów zawodowych. Zapoczątkowane w latach 90. ubiegłego wieku przemiany demograficzne spowodowały przesunięcie najwyższej płodności kobiet z grupy w wieku 20–24 lata do grupy w wieku 25–29 lat, z jednoczesnym wzrostem płodności w grupie w wieku 30–34 lata [7]. W Stanach Zjednoczonych w 1970 roku średni wiek matek w momencie porodu wynosił 21,4, natomiast w 2014 roku wyniósł 26,3 [8]. Podobne trendy

obserwuje się w innych wysoko rozwiniętych krajach. W Nowej Zelandii w latach 1963–2009 średni wiek ciężarnej wzrósł z 26 do 30 lat [9]. Podobna sytuacja jest w Europie. Według danych Eurostatu średni wiek Europejki w momencie porodu w latach 2001–2014 wzrósł z 29 do 30,4 [10]. Szczegółowa analiza struktury wieku ciężarnych w Stanach Zjednoczonych wskazuje, że zmniejsza się liczba ciąż u dziewczynki i kobiet < 19. rż., przy jednoczesnym wzroście liczby ciąż u kobiet > 35. rż. W Stanach Zjednoczonych w 1970 roku kobiety po 35. rż. stanowiły około 6,5% wszystkich rodzących, podczas gdy w 2014 roku – już ponad 19% [8].

Trendy zachorowalności na nowotwory

W ostatnich kilku dekadach na całym świecie zachorowalność na nowotwory złośliwe wzrasta. W Wielkiej Brytanii od końca lat 70. XX wieku aż do 2013 roku zachorowalność na nowotwory złośliwe wzrosła o 30%, przy czym trend ten jest znacznie wyraźniejszy wśród kobiet [11]. Jeszcze gorsza sytuacja występuje w Polsce, gdzie liczba nowych zachorowań wśród kobiet zwiększyła się z 30 746 w 1980 roku do 78 251 w 2013 roku [12]. Zachorowalność na nowotwory złośliwe mierzona współczynnikiem standaryzowanym wzrosła w populacji kobiet w ciągu ostatnich trzech dekad o około 60% [12]. Trendy zachorowalności na nowotwory złośliwe są zróżnicowane w zależności od grupy wiekowej. Wśród młodych dorosłych (w wieku 20–44 lat) zachorowalność u kobiet jest prawie 2-krotnie wyższa niż u mężczyzn. Wśród młodych kobiet ostatnie trzy dekady to okres intensywnego wzrostu zachorowalności (współczynnik zachorowalności wzrósł prawie 1,5 raza) [12]. Warto podkreślić, że są kraje, którym udało się zmniejszyć zachorowalność na nowotwory złośliwe. W Stanach Zjednoczonych w ostatnim 15-leciu zanotowano spadek zachorowalności wśród kobiet o 1,4% rocznie [13]. Jest to skutek ogromnych środków finansowych przeznaczanych na prewencję chorób nowotworowych.

Liczba ciąż

W 2012 roku na świecie przeszło 213 mln kobiet zaszło w ciążę [14]. W porównaniu z 1995 rokiem jest to wzrost o 3,9 mln ciąż. Jednocześnie zmniejszył się odsetek ciąż niezamierzonych. Według prognoz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) dzięki coraz powszechniej dostępnym różnym metodom antykoncepcji odsetek ciąż zamierzonych będzie się stale zwiększał [15]. Oznacza to, że kobiety coraz rzadziej będą decydowały się przerywać ciążę, a lekarze coraz częściej będą spotykali owe pacjentki w swoich gabinetach.

Nowotwory złośliwe w ciąży

Pojęcie „nowotwory związane z ciążą” oznacza rozpoznanie nowotworu złośliwego od momentu zajścia w ciążę

Tabela 1. Występowanie najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet ciężarnych [17, 18]

	Rodzaj nowotworu	Częstość występowania
1	Rak piersi	1:3000–1:10 000
2	Rak szyjki macicy	1,2:10 000
3	Chłoniak Hodgkina	1:1000–6000
4	Czerniak	1–2.6:1000
5	Białaczki	1:75 000–100 000
6	Rak jajnika	1:10 000–100 000
7	Rak jelita grubego	1:13 000

do 12 miesięcy po porodzie [1]. Większość przypadków diagnozowana jest w okresie poporodowym [1].

Szacuje się, że nowotwory złośliwe występują u 1 na 1000 ciężarnych [16]. Najczęściej stwierdza się raka piersi, nieco rzadziej raka szyjki macicy, czerniaka, a także białaczki (najczęściej ostrą białaczkę szpikową) i chłoniaki (najczęściej chłoniaka Hodgkina dawniej ziarnicę złośliwą). Ocenia się, że każdego roku na świecie na raka piersi zachoruje około 10 000 ciężarnych. Inne nowotwory złośliwe często występujące u kobiet, tj. rak jelita grubego oraz płuca, u ciężarnych zdarzają się bardzo rzadko. W tabeli 1 przedstawiono najczęstsze nowotwory złośliwe u ciężarnych [17, 18].

Diagnostyka

Markery nowotworowe

U kobiet ciężarnych oznaczanie markerów nowotworowych w surowicy napotyka pewne ograniczenia. Stężenie CA-125, beta-hCG, AFP oraz HE 4 jest zmienne w czasie ciąży [19, 20]. W związku z tym u ciężarnych nie mogą być uznane za wiarygodny wskaźnik procesu nowotworowego i nie znajdują zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. Z kolei stężenia CEA, CA19.9 oraz LDH nie wykazują istotnych zmian w trakcie ciąży, dzięki czemu mogą być przydatne w diagnostyce oraz monitorowaniu leczenia [20].

Diagnostyka obrazowa kobiet ciężarnych

Promieniowanie jonizujące stosowane od 10-leci zarówno w diagnostyce chorób nowotworowych, jak i w procesie leczenia to znany czynnik teratogeny [21]. Badania z udziałem promieniowania jonizującego w ciąży można jednak wykonywać, jeżeli jednorazowa dawka nie przekracza 100 mGy na płód. Potwierdzono, iż przy dawce poniżej 50–100 mGy nie występuje zwiększone ryzyko poronień i zaburzeń rozwoju płodu. W związku z tym badania komputerowe jamy brzusznej oraz badania izotopowe są przeciwwskazane u kobiet w ciąży. Szacowana

dawka dla płodu w przypadku wykonywania RTG jamy brzusznej w dwóch projekcjach wynosi 0,2 mGy [12]. Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy powoduje napromienienie płodu w dawce 26 mGy [22]. Używane obecnie aparaty RTG i TK pozwalają na znaczne ograniczenie dawki promieniowania. Z ostrożnością należy oceniać zalecenie międzynarodowego spotkania ekspertów opublikowane w *European Journal of Cancer* w 2010 roku, które dopuszcza wykonywanie scyntygrafii kości u chorych na raka piersi z wysokim ryzykiem przerzutów do kości. Wydaje się, że w takiej sytuacji klinicznej już na początku diagnostyki należy wykonać rezonans magnetyczny (NMR) kośćca osiowego bez kontrastu (opinia autorów pracy *Breast Cancer in Pregnancy*, *Lancet* 2012), a dopiero w przypadku niejasności rozważyć wykonanie scyntygrafii kości [23]. W uzasadnionych sytuacjach można natomiast wykonać badanie RTG klatki piersiowej i mammografię (MMG) – dawki około 1–2 mGy. Teoretycznie badanie komputerowe głowy, kręgosłupa szyjnego i kończyn jest możliwe w ciąży do wykonania, a nawet klatki piersiowej, ponieważ dawka promieniowania jest niska (ok. 8–30 mGy). Jednak wielu autorów wskazuje na unikanie tych badań w ciąży, ponieważ nie jest znana dawka promieniowania rozproszonego. W chwili obecnej nie wykazano przeciwwskazań do wykonywania wszelkich badań ultrasonograficznych (USG). W uzasadnionych sytuacjach, jeśli inne badania obrazowe nie są diagnostyczne, wykonuje się również badania rezonansu magnetycznego (NMR), które są uważane za dość bezpieczne, zwłaszcza w II i III trymestrze ciąży, pod warunkiem jednak rezygnacji z zastosowania kontrastu – gadoliny (Gd-DTPA). Badania na zwierzętach wykazały, że gadolina przechodzi przez łożysko i w związku z tym jej poziom może wzrosnąć u płodu i w konsekwencji doprowadzić do jego uszkodzenia. Z kolei u dorosłych gadolina może doprowadzić do zwłóknienia nerek. Uważa się obecnie, iż u kobiet ciężarnych są to metody z wyboru [22]. Nie wykonujemy w ciąży badania PET/CT.

Wpływ promieniowania jonizującego na płód zależy w głównej mierze od dawki, lokalizacji okolicy napromienianej oraz wieku ciążowego [5, 24].

W kilku badaniach wykazano, że płodowa dawka promieniowania jonizującego < 50 mGy nie powoduje działań niepożądanych, zwłaszcza po ukończonej organogenezie [24, 25].

Leczenie

Leczenie operacyjne

Większość przypadków złośliwych guzów litych wymaga leczenia operacyjnego. Nie tylko sam zabieg, ale i znieczulenie wywiera niekorzystny wpływ na płód [26, 27].

Anestetyki nie zwiększają ryzyka wad wrodzonych, ale ich zastosowanie w I trymestrze ciąży jest obarczone ryzykiem poronienia. Dlatego zaleca się wykonywanie operacji w II i III trymestrze ciąży [26–28]. W przypadku leczenia chirurgicznego po 24. tygodniu ciąży należy podczas zabiegu monitorować dobrostan płodu, a pacjentka powinna być uprzedzona o możliwości wykonania cięcia cesarskiego w przypadku zagrożenia życia dziecka [29].

Radioterapia

Leczenie napromienianiem u kobiet ciężarnych powinno być podejmowane w przypadkach szczególnych. Wytyczne dotyczące chorych ciężarnych nie są opracowane, a preferowana jest indywidualizacja postępowania leczniczego. Decyzja podjęcia tego rodzaju terapii zależna jest od rodzaju nowotworu, stopnia zaawansowania, wieku ciąży, stanu ogólnego matki oraz dziecka. Przed napromienianiem wykonuje się pomiary na fantomach, a w trakcie leczenia pomiary *in vivo*. Należy stosować indywidualne osłony płodu oraz monitorować dawkę podaną na płód i dno macicy [5]. Wielkość płodu jest oceniana w trakcie napromieniania 2 razy w tygodniu. W przypadku napromieniania okolic szyjnych i pachowych wykonuje się osłony klatki piersiowej i jamy brzusznej przy użyciu fartucha ołowianego, specjalnych osłon blokowych oraz użyciu specjalnego planowania 3D z zastosowaniem kolimatorów [30].

Radioterapia w ciąży jest przeciwwskazana, w przypadku gdy pole napromieniania znajduje się w zakresie jamy brzusznej w bezpośrednim sąsiedztwie płodu [31]. Leczenie napromienianiem nie jest wskazane w I trymestrze ciąży (szczególnie w okresie 8.–11. tygodnia) ze względu na okres embrio- i organogenezy. Napromienianie jest również przeciwwskazane w III trymestrze ciąży ze względu na trudności w wykonaniu odpowiednich osłon na dno macicy i dziecko [5]. Ekspozycja płodu na promieniowanie X (głównie w III trymestrze) powoduje 40–50-procentowy wzrost prawdopodobieństwa rozwoju nowotworu w pierwszych 10–15 latach życia [32]. Dawka, którą otrzymuje płód, zależy od: wiązki napromieniania, promieniowania rozproszonego powstającego w ciele matki, promieniowania rozproszonego powstającego w kolimatorach, klinach, filtrach, osłonach oraz od wielkości pola, odległości płodu od dolnej granicy pola napromieniania, a także od grubości osłon. Dopuszczalna dawka promieniowania jonizującego na płód 0,05–0,1 Gy (5–10 cGy), czyli do 100 mGy [33–35]. Potwierdziły to również nowsze badania z 2015 roku przeprowadzone przez Kourinou i wsp. [36].

W przypadku konieczności leczenia napromienianiem przy oszacowaniu dawki na płód nieprzekraczającej 0,1 Gy podjęcie decyzji o przerwaniu ciąży nie może być uzasadnione uszkodzeniem płodu wskutek zastosowania tej metody leczenia [33]. Należy podkreślić, że w przypadku gdy dawka otrzymana przez płód wynosi 0,1–1 Gy

w zaawansowanej ciąży (tj. po 25. tygodniu ciąży), nie należy łączyć jej z ryzykiem wystąpienia poważnych wad rozwojowych u dziecka (przede wszystkim wad w zakresie ośrodkowego układu nerwowego) [33, 37].

Główne niepożądane efekty napromieniania w I trymestrze ciąży to: poronienia oraz zaburzenia organogenezy. Po zakończeniu organogenezy najbardziej wrażliwe na uszkodzenia są układ rozrodczy, szpik kostny oraz ośrodkowy układ nerwowy. Ekspozycja płodu na napromienianie w II i III trymestrze ciąży może skutkować opóźnieniem rozwoju umysłowego, padaczką oraz wtórnymi nowotworami u dzieci (głównie białaczkami i guzami litymi) [38, 39]. Należy szczególnie podkreślić fakt, iż uszkodzenie zależne jest od wieku ciążowego, dawki pochłoniętej, wielkości pola napromieniania, odległości płodu od dolnej granicy pola napromieniania. Skutki oraz ryzyko związane z wpływem promieniowania jonizującego na płód przedstawiono w tabeli 2.

W ciąży nie są wykonywane takie procedury radioterapii, jak napromienianie całego ciała (TBI, *total body irradiation*). Rzadkie przypadki napromieniania w ciąży jako metody radykalnego postępowania nawet w przypadku I trymestru ciąży lub skojarzonego z chemioterapią w późniejszych trymestrach dotyczą najczęściej chłoniaka Hodgkina w lokalizacjach nadprzeponowych, w większości szyjnych lub pachowych, w przypadku niemożliwej ścisłej obserwacji chorej [40–42].

Do określenia dawki, po której bezpośrednio po radioterapii dochodzi do przedwczesnego wygasania czynności jajników (POF, *premature ovary failure*) u 97,5% chorych, wprowadzono pojęcie efektywnej dawki sterylizującej (ESD, *effective sterilizing dose*) [43]. Przejściową bezpłodność może wywołać jednorazowa dawka pochłonięta przez jajniki wynosząca 0,65 Gy oraz skumulowana dawka roczna 0,2 Gy. Do trwałej utraty funkcji jajników może dojść przy jednorazowej dawce 2,5–6 Gy oraz skumulowanej dawce rocznej przekraczającej 2 Gy. Efektywna dawka sterylizująca zmniejsza się wraz z wiekiem kobiety (tab. 3).

U części kobiet może dojść również do popromiennego uszkodzenia macicy. Zwłóknienia bądź atrofia mięśni mogą się pojawić już przy TBI w dawce 12 Gy u dorosłych oraz po napromienianiu miednicy w dzieciństwie dawką > 25 Gy [44]. W przypadku kobiet napromienianych na obszar miednicy dawką > 45 Gy w życiu dorosłym oraz > 25 Gy w dzieciństwie nie zaleca się zachodzenia w ciążę. Jakkolwiek opisano przypadek udanej implantacji po zapłodnieniu *in vitro* oraz donoszenia ciąży u kobiety 14 lat po radiochemioterapii z powodu mięsaka Ewinga kości miednicy [45].

Chemioterapia

Wpływ chemioterapii na rozwijający się płód zależy od wieku ciążowego oraz zastosowanego cytostatyku/

Tabela 2. Skutki (inne niż nowotworowe) oraz ryzyko związane z wpływem promieniowania jonizującego na płód

Dawka płodowa	Czas od zapłodnienia w tygodniach				
	(< 2)	(2–7)	(8–15)	(16–25)	(26–38)
< 0.05 Gy	Skutki inne niż nowotworowe niewykrywalne				
0.05–0.5 Gy	Poronienie; przetrwałe zarodki prawdopodobnie bez skutków niepożądanych	Nieznaczny wzrost ryzyka wad wrodzonych Możliwe upośledzenie umysłowe	Możliwe upośledzenie umysłowe Zmniejszenie IQ (nawet o 15; zależnie od dawki) Ciężkie upośledzenie umysłowe do 20% przypadków	Inne niż nowotworowe skutki mało prawdopodobne	
> 0.05 Gy	Poronienie; przetrwałe zarodki prawdopodobnie bez skutków niepożądanych	Zwiększone ryzyko poronień Duże ryzyko malformacji Prawdopodobne upośledzenie umysłowe	Zwiększone ryzyko poronień Prawdopodobne upośledzenie umysłowe Zmniejszenie IQ (> 15; zależnie od dawki) Ciężkie upośledzenie umysłowe > 20% przypadków Wzrost ryzyka poważnych wad wrodzonych	W zależności od dawki wzrost ryzyka: – poronień, – (ciężkiego) upośledzenia umysłowego, – obniżenia IQ Możliwość poważnych malformacji	Wzrost ryzyka wewnątrzmacicznego obumarcia płodu oraz śmierci poporodowej

Tabela 3. Efektywna dawka sterylizująca a wiek [43]

Efektywna dawka sterylizująca (Gy)	Wiek (róż.)
20,3	Po urodzeniu
18,4	10
16,5	20
14,3	30
6	40

/cytostatyków. Okres pierwszych 2 tygodni od momentu zapłodnienia znany jako *all or nothing period* to czas, w którym uszkodzone komórki mogą być zastąpione przez prawidłowe, dzięki czemu zarodek może dalej się rozwijać, bądź uszkodzonych komórek jest zbyt dużo, aby pozostałe mogły je zastąpić i w konsekwencji dochodzi do obumarcia zarodka i poronienia [46]. W okresie organogenezy, tj. między 18. a 60. dniem od zapłodnienia, rozwijający się płód jest szczególnie wrażliwy na działanie czynników teratogennych. Wykazano, że ryzyko wad wrodzonych pod wpływem chemioterapii wynosi w I trymestrze 16%, w II trymestrze 8%, a w III trymestrze 6% [47]. Z kolei Zemlickis i wsp. donoszą, że ryzyko wad wrodzonych w przypadku zastosowania chemioterapii po 13. tygodniu ciąży jest takie samo jak w populacji ogólnej, ale wzrasta prawdopodobieństwo SGA [48]. Innymi skutkami ekspozycji płodu na chemioterapeutyki w II i III trymestrze są: małe wady rozwojowe, supresja układu krwiotwórczego, IUGR, wcześniactwo, a nawet wewnątrzmaciczne obumarcie płodu [49].

Prawie wszystkie leki cytostatyczne przekraczają barierę łożyskową. *Food and Drug Administration* (FDA) zalicza je do kategorii D [50]. Wykazano, że terapia wielolekowa zwiększa ryzyko działań niepożądanych w porównaniu z monoterapią o 8% (25% vs. 17%) [51]. Największe ryzyko uszkodzenia płodu występuje w przypadku leków alkilujących (np. cyklofosfamid) oraz antymetabolitów (np. metotreksat), zwłaszcza gdy zastosowane są w I trymestrze [52]. Najbezpieczniejsze z kolei są pochodne platyny, taksany oraz antybiotyki [42, 47, 53].

W leczeniu hormonowrażliwych raków piersi szerokie zastosowanie znajduje tamoksyfen. Jego użycie w trakcie ciąży może prowadzić do rozwoju zespołu Pierre'a Robina, zespołu Goldenhara oraz wad narządów płciowych, dlatego u kobiet w ciąży jest on przeciwwskazany [54, 55].

Karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas chemioterapii. Cytostatyki przechodzą do mleka matki, powodując leukopenię i zwiększając częstość infekcji. Karmienie piersią można rozpocząć 2 tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Dodatkowym niekorzystnym działaniem chemioterapii jest uszkodzenie gonad [1]. W przypadku kobiet leczenie systemowe prowadzi do przedwczesnego wygasania czynności jajników, w następstwie którego dochodzi do rozwoju menopauzy. Dla młodych pacjentek oznacza to przede wszystkim ograniczenie możliwości prokreacji. Rozwój niewydolności jajników zależy od wieku chorej, rodzaju leczenia, lokalizacji nowotworu oraz długości terapii. Wykazano, że cyklofosfamid w największym stopniu zmniejsza rezerwę jajnikową. Jego stosowanie w całkowitej dawce 2,4–3 g/m² przez 12–16 tygodni

Tabela 4. Częstość braku miesiączek rok po zakończeniu leczenia [56–58]

Schemat chemioterapii	Odsetek niemiesiączkujących kobiet (%)
FAC (5-FU + doksorubicyna + cyklofosfamid)	52,4
TAC (taksol + doksorubicyna + cyklofosfamid)	61,7
AC - T (doksorubicyna + cyklofosfamid + docetaksel)	67
CMF (cyklofosfamid + metotreksat + 5-FU)	71
CEF (cyklofosfamid + epirubicyna + 5-FU)	76

powoduje „starzenie się” jajników o około 10 lat. W tabeli 4 przedstawiono częstość braku miesiączek po roku od zakończenia leczenia w zależności od zastosowanej chemioterapii.

Lokalizacja nowotworu również odgrywa istotny wpływ na płodność. Najmniejszą szansę na posiadanie potomstwa mają kobiety po leczeniu raka piersi, raka jajnika, raka szyjki macicy oraz ostrych białaczek [1]. O ile w przypadku raka jajnika czy szyjki macicy jest to związane z radykalnym leczeniem operacyjnym, to przy raku piersi i nowotworach hematologicznych jest to skutkiem leczenia systemowego. Z kolei największe szanse na posiadanie potomstwa, porównywalne z populacją ogólną, mają kobiety po leczeniu raka tarczycy i czerniaka [1]. W badaniach POEMS i PROMISE wykazano, że w celu zmniejszenia ryzyka niepłodności po chemioterapii z powodu raka piersi skuteczne jest podawanie analogów GnRH razem z cytostatykami. Dotyczy to zarówno raków receptorowo dodatnich, jak i receptorów ujemnych [59, 60]. Wykazano, że kobiety przyjmujące analogi GnRH częściej powracały do miesiączkowania oraz częściej zachodziły w ciążę po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego. Tłumaczy się to redukcją przepływu przez jajniki, aktywacją receptorów GnRH w komórkach ziarnistych oraz hamowaniem atrezji pęcherzyków poprzez hamowanie sekrecji FSH [61]. Korzystne działanie analogów GnRH na zachowanie płodności u kobiet po leczeniu raka piersi nie zostało potwierdzone w przypadku nowotworów hematologicznych. Belgijscy badacze wykazali brak wpływu analogów GnRH na podtrzymanie funkcji jajników oraz na powrót płodności po leczeniu chłoniaków [42, 62].

W związku z dużym ryzykiem utraty płodności po leczeniu przeciwnowotworowym każda kobieta, która planuje potomstwo, powinna być skonsultowana przez specjalistę medycyny rozrodu przed rozpoczęciem leczenia systemowego, zwłaszcza jeżeli nie przekroczyła 35. rż. Aby nie opóźniać leczenia, konsultacja taka powinna się odbyć

jak najszybciej. Ze względu na ograniczone możliwości ochrony płodności coraz szersze zastosowanie znajdują techniki wspomaganego rozrodu, przede wszystkim mrożenie oocytów bądź zarodków poprzedzone stymulacją jajników. Wykazano, że hiperstymulacja jajników w hormonozależnych rakach piersi nie wpływa niekorzystnie na rokowanie pacjentek, a czas do nawrotu choroby jest nawet dłuższy u kobiet poddanych stymulacji [63]. Czas potrzebny na stymulację jajników to 12–16 dni, po czym można wdrożyć leczenie przeciwnowotworowe. Możliwe jest również wykonanie stymulacji jajników w okresie między operacją a chemio- bądź radioterapią. Inną opcją jest 2-krotna stymulacja — przed operacją i po jej wykonaniu. Hiperstymulacja jajników jest niemożliwa po rozpoczęciu i zakończeniu chemioterapii. Powinna być przeprowadzona u kobiet do 40. rż. Po tym czasie ze względu na małą rezerwę jajnikową wykazuje niską skuteczność. Po stymulacji jajników wykonuje się ich punkcję w celu pobrania oocytów, które można zamrozić lub poddać procedurze zapłodnienia pozaustrojowego, a następnie przechowywać w formie zarodków. Podstawowe różnice między przechowywaniem zarodków a przechowywaniem oocytów przedstawiono w tabeli 5.

W sytuacjach pilnych możliwe jest zastosowanie dwóch nowoczesnych metod zachowania płodności, tj. dojrzewanie komórki jajowej *in vitro* (IVM, *in vitro maturation*) oraz krioprezervacja fragmentu jajnika [64, 65]. W przypadku IVM czas trwania procedury to 2–7 dni, a skuteczność mierzona odsetkiem zapłodnień i żywych urodzeń wynosi odpowiednio 64% i 20%. Krioprezervacja fragmentu jajnika polega na pobraniu całego bądź części jajnika podczas laparoskopii. Następnie wycinki o wymiarach 15 × 5 × 2 mm poddaje się mrożeniu. Po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego przeszczepia się mrożony fragment jajnika w okolicę pozostawionego jajnika. Czas działania takiego przeszczepu wynosi 18–120 miesięcy. Jest to jedyna metoda zachowania płodności u niedojrzałych dziewczynek. Dotychczas dzięki krioprezervacji urodzono 80 dzieci na świecie. Obecnie uznawana jest za metodę eksperymentalną i nie jest powszechnie dostępna. Najpoważniejszym ryzykiem związanym z przeprowadzeniem krioprezervacji jest możliwość przeniesienia komórek nowotworowych wraz z przeszczepianym fragmentem jajnika.

Leczenie biologiczne chorób nowotworowych w ciąży

Spośród leków celowanych stosowanych u kobiet w ciąży najwięcej danych w piśmiennictwie dotyczy takich leków, jak: rituksymab, trastuzumab i imatynib, jako najstarszych zarejestrowanych leków z tej grupy. Rituksymab jest to chimeryczne przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 skierowane przeciwko antygenowi CD20 obecnemu na wielu prawidłowych i nowotworowych limfocytach B.

Tabela 5. Porównanie mrożenia oocytów z mrożeniem zarodków

	Mrożenie oocytów	Mrożenie zarodków
Przeżywalność materiału	80–95%	> 95%
Hiperstymulacja jajników z ich następową punkcją	Tak	Tak
Czas przechowywania	Nieokreślony	20 lat
Koszty procedury	4000–9000 zł	8000–14 000 zł (w zależności od metod zapłodnienia)
Koszt przechowywania	400–500 zł/rok	400–500 zł/rok
Zniszczenie materiału	Tak	Nie
Zgon pacjentki	Dawstwo anonimowe lub zniszczenie	Dawstwo anonimowe
Rozstanie partnerów	Decyzja o wykorzystaniu materiału zamrożonego należy do kobiety	Transfer możliwy po wyrażeniu zgody przez oboje partnerów. Możliwe dawstwo anonimowe

Wprowadzenie tego leku pod koniec lat 90. XX wieku do leczenia systemowego chorób nowotworowych bardzo wyraźnie poprawiło wyniki leczenia, zwłaszcza chłoniaków z komórek B. W przypadku rituksymabu, mimo jego przechodzenia przez łożysko oraz wykrytego wysokiego stężenia w krwi pępowinowej, nie opisano negatywnego wpływu na płód, a jedynie obserwowano przejściowe (powrót do normy po 3–6 miesiącach po urodzeniu) obniżenie limfocytów B u noworodków bez objawów ciężkiej infekcji. Największą grupę chorych kobiet leczonych rituksymabem w ciąży opisał Chakravarty. W tej 21-osobowej grupie chorych tylko połowa była leczona rituksymabem z powodu chłoniaków, a reszta z powodu chorób z autoagresji. Na 11 noworodków urodzonych o czasie aż 7 miało objawy cytopenii, ale bez związanych z tym następnych komplikacji [66]. Niewielka liczba leczonych rituksymabem kobiet w ciąży nakazuje jego ostrożne stosowanie, ale go nie wyklucza.

Trastuzumab jest to humanizowane, rekombinowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 skierowane przeciwko naskórkowemu czynnikowi wzrostu HER2, którego obecność stwierdza się u około 20% chorych na raka piersi i w raku żołądka. HER 2 bierze udział w rozwoju układu sercowego i neurologicznego we wczesnej fazie ciąży (koncepcja i implantacja), przechodzi przez łożysko, ale nie obserwowano uszkodzeń płodów i objawów teratogennych, zwłaszcza gdy lek był stosowany w I trymestrze. Zastosowanie trastuzumabu u kobiet w ciąży opisano w kilkunastu doniesieniach (łącznie 34 przypadki) i w znacznej części zaobserwowano małowodzie lub bezwodzie, które spowodowało zgon kilku noworodków z powodu uszkodzenia płuc i nerek. Małowodzie (wysoka zawartość HER2 w nerkach płodu i następowe w nich duża koncentracja leku) może się wiązać z niepełnym rozwojem płuc płodu oraz uszkodzeniem nerek. Obserwowano również w tych grupach

chorych przedwczesne porody i poronienia. Głównie powyższe komplikacje występowały, gdy lek był stosowany w II lub III trymestrze ciąży, a więc odwrotnie niż w przypadku stosowanej chemioterapii. Dlatego krótkotrwałe stosowanie trastuzumabu na początku ciąży, na przykład w sytuacji, gdy chora zachodzi w ciążę w trakcie leczenia, nie powinno negatywnie wpłynąć na płód, ale lek powinien natychmiast być odstawiony, jeśli ciąża ma być kontynuowana. Jednak z powodu opisanych wyżej komplikacji trastuzumab generalnie nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży. Zaleca się też antykoncepcję w trakcie leczenia oraz do 6 miesięcy po jego zakończeniu, zwłaszcza że trastuzumab nie wpływa negatywnie na płodność [67–71].

Inne leki skierowane przeciwko naskórkowemu czynnikowi wzrostu HER2, które są obecnie stosowane w leczeniu chorób nowotworowych, to lapatymid, pertuzumab i T-DM1. Dotychczas opisano w literaturze jedynie jeden przypadek zastosowania lapatymidu u kobiety w ciąży, która zaszła w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku. Lapatymid został odstawiony w około 14. tygodniu ciąży, ciążę kontynuowano, a dziecko urodziło się bez uszkodzeń. Jednak to za mało danych, aby móc wyciągać jakiegokolwiek daleko idące wnioski.

Imatynib to drobnocząsteczkowy, selektywny inhibitor kinaz tyrozynowych, takich jak: Bcr-Abl, PDGFR (płytkopochodny czynnik wzrostu) α i β , c-kit, ARG (*abl-related gene*) itd. Początkowo był zarejestrowany do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową z dodatnim chromosomem Filadelfia (Ph+), gdzie celem molekularnym jest Bcr-Abl. Obecnie jest również z bardzo wyraźną korzyścią dla chorych szeroko stosowany w mięsakach podścieliska przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*), gdzie celem molekularnym jest przede wszystkim kinaza c-kit obecna u większości takich chorych.

Imatynib jest potencjalnie teratogeny, zwłaszcza jeśli jest stosowany w I trymestrze ciąży. W pierwszym doniesieniu Pye i wsp. opisali 180 przypadków stosowania imatynibu u kobiet w ciąży i przedstawili 12 uszkodzeń płodów (uszkodzenia szkieletowe, przepukliny mózgowe, oponowe, spodiectwo itd.), głównie, gdy lek był stosowany w I trymestrze. W innym doniesieniu z *US Department of Health and Human Services* w grupie 157 chorych otrzymujących imatynib obserwowano 19 (12%) spontanicznych poronień. W grupie tej aż 151 chorych było leczonych tym lekiem w I trymestrze, ponieważ zaszły one w ciąży, będąc w trakcie leczenia. Natomiast u pozostałych chorych leczonych w II i III trymestrze nie obserwowano uszkodzeń płodów. Jednak ta grupa chorych była zbyt mała, żeby wysuwać daleko idące wnioski dotyczące stosowania imatynibu u kobiet w ciąży. Wiemy skądinąd też, że u kobiet, u których przerwano leczenie imatynibem na okres ciąży, dobrą odpowiedź na ponowne włączenie tego leku uzyskano jedynie u tych, które w chwili odstawienia leku były w pełnej remisji molekularnej choroby [69, 72].

Inne leki biologiczne skierowane przeciwko naskórkowemu czynnikowi wzrostu EGFR to: erlotynib, gefitynib i cetuksymab oraz panitumumab.

Rak płuca występuje rzadko u kobiet w ciąży. Opisano w literaturze medycznej dotychczas tylko około 50 takich przypadków. W związku z tym również mało chorych na raka płuca w ciąży było leczonych lekami biologicznymi. W piśmiennictwie spotykamy tylko 3 przypadki leczone erlotynibem w ciąży. W jednym przypadku leczenie przerwano, gdy ciąża została potwierdzona w 8. tygodniu, w drugim po 28. tygodniu erlotynib zamieniono na gefitynib, a w trzecim przypadku chora przyjmowała erlotynib przez całą ciążę od I trymestru. We wszystkich tych przypadkach nie obserwowano uszkodzenia płodów. Również opisano w literaturze 2 przypadki leczenia gefitynibem kobiet w ciąży. W obydwu sytuacjach klinicznych lek był podany w III trymestrze bez negatywnego wpływu na płód. Mimo niewykazania w tych kilku przypadkach poważnych komplikacji związanych z toksycznością dla płodów erlotynibu i gefitynibu, jednak nie zaleca się stosowania tych leków u kobiet w ciąży i trzeba poczekać na więcej danych.

Cetuksymab i panitumumab to są przeciwciała anty-EGFR, które znalazły zastosowanie u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Niestety, jak dotychczas nie opisano w piśmiennictwie żadnego przypadku stosowania tych leków u kobiet w ciąży [69].

Leki antyangiogenne

Szlak angiogeny odgrywa ważną rolę w waskulogenezie i angiogenezie zarówno łożyska, jak i w rozwoju płodu. Czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) odgrywa też rolę w przepuszczalności naczyń i reguluje poziom płynu owodniowego.

W badaniach na zwierzętach, głównie u myszy, okazało się, że szlak VEGF jest odpowiedzialny za nadciśnienie, stan przedzucawkowy oraz powoduje zaburzenia w waskularyzacji naczyń w skórze, trzustce, nerkach i płucach płodu oraz może być odpowiedzialny za zahamowanie rozwoju wewnątrzmacicznego płodu.

Bewacizumab, rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne hamujące VEGF, jest zarejestrowany i stosowany w wielu nowotworach litych w stadium zaawansowanym. W badaniach na zwierzętach bewacizumab wykazywał różne działania niepożądane, takie jak: śmierć płodu, obniżona waga urodzeniowa oraz zaburzenia w rozwoju szkieletu. W literaturze brakuje danych na temat stosowania tego leku u kobiet w ciąży [69].

Sunitynib, inhibitor wielu kinaz tyrozynowych, takich jak: VEGF, PDGFR, KIT, FLT3 oraz RET, jest zarejestrowany i stosowany w raku jasnokomórkowym nerki, w mięsaku podścieliska przewodu pokarmowego oraz w raku neuroendokrynnym trzustki [69].

Sorafenib to również inhibitor wielu kinaz tyrozynowych, zarejestrowany i stosowany w zaawansowanym raku nerki, raku tarczycy i w pierwotnym raku wątroby [69].

W badaniach na zwierzętach oba wyżej wymienione leki wpływają negatywnie na rozwój płodu, podobnie jak bewacizumab. Jak dotąd brakuje danych na temat stosowania sunitynibu i sorafenibu u kobiet w ciąży.

W piśmiennictwie opisano pojedyncze przypadki stosowania wemurafenibu — nowej cząsteczki hamującej proto-onkogen BRAF, stosowanej u chorych na czerniaka, dasatynibu oraz nilotynibu — drugiej generacji inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowanych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.

W przypadku zastosowania wemurafenibu u kobiety w ciąży, od 25. tygodnia ciąży przez 5 tygodni do rozwiązania, dziecko urodziło się w 30. tygodniu z obniżoną wagą, ale bez poważnych uszkodzeń.

Dasatynib był stosowany w bardzo wczesnej ciąży (7. tydzień) i ciążę przerwano z powodu poważnych komplikacji (uogólniony obrzęk płodu i pancytopenia). W badaniach na zwierzętach lek ten był odpowiedzialny za śmierć płodów, niedorozwój wątroby, obrzęki oraz zaburzenia rozwoju szkieletu [69].

Nilotynib również w badaniach na zwierzętach powoduje negatywne skutki uboczne, takie jak śmierć płodów, poronienia i obniżona waga urodzeniowa, ale w opisanym jednym przypadku leczenia kobiety w ciąży tym lekiem nie obserwowano żadnych poważnych komplikacji. Dziecko urodziło się w 33. tygodniu bez uszkodzeń i 5 miesięcy po porodzie rozwijało się prawidłowo [69].

W ostatnim roku zostały zarejestrowane i będą w Polsce refundowane nowe leki biologiczne, takie jak brentuksymab vedotin, oryginalna cząsteczka, która powstała z połączenia przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD 30 i cytostatyku

aurystyny, stosowana w chorobie Hodgkina oraz w chłoniakach limfoblastycznych, oraz pembrolizumab, bloker PD1 stosowany u chorych na czerniaka i w raku płuca. Jak dotąd brakuje danych w literaturze o ich stosowaniu u kobiet w ciąży, ale z uwagi na ich budowę i mechanizm działania istnieje duże ryzyko teratogenności. Mogą być odpowiedzialne za poronienia, obumarłe ciąży itp.

Spośród wszystkich wymienionych leków biologicznych, które potencjalnie mogą stosować polscy onkolodzy, jedynie rytuksymab i imatynib zostały zakwalifikowane do grupy leków, które ewentualnie mogą być zastosowane u kobiet w ciąży, ale przy ich stosowaniu należy zachować szczególną ostrożność z uwagi na ciągle jeszcze niewielkie doświadczenia kliniczne.

Ryzyko zakrzepowo-zatorowe

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) obejmuje zakrzepicę żył głębokich oraz zatorowość płucną. W wielu przypadkach przebieg ŻChZZ jest bezobjawowy bądź skąpoobjawowy, dlatego oszacowanie częstości jej występowania jest bardzo trudne [73]. Oceniono, że zapadalność roczna wynosi 100–200 przypadków na 100 000 [73, 74]. W dużym badaniu obejmującym 6 krajów europejskich (łączna populacja 454,4 mln) wykazano, że w 2004 roku 317 000 zgonów było związanych z ŻChZZ, z czego tylko w 7% przypadków postawiono właściwe rozpoznanie przed śmiercią [74].

Zarówno ciąża, jak i choroba nowotworowa są silnymi czynnikami ryzyka rozwoju ŻChZZ [75]. Ryzyko zakrzepicy jest zależne od rodzaju nowotworu złośliwego oraz tym wyższe, im bardziej zaawansowana jest choroba [76]. Najwyższe ryzyko występuje w szpiczaku mnogim, nowotworach OUN oraz raku trzustki (odpowiednio 40, 20, 16 razy wyższe ryzyko w porównaniu z osobami zdrowymi) [77, 78]. U pacjentów leczonych operacyjnie z powodu nowotworu złośliwego ryzyko ŻChZZ wzrasta ponad 90-krotnie w ciągu 6 tygodni po operacji (w porównaniu z osobami zdrowymi). Co więcej, ryzyko to jest podwyższone nawet 30-krotnie między 3. a 12. miesiącem po operacji [79]. Chemioterapia zwiększa ryzyko ŻChZZ 6-krotnie [80]. W grupie 35 000 pacjentów z ŻChZZ wykazano, że nowotwór złośliwy jest najsilniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu z każdej przyczyny oraz zgonu związanego z zatorowością płucną [81].

Podczas ciąży dochodzi do zmian hormonalnych oraz zaburzenia równowagi układu krzepnięcia na korzyść mechanizmów prozakrzepowych. Dodatkowo powiększająca się macica zaczyna uciskać naczynia biodrowe, uniemożliwiając prawidłowy odpływ krwi z kończyn dolnych. Pod wpływem tych czynników u kobiet ciężarnych istotnie zwiększa się ryzyko ŻChZZ, która jest główną przyczyną śmierci kobiet w ciąży i połogu, odpowiadając za około 10% wszystkich zgonów [82–84]. W 80%

przypadków jest to zakrzepica żył głębokich oraz w 20% zatorowość płucna [85]. Ryzyko ŻChZZ jest najwyższe w III trymestrze ciąży oraz w okresie 6 tygodni po porodzie. W porównaniu z kobietami niebędącymi w ciąży jest ono wyższe 20–60-krotnie [84, 86]. Zapłodnienie pozaustrojowe dodatkowo niemal 7-krotnie podwyższa ryzyko ŻChZZ, szczególnie w I trymestrze ciąży [87]. Co prawda wytyczne postępowania z pacjentami z ŻChZZ uwzględniają postępowanie zarówno z kobietami ciężarnymi, jak i pacjentami zmagającymi się z chorobą nowotworową, ale poruszają te dwa zagadnienia oddzielnie. Brakuje rekomendacji dotyczących profilaktyki ŻChZZ u ciężarnych zmagających się z nowotworem złośliwym, uwzględniających rodzaj nowotworu, poziom zaawansowania klinicznego czy dojrzałość ciąży, czyli czynniki istotnie wpływające na ryzyko rozwoju ŻChZZ.

Poradnictwo genetyczne u kobiet w ciąży chorych na nowotwory

Zachorowanie na nowotwór złośliwy we wczesnym wieku stanowi powszechnie uznane wskazanie do konsultacji genetycznej. A zatem większość pacjentek, u których rozpoznano nowotwór w czasie ciąży, ma wskazania do poradnictwa genetycznego i laboratoryjnej diagnostyki genetycznej. Wyjątkiem od tej reguły są zachorowania na płaskonabłonkowego raka szyjki macicy, wywoływane przez zakażenie wirusem HPV.

Najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym wśród kobiet w ciąży jest rak piersi. Zachorowania na raka piersi i/lub jajnika we wczesnym wieku stanowią wskazanie do badania nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1*, *BRCA2*. Potrójnie ujemny receptorowo podtyp raka piersi (brak ekspresji receptora estrogenowego, progesteronowego i nadekspresji Her2neu) wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji w genie *BRCA1*.

U chorych na raka piersi nosicielek mutacji genów *BRCA1,2* obserwuje się wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem pochodnych platyny i inhibitorów PARP. Pochodne platyny mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu raka piersi w ciąży, najmniej toksyczna wydaje się być karboplatyna, nie ma natomiast badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów PARP u kobiet w ciąży.

W Polsce w grupie pacjentek z dziedziczną predyspozycją do rozwoju raka piersi i jajnika dominują tak zwane mutacje założycielskie genu *BRCA1*, dlatego badania genetyczne rozpoczyna się od testu przesiewowego, skierowanego na poszukiwanie tych zmian [88]. Najczęstsze mutacje genu *BRCA1* i *BRCA2* prezentuje tabela 6.

Należy pamiętać, że rutynowo stosowane w Polsce testy genetyczne mają ograniczoną czułość – w większości diagnostycznych laboratoriów genetycznych w DNA krwi obwodowej pacjentki poszukuje się wyłącznie

Tabela 6. Lista najczęstszych w Polsce mutacji w genach BRCA1, 2

Gen	Klasyfikacja wg BIC/ /tradycyjna	Pozycja mutacji	Klasyfikacja wg ClinVar	rs
BRCA1	T300G (C61G)	c.181T > G	c.181T > G (p.Cys61Gly)	28897672
BRCA1	4153delA	c.4035_4035delA	c.4035delA (p.Glu1346Lysfs)	80357711
BRCA1	5382insC	c.5263_5264insC	c.5266dupC (p.Gln1756Profs)	80357906
BRCA1	185delAG	c.66_67delAG	c.68_69delAG (p.Glu23Valfs)	80357713
BRCA1	3819delGTAAA	c.3700_3704	c.3700_3704delGTAAA (p.Val1234Glnfs)	80357609
BRCA1	3875delGTCT	c.3756_3759delGTCT	c.3756_3759delGTCT (p.Ser1253Argfs)	80357868
BRCA1	C5370T	c.5251C > T	c.5251C > T (p.Arg1751Ter)	80357123
BRCA1	Q563X	c.1687C > T	c.1687C > T (p.Gln563Ter)	80356898
BRCA2	6174delT	c.5946_5946	c.5946delT (p.Ser1982Argfs)	80359550

3–7 mutacji. A zatem, w przypadku uzasadnionego podejrzenia dziedzicznej predyspozycji do raka piersi, jeżeli wynik tak zwanego testu podstawowego jest negatywny, należy dążyć do rozszerzenia diagnostyki o pełne sekwencjonowanie genów *BRCA1*, *BRCA2* [89]. Dziedziczne predyspozycje do raka piersi mogą być związane z mutacjami wielu innych genów [90]. W niedawno opublikowanych badaniach wykazano, że podtyp potrójnie ujemny raka piersi we wczesnym wieku może być uwarunkowany mutacją w jednym z kilkunastu genów, ale mutacje w innych niż *BRCA 1,2* genach wykrywano wyjątkowo rzadko [91].

W większości przypadków dziedzicznie uwarunkowany rak piersi może być uznany za chorobę wywołaną deficytem homologicznej rekombinacji, spowodowaną mutacją w jednym z licznych genów biorących udział w tym procesie naprawy DNA [92].

Od niedawna do celów diagnostycznych wprowadzono sekwencjonowanie następnej (nowej) generacji (NGS, *next generation sequencing*). Metoda ta umożliwia równoczesne poszukiwanie setek–tysięcy mutacji w kilku, kilkunastu lub kilkudziesięciu genach w czasie jednego badania diagnostycznego. Aktualnie szereg komercyjnych laboratoriów dysponuje ofertą paneli NGS dedykowanych do diagnostyki dziedzicznych predyspozycji do raka piersi. Miejsce i rola tych paneli w diagnostyce klinicznej wymaga dalszej oceny. Wiele paneli oferuje możliwość analizy mutacji w genach umiarkowanego czy niskiego ryzyka zachorowania na raka. Nosicielstwo mutacji w genach niskiego ryzyka z reguły nie jest wskazaniem do istotnej modyfikacji zaleceń dla pacjentki, ale wiedza o takim obciążeniu u niektórych osób może istotnie i niepotrzebnie zwiększać poziom lęku. Wyniki testów NGS mogą zawierać informacje o wykrytych zmianach o niepewnym znaczeniu klinicznym (nieustalonej patogenności). W takiej sytuacji ustalenie indywidualnych

zaleceń dla pacjentki może być dużym wyzwaniem nawet dla doświadczonego genetyka klinicznego.

Ze względu na wysokie ryzyko rozwoju raka drugiej piersi kobiety obciążone nosicielstwem mutacji i w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* mają wskazania do nadzoru onkologicznego z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego piersi, którego czułość i swoistość we wczesnym wykrywaniu raka piersi w tej grupie znacząco przewyższa możliwości mammografii i/lub badania ultrasonograficznego piersi. U nosicielek mutacji *BRCA1,2* częściej niż u chorych bez takich mutacji obserwuje się wieloogniskowe nowotwory piersi, które często nie są widoczne w mammografii.

U kobiet z dziedziczną predyspozycją do raka piersi może być rozważana profilaktyczna (redukcją ryzyko raka) mastektomia. Po zrealizowaniu planów macierzyńskich i ukończeniu 35.–40. rż. zaleca się przeprowadzenie profilaktycznej obustronnej adnektomii w celu zmniejszenia ryzyka raka jajnika.

Nadekspresja Her2 i wysoka ekspresja receptora estrogenowego i progesteronowego w guzie piersi wykrytym przed 30.–35. rż. budzą podejrzenie nosicielstwa mutacji w genie *TP53*, zwłaszcza jeżeli u krewnych pacjentki rozpoznano nowotwory wieku dziecięcego, chłoniaki, białaczki, mięsaki, nowotwory złośliwe ośrodkowego układu nerwowego. Jednak badanie genu *TP53* u najmłodszych chorych na raka piersi należy rozważyć także wtedy, gdy wywiady rodzinne nie są typowe dla zespołu Li i Fraumeniego. Pomocnicze znaczenie w ocenie wskazań do badania genu *TP53* mogą mieć kryteria według Chompret (tab. 7).

U chorych z mutacjami w genie *TP53* należy unikać terapii z wykorzystaniem promieniowania jonizującego ze względu na wysokie ryzyko wyindukowania nowotworu w obszarze napromienianym (np. mięsaka). A zatem chore na raka piersi, u których rozpoznano zespół Li

Tabela 7. Kryteria kwalifikacji do badania nosicielstwa mutacji w genie TP53 według Chompret

Kryteria kwalifikacji do badania nosicielstwa mutacji w genie TP53 wg Chompret
Chora na mięsaka lub z nowotworem mózgu lub rakiem piersi lub rakiem kory nadnerczy przed 36. rż. i przynajmniej 1 krewny pierwszego lub drugiego stopnia z dowolnym z tych nowotworów (nie rakiem piersi, jeśli proband ma raka piersi) przed 46. rż. lub liczne zachorowania na nowotwory ze spektrum zespołu Li i Fraumeniego w dowolnym wieku u tej samej osoby
Chora z licznymi zachorowaniami na niezależne nowotwory, spośród których 2 to mięsak, guz mózgu, rak piersi i/lub rak kory nadnerczy, z czego pierwszy przed 36. rż., niezależnie od wywiadów rodzinnych
Chory z rakiem kory nadnerczy lub rak splotu naczyniówkowego (<i>choroid plexus carcinoma</i>) w dowolnym wieku niezależnie od wywiadów rodzinnych

Tabela 8. Zespół Li i Fraumeniego – zalecenia dla kobiet. Opracowano na podstawie [93, 94]

<p>Wczesne wykrywanie raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> – samodzielne badanie piersi co miesiąc od 18. roku życia – badanie lekarskie piersi 2 razy w roku od około 20.–25. roku życia lub od wieku o 5–10 lat wcześniejszego niż pierwsze zachorowanie na raka piersi w rodzinie – badanie piersi za pomocą NMR od 20.–25. roku życia, dodatkowo mammografia od 30. roku życia – należy rozważyć (profilaktyczną) obustronną mastektomię, redukującą ryzyko raka piersi
<p>Wczesne wykrywanie nowotworów ośrodkowego układu nerwowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> – co roku badanie NMR ośrodkowego układu nerwowego
<p>Badania przesiewowe w kierunku mięsaków tkanek miękkich i kości:</p> <ul style="list-style-type: none"> – co roku badanie NMR całego ciała (<i>whole-body MR</i>)
<p>Wczesne wykrywanie raka jelita grubego:</p> <ul style="list-style-type: none"> – kolonoskopia co 2 lata od 40. roku życia lub od wieku o 10 lat wcześniejszego niż pierwsze zachorowanie na raka jelita grubego w rodzinie
<p>Badania przesiewowe w kierunku czerniaka:</p> <ul style="list-style-type: none"> – co roku ocena dermatoskopowa znamion
<p>Badania przesiewowe w kierunku białaczek i chłoniaków:</p> <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi obwodowej oraz OB, LDH co 4 miesiące

i Fraumeniego, nie powinny być kwalifikowane do chirurgicznego leczenia oszczędzającego.

Ze względu na wysokie prawdopodobieństwo wykrycia kolejnych nowotworów u kobiet z zespołem Li i Fraumeniego niezbędne jest zapewnienie im wielospecjalistycznej opieki z uwzględnieniem zalecanych badań obrazowych i laboratoryjnych (tab. 8).

Nosicielki mutacji genu *TP53* powinny zostać poinformowane o wskazaniach do konsultacji genetycznej i badań genetycznych w okresie wczesnego dzieciństwa u potomstwa, ponieważ jedną z cech zespołu Li i Fraumeniego jest podwyższone ryzyko zachorowania na nowotwór w wieku dziecięcym (do najczęstszych należą: białaczki, chłoniaki, mięsaki, rak kory nadnerczy, nowotwory ośrodkowego układu nerwowego).

Rak piersi należy do spektrum zespołu Peutza i Jeghera, który należy do grupy tak zwanych fakomatoz – chorób przebiegających z charakterystycznymi zmianami skórnymi. W przypadku tego zespołu wykrywa się typowe drobnoplamiste ciemne przebarwienia wokół ust, na czerwieni wargowej i błonie śluzowej. Typową manifestacją tego zespołu są polipy jelita cienkiego i grubego, dlatego niezbędny jest nadzór endoskopowy. Chorzy mają również wysokie ryzyko raka trzustki. Aktualnie trwają badania nad opracowaniem optymalnego schematu nadzoru, który umożliwiłby wykrycie nowotworów trzustki we wczesnym stadium.

Rodzinne występowanie zrazikowego raka piersi i rozlanego podtypu raka żołądka we wczesnym wieku stanowi wskazanie do diagnostyki w kierunku nosicielstwa mutacji w genie *CDH1*. Wykrycie patogennej mutacji w genie *CDH1* jest wskazaniem do nadzoru endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego i/lub profilaktycznej gastrektomii, może być również rozważana profilaktyczna mastektomia drugiej piersi.

Bardzo rzadkimi przyczynami raka piersi w ciąży są zespół Cowden – uwarunkowany mutacjami w genie *PTEN* – oraz nerwiakowłókniakowatość typu 1, której przyczyną są mutacje genu *NF1*. Kryteria diagnostyczne obu zespołów przedstawiono w tabeli 9. Nosicielki mutacji w genie *PTEN* muszą zostać objęte nadzorem endoskopowym i onkologicznym ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju raka przewodu pokarmowego i tarczycy.

Należy pamiętać, że dość często wykrywane w Polsce heterozygotyczne nosicielstwo mutacji genu *NBN* (*NBS1*) u chorych na raka piersi wiąże się z podwyższonym ryzykiem urodzenia dziecka z zespołem Nijmegen, jeżeli ojciec dziecka jest także nosicielem mutacji w tym genie. Wykrycie mutacji w genie *NBN* u kobiety w ciąży jest wskazaniem do badania genetycznego u jej partnera.

Zespół Nijmegen, należący do zespołów niestabilności chromosomowej, przebiega z objawami małogłowia, niepełnosprawności intelektualnej, niedoboru immunologicznego, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaków i białaczek, typowa jest także nadwrażliwość na promieniowanie jonizujące. Dziecko z tym zespołem wymaga wielospecjalistycznej opieki lekarskiej od pierwszych miesięcy życia.

Tabela 9. Kryteria rozpoznawania zespołu Cowden (PTEN *Hamartoma Tumor syndrome*) i nerwiakowłóknikowości typu 1. Według [95, 96]

<p>Kryteria większe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – rak piersi – rak trzonu macicy – rak tarczycy (pęcherzykowy) – hamartomatyczne polipy jelita, choroba Lhermitte’a-Duclosa u dorosłego (mózdkowy guz dysplastyczny typu gangliocytoma) – wielkogłowie (obwód głowy mierzony przez guzowatość potyliczną i czoło ≥ 97. percentyla, to jest powyżej 58 cm u kobiet, powyżej 60 cm u mężczyzn) – u mężczyzn: nieprawidłowa pigmentacja skóry dłoni – liczne (3 i więcej) zmiany śluzówkowo-skórne: <i>trichilemmomata</i> twarzy, rogowacenie akralne, <i>papillomatosis</i>, nerwiaki śluzówkowo-skórne, brodawczaki w jamie ustnej <p>Kryteria mniejsze:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zaburzenia ze spektrum autyzmu – rak jelita grubego – glikogenowe zrogowacenia w przełyku (3 i więcej) – tłuszczaki (3 i więcej) – niepełnosprawność intelektualna ($IQ \leq 75$) – rak nerki – tłuszczaki jądra – rak tarczycy inny niż pęcherzykowy – inne zmiany tarczycy (gruczolaki, wole guzkowe) – malformacje naczyniowe (w tym wewnątrzczaszkowe) <p>Wstępne rozpoznanie zespołu Cowden można postawić, jeśli są spełnione następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ≥ 3 kryteria większe, z których przynajmniej jednym musi być wielkogłowie lub choroba Lhermitte’a-Duclosa, lub polipy hamartomatyczne w przewodzie pokarmowym – 2 z grupy kryteriów większych i przynajmniej 3 mniejsze <p>Jeżeli u członka rodziny rozpoznano zespół Cowden na podstawie ww. kryteriów i/lub wykryto mutację patogenną w genie <i>PTEN</i>, to wstępne rozpoznanie u krewnego można postawić, jeśli są spełnione następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> – dowolne 2 z grupy kryteriów większych – 1 większe i 2 mniejsze – 3 mniejsze
<p>Kryteria rozpoznawania nerwiakowłóknikowości typu 1 (wymagane spełnienie 2 lub więcej):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sześć lub więcej plam <i>cafe au lait</i>: <ul style="list-style-type: none"> – wielkości 1,5 cm lub większych u chorych po okresie pokwitania – wielkości 0,5 cm lub większych u chorych przed okresem pokwitania 2. Dwa lub więcej nerwiakowłókników lub jeden nerwiakowłóknik splotowaty 3. Piegi skóry w okolicy pach i pachwin 4. Glejak nerwu wzrokowego 5. Dwa lub więcej guzków Lischa tęczówki 6. Typowe zmiany patologiczne w układzie kostnym: <ul style="list-style-type: none"> – dysplazja kości klinowej – dysplazja lub ścięczenie warstwy korowej kości długich 7. Osoba będąca krewnym pierwszym stopnia choego na NF1

Upowszechnienie diagnostyki z uwzględnieniem sekwencjonowania nowej generacji zwiększa możliwość wykrycia heterozygotycznego nosicielstwa mutacji w genach, które w przypadku homozygotycznego nosicielstwa powodują wystąpienie również innych zespołów u potomstwa (np. *ataxia-teangiectasia* – gen *ATM*).

Wykrycie raka jelita grubego u kobiety w ciąży stanowi wskazanie do poradnictwa genetycznego oraz do diagnostyki genetycznej, przynajmniej w kierunku najczęstszych zespołów dziedzicznej predyspozycji do tego nowotworu, takich jak: zespół Lyncha, zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej, zespół Peutza-Jeghersa, zespół polipów młodzieńczych [97].

Zespół Lyncha jest najczęstszym zespołem dziedzicznej predyspozycji do raka, uwarunkowanym mutacjami genów *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*. Nowotwory jelita grubego w tym zespole częściej są zlokalizowane w prawej połowie okrężnicy, mogą być wieloogniskowe, często rozwijają się na podłożu zmian nieuszypułowanych, a zatem konieczna jest staranna diagnostyka endoskopowa.

Do spektrum zespołu Lyncha należą także rak błony śluzowej trzonu macicy, jelita cienkiego, rak żołądka, rak jajnika, raki górnych dróg moczowych, raki dróg żółciowych. Wstępną diagnostykę laboratoryjną w kierunku tego zespołu można przeprowadzić za pomocą badania

immunohistochemicznej ekspresji białek kodowanych przez geny: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*.

Najbardziej czułą metodą poszukiwania mutacji w tych genach w DNA krwi obwodowej pacjenta jest NGS.

Wydaje się, że korzyści z leczenia chemioterapią z zastosowaniem pochodnych 5-fluorouracylu w zespole Lyncha są mniejsze niż w przypadku raków niezwiązanych z niestabilnością mikrosatelitarną.

Wykrycie mnogich polipów w jelicie grubym jest wskazaniem do diagnostyki w kierunku zespołów polipowatości. Najczęściej rozpoznaje się dziedziczny w sposób autosomalny dominujący zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej, uwarunkowany mutacjami genu *APC*. Jeżeli dane kliniczno-rodowodowe pacjentki wskazują na dziedziczenie recesywne predyspozycji do nowotworu, należy poszukiwać mutacji w genie *MUTYH*.

Niedawno udowodniono związek pomiędzy mutacjami w genach polimeraz odpowiedzialnych za sprawdzanie poprawności syntezy DNA (*POLE*, *POLD1*) a ryzykiem raka jelita grubego (PPAP, *polymerase proofreading associated polyposis*) oraz pomiędzy duplikacjami w obrębie genu *GREM1* a polipowatością jelita grubego.

Chłoniaki, białaczki, mięsaki, nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, rak kory nadnerczy u kobiety w ciąży przed 45. rż. powinny budzić podejrzenie zespołu Li i Fraumeniego. Diagnostykę i odrębności leczenia kobiet z tym zespołem omówiono powyżej.

Tradycyjnym i skutecznym sposobem identyfikacji osób z dziedziczną predyspozycją do zachorowania na nowotwory złośliwe jest analiza danych klinicznych i rodowodowych. Cechy kliniczne zachorowania, takie jak: wczesny wiek rozpoznania raka, wysoki stopień złośliwości histologicznej guza, wieloogniskowość zmian, skrócony czas kancerogenezy oraz dane o obciążeniu rodzinnym pozwalają wstępnie oszacować prawdopodobieństwo dziedzicznego podłoża zachorowania.

W wielu przypadkach wykrycie dziedzicznej predyspozycji do zachorowania na nowotwór ma wpływ na decyzje diagnostyczne i terapeutyczne u ciężarnej.

Ustalenie mutacji markerowej, odpowiedzialnej za zwiększone ryzyko zachorowania na raka w danej rodzinie, jest zasadniczym celem poradnictwa genetycznego. Testowanie kaskadowe w kierunku nosicielstwa takiej mutacji wśród zdrowych członków rodziny daje możliwość bardziej precyzyjnej oceny ryzyka zachorowania na raka

u tych osób, a w przypadku potwierdzenia predyspozycji ukierunkowuje opiekę lekarską nad pacjentem, w tym nadzór endoskopowy i onkologiczny, natomiast osobom bez obciążenia mutacją patogenną pozwala uniknąć nieuzasadnionych interwencji medycznych.

Przypadkowe wykrycie raka w wyniku prenatalnego testu genetycznego

Według danych literaturowych około 1 na 800–1000 dzieci rodzi się z trisomią chromosomu 21 (zespołem Downa), 1 na 3000–10 000 dzieci przychodzi na świat z trisomią chromosomu 18 (zespół Edwardsa), a u około 1 na 10 000–30 000 dzieci stwierdzana jest trisomia chromosomu 13 (zespół Patau). Jednym z czynników ryzyka urodzenia dziecka z aberracją chromosomową jest zaawansowany wiek matki. W związku z obserwowanym coraz powszechniejszym odkładaniem na później decyzji prokreacyjnych wskazania do diagnostyki prenatalnej ma coraz więcej ciężarnych kobiet.

Aktualnie jako badanie przesiewowe w kierunku trisomii chromosomów 21, 18, i 13 oraz aberracji chromosomowych X i Y coraz powszechniej stosuje się nieinwazyjne genetyczne testy prenatalne nowej generacji, które polegają na analizie pozakomórkowego płodowego DNA (cffDNA) obecnego w osoczu krwi matki. Testy te charakteryzują się wysoką czułością i swoistością w wykrywaniu wyżej wymienionych aberracji. Jednak nie mają one statusu testu diagnostycznego, ponieważ nie rozróżniają DNA matki od DNA płodu. Wyniki tych testów wymagają potwierdzenia innymi badaniami.

Dotychczas opublikowano kilkanaście przypadków wykrycia raka u kobiet ciężarnych poprzez testy prenatalne nowej generacji [98]. Powodem wysunięcia podejrzenia raka u matki był wynik testu wskazujący na możliwość więcej niż jednej aberracji chromosomowej u płodu. W tych przypadkach test prenatalny stanowił pewien rodzaj substytutu tak zwanej płynnej biopsji (*liquid biopsy*), której przydatność we wczesnym wykrywaniu raka jest obecnie przedmiotem badań. Większość wykrytych w opisany sposób nowotworów u kobiet ciężarnych stanowiły chłoniaki. Najbardziej czułym badaniem w wykrywaniu lokalizacji ogniska pierwotnego nowotworu było obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego.

Piśmiennictwo

1. Peccatori F.A., Azim H.A., Orecchia R. i wsp. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (supl. 6): 160–170.
2. Salani R., Billingsley C.C., Crafton S.M. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am. J. Obst. Gynecol.* 2014; 211: 7–14.
3. Azim H.A., Peccatori F.A., Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. *Prat I: solid tumors. Cancer Treat. Rev.* 2010; 36: 101–109.
4. Azim H.A., Pavlidis N., Peccatori F.A. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy.

- cy. Part II: hematological tumors. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36: 110–121.
5. Kal H.B., Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: facts and fiction. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 328–333.
 6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer Statistics, 2015*. *Ca. Cancer J. Clin.* 2015; 65: 5–29.
 7. Dmochowska H., Adamczewski W., Borkowska S. i wsp. *Kobiety w Polsce*. *Gus. Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa* 2007.
 8. Hamilton B.E., Martin J.A., Osterman M.J.K. i wsp. *Births: Final Data for 2014*. Division of Vital Statistics National Vital Statistics Reports 2015; 64: 1–64.
 9. *Births and Deaths: June 2009 quarter*. Dostępny pod adresem: www.stats.govt.nz/Infoshare
 10. *Fertility statistics Eurostat*. Dostępny pod adresem: ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Fertility_statistics
 11. *Cancer research UK* dostępny pod adresem www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence#heading=Zero
 12. Didkowska J., Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013. *Krajowy Rejestr Nowotworów*.
 13. *Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2012*. National Cancer Institute.
 14. Sedgh G., Singh S., Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud. Fam. Plann.* 2014; 45: 301–314.
 15. *The world health report 2005 – make every mother and child count*. WHO. Chapter 3. Dostępny pod adresem: <http://www.who.int/whr/2005/chapter3/en/print.html>.
 16. Pavlidis N.A. Coexistence of Pregnancy and Malignancy. *The Oncologist* August 2002; 7: 279–287.
 17. Salani R., Billingsley C.C., Crafton S.M. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 211: 7–14.
 18. Litwiniuk M., Kopeć I. Nowotwory w okresie ciąży. W: Krzakowski M. i wsp. (red.). *Onkologia kliniczna. Tom II. Via Medica, Gdańsk* 2014: 376–383.
 19. Moore R.G., Miller M.C., Eklund E.E. i wsp. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206: 349.e1–7.
 20. Sarandakou A., Protonotariou E., Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2007; 44: 151–178.
 21. Austin L.M., Frush D.P. Compendium of national guidelines for imaging the pregnant patient. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011; 197: W737–W746.
 22. Committee Opinion No. 656 Summary: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet. Gynecol.* 2016; 127: 418.
 23. Amant F., Loibl S., Neven P., Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 570–579.
 24. McCollough C.H., Schueler B.A., Atwell T.D. i wsp. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? *Radiographics* 2007; 27: 909–917.
 25. Toppenberg K.S., Hill A., Miller D.P. Safety of radiographic imaging during pregnancy. *Am. Fam. Physician.* 1999; 59: 1813–1818.
 26. Mazze R.I., Kallen B. Appendectomy during pregnancy: a Swedish registry study of 778 cases. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77: 835–840.
 27. Cohen-Kerem R., Railton C., Oren D., Lishner M., Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am. J. Surg.* 2005; 190: 467–473.
 28. Mazze R.I., Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1178–1185.
 29. Kendrick J.M., Neiger R. Intraoperative fetal monitoring during non-obstetrical surgery. *J. Perinatol.* 2000; 20: 276–277.
 30. Bakkal B.H., Sayin M. Radiotherapy and pregnancy: together or alone. *Derleme Rev.* 2012; 19: 120–127.
 31. Weisz B., Meirou D., Schiff E., Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* 2004; 4: 889–902.
 32. ICRP, 2003. *Biological Effects after Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus)*. ICRP Publication 90. *Ann. ICRP* 2003; 33.
 33. International Commission on Radiological Protection. *Pregnancy and medical radiation*. *Ann. ICRP* 2000; 30: 1–43.
 34. Brent R.L. The effects of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwaves, and ultrasound. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1983; 26: 484–510.
 35. Greer B.E., Goff B.A., Koh W. *Cancer in the pregnant patient*. W: Hoskins W.J., Perez C.A., Young R.C. (red.). *Principles and practice of gynecologic oncology*. Wyd. 2. Lippincott Raven, New York 1997: 463–70.
 36. Kourinou K.M., Mazonakis M., Lyrarakis E. i wsp. Photon-beam radiotherapy in pregnant patients: can the fetal dose be limited to 10 cGy or less? *Physica Medica* 2015; 31: 85–91.
 37. International Commission on Radiological Protection. *Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus)*. *Ann ICRP* 2003; 33: 205–206.
 38. Schull W.J., Otake M. Effects on intelligence of prenatal exposure to ionizing radiation. RERF Technical Report 7–86. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation, 1986.
 39. Schull W.J., Otake M., Yoshimaru H. Effect on intelligence test score of prenatal exposure to ionizing radiation in Hiroshima and Nagasaki: a comparison of the T65DR and D86 dosimetry systems. RERF Technical Report 3–88. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation, 1988.
 40. Mazonakis M., Tzedakis A., Varveris C. i wsp. Radiotherapy for supradiaphragmatic Hodgkin's disease: determination of the proper fetal shielding conditions using Monte Carlo methodology. *Physica Medica* 2011; 27: 181–187.
 41. Rizack T., Mega A., Legare R. i wsp. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am. J. Hematol.* 2009; 84: 830–841.
 42. Sagan D., Semczuk A., Lampka E. Combination chemotherapy for Hodgkin's lymphoma during pregnancy. Favorable outcome for mother and child. *J. Obst. Gynecol. Res.* 2010; 36: 882–886.
 43. Wallace W.H.B., Thomson A.B., Saran F., Kelsey T.W. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Intern. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics* 2005; 62: 738–744.

44. Teh W.T., Stern C., Chander S., Hickey M. The Impact of Uterine Radiation on Subsequent Fertility and Pregnancy Outcomes. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 482968.
45. Rodriguez-Wallberg K.A., Karlström P.O., Rezapour M. i wsp. Full-term newborn after repeated ovarian tissue transplants in a patient treated for Ewing sarcoma by sterilizing pelvic irradiation and chemotherapy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2015; 94: 324–328.
46. Cragan J.D., Friedman J.M., Holmes L.B. i wsp. Ensuring the Safe and Effective Use of Medications During Pregnancy: Planning and Prevention Through Preconception Care. *Matern Child Health J.* 2006; 10 (supl. 1): 129–135.
47. Selig B.P., Furr J.R., Huey R.W. i wsp. Cancer chemotherapeutic agents as human teratogens. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2012; 94: 626–650.
48. Zemlickis D., Lishner M., Degendorfer P. i wsp. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 573–576.
49. Cardonick E., Usmani A., Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am. J. Clin. Oncol.* 2010; 33: 221–228.
50. Sorosky J.I., Sood A.K., Buekers T.E. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1997; 24: 591–599.
51. Doll D.C., Ringenberg Q.S., Yarbrow J.W. Management of cancer during pregnancy. *Arch. Intern. Med.* 1988; 148: 2058–2064.
52. Pavlidis N.A. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist.* 2002; 7: 279–287.
53. Pavlidis N. Cancer and pregnancy: what we should know about the management with systemic treatment of pregnant women. *EJC* 2011; 47: (supl. 3): 348–352.
54. Berger J.C., Clericuzio C.L. Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifen exposure. *Am. J. Med. Genet. A.* 2008; 146A: 2141–2144.
55. Cullins S.L., Pridjian G., Sutherland C.M. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994; 271: 1905–1906.
56. Parulekar W.R., Day A.G., Ottaway J.A. i wsp. Incidence and prognostic impact of amenorrhea during adjuvant therapy in high-risk premenopausal breast cancer: analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study – NCIC CTG MA.5. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6002–6008.
57. Stone E.R., Slack R.S., Novielli A. i wsp. Rate of chemotherapy related amenorrhea (CRA) associated with adjuvant adriamycin and cytoxan (AC) and adriamycin and cytoxan followed by taxol (AC+T) in early stage breast cancer [abstract 224]. *Breast Cancer Res. Treat.* 2000; 64: 61.
58. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. i wsp. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2302–2313.
59. Moore H.C.F., Unger J.M., Phillips K.A. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 923–932.
60. Lambertini M., Boni L., Michelotti A. Long-term outcome results of the phase III PROMISE-GIM6 study evaluating the role of LHRH analog (LHRHa) during chemotherapy (CT) as a strategy to reduce ovarian failure in early breast cancer (BC) patients. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32.
61. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *Oncologist* 2007; 12: 1044–1054.
62. Demeestere I., Brice P., Peccatori F.A. No evidence for the benefit of gonadotropin-releasing hormone agonist in preserving ovarian function and fertility in lymphoma survivors treated with chemotherapy: final long-term report of a prospective randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 2568–2574.
63. Azim A.A., Costantini-Ferrando M., Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2630–2635.
64. Trounson A., Wood C., Kausche A. In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. *Fertil. Steril.* 1994; 62: 353–362.
65. Prasath E.B. Ovarian tissue cryopreservation: an update. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2008; 1: 50–55.
66. Chakravarty E.F., Murray E.R., Kelman A., Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; 117: 499–506.
67. Rubach M. Nowotwory u kobiet w ciąży. W: Krzakowski M. i wsp. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Tom I. Via Medica, Gdańsk 2013: 497–510.
68. Voulgaris E., Pentheroudakis G., Pavlidis N. Cancer and pregnancy: a comprehensive review. *Surg. Oncol.* 2011; 20: e175–e185.
69. Lambertini M., Peccatori F.A., Azim H.A. Jr. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat. Rev.* 2015; 41: 301–309.
70. Amant F., Deckers S., Van Calsteren K. i wsp. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *EJC* 2010; 46: 3158–3168.
71. Azim H.A. Jr. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis. A metaanalysis of 14 studies. *EJC* 2011; 47: 74–83.
72. Pye S.M., Cortes J., Ault P. i wsp. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008; 111: 5505–5508.
73. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. i wsp. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 756–764.
74. Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 370–372.
75. Anderson F.A. Jr, Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (supl. 1): I9–I16.
76. Chew H.K., Wun T., Harvey D., Zhou H., White R.H. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 458–464.
77. Cronin-Fenton D.P., Søndergaard F., Pedersen L.A. i wsp. Hospitalization for venous thromboembolism in cancer patients and the

- general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br. J. Cancer* 2010; 103: 947–953.
78. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–722.
 79. Sweetland S., Green J., Liu B. i wsp. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 339: b4583.
 80. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. i wsp. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 809–815.
 81. Gussoni G., Frasson S., La Regina M., Di Micco P., Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb. Res.* 2013; 131: 24–30.
 82. James A.H., Bushnell C.D., Jamison M.G., Myers E.R. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet. Gynecol.* 2005; 106: 509–516.
 83. James A.H., Jamison M.G., Biswas M.S. i wsp. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation* 2006; 113: 1564–1571.
 84. Pomp E.R., Lenselink A.M., Rosendaal F.R., Doggen C.J. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 632–637.
 85. James A.H., Jamison M.G., Brancaccio L.R., Myers E.R. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194: 1311–1315.
 86. Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H. i wsp. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 697–706.
 87. Henriksson P., Westerlund E., Wallén H. i wsp. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013; 346: e8632.
 88. Górski B., Jakubowska A., Huzarski T. i wsp. A high proportion of founder BRCA1 mutations in Polish breast cancer families. *Int. J. Cancer* 2004; 110: 683–686.
 89. Kluska A., Balabas A., Paziewska A. i wsp. New recurrent BRCA1/2 mutations in Polish patients with familial breast/ovarian cancer detected by next generation sequencing. *BMC Med. Genomics.* 2015; 8: 19.
 90. Cybulski C., Lubiński J., Wokołorczyk D. i wsp. Mutations predisposing to breast cancer in 12 candidate genes in breast cancer patients from Poland. *Clin. Genet.* 2015; 88: 366–370.
 91. Couch F.J., Hart S.N., Sharma P. i wsp. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 304–311.
 92. Watkins J.A., Irshad S., Grigoriadis A., Tutt A.N. Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers. *Breast Cancer Res.* 2014; 16: 211.
 93. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High Risk Assessment Breast and Ovarian: version 2.2017.
 94. Villani A., Tabori U., Schiffman J. i wsp. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 559–567.
 95. Pilarski R., Eng R., Kohlman W. i wsp. Cowden syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2013; 105: 1607–1616.
 96. NIH Consensus Development Conference 1988. <http://consensus.nih.gov/1987/1987Neurofibromatosis064html.htm>
 97. Syngal S., Brand R.E., Church J.M. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110: 223–262.
 98. Bianchi D.W., Chudova D. Noninvasive prenatal testing and incidental detection of occult maternal malignancies. *JAMA* 2015; 314: 162–169.