

Standardy postępowania w przypadkach choroby nowotworowej u kobiety w ciąży Część IV. Nowotwory układu pokarmowego, rzadkie nowotwory

The conventional treatment of pregnant women with cancer
Part IV. Gastrointestinal cancers, rare cancers

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

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

Dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld
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

Dr n. med. 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

Dr hab. n. med. Wojciech Rokita, prof. UJK
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

Dr hab. n. med. Grzegorz Panek
I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Standardy postępowania w nowotworach układu pokarmowego u kobiet w ciąży

Liczbę zachorowań na nowotwory u ciężarnych szacuje się na około 1 przypadek na 1000 ciąż, dlatego niemożliwe jest przeprowadzenie dużych, prospektywnych badań klinicznych, które jednoznacznie potrafiłyby obiektywnie i naukowo wyjaśnić wszystkie wątpliwości; wiedza i sposób postępowania pochodzą głównie z analiz retrospektywnych, opisów pojedynczych lub serii przypadków oraz doświadczenia klinicznego [1]. Danych literaturowych dotyczących wyłącznie nowotworów układu pokarmowego występujących u kobiet w ciąży jest niewiele, na przykład rak jelita grubego występuje z częstością 2 przypadków na 100 000 ciąż, rak żołądka – u 0,1% populacji japońskiej i prawdopodobnie jeszcze rzadziej w innych populacjach, istnieją tylko pojedyncze opisy przypadków raka trzustki [2–4]. Jednym ze źródeł wiedzy o nowotworach u ciężarnych jest praca opublikowana przez Shim i wsp. w 2016 roku w *Obstetrics & Gynecology Science* [5]. Zawarto w niej retrospektywną analizę (obejmującą lata 1995–2013) podsumowującą dane dotyczące zachorowań na nowotwory u kobiet w ciąży leczonych w koreańskim ośrodku akademickim. Łącznie nowotwór rozpoznano u 98 kobiet (172,6 na 100 000 porodów), najczęściej był to rak piersi (u 20 kobiet), a następnie, według kolejności częstości zachorowań: nowotwory układu pokarmowego (u 17 kobiet: raka żołądka rozpoznano u 8, raka jelita grubego – u 5, raka wątroby – u 4), nowotwory hematologiczne (u 13 kobiet: ostrą białaczkę szpikową rozpoznano u 3, przewlekłą białaczkę szpikową – u 1, oraz chłoniaki niezrębne – u 9), rak tarczycy (u 11 kobiet, wyłącznie podtyp brodawkowaty), nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (u 7 kobiet: oponiaki – u 2, gwiaździaki – u 2, nerwiaka osłonkowego – u 2, oraz głojaka – u 1), rak szyjki macicy (u 7 kobiet: raka płaskonabłonkowego – u 6, i raka gruczołowego – u 1), nowotwory jajnika (u 5 kobiet: raka nabłonkowego – u 4, oraz rozrodczaka – u 1), raki płuc (u 3 kobiet: raka drobnokomórkowego – u 2, i raka gruczołowego – u 1) oraz inne nowotwory (u 4 kobiet: raka gruczołowego o nieznanym punkcie wyjścia – u 2, tłuszczakomięsak – u 1, oraz raka nosogardła – u 1). Z analizy wyłączono 11 kobiet z następującymi rozpoznaniem: rak szyjki macicy *in situ* (9), rak przewodowy piersi *in situ* (1) oraz rak jajnika o granicznej złośliwości (1).

U kobiet w ciąży nowotwory układu pokarmowego klinicznie manifestowały się bólami w jamie brzusznej, nudnościami i wymiotami, smolistymi stolcami, guzem wyczuwalnym w badaniu przedmiotowym, niedokrwistością, bólami w okolicy lędźwiowej oraz biegunką. Część objawów może zatem fizjologicznie występować w ciąży, co niewątpliwie przyczynia się do opóźnienia rozpoznania nowotworu. Badania diagnostyczne wykonane w czasie

ciąży obejmowały: badanie ultrasonograficzne (USG, *ultrasonography*) (uważane za bezpieczne zarówno dla matki, jak i płodu), rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) (uważany za bezpieczny dla matki i płodu, ale powinno się unikać jego wykonywania w I trymestrze ciąży), endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz sigmoidoskopię (uważane za bezpieczne, ale powinno się je wykonywać wyłącznie jako niezbędną diagnostykę przy podejrzeniu nowotworów przewodu pokarmowego), a także biopsję aspiracyjną i wycinającą (uważane za procedury bezpieczne w trakcie ciąży). Najczęściej choroba nowotworowa była zdiagnozowana już w zaawansowanych stadiach – IV (47,1%) oraz III (17,6%), znacznie rzadziej I lub II (po 17,6%). Diagnozę stawiano głównie w czasie I lub we wczesnym okresie II trymestru ciąży, a przedwczesnego zakończenia ciąży dokonywano, zanim płód osiągnął zdolność do życia. Strategia leczenia nowotworów u większości kobiet (41,2%) polegała na przerwaniu ciąży, u 3 kobiet (17,6%) leczenie onkologiczne opóźniono do czasu porodu, u 5 (29,4%) wywołano poród przedwczesny, a jedynie u 2 (11,8%) podjęto decyzje o leczeniu onkologicznym w trakcie ciąży. Całkowitą odpowiedź na leczenie lub brak dowodów na obecność choroby nowotworowej uzyskano u połowy chorych (8 kobiet), a w przypadku pozostałych 8 pacjentek nowotwór zakończył się zgonem [5].

Al-Ibrahima i wsp. w 2014 roku przedstawili wyniki retrospektywnej analizy dotyczącej wyłącznie nowotworów układu pokarmowego, które rozpoznano przed lub trakcie ciąży w ośrodku kanadyjskim. W okresie od stycznia 1998 do marca 2013 roku zidentyfikowano 18 ciąż (9 ze współistniejącym nowotworem i 9 po zakończonym leczeniu onkologicznym) u 13 kobiet z nowotworami układu pokarmowego w wywiadzie. Do najczęstszych objawów klinicznych u 9 kobiet ze współistniejącym nowotworem (u 2 pseudobrodawkowaty nowotwór trzustki, u 2 rak jelita grubego, u 2 rak żołądka, u 1 rak odbytnicy, u 1 rak wątrobowokomórkowy oraz u 1 czerniak kanału odbytu) w czasie ciąży należały: nudności (55%), krwawienie z odbytnicy (55%), bóle brzucha (44%), wymioty (44%) oraz powiększenie obwodu brzucha (44%). U 5 ciężarnych przeprowadzono diagnostykę endoskopową z pobraniem wycinków (u 4 kolonoskopię, u 1 gastroskopię), u 2 kobiet wykonano resekcję nowotworu w czasie ciąży (miejscowa resekcja u chorej na czerniaka kanału odbytu i laparoskopowa resekcja u chorej na nowotwór podścieliska zlokalizowany w żołądku), a u 1 zastosowano chemioterapię kapecytabiną (u chorej na raka śluzowotwórczego odbytnicy rozpoznanego w 22. tc.). U większości kobiet leczenie onkologiczne zostało podjęte po porodzie, zgodnie z typem nowotworu. Sześć na dziewięć porodów odbyło się drogami natury, a cięcie cesarskie w pozostałych trzech. U 3 kobiet ciąża została zakończona przed terminem (u jednej chorej na raka odbytnicy, T2N2 w 30. tc.

cięciem cesarskim, u drugiej chorej na raka żołądka z przerzutami odległymi, T3N3M1 w 32. tc. poród odbył się drogami natury z powodu pęknięcia błon płodowych, a u trzeciej chorej na czerniaka kanału odbytu w 35. tc. elektywnym cięciem cesarskim). Jedna pacjentka zmarła 15 dni po porodzie (chora na raka żołądka z przerzutami odległymi), kolejna 5 lat po porodzie (chora na czerniaka kanału odbytu), a pozostałe 7 żyje [6].

Wśród kobiet z wywiadem leczenia onkologicznego z powodu nowotworów układu pokarmowego (rak odbytnicy u 2, rak jelita grubego u 2, rak wątrobowokomórkowy u 2, rak dwunastnicy u 1, pozakostny mięsak Ewinga u 1 oraz pseudobrodawkowaty nowotwór trzustki u 1) czas od momentu rozpoznania nowotworu do ciąży wyniósł od 2 do 7 lat. Historia leczenia onkologicznego obejmowała leczenie operacyjne (u 9 kobiet) oraz chemioterapię (u 1 chorej na raka odbytnicy w przebiegu zespołu rodzinnej polipowatości gruczolakowatej, 1 chorej na raka jelita grubego oraz 1 chorej na raka płaskogruczołowego dwunastnicy). Zakończenie porodów odbyło się pomiędzy 38. (najczęściej) a 41. tygodniem ciąży, u 6 kobiet cięciem cesarskim (najczęściej z powodu poprzednio wykonanego cięcia cesarskiego), a u 3 drogami natury. W chwili publikacji danych wszystkie pacjentki żyły i nie stwierdzono u nich nawrotu choroby nowotworowej [6].

Rak przełyku

Raka przełyku współistniejącego z ciążą rozpoznaje się wyjątkowo rzadko, w literaturze opisano jedynie kilka takich przypadków. Pierwszy, opublikowany przez Sharma i wsp., pochodzi z 2009 roku. Dotyczy on 36-letniej kobiety w trzeciej ciąży, u której w 29. tygodniu wystąpiła dysfagia, krwawe wymioty oraz utrata masy ciała. Diagnoza została postawiona na podstawie badania endoskopowego oraz MRI, w którym stwierdzono obecność guza dolnej części przełyku przechodzącego na wpust żołądka. Z uwagi na niedojrzałość płodu przyjęto postawę wyczekującą oraz podano glikokortykosteroidy (betametazon). W 34. tygodniu ciążę zakończono cięciem cesarskim; 2 tygodnie po porodzie u chorej wykonano torakotomię, uznając zmianę za nieresekcyjną (zmiana miejscowo zaawansowana, z przerzutami do węzłów chłonnych i wątroby). Chorą skierowano na leczenie paliatywne. W chwili zakończenia obserwacji dziecko miało 3 miesiące i rozwijało się prawidłowo [7].

Przypadek ciężarnej chorej na raka przełyku opisał także Sahin i wsp. w 2015 roku. W publikacji przedstawiono 26-letnią pacjentkę, która w 27. tygodniu ciąży zgłosiła się do kliniki z powodu dysfagii oraz utraty masy ciała. Na podstawie badania endoskopowego oraz tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej rozpoznano miejscowo zaawansowanego raka środkowej części przełyku. Z uwagi na

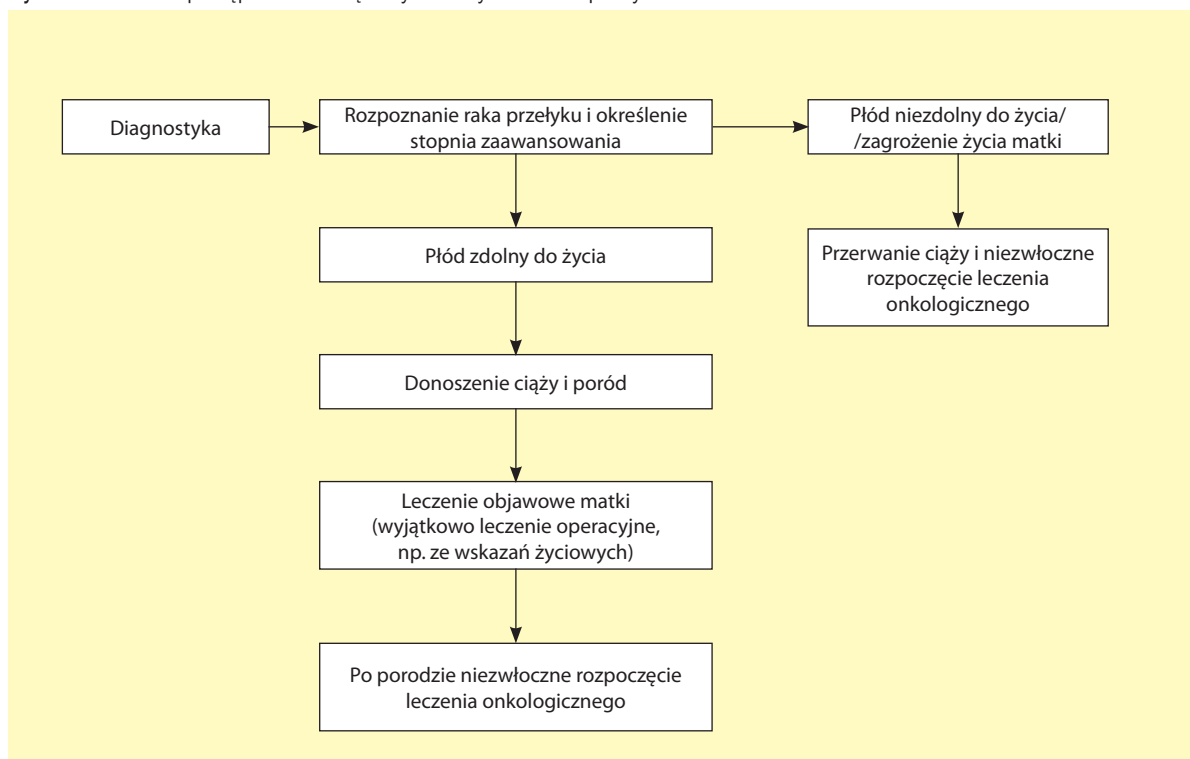
ciążę (po konsultacji ginekologicznej nie zalecano przerwania ciąży) chora nie została zakwalifikowana do neoadjuwantowej chemioradioterapii, natomiast podjęto decyzję o leczeniu operacyjnym oraz zalecono stosowanie progesteronu i steroidów. W 28. tygodniu ciąży wykonano ezofagektomię, ezofagogastrostomię oraz założono jejunostomię odżywczą. Leczenie operacyjne było powikłane sepsą wywołaną przez kandydozę oraz zatrzymaniem akcji serca w 35. dniu po operacji (chorą reanimowano z powodzeniem). Poród nastąpił drogami natury w 32. tygodniu ciąży. W 16. miesiącu po operacji nie stwierdzono u chorej nawrotu choroby, a dziecko rozwijało się prawidłowo [8].

Postępowanie w przedstawionych powyżej przypadkach było inne i dostosowane indywidualnie do chorej, wieku ciąży oraz doświadczenia lekarzy. W diagnostyce nowotworów przełyku bezpieczne wydaje się wykonanie badania endoskopowego (gastroskopii) oraz MRI, natomiast zaleca się unikanie CT z uwagi na ryzyko rozwoju wad wrodzonych. Dalsze postępowanie terapeutyczne zależy od ustalenia stopnia zaawansowania choroby nowotworowej, tygodnia ciąży oraz decyzji samej chorej. Niestety, nowotwory przełyku rozpoznawane są zazwyczaj w zaawansowanych stadiach, w których leczenie radykalne nie jest możliwe. Pierwszym etapem po diagnostyce powinno być ustalenie, czy istnieje realna szansa na urodzenie zdrowego dziecka. I tutaj kluczową rolę przy podejmowaniu decyzji odgrywa ginekolog-położnik. Jeśli istnieje możliwość donoszenia ciąży, optymalnym sposobem postępowania onkologicznego dla chorej jest leczenie objawowe, natomiast agresywne leczenie onkologiczne (radioterapia, chemioterapia lub chirurgia) powinno zostać rozpoczęte niezwłocznie po porodzie. Ze względu na wskazania życiowe możliwe jest leczenie operacyjne w trakcie ciąży, ale wiąże się ono z wysokim odsetkiem istotnych powikłań pooperacyjnych. Jeżeli nie ma możliwości donoszenia ciąży i urodzenia dziecka zdolnego do życia, zaleca się jej przerwanie i niezwłoczne rozpoczęcie leczenia onkologicznego (ryc. 1).

Rak żołądka

Rak żołądka związany z ciążą występuje rzadko (głównie u kobiet rasy żółtej) i podobnie jak rak przełyku często rozpoznawany jest w zaawansowanych stadiach choroby. Definicja raka żołądka związanego z ciążą obejmuje raka rozpoznanego w czasie trwania ciąży lub do roku od momentu porodu [9]. Częstość jego występowania szacuje się na około 0,1% raków żołądka. W analizie retrospektywnej pacjentów z uniwersyteckiego ośrodka w Seulu (obejmującej okres od marca 1989 do lutego 2006 r.) opublikowanej przez Lee i wsp. na 14 563 pierwotnych nowotworów złośliwych żołądka w 15 przypadkach (0,103%) stwierdzono nowotwór związany z ciążą [10]. Najczęstsze objawy kliniczne to nudności i wymioty,

Rycina 1. Schemat postępowania u ciężarnych chorych na raka przełyku



a więc objawy występujące także w ciąży. Większość nowotworów charakteryzowała się: wysoką złośliwością histologiczną (niskim zróżnicowaniem nowotworu G3), rakiem zbudowanym z komórek sygnetywaty, typem rozlanym według klasyfikacji Laurena. U większości pacjentek (93%) zdiagnozowano nowotwór w stadiach miejscowo zaawansowanym (> T2) lub uogólnienia choroby. Radykalne leczenie chirurgiczne z intencją wyleczenia przeprowadzono jedynie u 27% pacjentek (4/15). Średnia wieku w momencie zachorowania wynosiła 33,5 roku, natomiast średnia wieku ciążowego – 24,7 tygodnia. U 7 pacjentek rozpoznano raka żołądka w trakcie ciąży (u 3 ciążę zakończono aborcją odpowiednio: w 8., 19. i 24. tygodniu, u 2 wyindukowano poród w 22. i 33. tygodniu, a u 2 ciążę zakończono cięciem cesarskim odpowiednio w 30. i 37. tygodniu). U 8 pacjentek raka żołądka rozpoznano po zakończeniu ciąży (średnia 11,9 tygodnia po porodzie). Trzyletnie przeżycie w tej grupie chorych obserwowano u 23% pacjentek w porównaniu z 52,8% w grupie kontrolnej (grupę kontrolną stanowiły 53 kobiety w wieku rozrodczym pomiędzy 20. a 40. rż., które zachorowały na raka żołądka niezwiązanego z ciążą). W analizie wieloczynnikowej zidentyfikowano dwa niezależne czynniki prognostyczne: stopień zaawansowania według klasyfikacji guz-węzły chłonne-przerzuty (TNM, *tumor-nodes-metastases*) oraz radykalność leczenia chirurgicznego. Wyniki terapii raka żołądka porównano z grupą kontrolną i były one znacznie gorsze, co może sugerować albo opóźnienie postawienia diag-

nozy raka żołądka w ciąży, albo większą agresywność nowotworu związanego z ciążą. Autorzy tej publikacji zalecają natychmiastowe rozpoczęcie leczenia chorych na raka żołądka (łącznie z wykonaniem aborcji), jedynie w przypadkach wczesnego raka można opóźnić leczenie do czasu uzyskania dojrzałości przez płód [10].

W uzasadnionych przypadkach, w stadium uogólnienia (nie ma możliwości wyleczenia chorej), po omówieniu sytuacji z pacjentką, można podjąć próbę leczenia wyłącznie objawowego do czasu uzyskania dojrzałości przez płód. Przykładem takiego postępowania jest opis przypadku 32-letniej pacjentki w 28. tygodniu ciąży chorej na raka żołądka, którego pierwszym objawem była tamponada serca oraz obecność płynu w jamach opłucnowych wywołującego objawy duszności. Podjęto decyzję o leczeniu objawowym (perikardiocenteza i pleurocenteza) do czasu uzyskania dojrzałości przez płód, a następnie wykonano cięcie cesarskie w 30. tygodniu ciąży z powodu zagrożenia życia płodu. Po 6 tygodniach niemowlę w stanie ogólnym dobrym zostało wypisane do domu. Autorzy tej publikacji sugerują w przypadku rozpoznania raka żołądka przed 24. tygodniem ciąży natychmiastowe zakończenie ciąży i leczenie operacyjne; jeśli diagnoza zostanie postawiona pomiędzy 24. a 29. tygodniem ciąży, proponują postępowanie w zależności od resekcyjności zmiany i jeśli będzie ona resekcyjna, to w pierwszej kolejności postulują wykonanie zabiegu operacyjnego bez względu na zagrożenie płodu, natomiast po 29. tygodniu ciąży sugerują odroczenie

terapii do czasu porodu, a w dalszej kolejności leczenie operacyjne [11].

Podobne postępowanie sugerują autorzy innego opisu przypadku raka żołądka u 22-letniej kobiety w 7. tygodniu ciąży, u której pierwszymi jego objawami były bóle w podbrzuszu oraz masywne wodobrzusze [12].

Objawem raka żołądka w ciąży w stadium rozsiewu choroby mogą być także przerzuty, między innymi do łożyska i macicy. Przypadek 37-letniej chorej na rozsianego raka żołądka w 21. tygodniu ciąży opisali Jeong i wsp. Z uwagi na stopień zaawansowania, pacjentka po konsultacji z mężem podjęła decyzję o zakończeniu ciąży w 23. tygodniu oraz natychmiastowym rozpoczęciu leczenia onkologicznego. Pomimo intensywnego leczenia chora zmarła z powodu wstrząsu septycznego po zabiegu usunięcia macicy wykonanego z powodu nieudanego zachowawczego wywołania poronienia [13].

Symptodem raka żołądka współistniejącego z ciążą może być również tak zwany węzeł siostry Mery Joseph, czyli guzek okołopępkowy. Obecność tej zmiany sugeruje szerzenie się nowotworu żołądka wzdłuż otrzewnej oraz uogólnienie choroby. Przypadek 37-letniej pacjentki w 36. tygodniu ciąży, u której diagnostycznym objawem raka żołądka był węzeł siostry Mery Joseph, przedstawili Fill i wsp. W pierwszej kolejności podjęto decyzję o zakończeniu ciąży cięciem cesarskim, jednocześnie wykonując zabieg o maksymalnej cyto redukcji nowotworu (gastektomia, splenektomia, cholecystektomia, prawostronna hemikolektomia, obustronna owariektomia oraz usunięcie pępka). Po urodzeniu dziecka natychmiast rozpoczęto paliatywną chemioterapię, którą wstrzymano z powodu obecności ropni w jamie brzusznej oraz zapalenia otrzewnej. Po zakończonym leczeniu chirurgicznym ponownie podjęto decyzję o wznowieniu chemioterapii. Autorzy tej publikacji podkreślają fakt późnego postawienia ostatecznej diagnozy raka żołądka w ciąży oraz brak objawów we wczesnych postaciach raka żołądka nawet u 80% chorych [14].

Innym objawem raka żołądka w ciąży może być zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Objaw ten został przedstawiony w opisie przypadku przez Takai i wsp. Trzydziestosześcioletnia chora w 28. tygodniu ciąży została przyjęta do kliniki w Kyoto z powodu idiopatycznej plamicy małopłytkowej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono między innymi ciężką niedokrwistość (stężenie hemoglobiny 3,1 g/dl, hematokryt 9,4%) oraz małopłytkowość (57 tys.) i rozpoznano zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego w przebiegu raka żołądka (potwierdzonego endoskopowo) w stadium uogólnienia choroby (zmiany przerzutowe do kości). Łącznie chorej przetoczono 20 j. masy erytrocytarnej i 18 j. osocza świeżo mrożonego. Podjęto decyzję o zakończeniu ciąży w 28. tygodniu poprzez cięcie cesarskie i rozpoczęciu od następnego dnia chemioterapii opartej na 5-fluorou-

racylu (5-FU) i metotreksacie. Uzyskano poprawę stanu ogólnego i ustąpienie zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Chora została wypisana z oddziału w 22. dniu po przyjęciu i kontynuowała chemioterapię w warunkach ambulatoryjnych. Autorzy sugerują w przypadku rozpoznania zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego w przebiegu rozsianego raka żołądka w ciąży jak najszybsze rozpoczęcie chemioterapii [15].

Autorzy innej publikacji (opis przypadku), Nishie i wsp., sugerują możliwość zastosowania chemioterapii u kobiet chorych na zaawansowanego raka żołądka w trakcie ciąży, zwłaszcza w przypadku złego stanu ogólnego i zagrożenia życia matki oraz możliwości urodzenia zdrowego dziecka. W opisanym przypadku pacjentka, u której rozpoznano zaawansowanego raka żołądka (zmiany przerzutowe m.in. do kości, wodonercze, wodobrzusze, płyn w worku osierdziowym), w 23. tygodniu ciąży otrzymała chemioterapię według schematu stosowanego w Japonii – lek S1 w połączeniu z paklitaksellem (nie zdecydowano się na podanie cisplatyny z uwagi na możliwość nasilenia objawów wodobrzusza, wodonercza i obecności płynu w worku osierdziowym). W 32. tygodniu ciąży poprzez cięcie cesarskie pacjentka urodziła zdrową dziewczynkę, u której w 12. miesiącu życia nie stwierdzono żadnych, istotnych odchyień od normy zarówno w badaniu przedmiotowym, jak i w badaniach laboratoryjnych. Natomiast matka zmarła w 191. dniu od rozpoczęcia leczenia systemowego. Według autorów, jeżeli rak żołądka zostanie rozpoznany przed 22. tygodniem ciąży zaleca się zakończenie ciąży poprzez wywołanie poronienia i jak najszybsze rozpoczęcie leczenia onkologicznego. Powyżej 28. tygodnia ciąży leczenie przeciwnowotworowe może być rozpoczęte dopiero po przedwczesnym porodzie, natomiast pomiędzy 22. a 28. tygodniem ciąży postępowanie powinno być zindywidualizowane w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego matki oraz możliwości donoszenia ciąży do czasu uzyskania dojrzałości przez płód [16]. Chemioterapia w I trymestrze ciąży nie jest zalecana z powodu ryzyka wywołania spontanicznego poronienia, śmierci płodu lub wad wrodzonych. Natomiast zastosowanie chemioterapii po II trymestrze ciąży jest relatywnie bezpieczne, a odsetek istotnych wad wrodzonych nie różni się znacząco w porównaniu z populacją ogólną [17]. Obecnie nie ma standardowego schematu chemioterapii stosowanego u kobiet w ciąży chorych na raka żołądka. Dotychczasowe dane literaturowe pochodzą głównie z Japonii (4 doniesienia) i Turcji (1 doniesienie). Obejmują one następujące schematy chemioterapii: docetaksel + S1 (25.–28. tc.), paklitaksel + S1 (26.–37. tc.), paklitaksel + S1 (30.–37. tc.), 5-FU + leukoworyna (29. tc.) oraz paklitaksel + S1 (24.–32. tc.) [16].

Największa analiza retrospektywna obejmująca 137 kobiet chorych na raka żołądka w ciąży (głównie rasy

zółtej) zebranych na przestrzeni kilkudziesięciu lat została opublikowana przez Sakamoto i wsp. w 2009 roku. Większość przypadków raka żołądka została rozpoznana w stadium zaawansowanym, resekcyjność wyniosła jedynie 45,3% (łącznie z resekcjami R1 i R2), odsetek rocznych i 2-letnich przeżyć wyniósł odpowiednio 18,0% i 15,1%, a jedynie 5 pacjentek przeżyło 3 lata bez nawrotu choroby nowotworowej. Postępowanie położnicze w tej grupie pacjentek zależało od stopnia zaawansowania choroby oraz wieku ciąży. Przed 24. tygodniem ciąży leczenie operacyjne raka żołądka wykonywano po zakończeniu ciąży poprzez indukcję poronienia, pomiędzy 24. a 27. tygodniem ciąży wywoływano sztuczny, przedwczesny poród lub chore były uważnie monitorowane z następczym leczeniem operacyjnym, natomiast powyżej 27. tygodnia ciąży leczenie operacyjne przeprowadzano po urodzeniu dziecka drogami natury lub cięciem cesarskim [18].

Postępowanie u kobiet w ciąży z rozpoznaniem jednocześnie rakiem żołądka zależy głównie od momentu rozpoznania (wieku ciąży), stopnia zaawansowania nowotworu oraz stanu ogólnego pacjentki. Większość nowotworów żołądka jest rozpoznawanych w zaawansowanych stadiach, co z jednej strony uniemożliwia radykalne leczenie onkologiczne, a drugiej – stanowi istotne zagrożenie dla życia matki i płodu. Największe doświadczenie w terapii tej grupy chorych z uwagi na liczbę zachorowań na raka żołądka posiadają lekarze japońscy, co potwierdza liczba ich publikacji (opisy przypadków i analizy retrospektywne). Na tej podstawie wydaje się, że optymalnym sposobem postępowania przed 24. (22.) tygodniem ciąży (22. w Japonii – w 1993 r. wprowadzono w Japonii nowy podział na trzy kategorie aborcji według wieku ciąży) jest wywołanie poronienia oraz niezwłoczne rozpoczęcie leczenia onkologicznego raka żołądka (zabieg operacyjny, jeśli jest możliwy, lub leczenie systemowe chemioterapią). Pomiedzy 24. (22.) a 27. tygodniem ciąży (w tek kwestii opinie są podzielone) możliwe jest zachowanie postawy wyczekującej do czasu uzyskania dojrzałości przez płód (większa szansa na przeżycie dziecka), zwłaszcza we wczesnym raku żołądka, wywołanie przedwczesnego porodu i leczenie onkologiczne lub rozpoczęcie leczenia onkologicznego już w czasie trwania ciąży. Po 27. tygodniu ciąży zaleca się ukończenie porodu cięciem cesarskim lub drogami natury, a w dalszej kolejności leczenie onkologiczne. Dane dotyczące zastosowania chemioterapii u kobiet chorych na raka żołądka w ciąży są bardzo ograniczone, pochodzą wyłącznie z pojedynczych opisów przypadków, dlatego decyzja dotycząca rozpoczęcia leczenia systemowego powinna być podejmowana ostrożnie. Dotychczasowe dane sugerują zastosowanie chemioterapii po II trymestrze ciąży w schematach opartych na paklitakselu (najczęściej schemat cotygodniowy) i 5-FU, głównie

u chorych w zaawansowanym stadium choroby z obecnością przerzutów odległych, które stanowi zagrożenie życia dla matki i płodu. Ze względu na zagrożenie życia matki i dziecka dopuszcza się włączenie leczenia systemowego także w II trymestrze ciąży (ryc. 2).

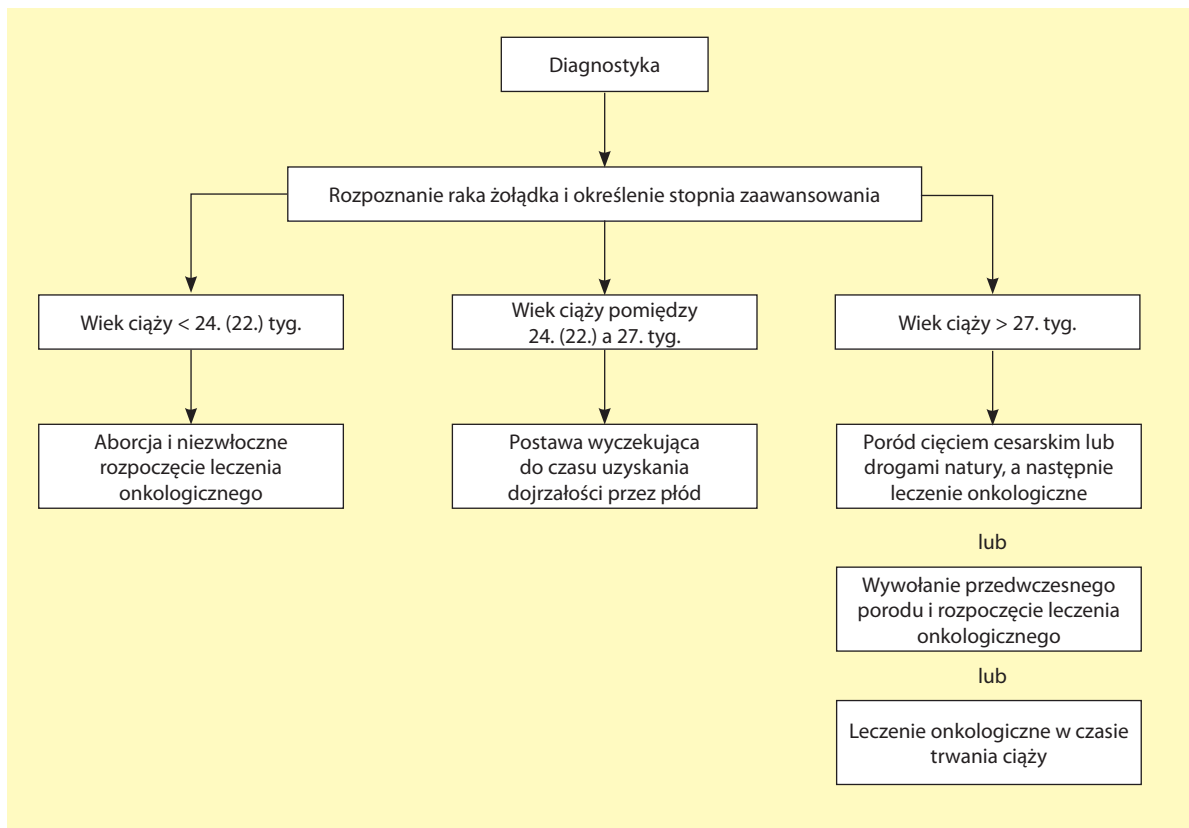
Śluzak rzekomy otrzewnej

Śluzak rzekomy otrzewnej jest wyjątkowo rzadkim nowotworem (2 przypadki na 10 000 laparotomii), 3-krotnie częściej występującym u kobiet, który charakteryzuje się obecnością wewnątrzotrzewnowych łagodnych i złośliwych śluzotwórczych guzów produkujących galaretowatą śluzową wydzielinę [19]. Nowotwór ten wywodzi się najczęściej z wyrostka robaczkowego lub jajnika [20]. Dotychczas opisano pojedyncze przypadki rozpoznania tego nowotworu u kobiet w ciąży.

Haase i wsp. w 2009 roku opublikowali przypadek 30-letniej chorej, u której w 17. tygodniu ciąży w rutynowym badaniu USG w rzucie prawego jajnika stwierdzono obecność nieprawidłowej tkanki. Pacjentkę zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego, w trakcie którego stwierdzono pęknięty, śluzotwórczy nowotwór wyrostka robaczkowego z obecnością znacznej wielkości śluzaka rzekomego otrzewnej. Chorej usunięto wyrostek robaczkowy, prawy jajnik oraz wykonano biopsję sieci większej, histopatologicznie potwierdzając śluzotwórczego, dobrze zróżnicowanego raka gruczołowego pierwotnie wywodzącego się z wyrostka robaczkowego. Pacjentkę konsultowano ginekologicznie, podjęto decyzję o zakończeniu porodu drogami natury w 35. tygodniu ciąży. Po urodzeniu zdrowego dziecka chorą zakwalifikowano do dalszego leczenia onkologicznego, w pierwszej kolejności do optymalnego, cytoredukcyjnego zabiegu operacyjnego połączonego ze śródoperacyjną, wewnątrzotrzewnową hipertermiczną chemioterapią, który został wykonany 2,5 tygodnia po porodzie, a następnie do systemowej chemioterapii według schematu XELOX. W okresie 5-letniej obserwacji po leczeniu onkologicznym nie stwierdzono nawrotu choroby [21].

Przypadek rozpoznania śluzaka rzekomego otrzewnej w ciąży, ale wywodzącego się z raka jelita grubego, został opisany przez Koyamę i wsp. W 24. tygodniu ciąży u 34-letniej kobiety w rutynowym badaniu USG zdiagnozowano płyn w zatoce Douglasa. W niedługim czasie pacjentka zaczęła się skarżyć na silne dolegliwości bólowe zlokalizowane w prawej okolicy lędźwiowej. Z uwagi na podejrzenia ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego otrzewnej została zakwalifikowana do zabiegu operacyjnego, w trakcie którego stwierdzono obecność obfitego, żółtego galaretowatego wodobrzusza sugerującego śluzaka rzekomego otrzewnej, natomiast nie zaobserwowano żadnej patologii w obrębie wyrostka robaczkowego. W badaniu cytologicznym pobranego płynu z jamy otrzewnowej potwierdzono obecność komórek śluzotwórczego, dobrze zróżnicowanego raka gruczoł-

Rycina 2. Schemat postępowania u pacjentek chorych na raka żołądka w ciąży; tc. – tydzień ciąży



wego. Dalsza diagnostyka chorej obejmowała MRI oraz kolonoskopię. Na podstawie uzyskanych wyników badań, po konsultacji ginekologicznej i neonatologicznej podjęto decyzję o urodzeniu dziecka w 34. tygodniu ciąży poprzez cięcie cesarskie, a chorą poddano dalszemu leczeniu operacyjnemu (resekcja zmian z otrzewnej, obustronne usunięcie przydatków oraz częściowa resekcja poprzecznicy), a następnie chemioterapii według schematu FOL-FOX w skojarzeniu z bewacyzumabem. Po 6 miesiącu od leczenia operacyjnego, pomimo agresywnej terapii onkologicznej, u chorej stwierdzono progresję choroby, natomiast dziecko rozwijało się prawidłowo [22].

Sposób postępowania u chorych z rozpoznaniem w ciąży śluzakiem rzekomym otrzewnej zależy od kilku czynników: wieku ciąży, stopnia agresywności nowotworu oraz zagrożenia dla życia matki i/lub płodu. Jeżeli nowotwór zostanie rozpoznany w I lub II trymestrze ciąży i potwierdzi się jego wysoce agresywny charakter, opóźnienie leczenia onkologicznego wiąże się najczęściej z zagrożeniem życia dla matki, dlatego w tym okresie powinno się rozważyć wykonanie aborcji, jeśli w III trymestrze – powinno się dążyć do odroczenia leczenia onkologicznego do czasu porodu, optymalnie w 35. tygodniu ciąży. W przypadku rozpoznania śluzaka rzekomego otrzewnej o niskim lub umiarkowanym stopniu złośliwości zaleca się opóźnienie leczenia przyczynowego do 35.

tygodnia ciąży (rozpoznanie nowotworu do 27. tc.) lub do czasu planowanego terminu porodu (rozpoznanie nowotworu po 27. tc.). W II lub III trymestrze ciąży leczenie operacyjne wiąże się z niskim ryzykiem spontanicznego poronienia lub przedwczesnego porodu, dlatego takie postępowanie jako procedura diagnostyczna lub cytoredukcyjna może zostać wykonane, zwłaszcza u pacjentek z objawami ostrego brzucha. Inne badania diagnostyczne (MRI, endoskopia) wydają się bezpieczne po I trymestrze ciąży. Definitywne leczenie chirurgiczne powinno zostać odroczone do ukończenia ciąży, optymalnie po 34.–35. tygodniu. Rozszerzone (optymalne) leczenie cytoredukcyjne oraz wewnątrzotrzewnowa hipertermiczna chemioterapia są przeciwwskazane. W sytuacji bezwzględnej konieczności zastosowanie chemioterapii systemowej w II lub III trymestrze ciąży jest dopuszczalne. W przypadku śluzaka rzekomego otrzewnej istotny jest sposób ukończenia ciąży, zaleca się poród wyłącznie drogami natury, natomiast planowane cięcie cesarskie jest przeciwwskazane ze względu na wysokie ryzyko implantacji komórek nowotworowych w miejscu przecięcia powłok brzusznych oraz przymacic. Cięcie cesarskie może być wykonane wyłącznie z przyczyn położniczych, natomiast nacięcie na środkowej linii jamy brzusznej musi zostać usunięte podczas kolejnej, planowej operacji cytoredukcyjnej w późniejszym okresie [21–23].

Z uwagi na bardzo rzadką częstość występowania tego nowotworu w ciąży wydaje się, że zaproponowane postępowanie można rozszerzyć na chorych, u których rozpoznano śluzaki rzekome otrzewnej o innym niż wyrostek robaczkowy pochodzeniu (ryc. 3).

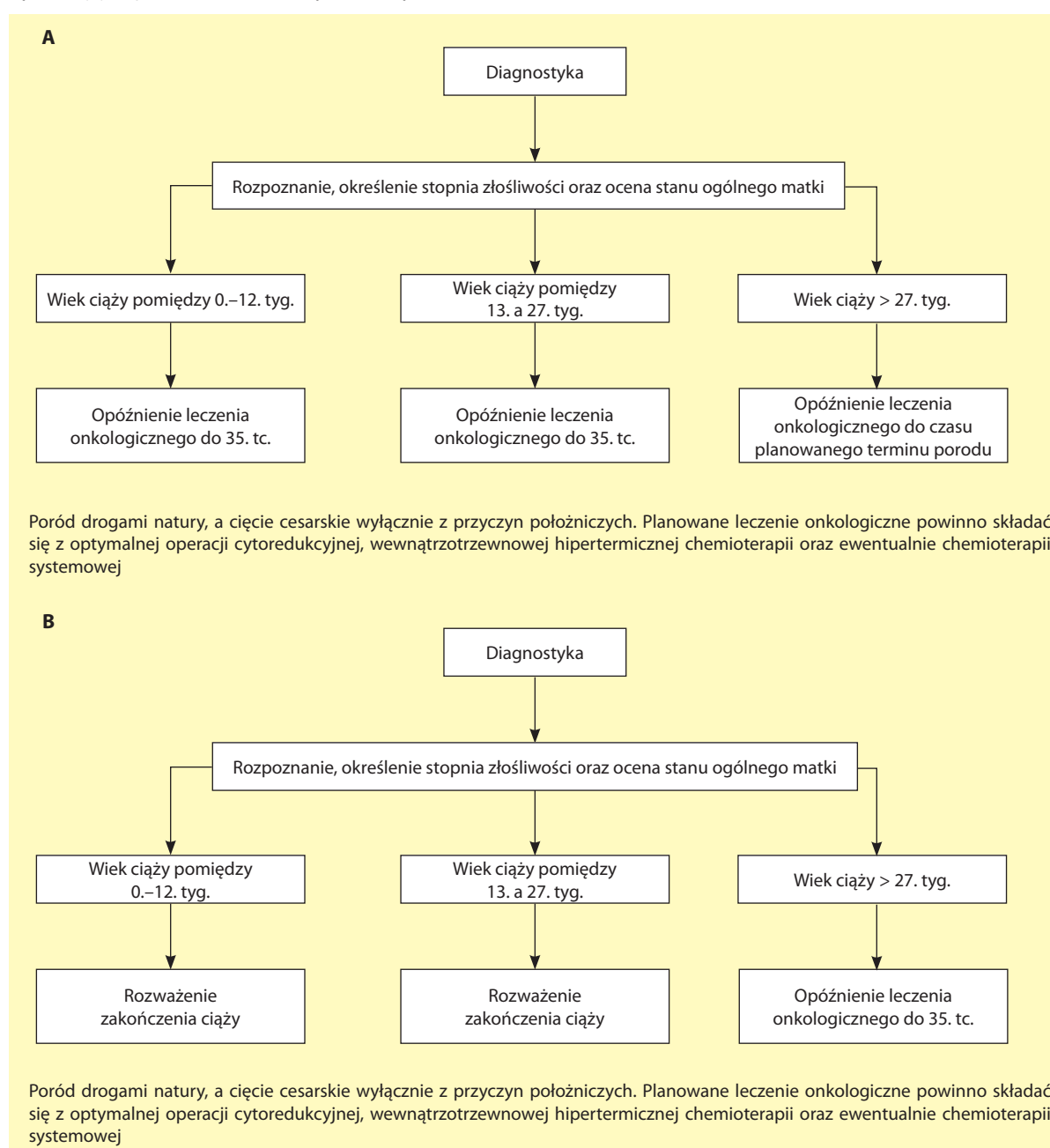
Rak jelita grubego

Rak jelita grubego jest rzadkim nowotworem u ciężarnych. Szacunkowa częstość jego występowania jest różna i waha się w granicach 1 rozpoznania na 13 000 lub

50 000–100 000 ciąż (0,002%) [24, 25]. Najczęstszą lokalizacją raka jelita grubego u kobiet w ciąży stanowi odbytnica (64–86%), a diagnozę stawia się głównie w III stopniu zaawansowania klinicznego (60%), zazwyczaj w II i III trymestrze ciąży [26].

W literaturze opublikowano dotychczas kilka analiz retrospektywnych obejmujących łącznie kilkaset przypadków raka jelita grubego u kobiet w ciąży. W analizie retrospektywnej obejmującej okres 1991–1999 z rejestru kalifornijskiego (USA) opublikowanej przez Dahlinga i wsp.

Rycina 3. Schemat postępowania u pacjentek z rozpoznaniem śluzakiem rzekomym otrzewnej o niskim lub umiarkowanym (A) oraz wysokim (B) stopniu złośliwości; tc. – tydzień ciąży



przedstawiono 134 przypadki raka jelita grubego (raka okrężnicy i odbytnicy) zdiagnozowanego w czasie ciąży lub do 12 miesięcy od momentu porodu (nowotwór związany z ciążą). Wśród tej grupy pacjentek zdecydowaną większość nowotworów wykryto po porodzie (u 103 pacjentek), u 28 pacjentek – przed porodem, a u 3 – w trakcie porodu. Grupę pacjentek, w której rozpoznano raka jelita grubego związanego z ciążą, porównano z grupą kontrolną (pacjentki w ciąży, ale bez raka jelita grubego), stwierdzając znamienne wyższą częstość zakończenia ciąży poprzez cięcie cesarskie [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 1,9] oraz większą częstość zakażeń (OR: 2,8) w okresie połogu w pierwszej grupie. Nie stwierdzono natomiast różnic w wynikach pomiędzy noworodkami z obu grup. Kolejna analiza dotyczyła wpływu raka jelita grubego związanego z ciążą na czas przeżycia całkowitego. Grupę kontrolną stanowiły chore na raka jelita grubego w okresie rozrodczym. Nie wykazano różnic w zakresie czasu przeżycia całkowitego pomiędzy obydwoiema grupami [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,73] [27].

Inna retrospektywna analiza pochodząca ze Stanu Zachodnia Australia opublikowana przez Haggara i wsp. dotyczyła wyników pierwszej ciąży po leczeniu raka jelita grubego. Wśród 627 762 ciąż zarejestrowanych pomiędzy 1983 a 2007 rokiem zidentyfikowano 232 pierwsze ciążę po leczeniu raka jelita grubego. W tej grupie pacjentek, niezależnie od tego, czy nowotwór był leczony metodą laparoskopową, czy „otwartą” (66% w porównaniu z 34%), stwierdzono istotnie większe ryzyko (przy metodzie „otwartej”) krwotoku przedporodowego (odpowiednio, OR: 1,25 i 2,13), krwotoku poporodowego (odpowiednio, OR: 1,61 i 3,31), zakończenia ciąży cięciem cesarskim (odpowiednio, OR: 2,42 i 4,24), niskiego wyniku noworodka w skali Apgar (odpowiednio, OR: 1,32 i 2,64), konieczności resuscytacji noworodka (odpowiednio, OR: 1,49 i 3,20) oraz konieczności specjalnej opieki po przyjęciu do szpitala (odpowiednio, OR: 1,42 i 2,87). „Otwarta” operacja w przeszłości wiązała się także ze wzrostem ryzyka zapaść w czasie ciąży (OR: 1,17) oraz wydłużonej poporodowej hospitalizacji (OR: 3,11). Nie wykazano znamiennego wpływu na wzrost ryzyka śmierci okołoporodowej. Rozpoznanie raka odbytnicy w porównaniu z rakiem okrężnicy wiązało się niezależnie ze znamienym wzrostem całkowitego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych zarówno u matki, jak i noworodka (odpowiednio, OR: 3,73 i 2,73), podobnie jak po radioterapii (odpowiednio, OR: 4,24 i 2,81). Z kolei przebyta chemioterapia związana była z granicznie gorszymi wynikami u matki, ale nie u noworodka (odpowiednio, OR: 1,11 i 0,98). Wyniki tej analizy wskazują na istotnie większą częstość powikłań przy pierwszym porodzie po leczeniu raka jelita grubego, ale istotnie mniejszą, jeżeli leczenie operacyjne było przeprowadzone metodą laparoskopową [28].

Podobnie jak w innych nowotworach, strategia postępowania u kobiet w ciąży chorych na raka jelita grubego zależy od lokalizacji nowotworu (odbytnicy lub okrężnica), stopnia jego zaawansowania, wieku ciąży oraz zagrożenia życia matki i/lub płodu. W celu ustalenia rozpoznania oraz stopnia zaawansowania nowotworu w ciąży dopuszcza się diagnostykę endoskopową, badanie USG oraz MRI (nie jest zalecany w I trymestrze ciąży). Dalszy sposób postępowania zależy od wieku ciąży. U chorych na raka okrężnicy, jeżeli nowotwór zostanie rozpoznany w pierwszej połowie ciąży (przed 20. tc.) można bezpiecznie wykonać zabieg operacyjny, zwłaszcza jeżeli wykonany jest ze wskazań pilnych. W zależności od wyniku histopatologicznego pooperacyjnego i stopnia zaawansowania ustala się dalsze postępowanie. W I lub II stopniu zaawansowania zaleca się obserwację i poród w terminie, w III stopniu – pacjentka może wybrać chemioterapię uzupełniającą (po upływie I trymestru ciąży) lub obserwację i poród w terminie, natomiast w IV – przerwanie ciąży i chemioterapię paliatywną (zwłaszcza przy dużej dynamice choroby) lub ukończenie porodu w terminie. W literaturze [29] dopuszcza się także przerwanie ciąży na prośbę chorej lub w przypadku zagrożenia życia matki i dalsze bezzwłoczne leczenie onkologiczne zgodnie ze standardami dla ogólnej populacji. Rozpoznanie nowotworu w drugiej połowie ciąży (po 20. tc.) wiąże się z odroczeniem leczenia do czasu uzyskania dojrzałości przez płód, a po porodzie – z wdrożeniem postępowania onkologicznego zgodnie ze standardami dla wszystkich chorych. W wyjątkowych sytuacjach (np. w zagrażającej niedrożności) dopuszcza się leczenie operacyjne przed porodem, natomiast chemioterapię uzupełniającą w III stopniu zaawansowania choroby stosuje się dopiero po rozwiązaniu ciąży. Jeżeli planowane jest zakończenie ciąży poprzez cięcie cesarskie, w trakcie porodu możliwe jest wykonanie resekcji guza. Alternatywą jest wykonanie zabiegu chirurgicznego kilka tygodni po porodzie, wówczas gdy nastąpi inwolucja macicy i zmniejszenie obrzęku naczyniowego.

W raku odbytnicy schemat postępowania jest podobny do leczenia raka okrężnicy. Jeżeli rozpoznanie zostanie postawione przed 20. tygodniem ciąży, opóźnienie leczenia może prowadzić do progresji choroby i zwiększenia ryzyka rozsiewu choroby w późniejszych okresach ciąży, dlatego należy rozważyć przerwanie ciąży i wdrożenie leczenia zgodnie ze standardami w ogólnej populacji. Alternatywnie można podjąć leczenie operacyjne (leczenie operacyjne często można przeprowadzić bez zakłócenia ciąży) i ewentualną chemioterapię w III stopniu zaawansowania (po I trymestrze ciąży) lub obserwację chorej. Zastosowanie radioterapii w ciąży jest całkowicie przeciwwskazane z uwagi na wysokie ryzyko uszkodzenia płodu. W drugiej połowie ciąży (po 20. tc.) leczenie onkologiczne powinno być odroczone do czasu uzyskania dojrzałości przez

plód, a po rozwiązaniu ciąży – zgodnie ze standardami dla wszystkich chorych. Podobnie jak u chorych na raka okrężnicy, w przypadku zakończenia ciąży poprzez cięcie cesarskie w trakcie porodu może być jednocześnie wykonana resekcja guza. Alternatywą jest wykonanie zabiegu chirurgicznego kilka tygodni po porodzie, kiedy nastąpi inwolucja macicy i zmniejszenie obrzęku naczyniowego (najczęściej ok. 2 tygodnie) [29–32].

Dane dotyczące zastosowania chemioterapii w trakcie ciąży u pacjentek chorych na raka jelita grubego są bardzo ograniczone i pochodzą jedynie z opisów pojedynczych lub serii przypadków. Nie ma także długoletnich obserwacji dzieci, które w trakcie życia płodowego zostały poddane chemioterapii. W IV stopniu zaawansowania klinicznego u pacjentek w ciąży można rozważyć leczenie systemowe, zwłaszcza w przypadku dużej dynamiki choroby. W I trymestrze ciąży, ze względu na rozwój płodu oraz kształtowanie się wielu płodu, chemioterapia jest bezwzględnie przeciwwskazana i może zostać zastosowana wyłącznie po przerwaniu ciąży. Chemioterapię można stosować w II i III trymestrze ciąży. Obecnie nie ma standardowego schematu chemioterapii u kobiet w ciąży chorych na raka jelita. Dane literaturowe obejmują następujące schematy chemioterapii: FOLFOX (pomiędzy 13. a 24. tc., bez negatywnych skutków dla płodu i rozwoju dzieci z okresem obserwacji po urodzeniu od 11,75 miesiąca do 3,5 roku) [33–36], FOLFIRI (pomiędzy 16. a 35. tc., bez negatywnych skutków dla płodu i rozwoju dzieci z okresem obserwacji po urodzeniu od 4 do 13 miesięcy) [36–38]. Niektórzy autorzy wykluczają zastosowanie oksaliplatinę w trakcie ciąży z uwagi potencjalną neurotoksyczność i jej negatywny wpływ na rozwój mózgu płodu. Bewacyzumab nie jest także zalecany z powodu ryzyka zmniejszenia perfuzji łożyskowej, a w przypadku przeciwciał monoklonalnych anty-EGFR (cetuksymab i panitumumab) brak jest wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania u ciężarnych (ryc. 4) [37, 38].

Inne nowotwory układu pokarmowego

Śluzowo-torbielowaty nowotwór i wyspiak trzustki

Dotychczas w literaturze anglojęzycznej opisano jedynie kilka przypadków śluzowo-torbielowatych nowotworów trzustki rozpoznanych w czasie ciąży. W populacji ogólnej stanowi on 5% nowotworów trzustki, występuje głównie u płci żeńskiej i lokalizuje się najczęściej w ogonie trzustki. Standardem postępowania dla zmian niewykazujących cech złośliwości jest dystalna pankreatektomia. Jeżeli nowotwór zostanie rozpoznany w ciąży, autorzy publikacji [39] zalecają leczenie operacyjne w I trymestrze ciąży (które uważają za bezpieczne), ze względu na:

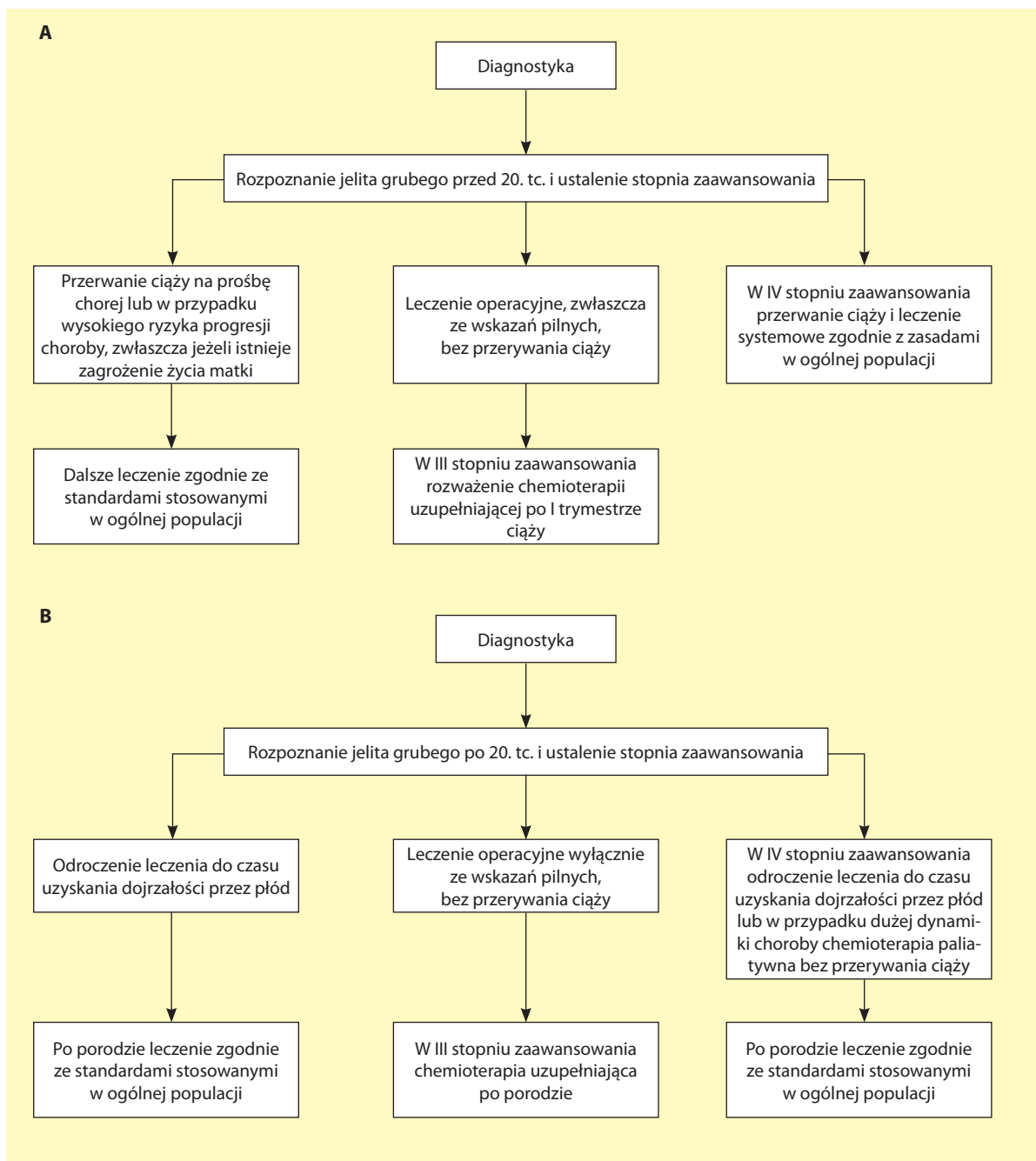
potencjalnie złośliwy charakter zmiany, ryzyko nasilenia uprzednio zgłaszanych dolegliwości, ryzyko pęknięcia guza w trakcie porodu, możliwość zahamowania lub opóźnienia wewnątrzmacicznego wzrostu oraz hormonozależności nowotworu i związane z nim wysokie ryzyko nagłego, szybkiego wzrostu guza. Leczenie chirurgiczne może być odroczone wyłącznie w przypadku wysokiego ryzyka powikłań dla matki i/lub płodu związanych z zabiegiem operacyjnym, ale wówczas ukończenie ciąży zalecane jest poprzez cięcie cesarskie [39–41].

W przypadku rozpoznania wyspiaka trzustki postępowanie jest odmienne. Z uwagi na niewielki odsetek zmian złośliwych (90% nowotworów jest łagodnych) preferuje się leczenie zachowawcze, natomiast wykonanie zabiegu chirurgicznego zalecane jest dopiero po porodzie [42].

Rakowiak wyrostka robaczkowego

Rakowiak należy do grupy nowotworów neuroendokrynych o niskim stopniu złośliwości, które mogą wydzielać serotoninę. Stanowi on 1,8% wszystkich nowotworów jelita i aż 85% nowotworów wyrostka robaczkowego. Częstość rozpoznania wynosi 0,16–0,7% wszystkich appendektomii. W literaturze opisano kilkadziesiąt przypadków pacjentek w ciąży, u których rozpoznano ten nowotwór. Rokowanie zależy od kilku czynników: wielkości guza, jego anatomicznej lokalizacji, obecności przerzutów i objawów zespołu rakowiaka. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym w rakowiaku wyrostka robaczkowego jest wielkość guza (wartość odcięcia wynosi 2 cm), która wiąże się ze wzrostem ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych. 75% nowotworów lokalizuje się w szczycie wyrostka robaczkowego, 20% – w jego części środkowej, a 5% – w podstawie. Najczęściej (80% przypadków) rakowiak wyrostka robaczkowego jest przypadkowo rozpoznawany *post factum* w badaniu histopatologicznym, po zabiegu operacyjnym wykonywanym z innych przyczyn, na przykład z powodu podejrzenia ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego. Niekiedy diagnoza zostaje postawiona w trakcie ciąży ukończonej cięciem cesarskim. Jednym z objawów klinicznych rakowiaka wyrostka robaczkowego jest ostry niespecyficzny ból jamy brzusznej, zdefiniowany jako ostry ból jamy brzusznej, trwający krócej niż 7 dni, bez ustalenia jego przyczyny w badaniu przedmiotowym i badaniach podstawowych. W badaniu USG obserwuje się płyn oraz przekrwienie i obrzęk wyrostka robaczkowego, co może być mylnie zdiagnozowane jako ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Ostateczne rozpoznanie ustala się zazwyczaj na podstawie badania histopatologicznego pooperacyjnego. Pomocne w diagnostyce może okazać się: badanie ogólne moczu, w którym stwierdza się podwyższoną zawartość produktu rozpadu serotoniny, kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA), stwierdzenie podwyższonego stężenia markerów neuroendokrynych w surowicy krwi (chromograniny A) oraz wykonanie scyn-

Rycina 4. Schemat postępowania u pacjentek chorych na raka okrężnicy i odbytnicy przed 20. tc. (A) i po 20. tc. (B); tc. – tydzień ciąży



tygrafii oktreotydem (znakowany izotopem promieniotwórczym analog somatostatyny), która nie jest zalecana w ciąży. U ciężarnej chorej na rakowiaka postępowanie zależy przede wszystkim od wieku ciąży oraz stopnia złośliwości nowotworu. Wydaje się, że w II trymestrze ciąży można bezpiecznie wykonać zabieg usunięcia wyrostka robaczkowego, a dalsze postępowanie uzależnione jest od wyniku badania histopatologicznego pooperacyjnego. Jeżeli zostanie rozpoznany agresywny typ nowotworu, leczeniem z wyboru jest hemikolektomia, która może być wykonana po rozwiązaniu ciąży. Niekiedy alternatywą dla

leczenia chirurgicznego jest leczenie zachowawcze do momentu porodu lub do czasu potwierdzenia miejscowej progresji nowotworu [21, 43–46].

Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego

Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego to grupa rzadkich nowotworów stromalnych (liczba zachorowań wynosi 1:100 000/rok; 0,1–3% nowotworów przewodu pokarmowego), wywodzących się z komórek macierzystych oraz rozrusznikowych śródmiąższowych

Cajala (regulują perystaltykę przewodu pokarmowego), najczęściej zlokalizowanych w żołądku (60–80%), dwunastnicy i jelicie cienkim (20–30%) [47, 48]. W przeglądzie systematycznym opublikowanym przez Zarkavelisa i wsp. do 2015 roku opisano jedynie 12 przypadków tego nowotworu u kobiet w ciąży, ze średnim wiekiem matki i wiekiem ciążowym wynoszącym odpowiednio 31 lat (21–42 lata) oraz 18 tygodni (10–28 tygodni) oraz jeden przypadek rozpoznania nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego w 10. dniu po porodzie. U 3 z 12 pacjentek stwierdzono chorobę przerzutową obejmującą śledzionę, wątrobę, płuca oraz otrzewną, u 4 – chorobę ograniczoną, natomiast w przypadku pozostałych nie uzyskano danych mówiących o zaawansowaniu choroby. Jedenaście pacjentek zostało poddanych leczeniu chirurgicznemu usunięcia guza pierwotnego, którego wielkość wahała się od 4 do 23 cm. U 2 kobiet przerwano ciążę, odpowiednio w 7. (z powodu rozpoczęcia leczenia imatynibem) oraz 15. tygodniu ciąży, a 7 pacjentek rozpoczęło terapię imatynibem po urodzeniu dziecka. Średni czas porodu wyniósł 36 tygodni (28–41 tygodni), u 7 kobiet nastąpił on poprzez cięcie cesarskie, a u jednej drogami natury. U 6 kobiet po porodzie nie stwierdzono nawrotu choroby w okresie od 9 do 36 miesięcy, a u 2 pacjentek z chorobą zaawansowaną uzyskano częściową odpowiedź na leczenie oraz stabilizację choroby. Na 8 ciąż/10 urodzeń (2 ciążę bliźniacze) w żadnym przypadku nie stwierdzono obecności przerzutów do łożyska lub płodu [49]. Do najczęstszych objawów klinicznych występujących u chorych należały: dyskomfort w jamie brzusznej, uczucie pełności, nudności, wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego, niedokrwistość oraz osłabienie [50]. Diagnostyka obrazowa przy podejrzeniu tego nowotworu w ciąży opiera się na badaniu USG oraz MRI (po I trymestrze). Ostateczne rozpoznanie zostaje ustalone na podstawie badania histopatologicznego pooperacyjnego z oznaczeniem ekspresji antygenów CD 117 i CD34. Najważniejsze czynniki rokownicze związane są z: lokalizacją nowotworu (lepsze rokowanie, jeśli nowotwór położony jest w żołądku), wielkością guza (> 5 cm – gorsze rokowanie), liczbą mitoz (> 5/50 dużych pól widzenia – gorsze rokowanie), obecnością mutacji w genie *KIT* (gorsze rokowanie) oraz w genie *PDGFRA* (mutacja w egzonie 18 wiąże się z lepszym rokowaniem) [49–51]. Standardem postępowania w chorobie ograniczonej miejscowo jest radykalne leczenie chirurgiczne. Ze względu na dojrzałość płodu w pierwszej kolejności zalecane jest ukończenie ciąży pomiędzy 35. a 37. tygodniem (dotyczy pacjentek z postawionym rozpoznaniem w drugiej połowie ciąży), a w dalszej kolejności – leczenie operacyjne i terapia systemowa imatynibem. W sytuacji zagrożenia życia matki, ryzyka istotnych powikłań, dużej dynamiki choroby oraz postawienia rozpoznania w pierwszej połowie ciąży można rozważyć jej przerwanie,

a następnie leczenie zgodnie ze standardami stosowanymi w ogólnej populacji chorych. Można także wykonać resekcję guza, najlepiej po I trymestrze ciąży bez jej przerwania, a ewentualne leczenie systemowe (imatynib) należy rozpocząć dopiero po porodzie. Alternatywą dla leczenia chirurgicznego (np. na prośbę rodziców) może być wyłącznie leczenie objawowe do momentu porodu lub do czasu potwierdzenia miejscowej progresji nowotworu. Wydaje się, że optymalnym sposobem ukończenia ciąży jest cięcie cesarskie (najwięcej danych literaturowych). Leczenie systemowe imatynibem w czasie ciąży wiąże się z wysokim ryzykiem wad wrodzonych, spontanicznego poronienia lub przerwania ciąży. W danych przedstawionych przez Pye i wsp. tylko u 50% kobiet leczonych imatynibem w czasie ciąży odbył się prawidłowy poród, u pozostałej połowy ciąży zakończyła się spontanicznym poronieniem lub elektywnym jej przerwaniem, chociaż w literaturze odnotowano także przypadki (np. Goel i wsp.) prawidłowego ukończenia ciąży pomimo stosowania imatynibu. Niemniej, z powodu niewystarczających danych oraz braku wieloletnich obserwacji, obecnie uważa się, że lek ten nie powinien być stosowany w trakcie ciąży [49, 52, 53].

Rak wątroby

Rak wątroby należy również do bardzo rzadkich nowotworów występujących w czasie ciąży; od 1957 roku opisano na świecie jedynie około 50 przypadków [54]. Objawy opisywane u chorych na raka wątrobowokomórkowego są podobne do objawów fizjologicznie występujących w ciąży (nudności, wymioty oraz zmęczenie), co prowadzi do opóźnienia rozpoznania. U ciężarnych obserwuje się również podwyższone stężenie markera AFP (szczyt przypada na ok. 30. tc. i ulega normalizacji około 2 tygodnie po porodzie), które nie zawsze świadczy o rozpoznaniu raka wątrobowokomórkowego. Badaniem, które nasuwa podejrzenie patologii w obrębie wątroby, jest badanie USG, natomiast charakterystyczny obraz nowotworu w MRI ostatecznie może potwierdzić diagnozę. Metody leczenia raka wątroby obejmują: leczenie operacyjne, chemoembolizację przetętniczą, alkoholizację, termoablację, radioembolizację oraz leczenie systemowe chemioterapią [55, 56].

Choi i wsp. opisali 4 przypadki oraz dokonali analizy 44 pacjentek, u których rozpoznano raka wątroby w ciąży. Na 48 chorych tylko u 16 wykonano zabieg resekcji nowotworu, a odsetek przeżyć 6-miesięcznych, rocznych, 2- oraz 3-letnich wyniósł odpowiednio 50%, 30%, 18% oraz 14%. Średni czas przeżycia w tej grupie chorych wydaje się krótszy niż w ogólnej populacji, a jego wydłużenie można uzyskać między innymi dzięki rozpoznaniu we wczesnym stopniu zaawansowania oraz bardziej skutecznemu leczeniu operacyjnemu [57, 58].

W raku wątrobowokomórkowym najważniejszym czynnikiem decydującym o sposobie postępowania jest wiek ciążowy. W sytuacji rozpoznania raka wątroby

w I trymestrze ciąży zalecane jest jej przerwanie oraz zastosowanie schematu leczenia onkologicznego zgodnie ze standardami w ogólnej populacji. Z uwagi na złe rokowanie związane z tym nowotworem opóźnienie terapii onkologicznej nie jest rekomendowane, a wręcz przeciwwskazane. W II trymestrze ciąży, znieczulenie ogólne i zabieg resekcji wątroby wydają się być bezpieczne dla płodu, dlatego możliwe jest utrzymanie ciąży, chociaż niektórzy autorzy zalecają jej przerwanie, jeżeli diagnoza zostanie postawiona przed 28. tygodniem ciąży. Optymalne w takim przypadku wydaje się zindywidualizowanie postępowania w zależności od decyzji matki, możliwości technicznych leczenia operacyjnego oraz czynników związanych z ciążą. W przypadku rozpoznania raka wątroby w III trymestrze ciąży rekomenduje się odroczenie leczenia operacyjnego do czasu ukończenia ciąży cięciem cesarskim, które powinno być wykonane jednocześnie z resekcją guza. U około 10% pacjentek z rozpoznaniem rakiem wątroby w ciąży obserwuje się powikłania w postaci pęknięcia guza oraz krwotoku. Wówczas bezwzględnie zalecana jest resekcja wątroby z guzem jako zabieg ratujący życie matki, natomiast w zależności od dojrzałości płodu ciąża powinna zostać albo przerwana, albo ukończona poprzez cięcie cesarskie [58, 59].

Rak trzustki

Rak trzustki występujący w ciąży jest ekstremalnie rzadkim nowotworem, do 2012 roku opisano jedynie 10 takich przypadków, najczęściej w zaawansowanym stadium choroby. Zakres wieku kobiet, u których rozpoznano ten nowotwór, wyniósł od 32 do 43 lat, a wieku ciąży od 16. do 30. tygodnia. Standardem postępowania jest leczenie chirurgiczne, które ze względu na zaawansowany proces nowotworowy może być przeprowadzone tylko u 15–20% chorych. Opcje postępowania terapeutycznego u kobiet w ciąży chorych na raka trzustki obejmują trzy możliwości: bezzwłoczne leczenie operacyjne nowotworu z jednoczesnym przerwaniem ciąży we wczesnym jej okresie (przed 28. tc.), opóźnienie leczenia chirurgicznego do czasu uzyskania dojrzałości przez płód, z pełną świadomością wysokiego ryzyka progresji choroby i pogorszenia rokowania u matki, lub przeprowadzenie leczenia chirurgicznego po 28. tygodniu ciąży, które w tym okresie ciąży wydaje się być bezpieczne dla płodu. Rokowanie w raku trzustki jest bardzo złe, w przedstawionej analizie aż 5/10 pacjentek zmarło w okresie do 4 miesięcy po porodzie, co może świadczyć o bardziej agresywnym charakterze tego nowotworu w ciąży oraz przemawiać za bezzwłocznym rozpoczęciem leczenia onkologicznego [60].

Podsumowanie

Sposób postępowania od momentu diagnostyki, poprzez leczenie i rozwiązanie ciąży oraz dalszą opiekę medyczną

w każdym przypadku powinien zostać zindywidualizowany, dokładnie opracowany i omówiony w zespołach wielodyscyplinarnych (położniczo-pediatryczno-onkologicznych). Zależy on od wielu czynników: związanych z nowotworem (m.in. rodzajem nowotworu, jego lokalizacją oraz stopniem zaawansowania), związanych z matką (m.in. stanem ogólnym, chorobami współistniejącymi, zagrożeniem życia matki, wolą matki) oraz związanych z ciążą (m.in. wiekiem ciąży czy szansą na urodzenie zdrowego dziecka). Po wnikliwej analizie powyższych danych, możliwości i sposób postępowania należy omówić z matką/rodzicami oraz wspólnie podjąć ostateczną decyzję dotyczącą zaplanowanego postępowania położniczo-onkologicznego.

Standardy postępowania w innych rzadkich nowotworach u kobiet w ciąży

Rak nerki

W populacji ogólnej występuje z częstością 15,6/100 000. Według danych *National Institutes of Health* (NIH) w 2016 roku w Stanach Zjednoczonych w całej populacji wykryto 62 700 nowych przypadków raka nerki, zmarło 14 240 osób. Rak nerki stanowił 3,7% wszystkich nowotworów diagnozowanych w tym kraju. Nowe przypadki w grupie wiekowej 20–34 lata stanowią 1,8%, 35–44 lata – 6%. W poszczególnych grupach wiekowych odsetek zgonów wyniósł odpowiednio 0,5% oraz 1,7% osób. Co trzeci przypadek dotyczył kobiet. Odsetek przeżyć 5-letnich sięga 73,7%. Ocenia się, że guzy nerek występują z częstością 1: 1000 ciąż [61], choć dane te z punktu widzenia doświadczenia i cytowanych danych amerykańskich wydają się przesadzone. W 84% rozpoznanych nowotworów nerki jest to *adenocarcinoma*, w 99% bez przerzutów. Objawy guzów nerki to najczęściej: zwykle jednostronne bóle w okolicy lędźwiowej (50%), krwiomocz (47%), badalny opór w rzucie nerki (26%) i nadciśnienie tętnicze (18%) [62, 63]. Wobec braku możliwości typowej diagnostyki radiologicznej narzędziami różnicującymi są USG i MRI. Badanie USG nerek powinno być wykonane u każdej ciężarnej z wymienionymi objawami. W razie wątpliwości diagnostyka powinna zostać rozszerzona o MRI. W przypadku podejrzanych guzów nerki u ciężarnych należy rozważyć postępowanie zabiegowe, najlepiej pod koniec I trymestru ciąży lub w II trymestrze. Po 24. tygodniu ciąży zawsze przed zabiegiem należy podać steroidy.

Guzy nadnerczy

Pheochromocytoma występuje z częstością około 1/50 000 [64]. Podejrzeń nasuwa nadciśnienie w ciąży niepoddające się leczeniu z towarzyszącymi bólami głowy, tachykardią, nudnościami, nadmiernym owłosieniem, ale bez białkomoczem (różnicowanie ze stanem przedzru-

cawkowym). Podstawę diagnostyki stanowią badania laboratoryjne. Należy oznaczyć stężenia katecholamin we krwi i kwasu walproinowego w dobowej zbiórce moczu. Ocena USG nadnerczy nie jest decydująca – 90% guzów jest wprawdzie zlokalizowanych w nadnerczach, ale w pozostałych 10% przypadków zmiana najczęściej znajduje się w jamie brzusznej. Badaniem umożliwiającym lokalizację zmiany jest MRI [65]. Terapia polega na wycięciu zmiany po uprzedniej stabilizacji ciśnienia tętniczego krwi (fenoksybenzamina, następnie atenolol lub metoprolol). Leczenie chirurgiczne najlepiej przeprowadzić w II lub III trymestrze ciąży. Preferowaną metodą porodu w przypadku obecności guza jest cięcie cesarskie. Pacjentka po usunięciu *pheochromocytoma*, bez nadciśnienia tętniczego, może rodzić drogami natury. Jeśli chodzi o rokowanie w przypadkach zdiagnozowanych w ciąży i właściwie leczonych, to śmiertelność matek wynosi 4%, dzieci – 15% [66].

Pozostałe guzy kory nadnerczy w ciąży są wyjątkowo rzadkie. Objawy zależą od wydzielanych hormonów kory nadnerczy [67]. W przypadku kortyzolu u pacjentki będą występowały cechy zespołu Cushinga. Nadmiar aldosteronu objawi się nadciśnieniem tętniczym z hipokalemią. Diagnostyka, poza oznaczeniem hormonów, opiera się na MRI i USG. Timmerman i wsp. [68] przedstawili proste zasady umożliwiające wstępne różnicowanie zmian w nadnerczach na podstawie badania USG. Leczenie chirurgiczne, podobnie jak w przypadku *pheochromocytoma*, zależy od zaawansowania ciąży.

Rak pęcherza

W populacji występuje z częstością 20,1/100 000 osób. Według danych NIH w 2016 roku w USA rozpoznano 76 960 nowych przypadków raka pęcherza, odnotowano 16 390 zgonów. Rak pęcherza stanowił 4,6% wszystkich nowotworów diagnozowanych w tym kraju. Nowe przypadki w grupie wiekowej 20–34 lata stanowią 0,4%; 35–44 lata – 1,4%. W wymienionych grupach wiekowych odsetek zgonów wyniósł odpowiednio 0,1% oraz 0,5% osób. W 20% nowotwór występował u kobiet. Odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 77,5%. Rak pęcherza moczowego w ciąży jest rzadki. Do podstawowych objawów należy pojawiający się w 81% przypadków krwimocz [69]. Zazwyczaj pacjentki są pierwotnie diagnozowane w kierunku kamicy układu moczowego. Badanie USG pozwala na rozpoznanie jedynie około połowy przypadków. Niezbędnym badaniem uzupełniającym jest cystoskopia pozwalająca również na uzyskanie materiału do badania histopatologicznego. W zaawansowanej ciąży przy guzach nieprzekraczających 3 cm, pTaG1, leczenie można odroczyć do porodu [69]. W pozostałych przypadkach konieczna jest interwencja chirurgiczna w ciąży lub równoczesna z cięciem cesarskim. Ze względu na małą odległość między pęcherzem a ciężarną macicą

konieczne jest podanie steroidów przed interwencją chirurgiczną. Chemioterapia jest zalecana po porodzie.

Rak płuc

Jest częstym nowotworem. Występuje z częstością 57,3/100 000 osób. Według danych NIH w 2016 roku w USA w całej populacji wykryto 224 390 nowych przypadków raka płuc, odnotowano 158 080 zgonów. Rak płuc stanowił 13,3% wszystkich nowotworów diagnozowanych w tym kraju. Nowe przypadki w grupie wiekowej 20–34 lata stanowiły 0,2%, 35–44 lata – 1,1. W wymienionych grupach wiekowych odsetek zgonów wyniósł odpowiednio 0,1% oraz 0,8%. Rak płuc w 42% dotyczył kobiet. Odsetek przeżyć 5-letnich w całej populacji wynosi tylko 17,7%. U kobiet w ciąży nowotwór ten jest stosunkowo rzadki – do chwili obecnej opisano ponad 60 ciąż [70]. Rak płuc w ciąży w 80% przypadków jest rozpoznawany w III lub IV stadium zaawansowania, najczęściej w II trymestrze ciąży, średni wiek kobiet to 38 lat, w 60% dotyczy palących [70–73]. Podstawowym objawem jest przewlekły kaszel (> 6 tygodni) lub nawracające zapalenia płuc niereagujące na antybiotykoterapię. W każdym przypadku należy wykonać zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej. Badanie to ze względu na bardzo małą dawkę promieniowania nie wywołuje negatywnych następstw u płodu. W razie podejrzanego obrazu konieczne jest wykonanie MRI z oceną stopnia rozszania nowotworu. W 18% stwierdza się przerzuty do łożyska, w 5% – do płodu i z tej przyczyny konieczne jest badanie histopatologiczne łożyska i poszerzona diagnostyka u dziecka po porodzie (B1). Postępowanie zależy od zaawansowania ciąży i stopnia rozprzestrzenienia nowotworu. W dostępnych w piśmiennictwie opisach przypadków chemioterapię w ciąży stosowano u co 6. pacjentki (cisplatyna, karboplatyna, taksany). Opisano pojedyncze przypadki udanej lobektomii wykonanej w ciąży [74]. W pozostałych przypadkach leczenie rozpoczynano po porodzie. Terminacja ciąży powinna być rozpatrzona jedynie za zgodą pacjentki, w sytuacji gdy może przynieść realną korzyść w postaci wyleczenia lub możliwości zastosowania terapii przeciwwskazanych w ciąży [76, 76]. W większości przypadków ze względu na stan matki ciąża powinna być zakończona najpóźniej w 35. tygodniu. Rokowanie chorych jest złe. Jedynie 19% kobiet z rakiem płuc w ciąży przeżyło ponad 12 miesięcy od chwili porodu.

Rak trzustki

Częstość występowania raka trzustki szacuje się na 12,4/100 000. Według danych NIH w 2016 roku w USA w całej populacji wykryto 53 070 nowych przypadków raka trzustki, odnotowano 41 780 zgonów. Rak trzustki stanowił 3,1% wszystkich nowotworów diagnozowanych w tym kraju. Nowe przypadki w grupie wiekowej 20–34

lata stanowiły 0,5%, 35–44 lata – 2%. W wymienionych grupach wiekowych odsetek zgonów wyniósł odpowiednio 0,2% i 1,2%. Rak trzustki w 44% dotyczył kobiet. Odsetek przeżyć 5-letnich pozostawał na bardzo niskim poziomie 7,7%. Do 2005 roku opisano 12 przypadków raka trzustki u ciężarnych [77]. Dwie trzecie przypadków rozpoznano w II trymestrze ciąży. Cechą wspólną pacjentek są dolegliwości bólowe w nadbrzuszu i obecność guza w rzucie trzustki. W około 40% występują cechy zastójki żółci i żółtaczką. W diagnostyce laboratoryjnej pomocne jest oznaczenie markera Ca19-9, którego czułość przy granicy odcięcia 100 j./ml oceniono na 55%, a specyficzność – na 99%. Rozpoznanie może zostać potwierdzone na podstawie badania USG i MRI [78]. W połowie przypadków stwierdzano przerzuty do wątroby. U dwóch trzecich kobiet wykonano zabieg chirurgiczny w czasie ciąży, najczęściej w II trymestrze. Rokowanie jest bardzo złe.

Pierwotny nowotwór wątroby i dróg żółciowych

Pierwotny rak wątroby występuje rzadko (8,4 przypadków na 100 000). Według danych NIH w 2016 roku w USA w całej populacji wykryto 39 230 nowych zachorowań na raka wątroby i dróg żółciowych, odnotowano 21 170 zgonów. Rak wątroby i dróg żółciowych stanowił 2,3% wszystkich nowotworów diagnozowanych w tym kraju. Nowe przypadki w grupie wiekowej 20–34 lata stanowiły 0,7%, w grupie 35–44 lata – 2%. W wymienionych grupach wiekowych odsetek zgonów wyniósł odpowiednio 0,5% i 1,5%. W całej grupie 25,3% przypadków dotyczyło kobiet. Odsetek przeżyć 5-letnich pozostawał na niskim poziomie – 17,5%.

Podstawowym narzędziem diagnostycznym są badania obrazowe. W ciąży podejrzenie raka wątroby można postawić na podstawie USG i MRI – USG wątroby i dróg żółciowych powinno być wykonane w każdym przypadku cholestazy w ciąży. Obecność podejrzanych zmian w wątrobie wymaga różnicowania z przerzutami z innych narządów. W przypadku pojedynczych guzków o wielkości mniejszej niż 1 cm, po wykluczeniu ognisk przerzutowych, wystarczy obserwacja i powtórne badanie po 3 miesiącach [79, 80]. Brak jest wystarczającej liczby doniesień na temat pierwotnego nowotworu wątroby w ciąży, aby sprecyzować zasady postępowania. W takiej sytuacji zarówno diagnostyka, jak i leczenie powinny być oparte na podobnym schemacie jak poza ciążą.

Rak sromu

Występuje stosunkowo rzadko (2,4/100 000 kobiet). Według danych NIH w 2016 roku w USA w całej populacji rozpoznano 5950 nowych przypadków raka sromu, odnotowano 1110 zgonów. Rak sromu stanowił 0,4% wszystkich nowotworów diagnozowanych w tym kraju. Nowe przypadki w grupie wiekowej 20–34 lata stanowiły 1,8%, 35–44 lata – 6%. W wymienionych grupach wie-

kowych co 3 osoba zmarła (odpowiednio 0,6% i 1,9%). Odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 71,9%. Opisano około 40 przypadków raka sromu u kobiet w ciąży [81]. W każdym przypadku podejrzonej zmiany na sromie należy wykonać wulwoskopię z celowanym pobraniem wycinków. W połowie opisanych przypadków nowotwór był zlokalizowany na wargach sromowych większych, w 65% zmiana była wielkości 2–5 cm. Postępowanie zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu i od zaawansowania ciąży. W przypadku zmian ograniczonych możliwe jest wykonanie zabiegu częściowej resekcji sromu (27%) i kontynuacja ciąży. Opisano biopsję węzła wartowniczego z zastosowaniem technetu u ciężarnej z rakiem sromu w okolicy tektaczki z miejscowym naciekaniem podścieliska stwierdzonym po usunięciu zmiany [82]. W zmianach zaawansowanych postępowaniem z wyboru jest usunięcie sromu. Leczenie może być odroczone do momentu donoszenia ciąży i jej zakończenia. Drogą cięcia cesarskiego rozwiązano 46% spośród opisanych w piśmiennictwie przypadków raka sromu. Nie stwierdzono związku między metodą porodu a okresem wolnym od choroby i czasem przeżycia pacjentek. W połowie opisanych przypadków wycięcie sromu wykonano po zakończeniu ciąży. Rokowanie chorych zależy od stopnia zaawansowania klinicznego, wielkości zmiany i opóźnienia w wykonaniu biopsji. W przypadku opóźnienia diagnozy o ponad 8 tygodni, obecności zmiany wielkości powyżej 5 cm lub raka w II i IV stopniu zaawansowania czas przeżycia nie przekraczał 2 lat.

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego

W populacji ogólnej występują z częstością 6,4/100 000. Według danych NIH w 2016 roku w USA w całej populacji wykryto 23 770 nowych przypadków raka OUN, odnotowano 16 050 osób. Nowotwory OUN stanowiły 8,9% wszystkich nowotworów diagnozowanych w tym kraju. Nowe przypadki w grupie wiekowej 20–34 lata stanowią 8,9%, 35–44 lata – 7,8%. W wymienionych grupach wiekowych odsetek zgonów wyniósł odpowiednio 3,6% i 5,5%. Nowotwory OUN dotyczyły kobiet w 41,5% przypadków. Odsetek przeżyć 5-letnich wynosił 33,8%. Nowotwory OUN cechuje pojawienie się dwóch kategorii objawów. Bóle głowy, nudności i wymioty nie są specyficzne i mogą pojawić się w I trymestrze ciąży jako reakcja fizjologiczna. Jeśli pojawią się w bardziej zaawansowanej ciąży, warto wykluczyć schorzenia przewodu pokarmowego, laryngologiczne i neurologiczne. Występowanie zaburzeń widzenia, niedowładów i drgawek powinno zwiększyć czujność lekarza, że istnieje możliwość choroby OUN. Badaniami pozwalającymi na potwierdzenie lub wykluczenie guza mózgu jest MRI, ewentualnie CT oraz badanie okulistyczne [83]. W badaniu obejmującym 27 kobiet z nowotworem OUN drgawki występowały u 41%, ubytki neurologiczne – u 37%, bóle głowy, nudności

i wymioty – u 30% [84]. Leczenie jest wypadkową stanu ogólnego pacjentki, zaawansowania ciąży, lokalizacji guza, typu nowotworu i postępu choroby. Podanie steroidów lub leków przeciwdrgawkowych może zmniejszyć nasilenie objawów, ale nie jest terapią przyczynową. W przypadku guzów OUN możliwe jest zastosowanie chemioterapii, radioterapii (z osłonięciem brzucha) oraz kraniotomii [83, 85]. W cytowanych już badaniach u 45% kobiet dokonano interwencji chirurgicznej w ciąży, u 11% zastosowano chemioterapię, a u 26% – radioterapię [84]. Wybór metody porodu zależy od konsultacji neurologicznej. W grupie 40 kobiet z nowotworem OUN zdiagnozowanym przed ciążą lub w czasie ciąży opisanych w dwóch publikacjach [84, 86] u 20% dokonano terminacji ciąży między 6. a 17. tygodniem. W pozostałej grupie 47,6% porodów odbyło się w ciąży trwającej co najmniej 36 tygodni, cięcie cesarskie wykonano u 69% pacjentek.

Przerzuty do łożyska i płodu

W każdym przypadku nowotworu u matki istnieje ryzyko przerzutów do łożyska i płodu (B1) [87, 88]. Najczęściej ogniska nowotworu są przenoszone drogą krwionośną. Przerzuty do łożyska najczęściej wykrywa się w czerniaku (30%), białaczce i nowotworach układu limfatycznego (15%), raku piersi (14%) i raku płuc (13%). Na podejrzenie obecności przerzutów w łożysku może wskazywać ocena tego narządu w czasie ciąży. Postawienie pewnej diagnozy jest możliwe dopiero po porodzie. Z tego powodu w przypadku nowotworu u matki zawsze należy zbadać łożysko w pracowni histopatologicznej. Rzadziej stwierdza się obecność przerzutów do dziecka niż do łożyska. Najczęściej przerzuty są diagnozowane na skórze głowy lub w narządach wewnętrznych dziecka. Każda podejrzana zmiana powinna być oceniona przez patomorfologa.

Piśmiennictwo

- Zarkavelis G, Petrakis D, Pavlidis N, et al. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist*. 2002; 7(4): 279–287, indexed in Pubmed: [12185292](#).
- Girard RM, Lamarche J, Baillet R. Carcinoma of the colon associated with pregnancy: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 1981; 24(6): 473–475, indexed in Pubmed: [7273986](#).
- Kakoza RM, Vollmer CM, Stuart KE, et al. Pancreatic adenocarcinoma in the pregnant patient: a case report and literature review. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13(3): 535–541, doi: [10.1007/s11605-008-0697-2](#), indexed in Pubmed: [18815844](#).
- Jaspers VK, Gillessen A, Quakernack K. Gastric cancer in pregnancy: do pregnancy, age or female sex alter the prognosis? Case reports and review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999; 87(1): 13–22, indexed in Pubmed: [10579611](#).
- Shim MH, Mok CW, Chang KHJ, et al. Clinical characteristics and outcome of cancer diagnosed during pregnancy. *Obstet Gynecol Sci*. 2016; 59(1): 1–8, doi: [10.5468/ogs.2016.59.1.1](#), indexed in Pubmed: [26866029](#).
- Al-Ibrahim A, Parrish J, Dunn E, et al. Pregnancy and maternal outcomes in women with prior or current gastrointestinal malignancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014; 36(1): 34–41, doi: [10.1016/S1701-2163\(15\)30681-2](#), indexed in Pubmed: [24444285](#).
- Sharma JB, Gupta P, Kumar S, et al. Esophageal carcinoma during pregnancy: a case report. *Arch Gynecol Obstet*. 2009; 279(3): 401–402, doi: [10.1007/s00404-008-0724-2](#), indexed in Pubmed: [18629530](#).
- Şahin M, Kocaman G, Özkan M, et al. Resection of esophageal carcinoma during pregnancy. *Ann Thorac Surg*. 2015; 99(1): 333–335, doi: [10.1016/j.athoracsur.2014.01.080](#), indexed in Pubmed: [25555961](#).
- Jaspers VK, Gillessen A, Quakernack K. Gastric cancer in pregnancy: do pregnancy, age or female sex alter the prognosis? Case reports and review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999; 87(1): 13–22, indexed in Pubmed: [10579611](#).
- Lee HJ, Lee InK, Kim JW, et al. Clinical characteristics of gastric cancer associated with pregnancy. *Dig Surg*. 2009; 26(1): 31–36, doi: [10.1159/000193330](#), indexed in Pubmed: [19153493](#).
- Bacic B, Misic Z, Kovacic V, et al. Gastric carcinoma presenting as pericardial tamponade during pregnancy. *Turk J Gastroenterol*. 2009; 20(4): 276–278, indexed in Pubmed: [20084572](#).
- Unek IT, Celtik A, Alacacioğlu A, et al. Gastric carcinoma during pregnancy: report of a case. *Turk J Gastroenterol*. 2007; 18(1): 41–43, indexed in Pubmed: [17450494](#).
- Jeong B, Shim JY, Kim CJ, et al. Massive perivillous fibrin deposition in the placenta and uterine metastasis of gastric adenocarcinoma during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40(4): 1150–1153, doi: [10.1111/jog.12292](#), indexed in Pubmed: [24428779](#).
- Fill S, Taran A, Schulz HU, et al. Sister Mary Joseph's nodule as the first sign of pregnancy-associated gastric cancer: a case report. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(6): 951–953, indexed in Pubmed: [18240358](#).
- Takai H, Kondoh E, Sato Y, et al. Disseminated intravascular coagulation as the presenting sign of gastric cancer during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011; 37(11): 1717–1719, doi: [10.1111/j.1447-0756.2011.01561.x](#), indexed in Pubmed: [21676072](#).
- Nishie H, Mizushima T, Suzuki Y, et al. Chemotherapy treatment of a pregnant woman with progressive gastric cancer. *Intern Med*. 2015; 54(10): 1207–1212, doi: [10.2169/internalmedicine.54.3973](#), indexed in Pubmed: [25986257](#).
- Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer*. 2006; 42(2): 126–140, doi: [10.1016/j.ejca.2005.10.014](#), indexed in Pubmed: [16326099](#).
- Sakamoto K, Kanda T, Ohashi M, et al. Management of patients with pregnancy-associated gastric cancer in Japan: a mini-review. *Int J Clin Oncol*. 2009; 14(5): 392–396, doi: [10.1007/s10147-009-0903-6](#), indexed in Pubmed: [19856045](#).

19. Mann WJ, Wagner J, Chumas J, et al. The management of pseudomyxoma peritonei. *Cancer*. 1990; 66(7): 1636–1640, indexed in Pubmed: [2208015](#).
20. Hopkins ML, Depetrillo AD, Le T, et al. Pseudomyxoma peritonei: a case series and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15(1): 32–36, doi: [10.1111/j.1048-891X.2005.14405.x](#), indexed in Pubmed: [15670294](#).
21. Haase E, Yoo D, Sugarbaker PH. Management of appendiceal pseudomyxoma peritonei diagnosed during pregnancy. *World J Surg Oncol*. 2009; 7(48): 1–6, doi: [10.1186/1477-7819-7-48](#), indexed in Pubmed: [19454019](#).
22. Koyama S, Tomimatsu T, Sawada K, et al. Pseudomyxoma peritonei originating from colorectal cancer during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011; 37(3): 254–258, doi: [10.1111/j.1447-0756.2010.01379.x](#), indexed in Pubmed: [21114581](#).
23. Sugarbaker PH. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2007; 95(2): 93–96, doi: [10.1002/jso.20676](#), indexed in Pubmed: [17262739](#).
24. Woods JB, Martin JN, Ingram FH, et al. Pregnancy complicated by carcinoma of the colon above the rectum. *Am J Perinatol*. 1992; 9(2): 102–110, doi: [10.1055/s-2007-994680](#), indexed in Pubmed: [1590863](#).
25. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, et al. Cancer in pregnancy: a review of the literature. Part I. *Obstet Gynecol Surv*. 1996; 51(2): 125–134, indexed in Pubmed: [8622836](#).
26. Bernstein MA, Madoff RD, Caushaj PF. Colon and rectal cancer in pregnancy. *Dis Colon Rectum*. 1993; 36(2): 172–178, indexed in Pubmed: [8425421](#).
27. Dahling MT, Xing G, Cress R, et al. Pregnancy-associated colon and rectal cancer: perinatal and cancer outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22(3): 204–211, doi: [10.1080/14767050802559111](#), indexed in Pubmed: [19089778](#).
28. Hagggar F, Pereira G, Preen D, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies following colorectal cancer. *Surg Endosc*. 2013; 27(7): 2327–2336, doi: [10.1007/s00464-012-2774-6](#), indexed in Pubmed: [23371020](#).
29. Yaghoobi M, Koren G, Nulman I. Challenges to diagnosing colorectal cancer during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2009; 55(9): 881–885, indexed in Pubmed: [19752253](#).
30. Toosi M, Moaddabshoar L, Malek-Hosseini SA, et al. Rectal cancer in pregnancy: a diagnostic and therapeutic challenge. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2014; 26(3): 175–179, doi: [10.1016/j.jnci.2014.03.003](#), indexed in Pubmed: [25150133](#).
31. Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211(1): 7–14, doi: [10.1016/j.ajog.2013.12.002](#), indexed in Pubmed: [24316272](#).
32. Walsh C, Fazio VW. Cancer of the colon, rectum, and anus during pregnancy. The surgeon's perspective. *Gastroenterol Clin North Am*. 1998; 27(1): 257–267, indexed in Pubmed: [9546093](#).
33. Gensheimer M, Jones CA, Graves CR, et al. Administration of oxaliplatin to a pregnant woman with rectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009; 63(2): 371–373, doi: [10.1007/s00280-008-0731-9](#), indexed in Pubmed: [18357450](#).
34. Kanate AS, Auber ML, Higa GM. Priorities and uncertainties of administering chemotherapy in a pregnant woman with newly diagnosed colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2009; 15(1): 5–8, doi: [10.1177/1078155208094101](#), indexed in Pubmed: [18753184](#).
35. Jeppesen JB, Østerlind K. Successful twin pregnancy outcome after in utero exposure to FOLFOX for metastatic colon cancer: a case report and review of the literature. *Clin Colorectal Cancer*. 2011; 10(4): 348–352, doi: [10.1016/j.clcc.2011.06.003](#), indexed in Pubmed: [21803658](#).
36. Makoshi Z, Perrott C, Al-Khatani K, et al. Chemotherapeutic treatment of colorectal cancer in pregnancy: case report. *J Med Case Rep*. 2015; 9(140): 1–5, doi: [10.1186/s13256-015-0621-9](#), indexed in Pubmed: [26070460](#).
37. Cirillo M, Musola M, Cassandrini PA, et al. Irinotecan during pregnancy in metastatic colon cancer. *Tumori*. 2012; 98(6): 155e–157e, doi: [10.1700/1217.13511](#), indexed in Pubmed: [23389374](#).
38. Taylor J, Amanze A, Di Federico E, et al. Irinotecan use during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009; 114(2 Pt 2): 451–452, doi: [10.1097/AOG.0b013e3181a1d478](#), indexed in Pubmed: [19622957](#).
39. López-Tomassetti Fernández EM, Martín Malagón A, Arteaga Gonzalez I, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas during pregnancy: the importance of proper management. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005; 12(6): 494–497, doi: [10.1007/s00534-005-1005-0](#), indexed in Pubmed: [16365826](#).
40. Kato M, Kubota K, Kita J, et al. Huge mucinous cystadenoma of the pancreas developing during pregnancy: a case report. *Pancreas*. 2005; 30(2): 186–188, indexed in Pubmed: [15714143](#).
41. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, et al. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med*. 2004; 351(12): 1218–1226, doi: [10.1056/NEJMra031623](#), indexed in Pubmed: [15371579](#).
42. Takacs CA, Krivak TC, Napolitano PG. Insulinoma in pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2002; 57(4): 229–235, indexed in Pubmed: [11961480](#).
43. Gilboa Y, Fridman E, Ofir K, et al. Carcinoid tumor of the appendix: ultrasound findings in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31(5): 576–578, doi: [10.1002/uog.5313](#), indexed in Pubmed: [18393270](#).
44. Poiana C, Carsote M, Trifanescu R, et al. Case study of appendiceal carcinoid during pregnancy. *J Med Life*. 2012; 5(3): 325–328, indexed in Pubmed: [23049637](#).
45. Shapiro R, Eldar S, Sadot E, et al. Appendiceal carcinoid at a large tertiary center: pathologic findings and long-term follow-up evaluation. *Am J Surg*. 2011; 201(6): 805–808, doi: [10.1016/j.amjsurg.2010.04.016](#), indexed in Pubmed: [21741512](#).
46. Louzi A, Nargis Y, Belaabidia B, et al. [Appendicular mucocele caused by carcinoid tumor during pregnancy]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006; 34(11): 1051–1054, doi: [10.1016/j.gyobfe.2006.07.037](#), indexed in Pubmed: [17052936](#).
47. Nilsson B, Bümning P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005; 103(4): 821–829, doi: [10.1002/cncr.20862](#), indexed in Pubmed: [15648083](#).

48. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438(1): 1–12, indexed in Pubmed: [11213830](#).
49. Zarkavelis G, Petrakis D, Pavlidis N. Gastrointestinal stromal tumors during pregnancy: a systematic review of an uncommon but treatable malignancy. *Clin Transl Oncol.* 2015; 17(10): 757–762, doi: [10.1007/s12094-015-1315-x](#), indexed in Pubmed: [26055339](#).
50. Goldblum JR. Gastrointestinal stromal tumors. A review of characteristics morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic features. *Am J Clin Pathol.* 2002; 117 Suppl: S49–S61, indexed in Pubmed: [14569802](#).
51. Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD, et al. Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134(2): 165–170, doi: [10.1043/1543-2165-134.2.165](#), indexed in Pubmed: [20121601](#).
52. Goel N, Malik R, Rath B, et al. Pregnancy with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) on imatinib chemotherapy: an oncologist's nightmare and obstetrician's dilemma. *J Gastrointest Cancer.* 2013; 44(1): 115–117, doi: [10.1007/s12029-012-9464-4](#), indexed in Pubmed: [23224721](#).
53. Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood.* 2008; 111(12): 5505–5508, doi: [10.1182/blood-2007-10-114900](#), indexed in Pubmed: [18322153](#).
54. Chen HW, Li JY, Huang PQ, et al. Synchronous right hepatectomy and cesarean section in a pregnant lady with hepatocellular carcinoma. *Int J Surg Case Rep.* 2013; 4(1): 112–114, doi: [10.1016/j.ijscr.2012.10.014](#), indexed in Pubmed: [23159911](#).
55. Alvarez de la Rosa M, Nicolás-Pérez D, Muñoz-Montes JR, et al. Evolution and management of a hepatocellular carcinoma during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006; 32(4): 437–439, doi: [10.1111/j.1447-0756.2006.00421.x](#), indexed in Pubmed: [16882272](#).
56. Cobey FC, Salem RR. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am J Surg.* 2004; 187(2): 181–191, doi: [10.1016/j.amjsurg.2003.11.016](#), indexed in Pubmed: [14769302](#).
57. Choi KK, Hong YJ, Choi SB, et al. Hepatocellular carcinoma during pregnancy: is hepatocellular carcinoma more aggressive in pregnant patients? *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011; 18(3): 422–431, doi: [10.1007/s00534-010-0345-6](#), indexed in Pubmed: [21116657](#).
58. Li AJ, Zhou WP, Lu JH, et al. Surgery for pregnancy-associated primary hepatocellular carcinoma: Report of four cases. *Int J Surg Case Rep.* 2014; 5(11): 882–885, doi: [10.1016/j.ijscr.2014.06.003](#), indexed in Pubmed: [25462058](#).
59. Li AJ, Zhou WP, Wu MC, et al. Hepatectomy after primary repair of ruptured liver cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007; 6(3): 267–270, indexed in Pubmed: [17548249](#).
60. Marci R, Pansini G, Zavatta C, et al. Pancreatic cancer with liver metastases in a pregnant patient: case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012; 39(1): 127–130, indexed in Pubmed: [22675973](#).
61. Martin FM, Rowland RG. Urologic malignancies in pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2007; 34(1): 53–59, doi: [10.1016/j.ucl.2006.10.003](#), indexed in Pubmed: [17145361](#).
62. Khaled H, Lahloubi NAI, Rashad N. Review on renal cell carcinoma and pregnancy: A challenging situation. *J Adv Res.* 2016; 7(4): 575–580, doi: [10.1016/j.jare.2016.03.007](#), indexed in Pubmed: [27408760](#).
63. Molokwu JC, Prizment AE, Folsom AR. Reproductive characteristics and risk of kidney cancer: Iowa Women's Health Study. *Maturitas.* 2007; 58(2): 156–163, doi: [10.1016/j.maturitas.2007.07.003](#), indexed in Pubmed: [17822863](#).
64. Potts JM, Larrimer J. Pheochromocytoma in a pregnant patient. *J Fam Pract.* 1994; 38(3): 289–293, indexed in Pubmed: [8126412](#).
65. Langerman A, Schneider JA, Ward RP. Pheochromocytoma storm presenting as cardiovascular collapse at term pregnancy. *Rev Cardiovasc Med.* 2004; 5(4): 226–230, indexed in Pubmed: [15580162](#).
66. Lyman DJ. Paroxysmal hypertension, pheochromocytoma, and pregnancy. *J Am Board Fam Pract.* 2002; 15(2): 153–158, indexed in Pubmed: [12002199](#).
67. Okawa T, Asano K, Hashimoto T, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism in pregnancy: case report and review of the literature. *Am J Perinatol.* 2002; 19(1): 31–36, doi: [10.1055/s-2002-20170](#), indexed in Pubmed: [11857094](#).
68. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ.* 2010; 341: c6839, indexed in Pubmed: [21156740](#).
69. Spahn M, Bader P, Westermann D, et al. Bladder carcinoma during pregnancy. *Urol Int.* 2005; 74(2): 153–159, doi: [10.1159/000083287](#), indexed in Pubmed: [15756068](#).
70. Boussios S, Han SN, Frusco R, et al. Lung cancer in pregnancy: report of nine cases from an international collaborative study. *Lung Cancer.* 2013; 82(3): 499–505, doi: [10.1016/j.lungcan.2013.09.002](#), indexed in Pubmed: [24091171](#).
71. Garrido M, Clavero J, Huete A, et al. Prolonged survival of a woman with lung cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. Review of cases reported. *Lung Cancer.* 2008; 60(2): 285–290, doi: [10.1016/j.lungcan.2007.09.019](#), indexed in Pubmed: [17996977](#).
72. Pavlidis N. Lung cancer during pregnancy: an emerging issue. *Lung Cancer.* 2008; 59(3): 279–281, doi: [10.1016/j.lungcan.2007.10.010](#), indexed in Pubmed: [18022730](#).
73. Sarıman N, Levent E, Yener NA, et al. Lung cancer and pregnancy. *Lung Cancer.* 2013; 79(3): 321–323, doi: [10.1016/j.lungcan.2012.11.014](#), indexed in Pubmed: [23254266](#).
74. Kim JW, Kim JS, Cho JY, et al. Successful video-assisted thoracoscopic lobectomy in a pregnant woman with lung cancer. *Lung Cancer.* 2014; 85(2): 331–334, doi: [10.1016/j.lungcan.2014.05.022](#), indexed in Pubmed: [24954873](#).
75. Zarkavelis G, Petrakis D, Pavlidis N, et al. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist.* 2002; 7(4): 279–287, indexed in Pubmed: [12185292](#).

76. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer*. 2006; 42(2): 126–140, doi: [10.1016/j.ejca.2005.10.014](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.10.014), indexed in Pubmed: [16326099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16326099/).
77. Labarca-Acosta M, Reyna-Villasmil E, Aragón-Charris J, et al. [Pancreatic adenocarcinoma during pregnancy]. *Cir Esp*. 2015; 93(7): 479–481, doi: [10.1016/j.ciresp.2013.04.017](https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.04.017), indexed in Pubmed: [24120255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120255/).
78. O'Neill E, Hammond N, Miller FH. MR imaging of the pancreas. *Radiol Clin North Am*. 2014; 52(4): 757–777, doi: [10.1016/j.rcl.2014.02.006](https://doi.org/10.1016/j.rcl.2014.02.006), indexed in Pubmed: [24889170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24889170/).
79. Rifai K, Mix H, Krusche S, et al. No evidence of substantial growth progression or complications of large focal nodular hyperplasia during pregnancy. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48(1): 88–92, doi: [10.3109/00365521.2012.737361](https://doi.org/10.3109/00365521.2012.737361), indexed in Pubmed: [23110461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23110461/).
80. Salgia R, Singal AG. Hepatocellular carcinoma and other liver lesions. *Med Clin North Am*. 2014; 98(1): 103–118, doi: [10.1016/j.mcna.2013.09.003](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.09.003), indexed in Pubmed: [24266917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24266917/).
81. Matsuo K, Whitman SA, Blake EA, et al. Feto-maternal outcome of pregnancy complicated by vulvar cancer: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 179: 216–223, doi: [10.1016/j.ejogrb.2014.04.017](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.04.017), indexed in Pubmed: [24768232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768232/).
82. Nijman TAJ, Schutter EM, Amant F. Sentinel node procedure in vulvar carcinoma during pregnancy: A case report. *Gynecol Oncol Case Rep*. 2012; 2(2): 63–64, doi: [10.1016/j.gynor.2012.01.003](https://doi.org/10.1016/j.gynor.2012.01.003), indexed in Pubmed: [24371619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24371619/).
83. Bonfield CM, Engh JA. Pregnancy and brain tumors. *Neurol Clin*. 2012; 30(3): 937–946, doi: [10.1016/j.ncl.2012.04.003](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2012.04.003), indexed in Pubmed: [22840798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22840798/).
84. Verheecke M, Halaska MJ, Lok CA, et al. ESGO Task Force 'Cancer in Pregnancy'. Primary brain tumours, meningiomas and brain metastases in pregnancy: report on 27 cases and review of literature. *Eur J Cancer*. 2014; 50(8): 1462–1471, doi: [10.1016/j.ejca.2014.02.018](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.02.018), indexed in Pubmed: [24636876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636876/).
85. Meng L, Han SJ, Rollins MD, et al. Awake brain tumor resection during pregnancy: Decision making and technical nuances. *J Clin Neurosci*. 2016; 24: 160–162, doi: [10.1016/j.jocn.2015.08.021](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.08.021), indexed in Pubmed: [26498092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26498092/).
86. Girault A, Dommergues M, Nizard J. Impact of maternal brain tumours on perinatal and maternal management and outcome: a single referral centre retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 183: 132–136, doi: [10.1016/j.ejogrb.2014.10.027](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.027), indexed in Pubmed: [25461366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25461366/).
87. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2008; 178: 183–194, indexed in Pubmed: [18080453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18080453/).
88. Pavlidis N, Peccatori F, Lofts F, et al. Cancer of unknown primary during pregnancy: an exceptionally rare coexistence. *Anticancer Res*. 2015; 35(1): 575–579, indexed in Pubmed: [25550605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25550605/).