

Anna Skrzypczyk-Ostaszewicz¹, Beata Jagielska¹,
Beata Śpiewankiewicz², Beata Osuch²

Received: 03.04.2014

Accepted: 15.04.2014

Published: 30.04.2014

Rak piersi współistniejący z ciążą

Breast cancer in pregnancy

Рак молочной железы во время беременности

¹ Klinika Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik: dr n. med. Beata Jagielska

² Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz

Correspondence to: Anna Skrzypczyk-Ostaszewicz, Klinika Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: +48 22 546 24 03, e-mail: anna.skrzypczyk@gmail.com

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Rak piersi to jeden z najczęstszych nowotworów wklajających ciążę. Jeszcze niedawno takie rozpoznanie wiązało się prawie zawsze z aborcją, ze wszystkimi jej konsekwencjami psychicznymi i etycznymi dla chorej, jej bliskich i lekarzy. W kilku ostatnich latach, wraz ze znacznym rozwojem wiedzy i doświadczenia, sytuacja tej szczególnej grupy pacjentek diametralnie się zmieniła: dzisiaj kobiety mogą zachować ciążę, a jednocześnie skutecznie i bezpiecznie się leczyć – w sposób bardzo zbliżony do leczenia stosowanego u pacjentek niebędących w ciąży. Diagnostyka raka piersi u ciężarnej pokrywa się w znacznej mierze z ogólnie obowiązującymi standardami wykrywania i oceny zaawansowania tej choroby, poza kilkoma odstępstwami, związanymi przede wszystkim z bezpieczeństwem płodu. Różnice dotyczą m.in. procedury oceny węzła wartowniczego i części badań obrazowych. Kwalifikacja do leczenia i decyzje terapeutyczne zależą od zaawansowania ciąży i zaawansowania choroby, a niektóre procedury lecznicze muszą zostać bezwzględnie odroczone na czas po porodzie. Udowodniono bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży wybranych schematów chemioterapii jeszcze do niedawna uważanych za toksyczne i niemożliwe do wykorzystania u ciężarnej (FAC, FEC, taksoidy). Wykazano również, że – o ile nie istnieją położnicze wskazania do cesarskiego cięcia – w większości przypadków ciąża nie musi być rozwiązywana przed terminem, podobnie jak nie ma onkologicznych przeciwwskazań do porodu siłami natury. Niniejsza praca podsumowuje wiedzę płynącą z publikacji, które ukazały się w ostatnim czasie i pozwoliły na opracowanie standardów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w tych nieczęstych, ale jednocześnie bardzo skomplikowanych sytuacjach klinicznych.

Słowa kluczowe: rak piersi, chemioterapia, hormonoterapia, węzeł wartowniczy, ciąża, płód, poród

Summary

Breast cancer is one of the most common cancers to complicate pregnancy. Up until recently, such diagnosis was almost invariably bound with an abortion with all its possible psychological and ethical consequences for the patient, her family, and treating physicians. Throughout the past few years, the considerable progress in medical knowledge and experience has allowed a radical change in the situation of this very special patient group. These days, women may continue with the pregnancy, yet at the same time be effectively and safely

treated, in a very close adherence to standards applied in the treatment of non-pregnant patients. The diagnostics of breast cancer in pregnant patients largely meets the generally accepted standards of detecting and staging the disease, apart from a few exceptions mostly related to fetus safety. The differences concern e.g. the sentinel lymph node evaluation procedure and some imaging methods. Whether the patient qualifies for treatment as well as therapeutic decisions depend on the gestational age and the advancement of the disease, with some treatment procedures imperatively postponed until postpartum. Certain chemotherapy regimens have been proved safe during pregnancy, even though up until recently they were considered toxic and impossible to use (FAC, FEC, taxoids). It has also been shown that, unless obstetric indications for caesarean section exist, in most cases the pregnancy does not need to be terminated prematurely. No oncologic counter-indications for a vaginal delivery exist either. This paper aims to bring together and sum up the body of knowledge arising from the recent publications which have facilitated diagnostic and therapeutic standards to be followed in these infrequent, yet exceedingly complex, clinical situations.

Key words: breast cancer, chemotherapy, hormone therapy, sentinel lymph node, pregnancy, fetus, delivery

Содержание

Рак молочной железы является одним из наиболее распространенных видов опухолей, усложняющих беременность. Еще недавно такой диагноз связан был с абортom, со всеми его психологическими и этическими последствиями для больной, ее близких и врачей. В последние несколько лет, вместе со значительным развитием знаний и опыта, ситуация этой особенной группы пациенток диаметрально изменилась: сегодня женщины могут сохранить беременность, и одновременно эффективно и безопасно лечиться – очень подобным методом, как и не беременные пациентки. Диагностика рака груди у беременной покрывается, в значительной степени, с общеобязательными стандартами обнаружения и оценки стадии этой болезни, кроме нескольких отклонений, связанных прежде всего с безопасностью плода. Отличия касаются, в частности, процедуры оценки сторожевого лимфоузла и части визуализационных исследований. Направление на лечение и терапевтические решения зависят от стадии беременности и развития болезни, а некоторые лечебные процедуры должны однозначно перенесены на время после родов. Подтверждена безопасность применения во время беременности отдельных схем химиотерапии, которые еще до недавнего времени считались токсичными и невозможными для использования у беременной (FAC, FEC, таксоиды). Обнаружено также, что – если нет гинекологических поводов для кесарева сечения – в большинстве случаев беременность не должна заканчиваться преждевременно, подобно как и нет онкологических противопоказаний для естественных родов. Данная работа подытоживает знания, вытекающие из публикаций, появившихся в последнее время и позволивших разработать стандарты диагностическо-терапевтических процедур в этих нечастых, но в то же время очень усложненных клинических ситуациях.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, гормональная терапия, сторожевой лимфоузел, беременность, плод, роды

WSTĘP

Rak piersi występujący w czasie ciąży stanowi bardzo ważne rozpoznanie wśród młodych i bardzo młodych kobiet z tym nowotworem złośliwym; to 2% wszystkich diagnozowanych raków piersi. Stan ten definiuje się jako rozpoznanie choroby w trakcie ciąży lub w ciągu 12 miesięcy po porodzie.

Omawiane schorzenie jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów kobiet ciężarnych; częstość jego występowania szacuje się na 1:3000 ciąż. Prognozuje się wzrost liczby zachorowań – z tych samych powodów co w przypadku innych nowotworów diagnozowanych u ciężarnych, czyli wskutek odkładania decyzji o macierzyństwie i rosnącego wieku pierworódek⁽¹⁻³⁾.

INTRODUCTION

Breast cancer concomitant with pregnancy constitutes a major diagnosis among young and very young women affected by this malignancy. It constitutes 2% of all diagnosed breast cancer cases. The condition is defined as breast cancer diagnosis made during a woman's pregnancy or within 12 months following delivery.

It is one of the most frequently diagnosed cancers in pregnant women, with incidence estimated at 1:3000 pregnancies. This number is prognosed to grow for the same reasons as for other cancers diagnosed in pregnancy, i.e. due to childbearing decisions being more and more commonly postponed until later in life, and to the increasing first-time maternal age⁽¹⁻³⁾.

HISTOPATOLOGIA

Średni wiek chorej, u której rozpoznaje się raka piersi współistniejącego z ciążą, wynosi 35 lat, a dziś wiadomo już na pewno, że u bardzo młodych chorych rozwijają się bardziej agresywne podtypy tego nowotworu.

U ciężarnych najczęściej diagnozuje się inwazyjnego, nisko dojrzałego (G3) raka przewodowego. Większość guzów cechuje ujemny status receptorów steroidowych, a nadmierną ekspresję receptora HER2 stwierdza się w 28–58% przypadków; często współistnieje inwazja naczyń limfatycznych guza.

Cechy te nie mają związku z ciążą, lecz są typowe dla młodych pacjentek – to przede wszystkim wiek chorych determinuje biologię raka piersi^(1,4-6).

DIAGNOSTYKA

Z rakiem piersi u ciężarnych nadal wiąże się opóźnienie ustalenia właściwego rozpoznania, a należy mieć świadomość, że każdy miesiąc zwłoki w diagnozie niesie ze sobą wzrost ryzyka zajęcia regionalnych węzłów chłonnych o 0,9–1,8%⁽¹⁾.

Niestety, rutynowe badanie piersi (palpacyjne, ultrasonograficzne) wciąż nie jest standardową częścią badania kobiety w ciąży, a powinno być przeprowadzane zawsze, tak samo jak np. test Papanicolaou, służący do wykrywania wczesnego raka szyjki macicy.

U ciężarnej można bezpiecznie wykonać większość badań diagnostycznych mających na celu rozpoznanie raka piersi. Oczywiście w pierwszej kolejności należy przeprowadzić pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe. W wywiadzie warto zwrócić uwagę na czynniki ryzyka, pamiętając o tym, iż 2–29% ciężarnych z rakiem piersi to nosicielki mutacji w genach *BRCA1/2*, które mogą wymagać opieki poradni genetycznej.

Klinicznie rak piersi podczas ciąży manifestuje się najczęściej jako niebolesny, wyczuwalny palpacyjnie opór. Rzadko objawia się krwistym wyciekaniem z brodawki. Jeżeli pierś jest obrzęknięta i widoczne są inne cechy zapalenia bez wyczuwalnego guza, zaleca się jeden cykl antybiotykoterapii. Jeżeli cechy zapalne nie ustąpią, konieczna staje się biopsja skóry – w celu zróżnicowania zmian łagodnych i zapalnego raka piersi. Aby niepotrzebnie nie opóźnić właściwej diagnozy, każdą podejrzaną (klinicznie, ultrasonograficznie lub mammograficznie) zmianę w gruczole piersiowym u kobiety w ciąży powinno się poddać biopsji, choć blisko 80% zmian stwierdzanych w biopsjach gruczołów sutkowych okazuje się zmianami łagodnymi. Rozpoznanie histopatologiczne ustala się na podstawie badania materiału pochodzącego z biopsji gruboigłowej bądź wycinkowej. Znieczulenie miejscowe i biopsja są zawsze możliwe i bezpieczne, niezależnie od wieku ciąży. Ze względu na duże ryzyko wyniku fałszywie ujemnego u ciężarnych nie zaleca się biopsji cienkoigłowej guza.

HISTOPATHOLOGY

The average age of a patient who is diagnosed with breast cancer while pregnant is 35, and it is already assumed as certainty that very young patients develop the more aggressive subtypes of the disease.

Pregnant women are most commonly diagnosed with invasive, high grade (G3) ductal cancer. The majority of tumors are characterized by a negative steroid receptor status, while excessive expression of HER2 receptor is found in 28–58% of cases. There often coexists an invasion of the lymph vessels of the tumor. These characteristics are not pregnancy-related, but are typical for young patients, with age being the determinant of the biologic features of breast cancer^(1,4-6).

DIAGNOSTICS

Breast cancer in pregnant women is still associated with a delay in a correct diagnosis, while it should be kept in mind that each month's delay in diagnosis increases the risk of nodal involvement by 0.9–1.8%⁽¹⁾.

Unfortunately, a routine breast examination (palpation, ultrasound screening) still fails to constitute a standard portion of pregnancy examination, whereas it should be conducted without fail, similarly to e.g. Papanicolaou test used for early cervical cancer screening.

A pregnant woman may safely undergo the majority of tests aimed at diagnosing breast cancer. It should be ensured that a detailed history is carefully taken and a thorough physical examination is conducted. While taking patient's history, risk factors should be paid attention to, keeping in mind that 2–29% of pregnant women with breast cancer are *BRCA1/2* mutation carriers, who may be in need of genetic counseling.

Clinically, breast cancer concomitant with pregnancy most commonly manifests as painless, palpable resistance. Rarely, blood-stained discharge from the nipple occurs. If there is edema in the breast and other inflammation signs are visible but no palpable tumor, a single course of antibiotic therapy is recommended. Should the inflammation persist, skin biopsy becomes necessary to differentiate benign lesions and inflammatory breast cancer. In order to avoid an unnecessary delay in the correct diagnosis, every suspicious lesion (be it clinically, in ultrasound or in mammography) in the mammary gland in a pregnant patient should be referred for biopsy, even though nearly 80% of lesions found in mammary gland biopsy turn out benign. Histopathological diagnosis is established based on the examination of the material collected in a core needle biopsy or incisional biopsy. Local anesthesia and biopsy are always possible and safe, regardless of the gestational age. Due to the high risk of a false negative result, FNA of the tumor is not recommended for pregnant patients. It is imperative that the pathologist be informed about the pregnancy and its gestational age.

Patologa konieczne trzeba poinformować o istnieniu i zaawansowaniu ciąży.

Interpretacja badań obrazowych wymaga uwzględnienia wszystkich zmian fizjologicznych zachodzących w gruczole piersiowym podczas ciąży, m.in. wzrostu unaczynienia i gęstości gruczołu. Wysoką czułością i swoistością cechuje się w tym przypadku badanie ultrasonograficzne piersi, pozwalające różnicować zmiany torbielowate i lite – powinno być ono standardem w ocenie każdej podejrzanym zmiany. Drugim badaniem, które należałoby wykonywać, jest mammografia, zawsze z osłoną brzucha ciężarnej. Zastosowanie właściwej ochrony wiąże się z ekspozycją płodu na dawkę promieniowania niższą niż 0,01 Gy, czyli ryzyko dla dziecka związane z badaniem staje się minimalne. W aktualnych rekomendacjach poleca się w pierwszej kolejności wykonywanie jednej projekcji skośnej. W razie stwierdzenia nieprawidłowości konieczne staje się obrazowanie w obu projekcjach, tj. kraniokaudalnej i przyśrodkowo-bocznej.

Badanie piersi u ciężarnej metodą rezonansu magnetycznego nie jest rutynowo zalecane. Metodę tę powinno się stosować wyłącznie wtedy, gdy inne badania diagnostyczne nie dają jednoznacznych wyników. Należy unikać gadolinu i wykonać badanie bez kontrastu lub użyć nowszych środków kontrastowych, tj. pochodnych kwasu gadobenowego lub gadoterykowego.

Pierwotne ogólnienie choroby jest u ciężarnych bardzo rzadkie – stanowi mniej niż 10% całkowitej populacji chorych na raka piersi. Według generalnej zasady, którą należy się kierować w diagnostyce, płód nie powinien być niepotrzebnie ekspozowany na promieniowanie jonizujące. Gdy istnieje duże prawdopodobieństwo rozsiewu choroby, trzeba jeszcze podczas ciąży wykonać podstawowe badania obrazowe, pozwalające ocenić narządy będące najczęstszymi lokalizacjami przerzutów raka piersi (płuca, kości i wątrobę), i ocenić badania biochemiczne. Podczas interpretacji wyników badań biochemicznych i morfologii krwi należy pamiętać, iż u ciężarnych poziom fosfatazy alkalicznej może być fizjologicznie podwyższony, ponadto może występować niedokrwistość. Badania obrazowe mają na celu ocenę tych narządów, w których najczęściej występują przerzuty odległe – w tym celu wykonuje się konwencjonalne badanie radiologiczne klatki piersiowej (konieczne z osłoną brzucha ciężarnej) i ultrasonograficzne narządów mięsaszowych jamy brzusznej. Do oceny układu kostnego zalecany jest rezonans magnetyczny bez kontrastu. Scyntygrafię kości powinno się wykonywać w wyjątkowych przypadkach (zawsze z założeniem cewnika do pęcherza moczowego) i tylko wówczas, gdy istnieją przesłanki przemawiające za występowaniem przerzutów w układzie kostnym, a badanie metodą rezonansu magnetycznego jest niedostępne lub nie przynosi jednoznacznego wyniku. Przeciwwskazana podczas ciąży jest tomografia komputerowa – ze względu na znaczną ekspozycję płodu na promieniowanie jonizujące.

Interpreting imaging examinations requires taking into consideration all physiological changes that occur in the breast gland during pregnancy, including the increased vascularity and the density of the gland. Ultrasound modality should be a standard procedure in the evaluation of every suspicious change, as it is characterized by high sensitivity and specificity in this case, allowing to differentiate cystic and solid lesions. Mammography is another examination to be conducted, yet with imperative abdominal shielding. The proper protection reduces the fetal exposure to radiation dose to <0.01 Gy, thus minimizing the threat for the baby. The current guidelines recommend one oblique view. In the event any abnormalities are found, imaging in both projections, i.e. craniocaudal and mediolateral view is required.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the breasts is not an examination routinely recommended in pregnant patients. It is a modality to be used exclusively when other diagnostic modalities fail to turn out clear results. Gadolinium should be avoided, and the examination should be either executed without using a contrast medium, or newer contrast agents need to be employed, i.e. gadobenitic or gadoteric acid derivatives.

Primary generalization of the disease tends to be extremely rare in pregnant patients, constituting less than 10% of overall population of patients with breast cancer. According to the general rule which applies in diagnostics, the fetus should not be unnecessarily exposed to ionizing radiation. Where there is high probability of metastatic disease, it is necessary to conduct basic imaging screening allowing to assess the most common metastatic disease sites, i.e. the lungs, the bones and the liver, and to evaluate biochemical examinations. When interpreting biochemistry results and complete blood count, it should be born in mind that in pregnant women the elevated level of alkaline phosphatase may be physiological, as can be anemia. Imaging examinations are aimed at evaluating the organs which are most frequently the sites of distant metastases, therefore a conventional radiograph of the chest (with imperative abdominal shielding) and an ultrasound of the parenchymal organs of the abdomen are conducted. Bone scintigraphy (scan) should only be applied in exceptional cases (always with bladder catheterization), exclusively when indications of metastases to the skeletal system exist, and MRI is unavailable or its findings are uncertain. Computed tomography is contraindicated in pregnant patients due to the considerable exposure of the fetus to ionizing radiation.

The condition of regional lymph nodes of a pregnant patient can be safely determined by the way of the sentinel lymph node (SLN) method, with the sole restriction that blue dye not be used for identification, due to the existing risk of allergic or anaphylactic maternal reaction (isosulfan blue) that may endanger the pregnancy. In regards to methylene blue dye, no hypersensitivity

Stan regionalnych węzłów chłonnych ciężarnej da się bezpiecznie określić metodą oceny węzła wartowniczego, z jednym tylko zastrzeżeniem: nie należy stosować błękitu jako znacznika, z uwagi na ryzyko wystąpienia u matki reakcji alergicznej lub anafilaktycznej (błękit izosulfanu), mogących zagrażać przebiegowi ciąży. W odniesieniu do błękitu metylenowego nie stwierdzono dotychczas ryzyka wywołania nadwrażliwości, ale znane są jego negatywne skutki dla płodu, takie jak wady przewodu pokarmowego czy nawet obumarcie. W związku z tym zaleca się wykorzystywanie wyłącznie technetu, o którym wiadomo, że gromadzi się tylko w miejscu podania i w węzłach chłonnych; dla innych tkanek i narządów promieniowanie okazuje się nieistotne.

Zaleca się unikanie kontaktu ciężarnej z innymi pacjentami mogącymi być źródłem promieniowania – zabieg oceny węzła wartowniczego należy więc wykonywać jako pierwszy w planie operacyjnym dnia i chora powinna przebywać w jednoosobowej sali, przy czym preferowana jest procedura jednodniowa, wymagająca mniejszej dawki radiocoloidu^(1-3,6,7).

LECZENIE CHIRURGICZNE

Jako że większość anestetyków jest bezpieczna dla płodu, leczenie chirurgiczne można przeprowadzić na każdym etapie ciąży. Co istotne, mastektomia radykalna to niejedyna metoda leczenia operacyjnego. Uwzględniając zaawansowanie ciąży, u części chorych, tj. w późnym II i III trymestrze, wolno rozważyć oszczędzające leczenie chirurgiczne.

Największe wyzwanie terapeutyczne stanowi rozpoznanie wczesnego raka piersi we wczesnej ciąży. W takich sytuacjach nadal możliwa jest raczej tylko mastektomia radykalna, ponieważ leczenie oszczędzające wiąże się z koniecznością radioterapii uzupełniającej, w tym wypadku przypadającej jeszcze na okres ciąży.

Idealna pozycja ciężarnej podczas zabiegu to ułożenie lewoboczne, pochylone. W czasie operacji i po jej zakończeniu powinno się monitorować czynność serca płodu oraz czynność skurczową macicy. Niezbędne są wielodyscyplinarne (chirurg piersi, anestezjolog, ginekolog położnik) ustalenia dotyczące ograniczenia czynników związanych z ryzykiem porodu przedwczesnego: hipoksji, gorączki, bólu, infekcji, zakrzepicy (wskazana profilaktyka heparyną drobnocząsteczkową)⁽¹⁻³⁾.

RADIOTERAPIA

Istnieją już pierwsze opublikowane przesłanki teoretyczne wskazujące na to, że radioterapia we wczesnej ciąży (w I i na początku II trymestru), ze względu na odległość płodu od pola napromieniania, wydaje się bezpieczna dla dziecka, pod warunkiem zastosowaniu odpowiednich technik osłony brzucha; użycie osłony pozwala zredukować nawet o 70% dawkę promieniowania, na którą

reaction risk has been revealed so far, yet its harmful effect on the fetus is known to include anomalies of the gastrointestinal tract, or even death. Hence, only technetium-99 is recommended for use, as it has been established to accumulate exclusively in the administration site and in the lymph nodes, while for other tissues and organs the radiation is insignificant.

It is recommended that a pregnant patient should not come into contact with other patients who may be a source of radiation. Therefore, the SLN evaluation procedure should be conducted as the first surgical procedure of the day, and the patient later placed in a single room, with a preference of a 1 day protocol, which requires a lower dose of radiocoloid^(1-3,6,7).

SURGICAL TREATMENT

As most anesthetics are safe for the fetus, surgical treatment may be executed at any stage of pregnancy. Importantly, radical mastectomy is not the only method of surgical treatment available. Taking into consideration the gestational age, in some patients it is possible to consider breast-conserving surgery, namely in the late second and in the third trimester.

The diagnosis of early breast cancer in early pregnancy is the most challenging therapeutic case. A radical mastectomy is the exclusive therapeutic measure available then, as breast-conserving surgery is associated with the need of adjuvant radiotherapy, which in this case would have to be pursued still in the course of pregnancy.

Ideally, the pregnant patient should be placed in the left lateral tilt position. During the procedure and upon its completion, monitoring of the fetal heart rate and the uterine activity are required. Arrangements by a multidisciplinary team comprised by a breast surgeon, an anesthesiologist, and an obstetrician are necessary to limit the adverse events potentially leading to premature labor, such as hypoxia, fever, pain, infection or a thromboembolic event (indications for thromboprophylaxis with LMWH)⁽¹⁻³⁾.

RADIOTHERAPY

There already exist first published theoretical reasons to believe that radiotherapy in early pregnancy (the first and early in the second trimester) can be deemed safe for the fetus, due to its distance from the irradiation field, provided that appropriate techniques of abdominal shielding are applied. The shield allows to reduce the radiation dose to the fetus by as much as 70%. These data, however, mainly come from anthropomorphic models and extrapolated results of observation studies on the development of pregnancy and the infants of mothers exposed to radiation during nuclear explosions in Hiroshima and Nagasaki (65 years of observation) and Chernobyl (25 years of observation) as well as the scarce

eksponowany jest płód. Dane te pochodzą jednak głównie z antropomorficznych modeli oraz ekstrapolowanych wyników badań obserwacyjnych nad przebiegiem ciąży i rozwojem dzieci matek eksponowanych na promieniowanie podczas wybuchów jądrowych w Hiroszimie i Nagasaki (65 lat obserwacji) i Czarnobylu (25 lat obserwacji), a także z jedynie nielicznych doniesień na temat bezpiecznego zastosowania radioterapii u ciężarnych – większość z nich dotyczyła sytuacji, w których pole napromieniane znajdowało się w znacznej odległości od ciężarnej macicy (część przerzutów do kości, guzy ośrodkowego układu nerwowego, choroba Hodgkina, nowotwory regiony głowy i szyi)⁽³⁾.

Eksperti dopuszczają możliwość napromieniania pacjentek we wczesnej ciąży, zgadzają się jednak co do tego, że potrzeba więcej danych na temat bezpieczeństwa takiego postępowania, a ryzyko wdrożenia terapii powinno zostać bardzo dokładnie omówione z pacjentką i jej partnerem⁽¹⁻³⁾. W praktyce najczęściej wybiera się obecnie taką metodę leczenia operacyjnego, która pozwala na zastosowanie radioterapii uzupełniającej dopiero po porodzie.

CHEMIOTERAPIA

Nieodzownym elementem leczenia raka piersi jest leczenie systemowe. Teratogenne i mutagenne działanie leków cytotoksycznych opisano bardzo dokładnie na przykładzie zwierząt, jednoznaczne dowody toksyczności dla ludzkich embrionów istnieją natomiast tylko dla kilku leków. Oficjalnie wszystkie czynniki cytotoksyczne należą do klasy C w klasyfikacji bezpieczeństwa stosowania leków u ciężarnych.

Ryzyko teratogenności leków używanych w leczeniu raka piersi zależy od rodzaju leku, dawki, czasu i częstotliwości podawania. W I trymestrze wynosi ono 10–20%, w II i III – 1,3%⁽⁷⁾.

W czasie ciąży dochodzi do przemian fizjologicznych mających wpływ na dystrybucję leków. O 50% wzrasta nerkowy przepływ krwi, a tym samym wzmagają się przesączanie kłębuszkowe i eliminacja czynników wydalanych przez nerki. Rośnie całkowita ilość wody w organizmie i objętość osocza, co skutkuje zmianami w dystrybucji leków rozpuszczalnych w wodzie (spadek poziomu wybranych czynników w surowicy). U około 30% kobiet obniża się poziom albumin i innych białek osocza.

U ciężarnych nie przeprowadzano badań farmakokinetycznych, nie wiadomo więc, czy (i ewentualnie w jaki sposób) należy modyfikować dawkowanie leków; nie zaleca się zatem odmiennego dawkowania. Dawki powinny się ustalać w zależności od powierzchni ciała, wyliczonej na podstawie wagi i wzrostu kobiety.

Leki lipofilne, o niskiej masie cząsteczkowej, niezjonizowane i luźno związane z białkami osocza, łatwiej przenikają przez barierę łożyskową. Syncytiotrofoblast zawiera wyprowadzające białka transportowe leków, takie jak P-glikoproteina (PGP), dla której substratami są alkaloidy Vinca,

reports concerning safe use of radiotherapy in pregnant women. The majority of the latter regarded situations in which the irradiation field was situated in a considerable distance from the pregnant uterus (some metastases to the bones, central nervous system tumors, Hodgkin's lymphoma, cancers of the cervicocranial area)⁽³⁾. Experts deem radiotherapy of patients in early pregnancy admissible, while agreeing at the same time about the need of collecting more data concerning the safety of such course of treatment. Definitely, the risk of applying radiotherapy has to be discussed at length and in detail with the patient and her partner⁽¹⁻³⁾. In practice, the prevailing tendency is to use such method of surgical treatment that allows to postpone adjuvant radiotherapy until after delivery.

CHEMOTHERAPY

Systemic treatment is an indispensable element of breast cancer management. The teratogenic and mutagenic effect of cytotoxic medicines in animals has been accounted for in detail, whereas clear evidence of toxicity for human embryos has been obtained only for several drugs. Officially, all cytotoxic substances belong to pregnancy category C.

The teratogenicity risk for drugs used in breast cancer therapy depends on the particular medicine type, dose, time and administration frequency. In the first trimester it is 10–20%, whereas in the second and third trimester – 1.3%⁽⁷⁾.

During pregnancy, physiological changes take place, affecting drug distribution in the organism. Renal blood flow is increased by 50%, thus increasing glomerular filtration and the elimination of substances excreted by the kidneys. The overall volume of water in the organism and plasma volume are elevated, resulting in changes in the distribution of water soluble drugs (decline in the level of given substances in the serum). Thirty percent of women reveal a reduction in the level of albumins and other plasma proteins.

No pharmacokinetic testing has been conducted in pregnant patients, it remains unclear therefore, whether (and if so, then in what way) drug dosing should be modified in this group. As a result, there are no indications for altered dosing. Doses should be determined depending on the bodily surface, calculated based on the woman's actual weight and height.

Lipophilic drugs, of low molecular weight, nonionic and loosely bound with plasma proteins, penetrate the placental barrier more easily. Syncytiotrophoblast contains membrane transport proteins that pump out drugs, such as P-glycoprotein (P-gp). Its substrates are Vinca alkaloids, anthracycline derivatives, taxoids, and topotecan. This translates into a decreased concentration of the drug in the fetal compartment of the placenta to a level which is, in all probability, non-toxic^(5,7).

pochodne antracyklinowe, taksoidy i topotekan – przekłada się to na obniżenie stężenia leku w części płodowej łożyska do prawdopodobnie nietoksycznego poziomu^(5,7). Są jednak znane skutki teratogenne stosowania cytostatyków w I trymestrze ciąży i przypadki np. mielosupresji u noworodków raportowane wtedy, gdy płód był ekspozowany na leczenie w III trymestrze – a zatem cytostatyki przynajmniej częściowo przechodzą przez łożysko. Przedkliniczne badania na zwierzętach potwierdzają znaczną różnorodność tej zdolności. W badaniu na szympanсах wykazano następujący stopień przenikania: doksorubicyna – 7,5%, epirubicyna – 4,0%, cyklofosfamid – 25,1%, karboplatyna – 57,5%, paklitaksel – 1,4%, docetaksel – 0%, winblastyna – 18,5%^(1,2,8).

Najlepiej poznane działanie teratogenne ma metotreksat. Powoduje on obumarcie płodu lub zespół wad wrodzonych, na który składają się mikrognatyzm (hipoplazja żuchwy), dyzostoza czaszkowa (opóźnione kostnienie kości sklepienia czaszki), hiperteloryzm, szeroka podstawa nosa, zniekształcenia małżowin usznych lub/i inne wady narządu słuchu, deformacje kończyn, wady układu nerwowego⁽⁵⁾.

Po okresie organogenezy kilka narządów pozostaje wrażliwych na chemioterapię. Są to: narząd wzroku, narządy płciowe, szpik kostny i ośrodkowy układ nerwowy. Z tego powodu zaleca się rozpoczynanie chemioterapii nie wcześniej niż po 14. tygodniu ciąży.

Nie ma preferowanego schematu – wybór powinien opierać się na tych samych zasadach co u pacjentek nieciążarnych. Schematy oparte na antracyklinach, powszechnie stosowane w leczeniu uzupełniającym raka piersi poza ciążą, takie jak AC (doksorubicyna, cyklofosfamid), FAC (5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid) i FEC (5-fluorouracyl, 4-epirubicyna, cyklofosfamid), wydają się bezpieczne u ciężarnych i są obecnie rekomendowane w ich przypadku. Innym cytostatykiem, który może mieć zastosowanie w trakcie ciąży, o udowodnionym minimalnym ryzyku dla płodu, jest winorelbina, ponadto coraz więcej doniesień dotyczy bezpiecznego stosowania paklitakselu i docetakselu. Schemat CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) należy do przeciwwskazanych, ponieważ zawiera metotreksat^(2,3,5). Z tej samej grupy leków wybiera się cytostatyki do leczenia choroby uogólnionej.

Chemioterapię powinno się wstrzymać lub zakończyć przed 35. tygodniem ciąży – w celu uniknięcia matczynej neutropenii podczas porodu oraz akumulacji czynników cytotoksycznych u noworodka, które nie mogłyby zostać usunięte przez jeszcze niedojrzałe wątrobowe i nerkowe mechanizmy wydalania. To istotne także ze względu na fakt, że po 34. tygodniu ciąży rośnie ryzyko porodu przedwczesnego^(1-3,5-7).

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

Leczenie wspomagające prowadzi się u ciężarnych na podobnych zasadach jak u chorych niebędących w ciąży,

Nonetheless, the teratogenic effects of cytostatic drugs use in the first trimester are known, as well as cases of e.g. myelosuppression in neonates reported after the fetus was exposed to the treatment in the third trimester. Therefore, cytostatic drugs do permeate the placenta at least in some part. Preclinical testing on animals has confirmed a substantially varied transplacental transfer. In a study on baboons, the following results were obtained: doxorubicin – 7.5%, epirubicin – 4.0%, cyclophosphamide – 25.1%, carboplatin – 57.5%, paclitaxel – 1.4%, docetaxel – 0%, vinblastine – 18.5%^(1,2,8).

The teratogenic properties of methotrexate are known in most detail, and found to cause either death of the fetus or congenital anomalies. Methotrexate-induced congenital malformations comprise micrognathia (hypoplastic jaw), cranial dysostosis (delayed ossification of the bones of the cranial vault), hypertelorism, broad nasal base, auricular malformations or/and other defects of the hearing organ, malformed limbs, nervous system defects⁽⁵⁾.

After the organogenesis period, several organs remain vulnerable to chemotherapy, including the eyes, genitals, bone marrow, and central nervous system, hence chemotherapy is recommended to be scheduled at no earlier than 14 weeks of gestational age.

There is no preferred chemotherapy regimen, and it should be selected based on the same rules as the ones applied in non-pregnant patients. Anthracycline-based regimens commonly used for adjuvant therapy of non-pregnant patients such as AC (doxorubicin, cyclophosphamide), FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide), and FEC (5-fluorouracil, 4-epirubicin, cyclophosphamide) appear to be safe in pregnant patients, and are currently recommended. Another cytostatic drug to find application in pregnancy due to its minimum risk for the fetus is vinorelbine, and there has been an increasing number of reports on safe use of paclitaxel and docetaxel. The CMF regime (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) is contraindicated as it contains methotrexate^(2,3,5). Cytostatic drugs for treatment of generalized disease are chosen from the same group of drugs.

Chemotherapy should either be suspended or terminated prior to 35 weeks of gestational age to avoid maternal neutropenia during labor and accumulation of cytotoxic elements in the neonate that could not be exported by the still immature hepatic and renal excretory mechanisms. It is also important due to the fact that after 34 weeks of gestational age the risk of premature labor increases^(1-3,5-7).

SUPPORTIVE THERAPY

Supportive treatment is provided to pregnant patients on similar terms as to non-pregnant ones, with some minor exceptions, and bearing the inevitable minimum

z kilkoma drobnymi zastrzeżeniami i uwzględnieniem zasady stosowania jedynie niezbędnego minimum. Wśród leków przeciwwymiotnych preferowane są te z grupy antagonistów 5-HT₃, głównie ondansetron. Tropisetron jako jedyny z tej grupy ma teratogenność potwierdzoną w badaniach na zwierzętach. Granisetron można podawać tylko w postaci doustnej, ponieważ postać doustna zawiera alkohol benzylowy^(2,3,5). Co godne uwagi, u ciężarnych rzadko występują nudności i wymioty związane z chemioterapią, warto więc rozważyć ograniczenie leków stosowanych w profilaktyce tego powikłania. Steroidy podawane w I trymestrze ciąży mogą mieć związek z rozszczepem podniebienia u noworodków; późniejsze ich stosowanie jest bezpieczne. Eksperci rekomendują zastępowanie deksametazonu metyloprednizolonem lub hydrokortyzonem (również w premedykacji do taksonidów). Hematopoetyczne czynniki wzrostu były już bezpiecznie stosowane u ciężarnych, na modelach zwierzęcych nie obserwowano żadnej teratogenności, ale oficjalnie leki te należą do kategorii C.

Bisfosfonianów nie zaleca się podczas ciąży z uwagi na indukowanie hipokalcemii, a tym samym potencjalny negatywny wpływ na kurczliwość macicy i ryzyko obumarcia płodu, oraz ze względu na ryzyko zahamowania czynności osteoklastów, mogącego skutkować nieprawidłowościami w rozwoju szkieletu⁽¹⁻³⁾.

HORMONOTERAPIA

Tę formę leczenia można wdrożyć dopiero po porodzie. Istnieją wprawdzie doniesienia mówiące o bezpiecznym stosowaniu tamoksyfenu w leczeniu paliatywnym ciężarnych, ale jednocześnie znane są opisy defektów wrodzonych u ludzkich embrionów: zespołu Goldenhara (dysplazja oczno-uszna = połowiczy niedorozwój twarzy), cechującego się zaburzeniami od niewielkiej asymetrii twarzy po całkowity niedorozwój połowy twarzy z deformacją gałki ocznej i małżowiny usznej, a nawet brakiem jednego ucha, oraz wad układu płciowego⁽¹⁻³⁾.

LECZENIE ANTY-HER2 I ANTYANGIOGENNE

Leki celowane i antyangiogenne (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, bewacyzumab) również nie są rekomendowane podczas ciąży. Trastuzumab przenika przez łożysko, a receptor HER2 odgrywa znaczącą rolę w rozwoju nerek u płodu, co może mieć związek z rozwojem najczęściej obserwowanego powikłania, tj. małowodzia lub bezwodzia.

Według danych pochodzących z jednego z rejestracyjnych badań trastuzumabu, tj. badania HERA, spośród 16 ciąży stwierdzonych podczas leczenia tym lekiem lub w ciąży 3 miesiące od jego zakończenia u 5 kobiet, które zdecydowały się zachować ciążę, nie wystąpiło żadne małowodzie, aczkolwiek wskaźnik spontanicznych poronień

rule in mind. There is preference for antiemetic drugs from 5-HT₃ receptor antagonist group, mainly ondansetron. Tropisetron is the sole drug from this group with teratogenicity confirmed by testing on animals. Granisetron may be administered only orally, as the intravenous form contains benzyl alcohol^(2,3,5). Noticeably, pregnant patients rarely happen to experience chemotherapy-induced nausea, therefore it is prudent to limit the use of antiemetic medication. Steroids administered in the first trimester of pregnancy are linked to cleft palate in neonates, their later use is, however, safe. Methylprednisolone or hydrocortisone are recommended by experts as replacements for dexamethasone (also as premedication for taxoids). Hematopoietic growth factors have been safely used in pregnant patients, and animal models have not revealed any teratogenicity, yet officially these are pregnancy category C drugs.

Bisphosphonates are not recommended in pregnancy as they induce hypocalcemia, thereby potentially having an adverse effect on the uterus contractibility and even leading to the risk of fetal death. Another potential adverse effect is inhibition of osteoclastic activity, causing skeletal malformations⁽¹⁻³⁾.

HORMONE THERAPY

This form of therapy can no sooner be implemented than postpartum. In spite of the existing reports on safe tamoxifen use in the palliative treatment of pregnant patients, congenital anomalies in human embryos have also been known to occur, such as Goldenhar's syndrome (oculo-auricular dysplasia = one-side incomplete facial development) characterized by malformations ranging from a slight facial asymmetry to a severe incomplete facial development on one side with a deformed eyeball and auricle (or even an absence of one ear), accompanied by reproductive system defects⁽¹⁻³⁾.

ANTI-HER2 AND ANTI-ANGIOGENIC THERAPY

Targeted therapy and anti-angiogenic drugs (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, bevacizumab) are not recommended in pregnancy either. Trastuzumab permeates the placenta, and HER-2 receptor interferes with fetal renal development, which may lead to the most commonly observed complication, i.e. development of oligohydramnios or anhydramnios.

Data from one of trastuzumab registration trials, namely HERA trial, showed that in the 16 pregnancies which occurred while treated with trastuzumab or up to 3 months after the end of trastuzumab treatment, no oligohydramnios occurred in the 5 women who continued pregnancy. However, the spontaneous abortion rate was high at 25%. None of these patients was exposed for longer than 2 months and all were found

okazał się wysoki: 25%. Żadna pacjentka nie była ekspozowana w czasie ciąży na trastuzumab dłużej niż 2 miesiące, wszystkie ekspozycje stwierdzono w I trymestrze. Gdy porówna się te dane z doniesieniami z opisów przypadków, można stwierdzić, że kluczowe znaczenie mają czas trwania ekspozycji i moment jej zaistnienia. Niemniej jednak żadne dane nie popierają stosowania trastuzumabu u ciężarnych i nie wydaje się, by odroczenie rozpoczęcia leczenia do czasu po porodzie wiązało się ze zmniejszeniem skuteczności leku^(1-3,5,7).

PORÓD

Sposób rozwiązania ciąży u chorej z rakiem piersi powinny warunkować TYLKO wskazania położnicze. Najlepiej, jeśli ma ono miejsce po 35.–37. tygodniu ciąży. Dzięki temu unika się tzw. późnego wcześniactwa – takie noworodki są obciążone zwiększonym ryzykiem śmiertelności okołoporodowej z uwagi na możliwość wystąpienia niestabilności temperatury ciała, zaburzeń oddechowych, niedoboru masy ciała, odwodnienia, ciężkiego zakażenia czy żółtaczki^(2,9).

Rozwiązanie powinno nastąpić min. 3 tygodnie po ostatnim cyklu chemioterapii. Jeśli nie da się uniknąć porodu przedwczesnego, konieczne jest zapewnienie dojrzałości płuc płodu.

Po porodzie eksperci rekomendują (w odniesieniu do wszystkich pacjentek) badanie histopatologiczne łożyska w kierunku obecności przerzutów.

Leczenie onkologiczne można kontynuować natychmiast po porodzie siłami natury i tydzień po niepowikłanym cięciu cesarskim. Nie należy karmić zdrową piersią w trakcie chemioterapii i miesiąc po niej oraz podczas hormonoterapii – trzeba zatem pamiętać o konieczności zahamowania laktacji u chorych kontynuujących leczenie po porodzie^(1-3,9).

ROKOWANIE

Dotychczas uważano, że rokowanie w przypadku ciężarnej jest takie samo jak u kobiety niebędącej w ciąży. Ukazała się jednak praca podająca w wątpliwość to twierdzenie – w 2011 roku Azim Jr i wsp. opublikowali wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego obejmującego 65 pacjentek z rakiem piersi rozpoznany podczas ciąży. Do każdej z tych kobiet badacze dobrali dwie pacjentki z grupy kontrolnej (nieciążarne), porównywalne pod względem wieku, daty leczenia operacyjnego, stadium zaawansowania raka i rodzaju neoadjuwantowej chemioterapii.

Porównano cechy histopatologiczne i immunohistochemiczne guzów oraz DFS (*disease-free survival*, czas wolny od choroby) i OS (*overall survival*, przeżycie całkowite). Nie znaleziono istotnych różnic międzygrupowych w charakterystyce mikroskopowej guza, ale w średnim okresie obserwacji (4 lata) chore ciężarne cechowały:

to have been exposed during the first trimester. Comparing these data with the data from the case reports, the duration and timing of trastuzumab exposure seems crucial. Nevertheless, as no data support the use of trastuzumab during pregnancy, postponing treatment with trastuzumab after delivery does not seem associated with decreased efficacy^(1-3,5,7).

DELIVERY

Obstetrical considerations alone should condition the mode of delivery in a breast cancer patient. The optimal time is >35–37 gestational age to avoid the so-called late prematurity. Such newborns experience an increased risk of perinatal death due to possible bodily temperature instability, respiratory disorders, low birth weight, dehydration, severe infection or jaundice^(2,9).

Delivery should ideally be scheduled at least 3 weeks after the last chemotherapy cycle. Fetal lung maturation should be ensured in the event that preterm delivery is inevitable.

Histopathological analysis of the placenta for metastases is recommended for all patients.

Oncologic treatment may be continued immediately upon vaginal delivery and 1 week after an uncomplicated cesarean section. Breastfeeding with the healthy breast is ruled out during chemotherapy and one month after its completion as well as during hormone therapy, so inhibition of milk production is necessary for patients continuing treatment postpartum^(1-3,9).

PROGNOSIS

The prognosis in pregnant patients has been deemed so far to be the same as in non-pregnant ones. However, in 2011 Azim Jr. *et al.* published a study that puts this assumption to doubt. Their retrospective observational study included 65 patients with breast cancer diagnosed in pregnancy. Each of them was matched with two patients from a control, non-pregnant, group, of similar age, surgical treatment date, disease advancement and neoadjuvant therapy type.

Histopathological and immunohistochemical properties of the tumors as well disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were compared. No significant differences were found between the two groups as far as microscopic characteristics were concerned, yet in the mean observation time (4 years), the pregnant patients were characterized by the following: statistically significant inferior DFS (long-rank test 5-year DFS = 52.1% vs. 74.3%) than in non-pregnant patients ($p = 0.01$), and a tendency towards inferior OS (no statistical significance was determined).

The assumption that abortion does not enhance or improve treatment outcome has, in turn, been confirmed⁽⁴⁾. The study included a small number of

istotnie statystycznie krótszy DFS (w teście *long-rank* 5-letni DFS = 52,1 vs 74,3%) niż u pacjentek nieciążarnych ($p = 0,01$) oraz trend (nie wykazano istotności statystycznej) do krótszego OS.

Potwierdzono natomiast dotychczasową tezę mówiącą o tym, że przerwanie ciąży nie poprawia wyników leczenia⁽⁴⁾. Badanie objęło niedużą liczbę chorych, niemniej jednak nie można pozostawać obojętnym na zaprezentowane wyniki.

W 2013 roku Amant i wsp. opublikowali wyniki badania retrospektywnego dotyczącego znacznie większej grupy (najliczniejszej z dotąd przeanalizowanych). Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu ciąży na DFS i OS. Zaobserwowano jedynie trend podobny do tego, o którym wspominała grupa Azima, aczkolwiek mniej wyraźny⁽¹⁰⁾. Z całą pewnością niezbędne są dalsze badania nad rokowaniem u ciężarnych z rakiem piersi.

Obecnie przyjmuje się, iż kobiety chore na raka piersi rozpoznane podczas ciąży powinny być diagnozowane i leczone w sposób jak najbardziej zbliżony do tego stosowanego u pacjentek z rakiem piersi rozpoznawanym poza ciążą. Nie ma rekomendacji opierających się na potencjalnie gorszym rokowaniu u ciężarnych^(1-3,10).

RAK PIERSI ROZPOZNANY W CIĄGU 12 MIESIĘCY PO PORODZIE

Opracowano wiele teorii sugerujących i wyjaśniających gorsze rokowanie w przypadku raka piersi rozpoznanego w pierwszym roku po porodzie. Za jedną z przyczyn tego stanu uważa się wzrost poziomu estrogenów – znanych jako promotory kancerogenezy w gruczole sutkowym – w czasie ciąży i krótko po jej zakończeniu. Inna teoria sugeruje, że gorsze rokowanie wynika z trudności diagnostycznych dotyczących gruczołu zmieniającego się w trakcie ciąży, a kolejna wskazuje na znaczenie zależności między przemianami hormonalnymi, supresją układu immunologicznego i nasilającą się waskularyzacją tkanki sutka. Istnieje również doniesienie mówiące o tym, iż charakterystyczny dla ciąży przemijający wzrost komórek macierzystych w gruczole piersiowym, wysoce wrażliwych na przekazywanie sygnału przez steroidy (mimo braku na nich receptorów dla estrogenów i progesteronu), może odpowiadać za zmianę agresywności guza, a tym samym – gorszą prognozę. W zjawisku tym prawdopodobnie pośredniczy ścieżka parakrynną związana z ligandem RANK. Doniesienie to opiera się na modelu mysim i wymaga przeprowadzenia badań u ludzi. Jeszcze inni badacze wierzą, że remodeling i involucja zachodzące w gruczole piersiowym po porodzie mogą inicjować przerzutowanie.

Żadna z przytoczonych teorii nie znalazła dotąd jednoznacznego potwierdzenia, ale aktualne dane faktycznie sugerują gorsze rokowanie w przypadku rozpoznania raka piersi w krótkim czasie po porodzie. Badacze z Uniwersytetu w Leuven (Belgia) przeprowadzili retrospektywne wieloośrodkowe badanie; objęto nim 53 kobiety

patients, yet its results deserve not to be overlooked or ignored.

In 2013, a paper by Amant *et al.* was published with results of a retrospective study of a considerably larger group (the largest analyzed so far). No statistically significant impact of pregnancy over DFS and OS was documented. A tendency similar to the one noted by Azim *et al.* was, nonetheless, observed, if a less marked one⁽¹⁰⁾. Clearly, further investigation on the prognosis of pregnant breast cancer patients is crucial.

Currently, it is assumed that patients diagnosed with breast cancer in pregnancy should be diagnosed and treated in a way as similar as possible to the one used in non-pregnant breast cancer patients. No recommendations based on the potentially inferior prognosis in pregnant patients exist^(1-3,10).

BREAST CANCER DIAGNOSED WITHIN 12 MONTHS FOLLOWING DELIVERY

Numerous theories have been developed suggesting and explaining the inferior prognosis of patients diagnosed with breast cancer within 1 year's time following delivery. One of the reasons is believed to be the elevated estrogen level (estrogens are known to promote carcinogenesis in the mammary gland) occurring in pregnancy and for a short time upon its completion. According to another theory, the inferior prognosis is due to the diagnostic difficulties concerning the gland which undergoes changes in the course of pregnancy, whereas yet another one points out the relation between hormonal changes, immune system suppression and the increasing vascularization of the mammary tissue. There is also a report on the temporary increase of stem cells in the mammary gland, characteristic for pregnancy, possibly affecting the change in the aggressiveness of the tumor, thereby affecting the prognosis. This phenomenon is probably mediated by paracrine pathway associated with RANKL. This report is based on a mouse model and requires further investigation in humans. Some other scientists believe remodeling and involution occurring in the mammary gland following delivery to induce metastatic disease.

None of the cited theories has been so far unequivocally confirmed, yet the existing body of data does point to inferior prognosis for patients diagnosed with breast cancer within a short time following delivery. Leuven University (Belgium) researchers have conducted a retrospective multicenter study of 53 breast cancer patients diagnosed within 12 months following delivery. A statistically significant difference in OS was documented ($p = 0.0127$) in favor of the control group consisting of 103 patients with breast cancer not diagnosed within 12 months following delivery, matched in terms of age at the time of the diagnosis, tumor type, and the advancement of the disease. Five-year OS was 60% in the studied

z rakiem piersi rozpoznany w ciągu 12 miesięcy po porodzie. Wykazano istotną statystycznie różnicę w czasie przeżycia całkowitego ($p = 0,0127$) na korzyść grupy kontrolnej, złożonej ze 103 pacjentek, u których rak piersi nie wystąpił w ciągu roku od urodzenia dziecka, dobranych pod względem wieku w chwili diagnozy, typu guza i zaawansowania choroby. Pięcioletnie przeżycie całkowite wyniosło 60% w grupie badanej i 84,3% w grupie kontrolnej. Badacze mają świadomość wielu ograniczeń badania, potencjalnie wpływających na rezultaty (np. w grupie badanej było więcej chorych z nadekspresją receptora HER2 niż w grupie kontrolnej: 28,3% vs 23,3%), niemniej jednak przedstawione wyniki mają istotne znaczenie, a ich weryfikację przyniesie większe badanie, już zaplanowane i realizowane⁽¹¹⁾.

PODSUMOWANIE

Rozpoznanie nowotworu złośliwego u ciężarnej to dramatyczne zdarzenie, które odsuwa w cień radość z nadchodzącego macierzyństwa. Rak piersi jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów kobiet ciężarnych. Dzięki wysiłkom wielu ekspertów zebrano i podsumowano doniesienia ostatnich lat, po czym stworzono wytyczne umożliwiające w większości przypadków zachowanie ciąży i skuteczne leczenie raka piersi. Rozstrzygnięcia zebrano w niniejszej pracy.

Dawniej taka diagnoza wiązała się z koniecznością przerwania ciąży. Dzisiaj aborcja – choć przez niewykwalifikowanych medyków wciąż proponowana jako jedyna opcja terapeutyczna – nie jest już jedyną perspektywą stojącą przed ciężarną z rakiem piersi.

Kluczową rolę odgrywa CZAS: ten, który upłynął od rozwoju choroby do jej wykrycia, ten, który odpowiada za wiek ciąży, ten, w którym rozpocznie się leczenie (wpływający na jego kolejność), czas porodu i wreszcie ten, który upłynie od narodzin do ewentualnej kontynuacji leczenia. A wszystkiemu musi przyświecać następujące motto: „Leczymy ciężarne z rakiem piersi w sposób możliwie najbliższy standardom obowiązującym w leczeniu tego nowotworu u młodych chorych niebędących w ciąży”⁽¹⁾.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Loibl S., Han N.S., Amant F.: Being pregnant and diagnosed with breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2012; 7: 204–209.
- Amant F., Loibl S., Neven P., Van Calsteren K.: Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 570–579.
- Amant F., Deckers S., Van Calsteren K. i wsp.: Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 3158–3168.
- Azim H.A. Jr, Botteri E., Renne G. i wsp.: The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: a case-control study. *Acta Oncol.* 2012; 51: 653–661.
- Loibl S.: Adjuvant therapy in patients with breast cancer during pregnancy. *Cancer Treat. Res.* 2009; 151: 317–328.

group vs. 84.3 in the control group. The researchers are keenly aware of the numerous limitations to the study that potentially affected the results (e.g. the studied group had more patients with HER2 overexpression than the control group: 28.3% vs. 23.3%), nevertheless, the presented results are significant and they are waiting to be verified by a larger study that is already planned and in progress⁽¹¹⁾.

CONCLUSIONS

Malignancy diagnosis in a pregnant patient is a dramatic event that overshadows, if not takes away, the joy of the prospective motherhood. Breast cancer is among the most common cancers diagnosed in pregnant women. Owing to the efforts by multiple experts, recent reports have been collected and summarized, and guidelines enabling to both continue the pregnancy and effectively manage breast cancer in the majority of cases have been drawn up. Their results have been brought together in this paper.

Formerly, such diagnosis used to be bound with abortion. These days, abortion, even though still presented as the sole therapeutic option available by inadequately qualified physicians, fails to be the only perspective a pregnant breast cancer patient is faced with.

TIME is the key factor here, meaning the time that has elapsed from the disease formation to its diagnosis, the time which is responsible for the gestational age, the time when treatment is started (affecting its order), the time of delivery, and, finally, the time that will pass between the delivery and the potential continuation of the cancer therapy. Everything that is undertaken for pregnant breast cancer patients must be done with this credo in mind: “treat pregnant women with breast cancer as closely as possible to the standards for young, non-pregnant women with breast cancer”⁽¹⁾.

- Vrancken Peeters M.J., Linn S.C.: Breast cancer during and after pregnancy. *Eur. J. Cancer Suppl.* 2010; 8: 31–32.
- Pieńkowski T., Skrzypczyk A.: Ciąża i rak piersi. W: Dłużniewski M., Grzywanowska-Łaniewska I., Wielgoś M. (red.): Ciąża – problemy internisty i kardiologa. Czelej, Lublin 2012: 297–303.
- Calsteren K.V., Verbesselt R., Devlieger R. i wsp.: Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2010; 20: 1456–1464.
- Fumagalli M.: The newborn of the pregnant mother with cancer: a neonatologist view. *Cancer And Pregnancy Conference in Milan – Abstract Book.* April 2012.
- Amant F., von Minckwitz G., Han S.N. i wsp.: Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 2532–2539.
- Van den Rul N., Han S.N., Van Calsteren K. i wsp.: Postpartum breast cancer behaves differently. *Facts Views Vis. Obgyn.* 2011; 3: 183–188.