

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące nabłonkowych nowotworów jajnika: raka jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości w ciąży

Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society

concerning epithelial tumors of the ovary: ovarian cancer and borderline tumors in pregnancy

Рекомендации Польского общества онкологической гинекологии касающиеся эпителиального рака яичников: рак яичников и опухоли граничной злокачественности при беременности

¹ Klinika Perinatologii i Chorób Kobietych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

² Klinika Ginekologii Operacyjnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Stefan Sajdak

³ Oddział Ginekologii Onkologicznej, Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mieczysław Komarnicki

Correspondence to:

¹ Dr hab. n. med. Anna Markowska, Klinika Perinatologii i Chorób Kobietych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, tel.: +48 61 841 92 73, e-mail: office@mail.gpsk.am.poznan.pl

² Prof. dr hab. n. med. Stefan Sajdak, Klinika Ginekologii Operacyjnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, tel.: +48 61 841 92 73, e-mail: office@mail.gpsk.am.poznan.pl

³ Prof. dr hab. n. med. Janina Markowska, Oddział Ginekologii Onkologicznej, Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, tel.: +48 61 854 90 14, e-mail: szpital@skpp.edu.pl

Source of financing: Department own sources

EPIDEMIOLOGIA

Większość guzów jajnika stwierdzanych w ciąży to zmiany łagodne, w tym głównie potworniaki dojrzałe, torbielakogruczolak i torbiele ciała żółtego. Wśród guzów złośliwych jajnika najczęstsze są guzy germinalne, stanowiące nawet powyżej 40% wszystkich guzów złośliwych, a następnie guzy nabłonkowe. Odsetek raków jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości szacuje się według wielu badań – w tym metaanaliz – na 2,15–13% wszystkich guzów przydatków stwierdzanych w czasie ciąży^(1–5). Liczne statystyki różnie oceniają występowanie raka jajnika: 1 na 10 000–100 000 ciąż^(3–7). Badania wykazują, że rak jajnika jest coraz częściej stwierdzany u ciężarnych. Przyczyn tego zjawiska upatruje się w opóźnieniu przez kobiety zajścia w ciążę, często po stabilizacji zawodowo-ekonomicznej, nawet po 35. roku życia^(5,6,8). Mogos i wsp.⁽⁸⁾ na podstawie analizy 36 artykułów przeglądowych dotyczących takiego przesunięcia

EPIDEMIOLOGY

The majority of ovarian tumors found during pregnancy are benign lesions including mainly mature teratomas, cystadenomas and corpus luteum cysts. The most common malignant tumors of the ovary are germ cell tumors, which account for over 40% of all malignant tumors, and epithelial tumors are the second most common. The percentage of ovarian cancers and borderline tumors are estimated by various studies, including meta-analyses, to be 2.15–13% of all adnexal tumors found during pregnancy^(1–5). Numerous statistics provide different data on the prevalence of ovarian cancer: 1 per 10 000–100 000 pregnancies^(3–7).

Research shows that ovarian cancer is being found increasingly frequently in pregnant women. It is thought that this phenomenon results from the fact that women postpone pregnancy often until they reach professional and economic stability, even after 35 years of age^(5,6,8).

wieku zajścia w pierwszą ciążę uważają, że częstość stwierdzanych raków u ciężarnych będzie nadal wykazywać tendencję wzrostową. Aggarwal i Kehoe⁽³⁾ w badaniu opartym na metaanalizie obejmującej 940 pacjentek stwierdzili, iż większość raków jajnika wykryto w I i II trymestrze ciąży.

ROZPOZNANIE

Rutynowo stosowane badanie ultrasonograficzne (USG) przezpochwowe w ciąży wykrywa większość zmian w jajnikach. Najczęściej są to niezłośliwe torbiele, w tym torbiele ciała żółtego, o wymiarze 5–6 cm, które w badaniu dopplerowskim dają charakterystyczny obraz *ring of fire* (obwodowy kolorowy pierścień); po 9. tygodniu ciąży zmiany te samoistnie zanikają⁽⁹⁾.

Badania USG u 5617 kobiet ciężarnych przeprowadzone przez Hilla i wsp.⁽¹⁰⁾ wykazały, że zdolność wizualizacji jednego lub obu normalnych, niezmiennych jajników obniża się znacząco od I do II trymestru ($p < 0,05$) i od II do III trymestru ($p < 0,001$). W I trymestrze ciąży w większości badań przezpochwowych uwidocznił jeden lub oba jajniki u 99,8% ciężarnych, w II u 75,6%, a w III u 27,6% (badanie USG przezbrzuszne). Jeśli jajniki znajdują się powyżej pępka, widoczne są w II trymestrze u 10,1%, a w III trymestrze u 21,7% ciężarnych. Cechy charakterystyczne guzów podejrzanych o złośliwość w obrazie USG to zmiany cystyczno-lite bądź lite, często o nieregularnej granicy, zawierające wyrośla brodawkowate lub/i grube przegrody oraz obecność płynu w zatoce Douglasa i/lub jamie brzusznej⁽¹¹⁾. Lerner i wsp.⁽¹²⁾ zaproponowali określanie ultrasonograficznej skali – wartość ≥ 3 to 96% wrażliwości i 77% specyficzności jako wartość predykcyjna złośliwości. Grupa innych badaczy zasugerowała praktyczny podział guzów jajnika w ciąży na pięć grup: jednokomorowe, jednokomorowe z elementami litymi, wielokomorowe, wielokomorowe z elementami litymi i lite. Wieloośrodkowe badania wykazały, że żaden z jednokomorowych guzów nie był złośliwy, 1,7% guzów wielokomorowych było złośliwych, guzy jednokomorowe i wielokomorowe z elementami litymi były często złośliwe (odpowiednio 47% i 50%), a złośliwość guzów litych stwierdzono w 62% przypadków⁽¹³⁾.

Zgodnie z opinią Amerykańskiego Zrzeszenia Położników i Ginekologów (ACOG Committee Opinion, No. 299) w razie trudności diagnostycznych i niekonkluzywnego badania USG (w tym z oceną przepływu naczyniowego) wykonuje się obrazowanie przy pomocy rezonansu magnetycznego (MRI). Jest to druga linia obrazowania, które może być bezpiecznie użyte po 12 tygodniach ciąży, ponieważ nie zawiera promieni jonizujących, a dodatkowo uwidacznia masę zawierającą tłuszcz, co jest krytyczne dla rozpoznania potworkiaka. Natomiast użycie kontrastu z gadolinem (*gadolinium*) jest kontrowersyjne – należy go unikać, gdyż

On the basis of the analysis of 36 review articles concerning such a shift in the age of first pregnancy Mogos *et al.*⁽⁸⁾ conclude that the prevalence of cancers diagnosed during pregnancy will continue to show an upward trend. In a study based on a meta-analysis including 940 patients Aggarwal and Kehoe⁽³⁾ found that the majority of ovarian cancers were detected in the first and second trimester of pregnancy.

DIAGNOSIS

Transvaginal ultrasound examination routinely used during pregnancy detects most ovarian lesions. These are most often benign cysts, including corpus luteum cysts of 5–6 cm, which in a Doppler examination appear as a characteristic “ring of fire”; after the 9th week of pregnancy these lesions spontaneously disappear⁽⁹⁾.

Ultrasound examinations conducted in 5617 pregnant women by Hill *et al.*⁽¹⁰⁾ demonstrated that the ability to visualize one or both normal unaffected ovaries significantly decreases from the first to the second trimester ($p < 0.05$) and from the second to the third trimester ($p < 0.001$). In the first trimester of pregnancy in the majority of transvaginal examinations one or both ovaries were visualized in 99.8% of pregnant women, in the second trimester in 75.6% and in the third trimester in 27.6% (abdominal ultrasound). If the ovaries are located above the umbilicus, they are visible in the second trimester in 10.1% of pregnant women and in the third trimester in 21.7% of them.

The characteristic features of tumors suspected of malignancy on an ultrasound image include cystic-solid or solid lesions, often of irregular margins, containing papillary vegetations and/or thick septa as well as fluid in the pouch of Douglas and/or abdominal cavity⁽¹¹⁾. Lerner *et al.*⁽¹²⁾ proposed the use of an ultrasound scale: the value of ≥ 3 means 96% of sensitivity and 77% of specificity as a predictive value of malignancy. A group of other researchers suggested a practical division of ovarian tumors during pregnancy into five groups: unilocular, unilocular–solid, multilocular, multilocular–solid and solid tumors. Multicenter research showed that none of the unilocular tumors were malignant, 1.7% of multilocular tumors were malignant; unilocular–solid and multilocular–solid tumors were frequently malignant (47% and 50%, respectively) and solid tumors were found to be malignant in 62% of cases⁽¹³⁾.

According to the American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion No. 299, in the case of diagnostic difficulties and inconclusive ultrasound examination (including vascular flow assessment) an MRI scan is performed. This is the second line of imaging, which may be safely used after 12 weeks of pregnancy since it does not involve the use of ionizing radiation and it additionally visualizes masses containing adipose tissue, which is critical for the diagnosis

teoretycznie może zaburzać krążenie płodu^(1,9,14). Nie rekomenduje się używania tomografii komputerowej (CT), która ze względu na promienie jonizujące wywiera szkodliwe działanie podczas organogenezy i ma małą użyteczność praktyczną; badanie to można rozważyć po 15 tygodniach ciąży, po dokładnej analizie zysków i strat. Zastosowanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) ze znakowaną fluorodeoksyglukozą (FDG) jest kontrowersyjne i niedokładnie zdefiniowane co do wartości diagnostycznej.

Zatem rekomenduje się USG i badanie dopplerowskie, aby uzyskać mapę guza, ewentualnie MRI, natomiast PET i TC nie są zalecane^(4,11,15).

Oznaczanie CA-125 w surowicy krwi nie ma takiej wartości diagnostycznej jak u kobiet nieciążarnych. Stężenie tego markera jest bowiem fizjologicznie podwyższone w ciąży do 65 U/ml, szczególnie w I trymestrze. Po 15. tygodniu ciąży osiąga wartość jak u nieciążarnych, czyli poniżej 35 U/ml^(1,11).

W podjęciu decyzji dotyczącej postępowania w sytuacji podejrzenia raka jajnika w ciąży znaczące są: wielkość guza w przydatkach, objawy kliniczne, wyniki badania USG, badanie dopplerowskie i ewentualnie MRI oraz podwyższone stężenie CA-125 – powyżej 65 U/ml⁽¹¹⁾.

POSTĘPOWANIE

Rak jajnika w ciąży stanowi dylemat etyczny i praktyczny. Wielodyscyplinarny zespół (położnik, ginekolog onkolog, neonatolog, psychiatra, onkolog kliniczny oraz patolog) powinien przedstawić opcje postępowania kobiecie ciężarnej i jej rodzinie. Kluczowa decyzja należy do ciężarnej^(11,16).

Obecnie nie istnieją standardy postępowania w przypadku raka jajnika w ciąży, nie ma bowiem dużych prób klinicznych i badań randomizowanych, są natomiast wskazówki z Międzynarodowego Spotkania Uzupełniającego w 2009 roku w Belgii⁽¹⁷⁾, jak również zalecenia oparte na osiągalnej literaturze i doświadczeniu grup specjalistów zajmujących się rakiem w ciąży^(4,8,11,18,19).

OPERACJA

W przypadku stwierdzenia „ostrzych” objawów spowodowanych skrętem lub pęknięciem guza, podejrzenia zmiany w jajniku o średnicy ≥ 6 cm czy też podejrzenia zaawansowanej choroby przeprowadza się operację w każdym okresie ciąży – również w I trymestrze. Operację wykonuje się drogą laparotomii cięciem prostym, w celu dokładnej oceny zmian, ustalenia stopnia zaawansowania według FIGO i ewentualnej cytoredukcji całkowitej. Zaawansowany rak jajnika przed 20. tygodniem ciąży nie jest do pogodzenia z utrzymaniem ciąży w sytuacji standardowego leczenia matki^(11,15,17). Opisano wykonanie operacji radykalnej oszczędzającej ciążę w wyjątkowych przypadkach zaawansowanego raka

of a teratoma. The use of a contrast medium containing gadolinium is controversial and should be avoided since it can theoretically disturb the circulation of the fetus^(1,9,14). The use of computed tomography (CT) is not recommended due to the fact that it involves the use of ionizing radiation, which adversely affects organogenesis and has low practical utility; this examination can be considered after 15 weeks of pregnancy, following a careful analysis of risks and benefits. The use of positron emission tomography (PET) with labeled fluorodeoxyglucose (FDG) is controversial and its diagnostic value is not precisely defined.

For this reason ultrasound examination and Doppler examination are recommended in order to obtain a map of the tumor. MRI scan can also possibly be used, while PET and CT are not recommended^(4,11,15).

The determination of the level of the CA-125 marker does not have the same diagnostic value as in non-pregnant women. This is due to the fact that the level of this marker is physiologically elevated during pregnancy to 65 U/ml, especially in the first trimester. After the 15th week of pregnancy this marker drops to the level found in non-pregnant women, i.e. below 35 U/ml^(1,11).

When ovarian cancer is suspected during pregnancy the following aspects are important for the decision on the course of action: the size of the adnexal mass, clinical symptoms, ultrasound examination, Doppler examination and possibly MRI scan results as well as an elevated level of CA-125 – above 65 U/ml⁽¹¹⁾.

COURSE OF ACTION

Ovarian cancer during pregnancy involves ethical and practical dilemmas. A multidisciplinary team (consisting of an obstetrician, a gynecologic oncologist, neonatologist, psychiatrist, clinical oncologist and pathologist) should present the possible courses of action to the pregnant woman and her family. The final decision rests with the pregnant woman^(11,16).

At present there are no standard courses of action for ovarian cancer during pregnancy since there are no large clinical samples and randomized studies; however, there exist guidelines from the International Consensus Meeting in 2009 in Belgium⁽¹⁷⁾ as well as recommendations based on the available literature and the experience of groups of specialists dealing with cancer during pregnancy^(4,8,11,18,19).

SURGERY

If there are acute symptoms associated with the twisting or rupture of the mass or if there is a suspicious ovarian lesion of ≥ 6 cm in diameter or if advanced stage disease is suspected, surgery is carried out at any time during pregnancy – including in the first trimester. The surgery is performed in the form of laparotomy with a straight

jajnika wykrytego przed 12. tygodniem ciąży, poprzez usunięcie jednego lub dwóch przydatków, radykalnie sieci większej, guzów z otrzewnej, a także wykonanie biopsji węzłów chłonnych miedniczych i okołoaortalnych lub limfadenektomii, jak również wycięcie wyrostka robaczkowego w przypadku raka śluzowego. Jeśli taka skomplikowana procedura operacyjna jest niewykonalna, postępowanie kończy się terminacją ciąży, zwłaszcza że chemioterapia podczas organogenezy (4.–13. tydzień) stwarza ryzyko poronienia i wad rozwojowych płodu^(11,20–22).

W przypadku stwierdzenia zmian w jajnikach poza opisanymi wyżej (zwłaszcza „ostrymi” powikłaniami) postępowanie operacyjne należy opóźnić do II trymestru ciąży, m.in. w celu uniknięcia usunięcia ciała żółtego i obserwowania zmian przetrwałych po I trymestrze ciąży.

Według wytycznych Francuskiej Grupy Ginekologów Onkologów, zajmującej się rakami w ciąży⁽⁴⁾, wskazaniami do postępowania operacyjnego są:

- zmiana w jajniku stwierdzana w I trymestrze i utrzymująca się również w II trymestrze ciąży;
- guz/guzy jajnika większe niż 5–10 cm;
- podejrzana w obrazowaniu zmiana cystyczno-lita jajnika.

Dobrym czasem dla postępowania chirurgicznego jest okres po 15. tygodniu ciąży, zwykle między 16. a 18. tygodniem^(3,4,9,11,18).

LAPAROSKOPIA

Jej wartość w ciąży jest nadal kontrowersyjna, chociaż większość ekspertów uważa, że to procedura bezpieczna i skuteczna. Wytwarzanie odmy otrzewnej przy użyciu CO₂ i tworzenie się tlenku węgla w czasie koagulacji, jak również wytworzone ciśnienie (zwykle 10–13, maksymalnie 15 mm Hg) oraz krótki czas operacji (25–90 min) nie uważa się za szkodliwe, postępowanie to należy więc – jeśli przeprowadzane jest przez dobrze wyszkolonych specjalistów – do bezpiecznych. Laparoscopia wymaga poza tym ułożenia pacjentki na prawym lub lewym boku, aby uniknąć ucisku na żyłę próżną dolną. Zaleca się monitorowanie stężenia CO₂ (kapnografia), ale nie ma konieczności rutynowej gazometrii u ciężarnej. Preferowana jest technika otwarta Hassana, chociaż użycie igły Veressa nie stanowi przeciwwskazania. Miejsce wprowadzenia troakaru powinno się znajdować przynajmniej 6 cm powyżej dna macicy lub w lewym górnym kwadrancie. Pozycja Trendelenburga i prawidłowe ciśnienie brzuszne zapewniają właściwe krążenie matki oraz wydolność maciczo-łożyskową. Poza tym laparoscopia nie powinna być wykonywana w przypadkach nagłych, a także należy zapewnić możliwość konwersji do laparotomii. Stosowanie środków tokolitycznych nie jest rutynowo rekomendowane, ale w sytuacji zagrażającego porodu przedwczesnego trzeba rozważyć ich podanie^(1,11,17,23).

incision in order to thoroughly evaluate the lesions, perform their staging according to FIGO and possibly carry out complete cytoreduction. Advanced cervical cancer before the 20th week of pregnancy is incompatible with the continuation of pregnancy if standard treatment of the mother is introduced^(11,15,17). There are reports of radical pregnancy-sparing surgery performed in exceptional cases of advanced-stage ovarian cancer detected before the 12th week of pregnancy, which involved the removal of one or both uterine appendages, in radical cases of the greater omentum, of peritoneal masses and a biopsy of pelvic and periaortic lymph nodes or lymphadenectomy as well as appendectomy in the case of mucinous cancer. If such a complex surgical procedure is not feasible, the course of action involves the termination of pregnancy, especially because chemotherapy during organogenesis (4th–13th week) carries the risk of miscarriage and developmental defects in the fetus^(11,20–22).

If lesions are found in the ovaries which are different from the ones described above (especially different from the acute complications), the surgical procedure should be delayed until the second trimester of pregnancy, in order to avoid the removal of the corpus luteum and to observe lesions which did not disappear after the first trimester of pregnancy, among other goals.

According to the guidelines of the French Group of Gynecological Oncologists, which deals with cancers in pregnancy⁽⁴⁾, the indications for a surgical procedure include:

- an ovarian lesion found during the first trimester that continues to be present also in the second trimester of pregnancy;
- ovarian mass/masses larger than 5–10 cm;
- a cystic-solid lesion of suspicious nature shown during an imaging procedure.

A good time for surgical procedure is the period after the 15th week of pregnancy, usually between the 16th and 18th week^(3,4,9,11,18).

LAPAROSCOPY

The value of laparoscopy during pregnancy is still controversial, although the majority of experts believe that this procedure is safe and effective. The creation of pneumoperitoneum using CO₂, the formation of carbon monoxide during coagulation, the generated pressure (usually 10–13, maximum 15 mm Hg) and the short time of surgery (25–90 min) are not considered to be harmful; therefore this course of action – if carried out by well-trained specialists – is safe. Laparoscopy also requires that the patient be put on her right or left side in order to avoid compression of the inferior vena cava. It is recommended that the level of CO₂ be monitored (capnography), but there is no need for routine blood gas analysis in the pregnant woman. The open Hassan technique is preferred, although the use of the Veress needle is not contraindicated. The point of entry of the trocar should be

ZAKRES OPERACJI

Rozległość operacji zależy głównie od stopnia zaawansowania klinicznego raka i wieku ciąży, a także preferencji pacjentki. Stopnie zaawansowania klinicznego są takie same jak u kobiet nieciążarnych. Wykonuje się zawsze cięcie pośrodkowe.

Poniżej podano postępowanie zależne od stopnia klinicznego zaawansowania raka jajnika według FIGO^(4,9,11).

1. FIGO IA G1/2 – wczesny stopień zaawansowania

o histologii: rak surowiczy, śluzowy i endometrialny. Wiąże się z dobrą prognozą; odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 97%^(11,20). Chemioterapia nie jest rekomendowana. W czasie ciąży wykonuje się:

- jednostronną adneksektomię;
- cytologię otrzewnej;
- eksplorację miednicy i jamy brzusznej.

Zaleca się kontynuację ciąży, aż płód osiągnie dojrzałość płuc. Poród odbywa się drogą pochwową lub cięciem cesarskim w 34. tygodniu ciąży, a łożysko powinno zostać zbadane na obecność ewentualnych przerzutów.

Po porodzie obowiązuje rozważenie pełnego określenia stopnia zaawansowania przez zespół ekspertów, z uwzględnieniem preferencji pacjentki^(3,4,17). W przypadkach tych należy również rozważyć operację oszczędzającą płodność (*fertility-sparing surgery*, FSS). Taka procedura wymaga zachowania macicy i zdrowego jajnika, a także pobrania biopsji z podejrzanych miejsc oraz spełnienia warunków selekcji zgodnie z zaleceniami europejskiej organizacji FertiPROTEKT⁽¹⁷⁾.

2. FIGO IA G3, FIGO IB, FIGO IC, FIGO IIA, rak jasnokomórkowy – raki te związane są z niekorzystną prognozą. Około 30–50% kobiet w ciągu 5 lat doznaje nawrotu choroby^(11,17). Pacjentki te nie są kandydatkami do FSS⁽²⁰⁾. Postępowanie u takich ciężarnych jest zróżnicowane i zindywidualizowane, uzależnione głównie od wieku ciążowego. Przed 20. tygodniem można rozważyć terminację ciąży, wykonać zabieg radykalny z wycięciem macicy i węzłów chłonnych z następową chemioterapią⁽¹⁷⁾. W zależności od decyzji ciężarnej i rady zespołu wielodyscyplinarnego można przeprowadzić operację oszczędzającą ciążę i zastosować chemioterapię neoadiuwantową (*neoadjuvant chemotherapy*, NACT). Jeśli chemioterapia jest wskazana, powinna być stosowana w II i III trymestrze ciąży, najlepiej po 20.–27. tygodniu, i zakończona na 3–4 tygodnie przed porodem, w celu uniknięcia leukopenii, trombocytopenii i niedokrwistości u matki i płodu^(24–26). Po porodzie należy wykonać operację radykalną z następową chemioterapią^(5,11,17).

3. FIGO IIB–IV – zaawansowane stopnie raka prowadzi się w ciąży bardzo różnie. Preferowanym postępowaniem w przypadku rozpoznania nowotworu przed 20.–24. tygodniem ciąży jest zakończenie ciąży i przeprowadzenie cytoredukcyjnego standardowego leczenia

located at least 6 cm above the pelvic floor or in the upper left quadrant. The Trendelenburg position and the right abdominal pressure ensure appropriate circulation in the mother as well as uteroplacental sufficiency. In addition, laparoscopy should not be performed in emergency situations and the possibility of conversion to laparotomy should be secured. The use of tocolytics is not routinely recommended, but if there is a threat of premature labor, their administration should be considered^(1,11,17,23).

SCOPE OF SURGERY

The extent of the operation depends mainly on the clinical stage of cancer and on the gestational age as well as on the patient's preference. The clinical stages of advancement are the same as in non-pregnant women. The median incision is always performed.

Courses of action depending on the clinical stage of advancement of ovarian cancer according to FIGO are described below^(4,9,11).

1. FIGO IA G1/2 – early stage of advancement of the following histology: serous, mucinous and endometrial cancer. It is associated with good prognosis; the 5-year survival rate is 97%^(11,20). Chemotherapy is not recommended. During pregnancy the following procedures are performed:

- unilateral adnexectomy;
- peritoneal cytology;
- pelvic and abdominal exploration.

It is recommended to continue the pregnancy until the fetus' lungs have reached maturity. The pregnancy ends with vaginal delivery or by cesarean section in the 34th week of pregnancy and the placenta should be tested for possible metastases.

After the delivery full staging of the disease should be considered by a team of experts, while taking into account the patient's preference^(3,4,17). In these cases a fertility-sparing surgery (FSS) should also be considered. Such a procedure requires the preservation of the uterus and a healthy ovary and the collection of biopsy from suspicious sites as well as meeting selection criteria according to the guidelines of the European FertiPROTEKT organization⁽¹⁷⁾.

2. FIGO IA G3, FIGO IB, FIGO IC, FIGO IIA, clear cell cancer – these cancers are associated with unfavorable prognosis. Approximately 30–50% of women experience a relapse of the disease within 5 years^(11,17). These patients are not candidates for FSS⁽²⁰⁾. With such pregnant women the course of action is various and individualized and depends mainly upon the gestational age. Before the 20th week pregnancy termination may be considered or a radical procedure involving the removal of the uterus and lymph nodes with a subsequent chemotherapy may be performed⁽¹⁷⁾. Depending on the decision of the pregnant woman and the advice of the multidisciplinary team a pregnancy sparing surgery may be

chirurgicznego z następową chemioterapią^(4,17). Takie postępowanie ma na celu skuteczne leczenie raka bez opóźnienia dla ciężarnej. W przypadku, gdy rak zdiagnozowany jest po 20.–24. tygodniu ciąży, na życzenie matki, po uzyskaniu rozpoznania histopatologicznego (biopsja lub mikrolaparotomia), należy wdrożyć NACT i po porodzie w 32. tygodniu ciąży (preferowane cięcie cesarskie) wykonać radykalną operację cytoredukcyjną jak u nieciężarnej, z następową chemioterapią^(4,11,17). Postępowanie takie według Amanta i wsp.⁽¹⁷⁾ jest eksperymentalne, chociaż możliwe.

GUZY GRANICZNE (BORDERLINE TUMOURS)

Guzy te są najczęściej rozpoznawane w I stopniu według FIGO. Dla określenia zaawansowania i w celach terapeutycznych wykonuje się jednostronną adneksctomię i omentektomię oraz biopsję otrzewnej. W wybranych przypadkach procedura ta może być przeprowadzana laparoskopowo. Jeśli stwierdzi się wyższy stopień zaawansowania, to po porodzie (dozwolony poród drogą pochwową) wykonuje się operację jak u nieciężarnej z guzem granicznym⁽¹⁷⁾.

CHEMIOTERAPIA

Najbardziej wrażliwa faza rozwojowa płodu na ekspozycję cytostatykami *in utero* obejmuje okres od 10. dnia do 8 tygodni po zapłodnieniu, chociaż ze względu na rozwój oczu, gonad, układu hematopoetycznego i ośrodkowego układu nerwowego najbezpieczniejszy czas dla stosowania chemioterapii to ukończony 20. tydzień ciąży^(17,24,25). Odnotowano, że cytostatyki stosowane w I trymestrze ciąży powodują wady wrodzone u 14–19% noworodków⁽²⁶⁾. Według przeglądu Zagouri i wsp.⁽²⁵⁾ taksany podawane we wczesnej ciąży związane są z podwyższonym ryzykiem wad wrodzonych i poronień. Leczenie cytostatykami w II i III trymestrze ciąży stwarza minimalne ryzyko powstania wad u płodu, oszacowane na około 1,3%. Opisano występowanie wielowrodzienia, małowrodzienia, opóźnienie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (IUGR), poród przedwczesny i cytopenię płodu^(23,24,26). W opracowaniu amerykańskiego National Cancer Registry nie odnotowano jednak szkodliwego działania chemioterapii na matkę i płód, jeśli cytostatyki stosuje się w II oraz III trymestrze ciąży^(4,27,28). Kobiety ciężarne, u których stosowana jest chemioterapia, powinny uzyskać rzetelną informację o jej możliwych skutkach^(18,26). Badania przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że za „chemoprotekcję” płodu przed działaniem cytostatyków odpowiadają białka oporności wielolekowej (*multidrug resistance protein*, MRP), znajdujące się w syncytiotrofoblastycie, w którym stwierdzono także obecność transportowego białka P (P-gp)^(26,29).

Chemioterapia, podobnie jak u nieciężarnych, oparta jest na pochodnych platyny i taksanach. Preferowana

performed and a neoadjuvant chemotherapy (NACT) may be administered. If chemotherapy is indicated, it should be used in the second and third trimester of pregnancy, after 20th–27th week at best and should be finished 3–4 weeks before delivery in order to avoid leukopenia, thrombocytopenia and anemia in the mother and the fetus^(24–26). After delivery a radical surgery with a subsequent chemotherapy should be performed^(5,11,17).

3. **FIGO IIB–IV – advanced stage cancers** – these cancers are dealt with during pregnancy in various ways. The preferred course of action in the case of cancer diagnosis before 20th–24th week is pregnancy termination and the standard cytoreductive surgical treatment with a subsequent chemotherapy^(4,17). Such a course of action aims at effective cancer treatment with no delay for the pregnant woman. In the case of cancer diagnosis post 20th–24th week of pregnancy, following histopathological diagnosis (through biopsy or microlaparotomy), at the mother's discretion NACT should be introduced and following delivery in the 32nd week (cesarean section preferred) radical cytoreductive surgery with a subsequent chemotherapy should be performed in the same way as in a non-pregnant woman^(4,11,17). According to Amant *et al.*⁽¹⁷⁾ such a course of action is experimental in nature, although possible.

BORDERLINE TUMORS

These tumors are most often diagnosed during the first stage of advancement according to FIGO. For the purposes of staging and therapy unilateral adnexectomy and omentectomy as well as peritoneal biopsy are performed. In selected cases this procedure can be done via laparoscopy. If higher stage of advancement is found, after delivery (vaginal delivery allowed) a surgery is conducted in the same way as in a non-pregnant woman with a borderline tumor⁽¹⁷⁾.

CHEMOTHERAPY

The fetal developmental phase which is most sensitive to exposure to cytostatic drugs *in utero* is the time between the 10th day to 8 weeks following fertilization, although considering the development of the eyes, gonads, hematopoietic system, and central nervous system the safest time for the use of chemotherapy is after the 20th week has passed^(17,24,25).

It has been observed that cytostatic drugs used during the first trimester of pregnancy cause congenital defects in 14–19% of newborns⁽²⁶⁾. According to the review by Zagouri *et al.*⁽²⁵⁾ taxanes administered in early pregnancy are associated with an increased risk of congenital defects and miscarriages. Treatment with cytostatic drugs during the second and third trimester of pregnancy carries a minimal risk of defects in the fetus, estimated at approximately 1.3%. There were reports of polyhydramnios,

jest karboplatyna w dawce AUC 5–7,5, z górnym limitem dawki 800 mg, w połączeniu z paklitaksem^(11,17,30). Terapie celowane są przeciwwskazane w ciąży; nie donoszono o użyciu bevacuzumabu^(17,18).

Kazuistycznie opisano stosowanie chemioterapii dootrzewnowej u pierwiastki, co związane było z dużymi objawami ubocznymi u ciężarnej i wadą wrodzoną stóp u noworodka⁽³¹⁾.

Problem ciąży i raka jajnika jest więc problemem medycznym i psychologicznym. Rekomenduje się indywidualizację postępowania, zależną od wieku ciążowego w czasie diagnozy, procedury chirurgicznej przeprowadzonej w ciąży, stopnia zaawansowania według FIGO i preferencji pacjentki^(11,17,18).

Przeżycia 5-letnie kobiet, u których rozpoznano raka jajnika w ciąży, zbliżone są do wyników uzyskanych u nieciężarnych.

Konieczne jest stworzenie polskiego rejestru wyników leczenia kobiet chorych na raka jajnika, który byłby częścią rejestru europejskiego.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Hoover K., Jenkins T.R.: Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205: 97–102.
- Giuntoli R.L. 2nd, Vang R.S., Bristow R.E.: Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2006; 49: 492–505.
- Aggarwal P., Kehoe S.: Ovarian tumours in pregnancy: a literature review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 155: 119–124.
- Marret H., Lhommé C., Lecuru F. i wsp.: Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 149: 18–21.
- Kondi-Pafiti A., Grigoriadis C., Iavazzo C. i wsp.: Clinicopathological characteristics of adnexal lesions diagnosed during pregnancy or cesarean section. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2012; 39: 458–461.
- Oehler M.K., Wain G.V., Brand A.: Gynaecological malignancies in pregnancy: a review. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2003; 43: 414–420.
- Pavlidis N.A.: Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7: 279–287.
- Mogos M.F., Rahman S., Salihi H.M. i wsp.: Association between reproductive cancer and fetal outcomes: a systematic review. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2013; 23: 1171–1177.
- Yacobozzi M., Nguyen D., Rakita D.: Adnexal masses in pregnancy. *Semin. Ultrasound CT MR* 2012; 33: 55–64.
- Hill L.M., Martin J.G., Deutsch K. i wsp.: Sonographic visualization of the ovaries throughout pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1996; 88: 830–832.
- Minig L., Otaño L., Diaz-Padilla I. i wsp.: Therapeutic management of epithelial ovarian cancer during pregnancy. *Clin. Transl. Oncol.* 2013; 15: 259–264.
- Lerner J.P., Timor-Tritsch I.E., Federman A., Abramovich G.: Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170: 81–85.
- Granberg S., Wikland M., Jansson I.: Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gynecol. Oncol.* 1989; 35: 139–144.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice: ACOG Committee Opinion. Number 299. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2004; 104: 647–651.
- Stuart G.C., Kitchener H., Bacon M. i wsp.; participants of 4th Ovarian Cancer Consensus Conference; Gynecologic Cancer InterGroup: 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCI) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 750–755.
- Oduncu F.S., Kimmig R., Hepp H., Emmerich B.: Cancer in pregnancy: maternal-fetal conflict. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2003; 129: 133–146.
- Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J. i wsp.: Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19 suppl. 1: S1–S12.
- Morice P., Uzan C., Gouy S. i wsp.: Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 558–569.
- Cardonick E., Usmani A., Ghaffar S.: Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am. J. Clin. Oncol.* 2010; 33: 221–228.

20. Satoh T., Hatae M., Watanabe Y. i wsp.: Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1727–1732.
21. Brewer M., Kueck A., Runowicz C.D.: Chemotherapy in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011; 54: 602–618.
22. Tropé C., Kaern J.: Adjuvant chemotherapy for early-stage ovarian cancer: review of the literature. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2909–2920.
23. Friedman J.D., Ramsey P.S., Ramin K.D. i wsp.: Pneumoamnio and pregnancy loss after second-trimester laparoscopic surgery. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99: 512–513.
24. Zemlickis D., Lishner M., Degendorfer P. i wsp.: Fetal outcome after *in utero* exposure to cancer chemotherapy. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 573–576.
25. Zagouri F., Sergeantanis T.N., Chrysikos D. i wsp.: Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. *Oncology* 2012; 83: 234–238.
26. Gambino A., Gorio A., Carrara L. i wsp.: Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications on decision-making. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2011; 32: 40–45.
27. Cardonik E., Bhat A., Gilmandyar D., Somer R.: Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann. Oncol.* 2012; 23: 3016–3023.
28. Abdel-Hady el-S., Hemida R.A., Gamal A. i wsp.: Cancer during pregnancy: perinatal outcome after *in utero* exposure to chemotherapy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 286: 283–286.
29. St-Pierre M.V., Serrano M.A., Macias R.I. i wsp.: Expression of members of the multidrug resistance protein family in human term placenta. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 279: R1495–R1503.
30. du Bois A., Quinn M., Thigpen T. i wsp.: 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GFIG OCCC 2004). *Ann. Oncol.* 2005; 16 suppl. 8: viii7–viii12.
31. Smith E.R., Borowsky M.E., Jain V.D.: Intraperitoneal chemotherapy in a pregnant woman with ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122: 481–483.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 40 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN (10 EUR). The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 40 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 For foreign subscribers: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
 - By e-mail: redakcja@ginekologia.pl.
 - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.