

Aleksandra Stupak, Anna Kwaśniewska

## Nieginekologiczne nowotwory u kobiet w ciąży

### Non-gynecologic cancers in pregnant women

Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Aleksandra Stupak, Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin, tel.: +48 81 532 66 12, e-mail: aleksandra.stupak@umlub.pl

Department of Obstetrics and Pathology of Pregnancy, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Correspondence: Aleksandra Stupak, MD, PhD, Department of Obstetrics and Pathology of Pregnancy, Medical University of Lublin, Staszica 16, 20-081 Lublin, Poland, tel.: +48 81 532 66 12, e-mail: aleksandra.stupak@umlub.pl

#### Streszczenie

Pojęcie choroby nowotworowej w okresie ciąży obejmuje rozpoznanie nowotworu złośliwego u pacjentki od momentu zajścia w ciążę do 12 miesięcy po porodzie. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze musi uwzględniać dbałość o prawidłowy rozwój i maksymalną ochronę płodu, jak również skuteczną terapię i zachowanie zdolności rozrodczych matki. Z tych względów leczenie przeciwnowotworowe kobiet w okresie ciąży powinno być prowadzone przez doświadczonych i wielodyscyplinarnych zespoły specjalistów. W ostatnim czasie obserwuje się znaczny wzrost częstotliwości wykrywania nowotworów u kobiet ciężarnych. Z uwagi na niecharakterystyczne objawy choroby nowotworowej diagnoza zostaje postawiona dość późno, choć biopsje diagnostyczne nie są przeciwwskazane w ciąży. Najkorzystniejszym sposobem leczenia jest zabieg chirurgiczny wykonany w II lub III trymestrze ciąży, z kolei chemo- czy radioterapia wiążą się z dużą liczbą przeciwwskazań i powikłań. W artykule zaprezentowano najczęstsze nowotwory nieginekologiczne występujące w okresie ciąży, takie jak czerniak, rak nerki, rak płuca czy białaczka. W ostatniej części artykułu zamieszczono opisy przypadków pacjentek ciężarnych z rozpoznaną chorobą nowotworową hospitalizowanych w Klinice Położnictwa i Patologii Ciąży oraz Klinice Hematoonkologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

**Słowa kluczowe:** choroba nowotworowa, ciąża, diagnostyka, leczenie, prognozy

#### Abstract

Cancer in pregnancy is defined as the diagnosis of a malignant tumor in the period between becoming pregnant and 12 months after delivery. Diagnostic and therapeutic procedures must take into account the preservation of proper development and maximum protection of the fetus as well as effective therapy and maintenance of reproductive capacity in the mother. For these reasons, anticancer treatment in pregnant women should be conducted by experienced, multidisciplinary teams of specialists. Recently, a significant increase in the frequency of detection of tumors in pregnancy has been observed. Due to the non-specific nature of cancer symptoms, the diagnosis is made relatively late, even though diagnostic biopsies are not contraindicated during pregnancy. The most preferred treatment is surgery performed in the second or third trimester of pregnancy. Chemo- and radiotherapy are associated with a large number of contraindications and complications. The article presents the most frequently occurring non-gynecologic cancers in pregnancy such as melanoma, renal cell carcinoma, lung cancer, leukemia and others. The article ends with case reports of pregnant patients diagnosed with cancer hospitalized at the Department of Obstetrics and Pathology of Pregnancy and the Department of Hematooncology of the Medical University of Lublin, Poland.

**Keywords:** neoplasms, tumors, pregnancy, diagnostic evaluation, treatment, prognosis

## CHOROBA NOWOTWOROWA W OKRESIE CIĄŻY

Pojęcie choroby nowotworowej w okresie ciąży obejmuje rozpoznanie nowotworu złośliwego u pacjentki od momentu zajścia w ciążę do 12 miesięcy po porodzie<sup>(1)</sup>. Wykrycie choroby nowotworowej w tym okresie należy do najbardziej dramatycznych momentów w życiu kobiety i jej rodziny. Diagnozowanie i leczenie pacjentek onkologicznych będących w ciąży jest utrudnione, ponieważ dotyczy dwóch osób: matki i płodu. Postępowanie lekarskie ma na celu zachowanie prawidłowego rozwoju i maksymalnej ochrony płodu, jak również skuteczną terapię i utrzymanie zdolności rozrodczych matki. Leczenie przeciwnowotworowe kobiet w okresie ciąży powinno zatem być prowadzone przez wielodyscyplinarne zespoły specjalistów: ginekologa-położnika, onkologa, perinatologa, neonatologa i radiologa, mających doświadczenie w terapii podobnych przypadków.

## CZĘSTOTLIWOŚĆ WYSTĘPOWANIA NOWOTWORÓW W OKRESIE CIĄŻY

Występowanie choroby nowotworowej w okresie ciąży nie jest zjawiskiem częstym. Według szacunków nowotwory złośliwe diagnozuje się u 1 na 1000 ciężarnych (0,01%). Są to najczęściej: rak piersi, rak szyjki macicy, czerniak, chłoniaki, ostre białaczki, rak tarczycy, nowotwory mielo-proliferacyjne i szpiczak – coraz częściej spotykane – oraz przewlekła białaczka limfocytowa i zespoły mielodysplastyczne (*myelodysplastic syndrome*, MDS) – wyjątkowo rzadkie<sup>(2)</sup>. W ostatnich latach w wielu krajach obserwuje się znaczny wzrost częstotliwości wykrywania nowotworów u kobiet w ciąży<sup>(3)</sup>. Jest to związane m.in. z późniejszym podejmowaniem przez pacjentki decyzji o prokreacji, a wiek należy do czynników zwiększających podatność na choroby nowotworowe. Drugą z przyczyn to ogólny trend zapadalności na nowotwory złośliwe. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w ramach projektu Krajowy Rejestr Nowotworów w 2014 roku stwierdzono, że zachorowalność w populacji kobiet mierzona współczynnikiem standaryzowanym wzrosła w ostatnich trzech dekadach o około 60%<sup>(4)</sup>. Potwierdza się również obserwacja, że zachorowalność na nowotwory różni się w zależności od grupy wiekowej. Wśród młodych dorosłych (20–44 lata) zachorowalność wśród kobiet jest prawie dwukrotnie wyższa niż wśród mężczyzn. Warto podkreślić, iż ze względu na lepszą wykrywalność udaje się zmniejszyć umieralność kobiet na choroby nowotworowe, choć dotyczy to w szczególności raka szyjki macicy – głównie za sprawą nakładów finansowych na Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy<sup>(5)</sup> (ryc. 1).

## OBJAWY

Fizjologiczne zmiany zachodzące w trakcie ciąży powodują opóźnienie rozpoznania rozwijającego się nowotworu.

## CANCER IN PREGNANCY

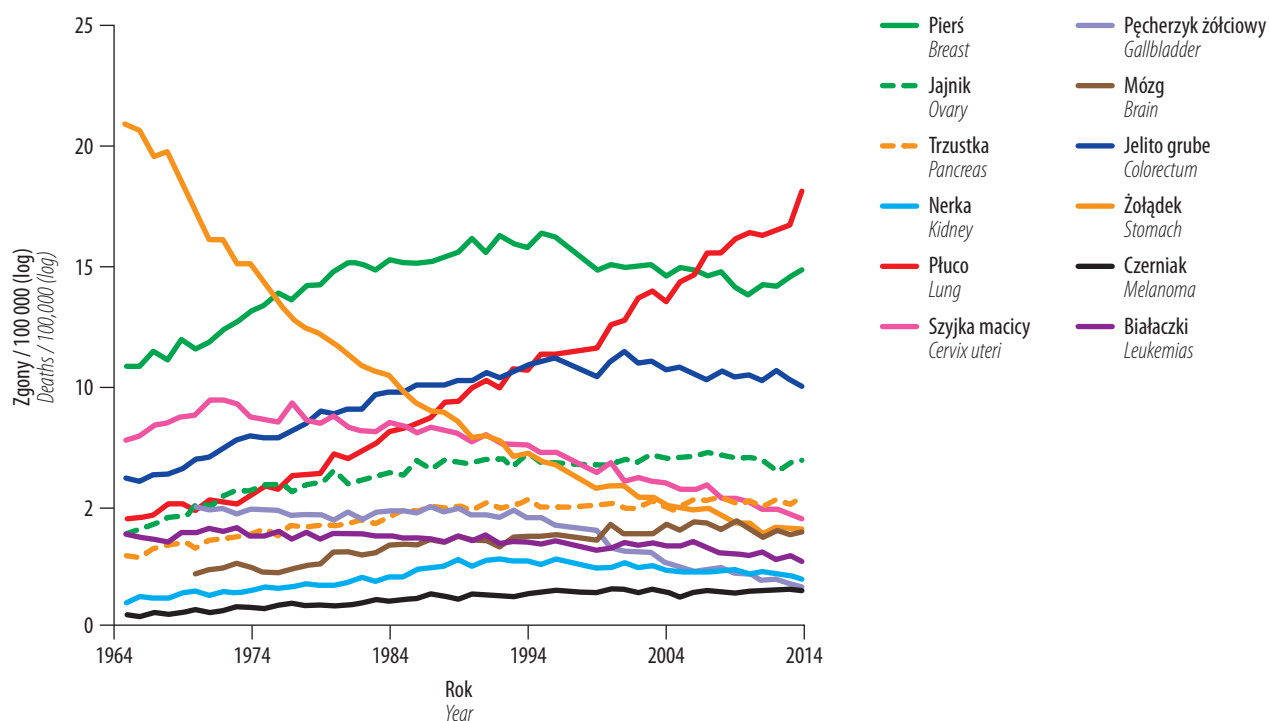
Cancer in pregnancy is defined as the diagnosis of a malignant tumor in the period between becoming pregnant and 12 months after delivery<sup>(1)</sup>. The detection of cancer during this period is one of the most difficult moments in the life of a woman and her family. The diagnosis and treatment of pregnant cancer patients is more difficult since it involves two individuals: the mother and the fetus. Medical intervention aims at preserving normal development and ensuring the maximum protection of the fetus as well as providing effective therapy for the mother and maintaining her reproductive capacity. Therefore, cancer treatment in pregnant women should be conducted by multidisciplinary teams of specialists: obstetrician and gynecologist, oncologist, perinatologist, neonatologist and radiologist who are experienced in treating similar cases.

## PREVALENCE OF CANCER IN PREGNANCY

Cancer in pregnancy is not a common phenomenon. It is estimated that malignant neoplasms are diagnosed in 1 out of 1,000 pregnant women (0.01%). These most commonly include breast cancer, cervical cancer, melanoma, lymphomas, acute leukemias, thyroid cancer, myeloproliferative neoplasms and myeloma, which are increasingly frequent, and myelodysplastic syndromes (MDS), which are extremely rare<sup>(2)</sup>. In recent years there has been a significant increase in the detection of cancer in pregnant women in many countries<sup>(3)</sup>. The reasons for this include the fact that these days women decide to have children later, with age being a risk factor for cancer. Another cause is related to the general trend for cancer incidence. Based on the results of research conducted as part of the Polish National Cancer Registry in 2014 it was found that standardized cancer incidence in women has risen by 60% over the last three decades<sup>(4)</sup>. The observation that cancer morbidity is age-dependent has also been confirmed. In young adults (20–44 years old) cancer incidence in women is nearly twice as high as that in men. It is worth emphasizing the fact that due to better detection rates cancer mortality in women has been reduced, especially cervical cancer mortality. This is due particularly to the financial contribution to the Polish Cervical Cancer Prevention and Early Detection Program<sup>(5)</sup> (Fig. 1).

## SIGNS AND SYMPTOMS

Physiologic changes during pregnancy cause a delay in the diagnosis of a developing neoplasm. The signs and symptoms of cancer are often non-specific and similar to those found in pregnancy. **Anemia** is often present in pregnancy (iron and folic acid deficiency) and is usually of moderate intensity; however, severe anemia, particularly that with thrombocytopenia and leukopenia or leukocytosis, requires



Ryc. 1. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce<sup>(4)</sup>  
 Fig. 1. Mortality trends for the most common cancers in Polish women<sup>(4)</sup>

Objawy choroby nowotworowej są często niecharakterystyczne i podobne do spotykanych w ciąży. **Niedokrwistość** często towarzyszy ciąży (niedobór żelaza oraz kwasu foliowego) i zwykle ma charakter umiarkowany, natomiast ciężka niedokrwistość, zwłaszcza z małopłytkowością i leukopenią albo leukocytozą, wymaga już pogłębionej diagnostyki. **Utrata masy ciała** i ogólne **osłabienie**, które mogą być objawami choroby nowotworowej, często są uznawane za typowe dla ciąży, co prowadzi do opóźnienia rozpoznania choroby. Obrzmienie i **powiększenie gruczołów sutkowych**, normalnie spotykane w tym okresie, wyjątkowo mogą być pierwszym zwiastunem chłoniaka czy raka piersi. Wreszcie **nudności** i **wymioty**, będące wręcz „pożądanyymi” objawami wczesnej ciąży, nierzadko maskują proces choroby toczący się w przewodzie pokarmowym.

### BEZPIECZEŃSTWO BADAŃ DIAGNOSTYCZNYCH

Wybór badań diagnostycznych wykorzystywanych do rozpoznawania nowotworów powinien być dostosowany do wieku ciąży i zależny od poziomu bezpieczeństwa poszczególnych metod. Ze względu na zmiany fizjologiczne zachodzące podczas ciąży ocena na podstawie objawów lub badania klinicznego podlega dużym ograniczeniom. Ponadto diagnostyka nowotworów opiera się przede wszystkim na badaniu histologicznym. Należy pamiętać, że ciąża nie stanowi przeciwwskazania do wykonania biopsji zajętego narządu. Pobranie materiału do badania w znieczuleniu

extended diagnostic evaluation. **Weight loss** and general **weakness**, which may be the symptoms of cancer, are often considered to be typical of pregnancy, which leads to a delay in diagnosis. **Breast swelling and enlargement**, which is normally found in this period, can rarely be the first prodromal symptom of a lymphoma or breast cancer. Finally, **nausea** and **vomiting**, which are the “desired” symptoms of early pregnancy, often mask a disease process present in the gastrointestinal tract.

### SAFETY OF DIAGNOSTIC EXAMINATIONS

Cancer diagnostic examinations should be selected based on the gestational age and the level of safety of the different procedures. Due to the physiologic changes associated with pregnancy the utility of assessment based on symptoms or clinical examination is significantly limited. In addition, cancer diagnosis is based primarily on histologic examination. It is important to remember that pregnancy is not a contraindication for performing biopsy of an affected organ. The collection of a specimen under a local anesthetic is safe, and, if necessary, puncture under general anesthesia is also allowed. There are also no major reasons against performing trephine biopsy when hematopoietic system disease is suspected. Every case of lymphadenopathy with lymph node size of 1.5–2 cm requires excluding cancer as the cause and needs to be verified through pathologic examination.

miejscowym jest bezpieczne, a jeżeli to niezbędne, dopuszcza się również punkcję w znieczuleniu ogólnym. Nie ma też zasadniczych przeszkód, by przeprowadzić trepanobiopsję w razie podejrzenia choroby układu krwiotwórczego. Każdy przypadek limfadenopatii przy wielkości węzłów chłonnych 1,5–2 cm wymaga wykluczenia tła nowotworowego i podlega weryfikującemu badaniu patomorfologicznemu.

Konieczne badania radiologiczne mogą być wykonywane u kobiet ciężarnych, o ile jednorazowa dawka promieni jonizujących nie przekracza **5 radów**<sup>(1)</sup>. Przy tej dawce promieni nie obserwuje się wzrostu liczby poronień ani wad płodu. Inne badania obrazowe jamy brzusznej – tomografia komputerowa, badania izotopowe i pozytonowa tomografia emisyjna wraz z tomografią komputerową (*positron emission tomography/computed tomography*, PET/CT) – są w czasie ciąży przeciwwskazane. Można natomiast wykonać badanie radiologiczne płuc i (mało wartościowe w trakcie ciąży) badanie mammograficzne. Podczas powyższych badań należy wykorzystać wszystkie dostępne osłony przeciwpromienne. W uzasadnionych sytuacjach wykonuje się również badanie rezonansem magnetycznym bez kontrastu gadolinowego, uważane za dość bezpieczne w II i III trymestrze. Wszystkie badania ultrasonograficzne przeprowadzane ze wskazań medycznych są bezpieczne i przydatne przez cały okres ciąży.

Markery nowotworowe mają ograniczone zastosowanie, ponieważ stężenia CA-125,  $\beta$ -hCG, AFP czy HE4 w czasie ciąży ulegają zmianom, przez co nie są wiarygodne. Inne molekuly, takie jak CEA, CA-19.9 i LDH, nie wykazują istotnych zmian w trakcie ciąży, mogą więc być przydatne w diagnostyce oraz monitorowaniu leczenia.

## LECZENIE CHIRURGICZNE

Kluczowe zasady leczenia choroby nowotworowej u kobiet w ciąży brzmią następująco:

1. Należy stosować optymalne leczenie i ratować życie matki.
2. Należy prowadzić chemioterapię jedynie w przypadku chemioterapijowalnych i chemiowyleczalnych nowotworów.
3. Należy dążyć do maksymalnej ochrony płodu.
4. Należy dążyć do zachowania zdolności rozrodczych matki.

Optymalnym czasem na przeprowadzenie zabiegu operacyjnego jest II lub III trymestr ciąży – operacja wiąże się bowiem ze zwiększonym odsetkiem poronień i wrodzonych wad płodu, głównie za sprawą leków anestetycznych. W przypadku chirurgicznego usuwania zmiany nowotworowej po 24. tygodniu ciąży koniecznie trzeba zapewnić monitoring płodu podczas zabiegu, uzyskać zgodę pacjentki na ewentualne cięcie cesarskie i mieć możliwość jego natychmiastowego wykonania. Przygotowanie ciężarnej do operacji powinno obejmować profilaktyczne zastosowanie sterydoterapii prenatalnej, tokolizy okołoperacyjnej i ewentualnie neuroprotekcji, a także profilaktykę antybiotykową i przeciwzakrzepową.

Necessary radiologic studies can be performed in pregnant women, provided that a single dose of radiation does not exceed **5 rads**<sup>(1)</sup>. No increase in the number of miscarriages or fetal defects is observed with this dose of radiation. Other diagnostic imaging methods: computed tomography, isotope examinations and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) are contraindicated during pregnancy. However, a chest radiograph and mammography (of little utility during pregnancy) can be performed. All available radiation guards should be used during these procedures. In justified cases, magnetic resonance imaging without without a gadolinium contrast agent are considered to be relatively safe in the second and third trimester. All ultrasound examinations performed for medical indications are safe and useful for the whole period of pregnancy.

Cancer markers are of limited utility since the levels of CA-125,  $\beta$ -hCG, AFP and HE4 change during pregnancy, thus being unreliable for diagnosis. Other molecules such as CEA, CA-19.9 and LDH do not change their concentration significantly during pregnancy; therefore, they can be useful for diagnostic evaluation and treatment monitoring.

## SURGICAL TREATMENT

The key principles of cancer treatment in pregnant women are the following:

1. Apply optimal treatment and try to save the mother's life.
2. Administer chemotherapy only in chemotherapy-sensitive and chemotherapy-curable cancers.
3. Aim for the maximum protection of the fetus.
4. Aim for the preservation of the mother's reproductive capacity.

The optimal time for an operation is between the second and third trimester of pregnancy since surgery is associated with an increased rate of miscarriages and congenital defects, primarily due to the use of anesthetics. If a cancer lesion is removed after week 24 of gestation, fetal monitoring must be provided during the procedure, the mother's consent to a potential cesarean section must be obtained and the possibility of performing it immediately must be ensured. The preparation of the pregnant woman for surgery should include antenatal steroid therapy, perioperative tocolysis, neuroprotection, if necessary, as well as antibiotic and antithrombotic prevention.

## CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY DURING PREGNANCY

The majority of cytostatics penetrate through the placenta in line with the laws of transport through biological membranes; thus, the dose of the drug, the route of administration and the duration of treatment have a major impact on the fetus. The most important risk factor associated with the teratogenic effects of chemotherapy is gestational age.

## CHEMIOTERAPIA I RADIOTERAPIA W OKRESIE CIĄŻY

Większość cytostatyków przechodzi przez łożysko zgodnie z zasadami transportu przez błony biologiczne, a tym samym dawka leku, droga podania i czas trwania leczenia mają zasadniczy wpływ na płód. Najważniejszym czynnikiem ryzyka związanym z teratogennym działaniem chemioterapii jest wiek ciąży. Najczęściej do uszkodzenia płodu dochodzi w I trymestrze, gdy leczenie stosuje się do 60. dnia po zapłodnieniu<sup>(6)</sup>. Najbardziej teratogenne są antymetabolity (cytarabina, fludarabina) i leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid, metotreksat), a mniej toksyczne – alkaloidy roślinne (winblastyna, winkrystyna) oraz antracykliny, ze względu na dużą cząsteczkę i trudniejsze przechodzenie przez łożysko. Postacie liposomalne leków w większym stopniu przechodzą przez łożysko i są bardziej niebezpieczne dla płodu. W II i III trymestrze ciąży do głównych powikłań chemioterapii należą: supresja układu krwiotwórczego, ograniczenie wzrastania wewnątrzmacicznego (płód zbyt mały w stosunku do wieku ciążowego – *small for gestational age*, SGA; wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu – *intrauterine growth restriction*, IUGR), „małe” wady wrodzone, wcześniactwo i obumarcie wewnątrzmaciczne.

Karmienie piersią w trakcie chemioterapii jest przeciwwskazane, gdyż cytostatyki przenikają do mleka, a w konsekwencji powodują leukopenię oraz infekcje u noworodka. Radioterapię należy u pacjentek w okresie ciąży stosować jedynie wtedy, gdy jest to jednoznacznie konieczne. Leczenie promieniami musi być zindywidualizowane, jednolite wytyczne jeszcze nie powstały. Całkowita dopuszczalna dawka promieniowania na płód wynosi 5–10 radów (50–100 mGy)<sup>(1)</sup>. Trzeba przestrzegać wszystkich reguł ostrożności, czyli stosować ochronę przeciwpromienną i codwutygodniowe monitorowanie dawki podanej na płód. W I trymestrze ciąży unika się radioterapii ze względu na organogenezę, a w III trymestrze – ze względu na wielkość płodu i trudności w zastosowaniu właściwych osłon. Ponadto radioterapia w II–III trymestrze zwiększa ryzyko rozwoju białaczki i guzów litych w pierwszych 10 latach życia dziecka.

## NIEGINEKOLOGICZNE NOWOTWORY W OKRESIE CIĄŻY

Dotychczas opisano tylko około 70 przypadków **raka płuc** w trakcie ciąży<sup>(7,8)</sup>. Niewiele ciężarnych jest leczonych lekami biologicznymi. Wiarygodnie opisano trzy przypadki, w których u ciężarnych zastosowano erlotynib. U pierwszej kobiety leczenie przerwano, gdy ciąża została potwierdzona w 8. tygodniu, u drugiej chorej po 28. tygodniu erlotynib zamieniono na gefitynib, a trzecia przyjmowała erlotynib przez całą ciążę, od I trymestru<sup>(1,9,10)</sup>.

W innej publikacji przedstawiono dwa przypadki leczenia gefitynibem w III trymestrze bez negatywnego wpływu na płód<sup>(11)</sup>. W żadnym z tych przypadków nie obserwowano

Fetal damage most commonly occurs in the first trimester when treatment is used up to day 60 after fertilization<sup>(6)</sup>. Drugs with the highest teratogenic potential include anti-metabolites (cytarabine, fludarabine) and alkylating agents (chlorambucil, cyclophosphamide, methotrexate). Less toxic drugs include plant alkaloids (vinblastine, vincristine) and anthracyclines due to their large molecules and more difficult penetration through the placenta. Liposomal forms of drugs penetrate through the placenta to a higher extent and are more dangerous for the fetus. The primary chemotherapy complications in the second and third trimester of pregnancy include hematopoietic suppression, intrauterine growth failure (small for gestational age – SGA, intrauterine growth restriction – IUGR), “small” congenital defects, prematurity and intrauterine death.

Breastfeeding is contraindicated during chemotherapy since cytostatics pass into the mother’s milk and cause leukopenia and infections in the neonate.

Radiotherapy should be used in pregnant patients only when it is clearly necessary. Radiation therapy has to be personalized; no uniform guidelines have been established yet. The total allowed dose of radiation for the fetus is 5–10 rads (50–100 mGy)<sup>(1)</sup>. All precautions need to be taken, i.e. radiation protection should be used and the dose received by the fetus needs to be monitored every two weeks. Radiotherapy is avoided in the first trimester of pregnancy because of organogenesis and in the third trimester due to the size of the fetus and the difficulty in using appropriate radiation guards. In addition, radiotherapy in the second and third trimester increases the risk of leukemia and solid tumors in the first 10 years of the child’s life.

## NON-GYNECOLOGIC CANCERS IN PREGNANCY

To date only approximately 70 cases of **lung cancer** in pregnancy have been reported<sup>(7,8)</sup>. Few pregnant women have been treated with biologics. Only three cases have been reliably reported in which erlotinib was used. In the first woman the treatment was discontinued when pregnancy was confirmed at week 8. In the second patient, erlotinib was replaced with gefitinib at week 28 and the third one took erlotinib for the whole pregnancy since the first trimester<sup>(1,9,10)</sup>. In another publication two cases of gefitinib treatment in the third trimester were reported without any negative impact on the fetus<sup>(11)</sup>. In none of these cases was fetal damage observed. However, the routine use of these drugs in pregnant women is not recommended; it is suggested that more research is necessary to evaluate the safety of such therapy<sup>(12)</sup>.

Thyroid tumors, including carcinomas, belong to the group of cancers more frequently diagnosed during pregnancy. A high increase in **thyroid cancer** incidence during pregnancy is probably associated with physiologic changes which are conducive to the formation and development of a tumor. In 2014 the results of a study which

uszkodzenia płodu. Nie zaleca się jednak rutynowego stosowania wymienionych leków u kobiet w ciąży i sugeruje się przeprowadzenie większej liczby badań dotyczących bezpieczeństwa takiej terapii<sup>(12)</sup>.

Guzy tarczycy, w tym raki, należą do nowotworów częścię diagnozowanych w trakcie ciąży. Duży wzrost zachorowań na **raka tarczycy** w okresie ciąży wiąże się prawdopodobnie ze zmianami fizjologicznymi, które faworyzują powstanie i rozwój guza. W 2014 roku opublikowano wyniki badania z udziałem 340 pacjentek z guzem tarczycy<sup>(13)</sup>. Kobiety podzielono na trzy grupy w zależności od momentu rozpoznania choroby. W pierwszej grupie raka tarczycy zdiagnozowano po 2 latach od porodu, w drugiej – podczas ciąży lub do 2 lat po porodzie, a w grupie trzeciej umieszczono nieciężarne pacjentki w wieku rozrodczym. Stwierdzono znacząco częstsze nawroty i utrzymywanie się raka pomimo leczenia (tyroidektomia, radiojod <sup>131</sup>I) w drugiej grupie. Według autorów prawdopodobną przyczyną takiej sytuacji jest zmniejszenie jodowrażliwości guza powstałego w trakcie ciąży. Wywnioskowano, że ciąża może pogarszać wyniki leczenia raka tarczycy. Potwierdza się więc przypuszczenie, iż należy dokładnie diagnozować nawet niewielkie zmiany guzowe tarczycy zidentyfikowane w trakcie ciąży.

Opisy występowania **raka nerki** u kobiet w ciąży są bardzo rzadkie. Ding i wsp. zaprezentowali przypadek guza jamy brzusznej u ciężarnej<sup>(14)</sup>. Po porodzie przeprowadzono nefrektomię. Pooperacyjne wymiary nerki wynosiły 15 × 10 × 7 cm, a rozpoznanie histopatologiczne brzmiało: pierwotny mięsak Ewinga. Pacjentka przez rok przechodziła kolejne kursy chemioterapii, mimo to stwierdzono liczne przerzuty. Uznano, że zmiany hormonalne towarzyszące ciąży mogły doprowadzić do przyspieszenia wzrostu nowotworu nerki.

Częstotliwość wykrywania **czerniaka** to 2,8–5 przypadków na 100 000 ciężarnych<sup>(3)</sup>. Wpływ nowotworu na ciążę nie jest jednoznaczny, ale najczęściej obserwowane są przerzuty do łożyska i płodu, więc po porodzie istnieje konieczność ścisłej obserwacji dzieci. Postępowanie diagnostyczno-lecnicze w postaci wycięcia zmiany nie różni się od postępowania u kobiet nieciężarnych. W stopniach I i II wycina się zmianę z marginesem tkanek wynoszącym 1–2 cm. Różnice w postępowaniu lekarskim dotyczą pobierania węzła wartownika. W badaniu ankietowym przeprowadzonym przez Melanoma Group z 80% przepytanych lekarzy, którzy zalecali biopsję, tylko 62% deklarowało, że wykonałoby limfadenektomię natychmiast, przy radykalnym wycinaniu zamiany<sup>(15)</sup>. Zdecydowana większość onkologów (86%) nie zalecała przerywania ciąży w przypadku rozpoznania 4-milimetrowego nacieku czerniaka w I trymestrze ciąży. Porady dotyczące prokreacji po leczeniu *melanoma* zależą od stopnia nacieku i typu nowotworu, a sugerowana przerwa między leczeniem a ciążą waha się od 0 do 5 lat.

**Rak jelita grubego** występuje z częstością 1 na 13 000 ciąż, dominuje rak odbytnicy (60–80%)<sup>(3)</sup>. Dotychczas opisano około 350 przypadków. Nowotwór jest bardzo często rozpoznawany w zaawansowanym stadium (około 62% w stopniu

included 340 women with a thyroid tumor were published<sup>(13)</sup>. The women were divided into three groups depending on the moment of diagnosis. In the first group thyroid cancer was diagnosed 2 years after delivery and in the second group during pregnancy or up to 2 years after delivery. The third one included non-pregnant patients of child-bearing potential. Significantly more common recurrences and persistence of cancer despite treatment (thyroidectomy, radioiodine <sup>131</sup>I therapy) were found in the second group. According to the authors the possible cause of this is reduced iodine sensitivity of tumors which occur during pregnancy. It was concluded that pregnancy can compromise the results of thyroid cancer treatment. Thus, it is confirmed that even small thyroid tumors identified during pregnancy should be thoroughly investigated.

Reports of **renal cancer** in pregnant women are very rare. Ding et al. presented a case of abdominal tumor in a pregnant woman<sup>(14)</sup>. Nephrectomy was performed following delivery. Postoperative dimensions of the kidney were 15 × 10 × 7 cm and the histopathologic diagnosis was primary Ewing's sarcoma. The patient underwent consecutive courses of chemotherapy for a year; however, multiple metastases were found. It was concluded that hormonal changes associated with pregnancy could have led to accelerated kidney tumor growth.

The **melanoma** detection rate is 2.8–5 cases per 100,000 pregnant women<sup>(3)</sup>. The impact of the neoplasm on pregnancy is not clear; however, metastases are most commonly observed in the placenta and the fetus. For this reason, it is necessary to monitor children closely after birth. Diagnostic evaluation and treatment involving lesion removal is not different than that in non-pregnant women. In stage I and II the lesion is excised with a tissue margin of 1–2 cm. Differences in medical practice concern sentinel lymph node harvesting. In a survey conducted by the Melanoma Group out of 80% of the doctors surveyed who recommended biopsy only 62% declared that they would perform lymphadenectomy immediately upon radical removal of the lesion<sup>(15)</sup>. The vast majority of oncologists (86%) did not recommend abortion in the case of 4-millimeter melanoma invasion in the first trimester of pregnancy. The advice on reproduction following melanoma treatment depend on the level of invasion and the type of cancer; the suggested interval between treatment and pregnancy ranges between 0 and 5 years.

**Colon cancer** occurs at a rate of 1 per 13,000 pregnancies; rectal cancer is the dominant type (60–80%)<sup>(3)</sup>. To date approximately 350 cases have been reported. Colon cancer is very often diagnosed at an advanced stage (approximately 62% at Dukes stage C and D) due to pregnancy masking the signs and symptoms of cancer (constipation, anemia, lower abdominal pain, rectal bleeding)<sup>(16)</sup>. Colon cancer diagnosis during pregnancy involves ultrasound examination (sometimes magnetic resonance imaging) of the abdominal cavity and pelvis as well as colonoscopy or sigmoidoscopy with biopsy and chest radiograph. Treatment is personalized.

C i D według klasyfikacji Duke'a) z powodu maskowania objawów przez ciążę (zaparcia, niedokrwistość, ból w podbrzuszu, krwawienia z odbytnicy)<sup>(16)</sup>. Diagnostyka raka jelita grubego w trakcie ciąży obejmuje badanie ultrasonograficzne (ewentualnie rezonans magnetyczny) jamy brzusznej i miednicy oraz kolonoskopię lub sigmoidoskopię z biopsją i zdjęciem rentgenowskim klatki piersiowej. Postępowanie lecznicze jest indywidualizowane. Przed 20. tygodniem ciąży obejmuje radykalne wycięcie zmiany i cytostatyki po zakończeniu I trymestru. Po 20. tygodniu można odroczyć leczenie chirurgiczne do uzyskania przez płód dojrzałości lub wcześniej rozwiązać ciążę i zastosować radykalne metody po 1–2 tygodniach od rozwiązania. Alternatywnie można zaproponować radykalne leczenie chirurgiczne i kontynuowanie ciąży oraz uzupełniającą chemioterapię po porodzie. W chorobie zaawansowanej można rozważyć aborcję w I trymestrze oraz chemioterapię paliatywną w trymestrze II lub III.

**Chłoniaki** zajmują czwarte miejsce pod względem częstości występowania u kobiet w ciąży<sup>(1)</sup>. Do grupy tej należą chłoniak Hodgkina (*Hodgkin lymphoma*, HL) i chłoniaki niehodgkinowskie (*non-Hodgkin lymphoma*, NHL). Około 3% przypadków HL diagnozowanych jest w ciąży, gdyż występują dwa szczyty zachorowań – między 15. a 35. rokiem życia i po 50. roku życia<sup>(17)</sup>. Pierwszy szczyt zachorowań pokrywa się z okresem rozrodczym i być może dlatego HL jest najczęstszym nowotworem hematologicznym u ciężarnych. Rozpoznanie HL w I trymestrze nie stwarza konieczności przerwania ciąży. Pacjentka we wczesnym stadium choroby ze zmianami nad przeponą może być uważnie obserwowana i leczona dopiero w II trymestrze. Leczeniem z wyboru w II i III trymestrze ciąży jest schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna)<sup>(18)</sup>. Rozpoznanie choroby w II trymestrze, o ile jej dynamika nie jest duża, może pozwolić na chemioterapię po porodzie indukowanym po 32. tygodniu ciąży. W zaawansowanym stadium choroby i w przypadku nasilonych objawów ogólnych można zastosować monoterapię winblastyną (6 mg/m<sup>2</sup> i.v.) aż do momentu indukowania porodu.

W populacji ogólnej NHL występują częściej niż HL. W trakcie ciąży są jednak rozpoznawane rzadziej i są to przede wszystkim postacie agresywne. Najczęściej diagnozuje się rozlanego chłoniaka z dużych limfocytów B i chłoniaka z obwodowych limfocytów T. Nie ma dostatecznych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) w I trymestrze ciąży. W razie konieczności jego wykorzystania w tym okresie należy rozważyć zakończenie ciąży w II i III trymestrze, stosując schematy CHOP, HOP (doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) lub CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon) z rytuksymabem, który jest silnie teratogeny, albo bez niego<sup>(19)</sup>.

Jeżeli chodzi o **ostre białaczki**, w ciąży przeważają postacie szpikowe (60%)<sup>(3)</sup>. W przypadku rozpoznania w I trymestrze i konieczności natychmiastowego leczenia indukującego remisję trzeba rozważyć przerwanie ciąży.

Before week 20 of pregnancy it includes radical removal of the lesion and cytostatic administration after the end of the first trimester. After week 20 surgical treatment can be postponed until the fetus reaches full maturity or terminate the pregnancy earlier and apply radical methods 1–2 weeks after delivery. Alternatively, radical surgical treatment with the pregnancy continued and adjuvant chemotherapy after delivery can be proposed. In advanced disease abortion in the first trimester and palliative chemotherapy in the second and third trimester can be considered.

**Lymphomas** are the fourth most common cancers in pregnant women<sup>(1)</sup>. These include Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphomas (NHL). Approximately 3% of HL cases are diagnosed during pregnancy since there are two incidence peaks: between 15 and 35 years of age and after 50 years of age<sup>(17)</sup>. The first incidence peak overlaps with the reproductive period and perhaps for this reason HL is the most common hematologic cancer in pregnant women. The diagnosis of HL in the first trimester does not involve the need to abort pregnancy. A patient at an early stage of the disease with lesions above the diaphragm requires close monitoring and treatment only since the second trimester. The treatment of choice in the second and third trimester is the ABVD regimen (doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine)<sup>(18)</sup>. If the disease is diagnosed in the second trimester, provided that its development is not dynamic, chemotherapy can be administered after induced delivery after week 32 of pregnancy. At an advanced stage of the disease and in the case of severe general symptoms vinblastine monotherapy (6 mg/m<sup>2</sup> i.v.) can be used until delivery is induced.

NHL are more common than NL in the general population. However, they are more rarely diagnosed in pregnancy and primarily include aggressive forms of the disease. Diffuse large B-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma are most commonly diagnosed. There are no sufficient data regarding the safety of the CHOP regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) in the first trimester of pregnancy. If the use of this regimen is necessary during this period the termination of pregnancy in the second and third trimester needs to be considered; CHOP, HOP (doxorubicin, vincristine, prednisolone) or CVP regimen (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) should be used with rituximab, which is highly teratogenic, or without it<sup>(19)</sup>.

In the case of **acute leukemias**, myeloid forms of the disease predominate during pregnancy (60%)<sup>(3)</sup>. If the disease is diagnosed in the first trimester and there is a need for immediate remission-inducing treatment, abortion should be considered. If the patient does not consent to abortion, the least teratogenic Vinca alkaloids are proposed. In the second and third trimester the safest option is to use cytarabine with doxorubicin<sup>(20)</sup>. In patients with acute promyelocytic leukemia, in the second and third trimester all-trans retinoic acid (ATRA) is used in monotherapy or in combination with anthracyclines and cytarabine. In the first trimester ATRA is contraindicated due to teratogenicity.

Przy braku zgody pacjentki proponuje się najmniej teratogenne alkaloidy Vinca. W II i III trymestrze najbezpieczniejsze jest użycie cytarabiny z doksorubicyną<sup>(20)</sup>. U chorych z ostrą białaczką promielocytową w II i III trymestrze stosuje się kwas całkowicie trans-retinowy (*all-trans retinoic acid*, ATRA) w monoterapii lub z antracyklinami i cytarabiną. W I trymestrze ATRA jest przeciwwskazany ze względu na teratogenność.

**Przewlekłe białaczki** (*chronic myeloid leukemia*, CML) stanowią 10% białaczek rozwijających się w okresie ciąży<sup>(3)</sup>. Choroba ma charakter przewlekły, więc kiedy leukocytoza nie przekracza 100 G/l, a liczba płytek – 500 G/l, leczenie nie jest konieczne. U chorych z wyższą leukocytozą można zastosować zabiegi leukaferazy. Gdy zaś konieczne okazuje się leczenie cytoredukcyjne, najbezpieczniejszy jest interferon  $\alpha$  (INF- $\alpha$ )<sup>(21)</sup>. Zwiększone stężenie INF- $\alpha$  nie hamuje syntezy DNA, a jego duża masa cząsteczkowa (19 kD) ogranicza penetrację leku przez barierę łożyskową. W chemioterapii CML nie stosuje się inhibitorów kinaz: imatynibu, niloty-nibu, dazatynibu, gdyż są one teratogenne.

CLL (*chronic lymphocytic leukemia*) jest typem białaczki najrzadziej spotykanym w okresie ciąży. W populacji ogólnej typ ten dominuje u osób w podeszłym wieku, z przewagą mężczyzn (2:1). Średnia wieku to 65–70 lat, tylko 10% chorych stanowią pacjenci poniżej 50. roku życia. W latach 1968–2004 roku opisano pięć przypadków ciężarnych z CLL<sup>(22)</sup>. Dwie nie były leczone, u jednej w II trymestrze przeprowadzono leukaferazy, a u pozostałych dwóch zaobserwowano samoistne remisje po porodzie. Rozwój CLL w ciąży może mieć związek ze wzrostem immunotolerancji, który pozwala na ekspansję populacji monoklonalnych limfocytów B.

W momencie postawienia diagnozy **zaburzeń mieloproliferacyjnych** (*myeloproliferative neoplasms*, MPNs) około 20% chorych ma mniej niż 40 lat. Ciężarne kobiety z MPNs narażone są na wystąpienie zakrzepicy i powikłań położniczych: nawracających poronień, porodów przedwczesnych, zaburzeń wzrostu płodu i rozwoju preeklampsji<sup>(23)</sup>. Zalecane jest stosowanie aspiryny, gdy liczba płytek spadnie do <1000 G/l, upustów krwi, kiedy hematokryt wynosi >45%, oraz niskocząsteczkowych heparyn (*low-molecular-weight heparin*, LMWH) w czasie porożu<sup>(24)</sup>. Kobiety z zakrzepicą w wywiadzie lub powikłaniami naczyniowymi w trakcie poprzedniej ciąży powinny przyjmować LMWH w okresie ciąży i porożu. Gdy istnieją wskazania do cytoredukcji, czyli przy liczbie płytek 1000–1500 G/l, najbezpieczniejszy jest INF- $\alpha$ .

Opisano tylko kilka przypadków **szpiczaka mnogiego** (*multiple myeloma*, MM) u kobiet w ciąży. Działanie talidomidu i lenalidomidu jest teratogenne i nie można ich stosować u ciężarnych. Bortezomib zaś, z powodu małej ilości danych dotyczących wpływu na ciążę, nie jest polecany. Najbezpieczniejsze wydają się sterydy<sup>(25)</sup>. Gdy w I trymestrze konieczna okazuje się chemioterapia, postuluje się zakończenie ciąży. W II i III trymestrze oprócz sterydów stosuje się winkrystynę, melfalan, cyklofosfamid. Z uwagi na zajęcie układu kostnego wskazane jest rozwiązanie ciąży cięciem cesarskim<sup>(26)</sup>.

**Chronic myeloid leukemias** (CML) account for 10% of leukemias developing during pregnancy<sup>(3)</sup>. The disease is chronic in nature, therefore, if leukocytosis does not exceed 100 G/L and the platelet count 500 G/L, treatment is not necessary. In patients with higher leukocytosis leukapheresis can be used. If cytoreductive treatment is necessary, interferon  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) is the safest option<sup>(21)</sup>. An increased level of INF- $\alpha$  does not inhibit DNA synthesis and its large molecular mass (19 kD) limits the penetration of the drug through the placental barrier. In CML chemotherapy kinase inhibitors such as imatinib, nilotinib and dasatinib are not used due to their teratogenic effects.

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a type of leukemia that is the least common during pregnancy. In the general population this type dominates in elderly individuals, predominantly men (2:1). The mean age is 65–70 years and only 10% of patients are individuals under 50 years of age. In 1968–2004 five cases of pregnant women with CLL were reported<sup>(22)</sup>. Two of them did not undergo treatment, in one woman leukapheresis procedures were conducted and spontaneous remission following delivery was observed in the two remaining patients. The development of CLL during pregnancy can be related to an increase in immunotolerance which allows for the expansion of monoclonal B cells.

Upon the diagnosis of **myeloproliferative neoplasms** (MPNs), approximately 20% of patients are less than 40 years old. Pregnant women with MPNs are at risk of thrombosis and obstetric complications: recurrent miscarriages, premature labor, fetal growth abnormalities and the development of pre-eclampsia<sup>(23)</sup>. It is recommended that aspirin be administered when the platelet count drops to <1,000 G/L, bloodletting be performed when hematocrit is >45% and low-molecular-weight heparins (LMWH) be administered during the puerperium<sup>(24)</sup>. Women with a history of thrombosis or vascular complications during their previous pregnancy should take LMWH during pregnancy and the puerperium. When cytoreduction is indicated, i.e. when the platelet count is 1,000–1,500 G/L, INF- $\alpha$  is the safest option.

Only a few cases of **multiple myeloma** (MM) have been reported in pregnant women. Thalidomide and lenalidomide are teratogenic and cannot be used in pregnant women. Bortezomib is not recommended due to the fact that little data is available regarding its effect on pregnancy. Steroids seem to be the safest<sup>(25)</sup>. If chemotherapy is necessary during the first trimester, termination of pregnancy is argued for. In the second and third trimester vincristine, melphalan and cyclophosphamide are used alongside steroids. Due to the involvement of the bone system terminating the pregnancy with cesarean section is recommended<sup>(26)</sup>.

## CASE I

A patient WK, aged 22, hospitalized in July 2013 at the Department of Hematooncology and Bone Marrow Transplantation of the Independent Public Teaching Hospital No. 1 in Lublin due to hyperleukocytosis (230 G/L).



### PRZYPADEK I

Chora WK, lat 22, hospitalizowana w lipcu 2013 roku w Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Lublinie z powodu hiperleukocytozy (230 G/l). Parametry układów biało- i czerwonych w normie. Na podstawie wyników badań rozpoznano przewlekłą białaczkę szpikową (faza przewlekła). Rutynowo wykonano test ciąży i uzyskano wynik pozytywny. Przeprowadzono konsultację ginekologiczną i ustalono wiek ciąży na 6.–7. tydzień. W leczeniu zastosowano INF- $\alpha$  w dawce modyfikowanej zgodnie z morfologią krwi. Osiągnięto remisję hematologiczną. W marcu 2014 roku, w 40. tygodniu ciąży, odbył się poród siłami natury – bez powikłań. Po porodzie zmieniono leczenie na inhibitor kinazy tyrozynowej: imatinib, a następnie nilotinib. Uzyskano całkowitą remisję molekularną. Dziecko rozwija się prawidłowo.

### PRZYPADEK II

Chora DK, lat 18, z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej bez cech dojrzewania, M1 według FAB (French-American-British classification), z mutacją *FLT3*-ITD ustalonym we wrześniu 2013 roku. W chwili diagnozy pacjentka była w 18. tygodniu pierwszej ciąży. W ramach leczenia indukującego zastosowano chemioterapię DA (daunorubicyna + arabinozyd cytozyny). Uzyskano remisję całkowitą. Następnie podano dwa kursy chemioterapii konsolidującej z dużymi dawkami arabinozydu cytozyny. W leczeniu wspomagającym ze względu na powikłania infekcyjne chora otrzymywała antybiotyki o szerokim spektrum działania i leki przeciwgrzybicze. W trakcie całej ciąży odbywały się wizyty u położnika w Klinice, potwierdzające dobrostan płodu. W styczniu 2014 roku, w 32./33. tygodniu ciąży, odbył się poród siłami natury. W 14. dniu po porodzie stwierdzono nawrót choroby podstawowej oporny na leczenie. W marcu 2014 roku chora zmarła. Dziecko rozwija się prawidłowo.

### PRZYPADEK III

Chora JS, lat 34, z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej z delecją chromosomu 7 ustalonym w grudniu 2011 roku. W momencie diagnozy chora była w 34. tygodniu drugiej ciąży. Ze względu na zaawansowanie ciąży i stabilny stan pacjentki podjęto decyzję o zakończeniu ciąży przed rozpoczęciem leczenia. W dniu 10.01.2012 r. wykonano cięcie cesarskie, a następnie rozpoczęto terapię. Po krótkim czasie stwierdzono chorobę nawrotową oporną na leczenie, w tym trzy allogeniczne transplantacje szpiku kostnego. W marcu 2014 roku chora zmarła. Dziecko rozwija się prawidłowo.

### PRZYPADEK IV

Chora SN, lat 20, w 6. tygodniu pierwszej ciąży, z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina ustalonym w maju 2017 roku

The white and red blood cell parameters were normal. Based on test results chronic myeloid leukemia was diagnosed (the chronic phase). A routine pregnancy test was performed and a positive result came back. A gynecologist consultation was provided and the gestational age was found to be week 6–7. INF- $\alpha$  treatment was used at a dose modified based on blood count. Hematologic remission was achieved. In March 2014 at week 40 of pregnancy, the patient gave birth by natural delivery without complications. After delivery the treatment was switched to a tyrosine kinase inhibitor: imatinib and subsequently nilotinib. Complete molecular remission was achieved. The child is developing normally.

### CASE II

A patient DK, aged 18, with acute myeloid leukemia without maturation, M1 according to FAB (French-American-British classification), with a *FLT3*-ITD mutation, diagnosed in September 2013. Upon diagnosis the patient was 18 weeks pregnant and it was her first pregnancy. Induction treatment involved DA chemotherapy (daunorubicin + cytosine arabinoside). Complete remission was achieved. Subsequently, two courses of consolidation chemotherapy with large doses of cytosine arabinoside were administered. The patient received wide-spectrum antibiotics and antifungal drugs as supporting treatment due to infection complications. During the whole period of pregnancy the patient saw an obstetrician at the department and the good condition of the fetus was confirmed. In January 2014 at week 32/33 of pregnancy, the patient gave birth by natural delivery. On day 14 after delivery a treatment-resistant relapse of the underlying disease was observed. In March 2014 the patient died. The child is developing normally.

### CASE III

A patient JS, aged 34, with acute myeloid leukemia with chromosome 7 deletion diagnosed in December 2011. Upon diagnosis the patient was 34 weeks pregnant and it was her second pregnancy. Due to the fact that the pregnancy was advanced and the patient's condition was stable a decision was made to terminate the pregnancy before starting treatment. On 10.01.2012 cesarean section was performed and subsequently therapy was started. Shortly thereafter, a treatment-resistant relapse was observed and three allogeneic bone marrow transplantations were performed. In March 2014 the patient died. The child is developing normally.

### CASE IV

A patient SN, aged 20, 6 weeks pregnant, first pregnancy, diagnosed with Hodgkin lymphoma in May 2017 based on the result of histopathological examination of an axillary

na podstawie wyniku badania histopatologicznego węzła chłonno-pachowego. Ze względu na ciążę zastosowano sterydoterapię (Dexamethasone) i leczenie przeciwzakrzepowe (Clexane). W 8. tygodniu ciąży wystąpiło krwawienie z dróg rodných – stwierdzono poronienie chybione. Zastosowano prostaglandyny i uzyskano opróżnienie jaja płodowego. W badaniu PET/CT wykonanym 6.06.2017 r. wykazano obecność w śródpiersiu przednim masy węzłowej (guza) o wymiarach AP 69 × 36 mm, naciekającej przednią ścianę klatki piersiowej po stronie prawej. Po ocenie stanu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych 15.06.2017 r. rozpoczęto chemioterapię w układzie BEACOPP eskalowany (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), w dawkach należnych. Tolerancja chemioterapii była dość dobra. W 10. dniu leczenia u chorej wystąpiły wysoka gorączka, dreszcze i znaczne osłabienie. Wysłano krew na posiew, usunięto wkłucie centralne. W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano biochemiczne wskaźniki sepsy (prokalcytonina – 8,48 ng/ml, CRP – 176,3 mg/l). Do terapii włączono antybiotyki o szerokim spektrum (Meropenem, Amikcin) i G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów). W posiewie z końcówki usuniętego wkłucia centralnego wyhodowano *Enterobacter cloacae*. W efekcie leczenia uzyskano poprawę stanu chorej, normalizację temperatury i wskaźników sepsy, jednak 31.08.2017 r. pacjentka została zdyskwalifikowana z trzeciego kursu chemioterapii z powodu neutropenii 4. stopnia (0,38 K/ $\mu$ l) i epizodu zakrzepicy żyły szyjnej.

#### Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

#### Piśmiennictwo / References

1. Wielgoś M, Krzakowski M, Czajkowski K et al.: Standardy postępowania w przypadkach choroby nowotworowej u kobiety w ciąży. Część I. Wiadomości ogólne: epidemiologia, diagnostyka, leczenie, poradnictwo genetyczne. *Gin Perinat Prakt* 2016; 1: 172–188.
2. Litwiniuk M, Kopeć I: Nowotwory w okresie ciąży. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K et al. (eds.): *Onkologia kliniczna*. Vol. II, Via Medica, Gdańsk 2014: 376–383.
3. Rubach M (ed.): Nowotwory u kobiet w ciąży. In: Krzakowski M, Wachorza K (eds.): *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.* Vol. I, Via Medica, Gdańsk 2013: 497–510.
4. Wojciechowska U, Olasek P, Czauderna K et al.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. *Krajowy Rejestr Nowotworów*, Warszawa 2016.
5. Spaczyński M, Karowicz-Bilinska A, Kędzia W et al.: Koszty funkcjonowania polskiego Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy w latach 2007–2009. *Ginekol Pol* 2010; 81: 750–756.
6. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER):

lymph node. Due to pregnancy steroid therapy (Dexamethasone) and antithrombotic therapy (Clexane) was used. At week 8 of pregnancy uterine bleeding occurred and missed abortion was observed. Prostaglandins were administered and the gestational sac was emptied. On PET/CT conducted on 6.06.2017 a nodal mass (tumor) was found in the anterior mediastinum with AP dimensions of 69 × 36 mm, infiltrating the anterior thoracic wall on the right. After clinical and laboratory evaluation on 15.06.2017 escalated BEACOPP chemotherapy (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) at full doses was started. Chemotherapy tolerance was relatively good. On day 10 of the treatment the patient developed high fever, shivering and significant asthenia. Blood was sent for a culture test and a central line was removed. Laboratory tests revealed biochemical signs of sepsis (procalcitonin: 8.48 ng/mL, CRP: 176.3 mg/L). Treatment with wide-spectrum antibiotics (Meropenem, Amikcin) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was started. A culture test performed on a sample taken from the tip of the removed central line yielded *Enterobacter cloacae*. As result of treatment the patient's condition improved, the temperature returned to normal and sepsis resolved; however, on 31.08.2017 the patient was declared unfit for a third course of chemotherapy due to grade 4 neutropenia (0.38 K/ $\mu$ l) and an episode of jugular vein thrombosis.

#### Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organizations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

Reviewer Guidance: Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies. 4/14/2005. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071645.pdf>.

7. Bellido C, Barbero P, Forcén L et al.: Lung adenocarcinoma during pregnancy: clinical case and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 1–3.
8. Boussios S, Han SN, Fruscio R et al.: Lung cancer in pregnancy: report of nine cases from an international collaborative study. *Lung Cancer* 2013; 82: 499–505.
9. Zambelli A, Prada GA, Fregoni V et al.: Erlotinib administration for advanced non-small cell lung cancer during the first 2 months of unrecognized pregnancy. *Lung Cancer* 2008; 60: 455–457.
10. Rivas G, Llinás N, Bonilla C et al.: Use of erlotinib throughout pregnancy: a case-report of a patient with metastatic lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2012; 77: 469–472.
11. Gil S, Goetgheluck J, Paci A et al.: Efficacy and safety of gefitinib during pregnancy: case report and literature review. *Lung Cancer* 2014; 85: 481–484.
12. Jovelet C, Broutin S, Gil S et al.: [Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy: a risk to the fetus?] *Bull Cancer* 2016; 103: 478–483.
13. Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F et al.: Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 659–666.
14. Ding Y, Huang Z, Ding Y et al.: Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of kidney with caval involvement in a pregnant woman. *Urol Int* 2016; 97: 365–368.

15. Ribero S, Longo C, Dika E et al.; Members of the Melanoma Group of the EORTC: Pregnancy and melanoma: a European-wide survey to assess current management and a critical literature overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 65–69.
16. Piątek S, Osińska A, Bomba-Opoń D et al.: Interdyscyplinarne problemy w ciąży: rak jelita grubego u ciężarnej. *Gin Perinat Prakt* 2016; 1: 13–19.
17. Śliwczyński A, Tkacz A, Charliński G et al.: Zachorowalność i chorobowość na chłoniaka Hodgkina w Polsce na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2004–2010. *Nowotwory Journal of Oncology* 2012; 62: 175–183.
18. Symonowicz I, Kalinka-Warzocha E: Chłoniak Hodgkina u chorej w ciąży. *Hematologia* 2014; 5: 89–93.
19. Perez CA, Amin J, Aguina LM et al.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma during pregnancy. *Case Rep Hematol* 2012; 2012: 197347.
20. Yang D, Hladnik L: Treatment of acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 709–724.
21. Regierer AC, Schulz CO, Kuehnhardt D et al.: Interferon- $\alpha$  therapy for chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Am J Hematol* 2006; 81: 149–150.
22. Hamad N, Kliman D, Best OG et al.: Chronic lymphocytic leukaemia, monoclonal B-lymphocytosis and pregnancy: five cases, a literature review and discussion of management. *Br J Haematol* 2015; 168: 350–360.
23. Puyade M, Cayssials E, Pierre F et al.: Pregnancy and myeloproliferative neoplasms: a retrospective monocentric cohort. *Obstet Med* 2017; 10: 165–169.
24. Lavi N, Brenner B, Avivi I: Management of pregnant women with myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res* 2013; 131 Suppl 1: S11–S13.
25. Jurczyszyn A, Olszewska-Szopa M, Vesole AS et al.: Multiple myeloma in pregnancy – a review of the literature and a case series. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16: e39–e45.
26. Dabrowska DM, Gore C, Griffiths S et al.: Anaesthetic management of a pregnant patient with multiple myeloma. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 336–339.

## 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:
  - 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.com.pl.
  - Telefonicznie: 22 651 97 83.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.com.pl.
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 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.com.pl.
  - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.com.pl.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.