

Agnieszka Maździarz<sup>1</sup>, Jerzy Wyględowski<sup>1</sup>, Anna Skrzypczyk-Ostaszewicz<sup>2</sup>

## Współczesne poglądy na postępowanie w przypadkach raka szyjki macicy w trakcie ciąży

### Common approaches to the management of cervical cancer in pregnancy

### Современный подход к лечению в случаях рака шейки матки во время беременности

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz

<sup>2</sup> Klinika Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Kliniki: dr n. med. Beata Jagielska

Adres do korespondencji: Agnieszka Maździarz, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: +48 22 546 22 95, e-mail: agaem855@interia.pl

<sup>1</sup> Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Beata Śpiewankiewicz, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of Oncology and Internal Medicine, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw, Poland. Head of the Department: Beata Jagielska, MD, PhD

Correspondence to: Agnieszka Maździarz, Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, W.K. Roentgena 5, 02-781 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 546 22 95, e-mail: agaem855@interia.pl

#### Streszczenie

U ciężarnych nowotwory złośliwe rozpoznaje się rzadko, jednak coraz późniejszy wiek kobiet zachodzących w ciążę przyczynia się do wzrostu częstości występowania chorób nowotworowych w tym okresie. Obok raka piersi do najczęściej diagnozowanych w omawianej grupie należy rak szyjki macicy. Współwystępowanie ciąży i raka wpływa na decyzje dotyczące diagnostyki, leczenia, sposobu porodu, przebiegu porodu i opieki nad noworodkiem. Postępowanie na każdym etapie wymaga konsensusu – opracowanego przez zespół multidyscyplinarny, w którego skład powinni wchodzić specjaliści z kilku dziedzin: ginekologii onkologicznej, położnictwa, neonatologii i onkologii. Wybór postępowania zależy także od decyzji pacjentki odnośnie do kontynuacji ciąży. W większości doniesień nie stwierdza się różnicy w przeżywalności między kobietami, u których raka szyjki macicy rozpoznano w czasie ciąży, a pozostałymi chorymi. Potwierdzono, że ciąża nie wpływa na czas przeżycia kobiet z rakiem inwazyjnym. Coraz większa wiedza na temat farmakokinetyki cytostatyków podawanych w trakcie ciąży i nowych metod onkologicznych oraz poprawa opieki nad leczoną matką i płodem sprawiają, że zmienia się postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. W wyższych stopniach zaawansowania klinicznego ostatnie rekomendacje zalecają wykonanie limfadenektomii, pozwalającej określić wysokie ryzyko choroby. W wybranych przypadkach stosuje się również chemioterapię neoadiuwantową – do czasu uzyskania dojrzałości płodu. W pracy przedstawiono najnowsze doniesienia naukowe i zalecenia międzynarodowych grup ekspertów dotyczące leczenia raka szyjki macicy u kobiet w ciąży.

**Słowa kluczowe:** rak szyjki macicy, ciąża, limfadenektomia, chemioterapia neoadiuwantowa, dysplazja szyjki macicy

#### Abstract

Malignancies are rarely diagnosed in pregnant women, yet the increasing age of women getting pregnant contributes to a higher incidence of cancers during this period. Apart from breast cancer, cervical cancer is the most frequently diagnosed malignancy in the said population. The co-occurrence of pregnancy and cancer affects decisions related to diagnostics, treatment, the manner of parturition, the course of the postpartum period and postnatal care. At each stage, the management requires consensus – developed by a multidisciplinary team composed of specialists of different fields: gynecologic oncology, obstetrics, neonatology and oncology. The choice of procedures is also dependent on the patient's decision regarding the continuation of pregnancy. The majority of reports do not point to any differences in the survival rate between women diagnosed with cervical carcinoma during pregnancy and other women affected by the disease. However, it has been confirmed that pregnancy does not have any effect on the survival time of women affected by invasive cancer. With a broader knowledge of pharmacokinetics of cytostatic drugs administered during pregnancy and new oncologic methods as well as

the improvement in the care of a treated mother and fetus, the diagnostic and therapeutic procedures also change. In the case of higher stages of cancer, the latest recommendations suggest the performance of lymphadenectomy in order to assess a high risk of the disease. In some cases, neoadjuvant chemotherapy is also applied until the fetus reaches its maturity. This paper summarizes the latest scientific reports and recommendations of international expert groups regarding the treatment of cervical cancer during pregnancy.

**Key words:** cervical cancer, pregnancy, lymphadenectomy, neoadjuvant chemotherapy, cervical dysplasia

## Содержание

У беременных женщин злокачественные опухоли диагностируются редко, хотя повышение возраста беременных женщин способствует повышению частоты заболеваемости раком в этот период. Кроме рака молочной железы самым часто диагностируемым в этой группе является рак шейки матки. Перекрытие беременности и рака влияют на решения, касающиеся диагностики, лечения, выбора родов и ухода за новорожденным. На каждом этапе требуется консенсус – разработанный мультидисциплинарным коллективом, включающим специалистов из нескольких областей: онкологической гинекологии, акушерства, неонатологии и онкологии. Выбор лечения также зависит от решения пациентки о сохранении беременности. В большинстве исследований не наблюдается различия в выживаемости между женщинами, у которых рак шейки матки поставлен во время беременности, и других пациентов. Подтверждено, что беременность не влияет на время выживаемости женщин с инвазивным раком. Расширение знаний о фармакокинетике цитостатиков, назначаемых во время беременности, и новых онкологических методов, а также улучшение ухода за матерью и плодом приводят к тому, что изменяется диагностико-терапевтический подход. В высших степенях клинического развития в последних указаниях рекомендуется проведение лимфаденэктомии, позволяющей определить высокий риск болезни. В некоторых случаях применяется также неoadъювантная химиотерапия – до времени достижения зрелости плода. В работе приведены последние научные данные и рекомендации международных групп экспертов по лечению рака шейки матки у беременных женщин.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, беременность, лимфаденэктомия, неoadъювантная химиотерапия, дисплазия шейки матки

**R**ak szyjki macicy jest najczęstszym nowotworem złośliwym rozpoznawanym u kobiet w ciąży (zachorowalność: 1 na 1000–2500 żywych urodzeń w dużych ośrodkach referencyjnych). Według szacunków 1–3% pacjentek z inwazyjnym rakiem szyjki macicy to ciężarne<sup>(1,2)</sup>. Ponadto ocenia się, że przedinwazyjny rak szyjki macicy występuje z częstością 1 na 750 ciąż<sup>(3)</sup>.

Ze względu na obecny trend opóźniania decyzji o ciąży, czyli planowania jej w późniejszych latach reprodukcyjnych, oraz zwiększenie dostępności badań przesiewowych i poprawę opieki prenatalnej należy sądzić, iż lekarze będą coraz częściej rozpoznawać śródnaślankową neoplazję i wczesne postacie raka szyjki macicy u pacjentek spodziewających się dziecka.

W większości doniesień nie stwierdza się różnicy w przeżywalności między kobietami, u których raka szyjki macicy rozpoznano w czasie ciąży, a pozostałymi pacjentkami. Potwierdzono, że ciąża nie wpływa na czas przeżycia chorych na raka inwazyjnego<sup>(1)</sup>. Nie wykazano też różnic w wielkości rozpoznawanych guzów, stopniach zróżnicowania histologicznego i zajęciu układu chłonnego u kobiet ciężarnych i nieciężarnych.

Na wczesnym etapie klinicznego zaawansowania choroby pacjentki zwykle nie zauważają żadnych objawów, a komórki nowotworowe są stwierdzane w rutynowym badaniu cytologicznym. W chorobie bardziej zaawansowanej – również u ciężarnych – mogą występować plamienia,

**C**ervical cancer is the most frequent malignant tumor diagnosed in pregnant women (incidence: 1/1000–2500 live births in big reference centers). It is estimated that 1–3% of patients with invasive cervical cancer are pregnant women<sup>(1,2)</sup>. It is also estimated that pre-invasive cervical cancer occurs as frequently as once every 750 pregnancies<sup>(3)</sup>.

Due to a common tendency of delaying the decision to get pregnant, which means planning pregnancy at a later reproductive age, and increased availability of screening as well as an improved prenatal care, one may expect that physicians are going to diagnose more cases of cervical intraepithelial neoplasia and early stages of cervical carcinoma in female patients expecting a child.

The majority of reports do not point to any differences in the survival rate between women diagnosed with cervical carcinoma during pregnancy and other women affected with the disease. It has been confirmed that pregnancy does not have any effect on the survival time of women affected by invasive cancer<sup>(1)</sup>. No differences in the size of diagnosed tumors stages of histological differentiation or lymphatic involvement have been found between pregnant and non-pregnant women.

At an early stage of the disease, patients do not notice any symptoms, and neoplastic cells are detected during a routine cytological examination. A more advanced disease – also in pregnant women – may be manifested by spotting,

krwawienia kontaktowe, krwawienia z pochwy, nieprawidłowa wydzielina, dolegliwości bólowe. Pacjentki z nowotworem zaawansowanym skarżą się na bóle w okolicy lędźwiowej, rwę kulszową i miewają problemy z przewlekłą niedokrwistością, ale występuje to niezwykle rzadko<sup>(2)</sup>.

Czułość badania ginekologicznego przeprowadzanego w trakcie ciąży jest ograniczona, szczególnie w ocenie rozmiaru guza i jego zasięgu, w związku z przekrwieniem i obrzękiem, prowadzącym do rozpulchnienia okolicznych tkanek i zmian ich proporcji. Może to spowodować niewłaściwą ocenę stopnia zaawansowania (najczęściej – jego niedoszacowanie)<sup>(1,2)</sup>.

Interpretacja rozmazów cytologicznych także jest dużo trudniejsza w czasie ciąży, z uwagi na przemiany fizjologiczne, np. obrzęk i rozrost gruczołów. Skutkuje to większą częstością wyników fałszywie pozytywnych i negatywnych. Szacuje się, że nieprawidłowe wyniki cytologii wykonanej w trakcie ciąży dotyczą około 0,5–3,0% przypadków<sup>(3,4)</sup>. Zmiany fizjologiczne mogą zostać niewłaściwie rozpoznane jako atypia gruczołowa, komórki cytotrofoblastu czy zmiany degeneracyjne w komórce doczesnej – naśladować HSIL, a syncytiotrofoblast – imitować zmiany wywołane wirusem HPV. Objaw Arias-Stella bywa mylnie interpretowany w kierunku raka gruczołowego, a komórki trofoblastu – jako dysplazja małego stopnia<sup>(3,5)</sup>. Cytolog oceniający wymaz musi być zawsze poinformowany, że materiał pobrano od ciężarnej.

Nieprawidłowy wynik cytologii to wskazanie do wykonania kolposkopii. Badanie jest bezpieczne, można je wykonać niezależnie od wieku ciąży. Biopsję podczas kolposkopii zaleca się we wszystkich przypadkach podejrzanych o przynajmniej CIN 2. W przypadku rozpoznania CIN 2 i 3 powtarza się badanie cytologiczne i kolposkopowe co 12 tygodni. Biopsję powtarza się jedynie w razie podejrzenia progresji do inwazji. Wyłęczkowanie kanału nie jest zalecane, ponieważ może powodować większe zagrożenie dla ciąży. Inne procedury powinno się stosować ze szczególną ostrożnością. Zmiany przedinwazyjne bardzo rzadko ulegają progresji do raka inwazyjnego w trakcie ciąży. Leczenie dysplazji odracza się do czasu zakończenia porodu. Najważniejsze, aby dołożyć wszelkich starań w celu ustalenia właściwego rozpoznania<sup>(6)</sup>. W przypadku dysplazji szyjki macicy poród może się odbyć drogami i siłami natury<sup>(7)</sup>. Mniej więcej sześć tygodni później trzeba powtórzyć badania diagnostyczne i przeprowadzić odpowiednie leczenie<sup>(6)</sup>.

W diagnostyce raka inwazyjnego szyjki macicy wśród badań obrazowych preferuje się rezonans magnetyczny. Ma to największe znaczenie w I trymestrze ciąży, służy bowiem eliminacji niepotrzebnego działania promieni jonizujących na płód. Rezonans wykonuje się bez podania kontrastu, gdyż w trakcie ciąży nie zaleca się standardowego, dożylnego podawania gadoliny. Gadolina przekracza bowiem barierę łożyskową, a następnie jest wydalana przez nerki płodu do płynu owodniowego. Jej związki chelatowe, długo utrzymujące się w płynie, są szkodliwe<sup>(7-9)</sup>.

Algorytm postępowania diagnostycznego przebiega podobnie jak u kobiet nieciężarnych. Oprócz określenia stopnia

contact bleeding, vaginal bleeding, abnormal vaginal discharge, and pain. Patients with an advanced tumor complain about flank pain, sciatica, and also chronic anemia, yet it occurs extremely rarely<sup>(2)</sup>.

The sensitivity of gynecologic examination performed during pregnancy is limited, particularly in terms of the assessment of the tumor's size and volume as a result of congestion and edema that lead to swelling of adjacent tissues and changes in their proportions. This may affect the assessment of the stage of cancer (and in most cases, its development is underestimated)<sup>(1,2)</sup>.

Analogically, it is harder to interpret cytological smears during pregnancy due to physiological changes, for instance glandular hyperplasia and edema. As a result, false positive and negative results are obtained more frequently. It is estimated that incorrect results of cytological examination carried out during pregnancy are obtained in 0.5–3.0% cases<sup>(3,4)</sup>. Physiological changes may be incorrectly taken for glandular atypia; cytotrophoblastic cells or degenerative changes in decidual cells can imitate HSIL, and the syncytiotrophoblast may mimic changes caused by HPV. Furthermore, Arias-Stella reaction tends to be incorrectly interpreted as adenocarcinoma, and trophoblastic cells – as low-grade cervical dysplasia<sup>(3,5)</sup>. Therefore, it is essential that cytologists be informed that the material has been sampled from a pregnant woman.

An abnormal cytology result is an indication for colposcopy. This examination is safe and may be performed regardless of the age of pregnancy. Biopsy during colposcopy is recommended in all cases where CIN 2 is suspected. If CIN 2 and 3 are diagnosed, cytological and colposcopic examinations are repeated every 12 weeks. Biopsy is only repeated if progression to invasion is suspected. Curettage of the cervical canal is not recommended as it may pose a greater threat to pregnancy. In other procedures, extreme caution should be taken. During pregnancy, pre-invasive changes hardly ever undergo progression to invasive cancer. The treatment of dysplasia is postponed until the end of the postpartum period. The most important thing is to do one's utmost in order to establish a correct diagnosis<sup>(6)</sup>. In the case of cervical dysplasia, labor may occur in a natural, spontaneous way<sup>(7)</sup>. Some six weeks later, a diagnostic examination must be repeated and a proper treatment administered<sup>(6)</sup>.

In the diagnostics of an invasive cervical cancer, magnetic resonance imaging is the preferred method of all medical imaging techniques. It is particularly important in the first trimester of pregnancy as it eliminates the harmful effect of ionizing radiation on the fetus. Magnetic resonance is performed without contrast as the standard intravenous administration of gadolinium is not recommended during pregnancy. Gadolinium passes through the placental barrier and then it is excreted by the kidneys of the fetus to the amniotic fluid. Its chelate compounds, remaining in the fluid for a long time, are noxious<sup>(7-9)</sup>.

The algorithm of diagnostic procedure is the same as in non-pregnant women. Apart from clinical staging of cancer

klinicznego zaawansowania choroby nowotworowej (*staging*) i czynników prognostycznych istotne są stan zdrowia kobiety i dokładna ocena wieku ciąży. Wykonanie badań prenatalnych pozwala wykluczyć nieprawidłowości genetyczne i rozwojowe płodu. W kolejnym etapie zaleca się powołanie zespołu multidyscyplinarnego, złożonego ze specjalistów w dziedzinie ginekologii onkologicznej, położnictwa, neonatologii i onkologii. Taki zespół wraz z pacjentką podejmuje decyzje dotyczące rozpoczęcia leczenia, kontynuacji ciąży, rodzaju terapii, a także terminu i rodzaju porodu.

Ogólnie przyjmuje się, że wytyczne związane z leczeniem raka inwazyjnego szyjki macicy u ciężarnych powinny być takie same jak w odniesieniu do pozostałych pacjentek, a całe postępowanie zależy od decyzji pacjentki co do utrzymania ciąży.

W przypadku braku woli zachowania ciąży i braku dalszych planów prokreacyjnych radykalne wycięcie macicy wraz z węzłami chłonnymi biodrowo-zaślonowymi i biopsją węzłów okołoaortalnych można przeprowadzić do 24. tygodnia ciąży. Operacja rozszerzonego wycięcia macicy czasami okazuje się jednak niezwykle trudna technicznie – z uwagi na znaczne przekrwienie narządów i związane z tym poważne powikłania. W podobnych sytuacjach należy ograniczyć rozległość operacji do wycięcia chorego narządu.

Jeśli rozpoznano zaawansowanego raka szyjki macicy (od stopnia II), w części ośrodków leczenie zaczyna się od radiochemioterapii. Postępowanie to ma na celu uzyskanie onkostazy przed leczeniem chirurgicznym. Zastosowanie promieni jonizujących prowadzi do obumarcia płodu i konieczności opróżnienia jamy macicy.

Gdy pacjentka wyraża chęć zachowania ciąży, w razie kolposkopowego i histologicznego podejrzenia mikroinwazji zaleca się wykonanie konizacji między 12. a 22. tygodniem. Konizacja szyjki macicy w trakcie ciąży ma z założenia charakter bardziej diagnostyczny niż leczniczy. Niemniej jest to procedura lecznicza – wystarczająca w stopniu IA1, przy doświadczonej zmianie z marginesem zdrowych tkanek<sup>(7,10)</sup>. Kilku autorów sugeruje, że w przypadku konizacji należy rozważyć jednoczesne założenie szwu szyjkowego. Proponuje się zrobienie tego sposobem McDonalda przed konizacją i związanie szwu bezpośrednio po zakończeniu zabiegu<sup>(11,12)</sup>.

W wyższych stopniach zaawansowania klinicznego ostatnie rekomendacje międzynarodowych grup ekspertów zalecają wykonanie limfadenektomii, która pozwala określić wysokie ryzyko choroby<sup>(7,10)</sup>. Należy mieć na uwadze, że liczba doniesień naukowych na ten temat jest ograniczona. Limfadenektomię – na drodze laparotomii lub laparoskopii – można bezpiecznie przeprowadzić między 13. a 22. tygodniem ciąży.

Wybór techniki operacji zależy w głównej mierze od doświadczenia chirurga. Laparoscopia wykonywana u ciężarnej jest bowiem bezpieczna tylko pod warunkiem, że przeprowadzi ją doświadczony operator. Dwutlenek węgla, jak również tlenek węgla, który wytwarza się w trakcie elektrokoagulacji, nie są szkodliwe dla płodu, jeżeli przestrzega się

and assessment of prognostic factors, the condition of a woman's health and a precise calculation of the age of pregnancy are essential as well. The performance of prenatal examinations allows genetic and developmental abnormalities of the fetus to be excluded. As the next step, it is recommended to create a multidisciplinary team composed of specialists of different fields: gynecologic oncology, obstetrics, neonatology and oncology. Such a team will assist the patient in making decisions regarding the onset of treatment, continuation of pregnancy, type of treatment as well as date and course of labor.

Generally, the guidelines applied in the treatment of an invasive cervical cancer in pregnant women should remain the same as in the case of other female patients, and the overall procedure depends on the patient's decision whether to maintain pregnancy or not.

If the patient expresses no will to maintain pregnancy and has no further procreative plans, radical hysterectomy together with iliac-obturator lymphadenectomy and biopsy of para-aortic lymph nodes may be performed by the 24<sup>th</sup> week of pregnancy. Yet sometimes, extended radical hysterectomy turns out to be difficult to perform for technical reasons – due to excessive congestion of organs and the resulting serious complications. In such instances, the scope of surgical intervention should be limited to the resection of the affected organ only.

If an advanced cervical cancer (stage II and/or higher) has been diagnosed, some centers recommend that the treatment should commence from radiochemotherapy. This procedure is aimed at obtaining oncostasis prior to surgical intervention. The exposure to ionizing radiation leads to fetal death and the necessity to empty the uterine cavity. If the patient expresses the will to maintain pregnancy, in cases where colposcopy and histological examination point to the risk of microinvasion, it is recommended to perform cervical conization between the 12<sup>th</sup> and 22<sup>nd</sup> week of pregnancy. Cervical conization during pregnancy is more of a diagnostic than therapeutic nature, yet it is still a therapeutic procedure. It is suitable for stage IA1 cervical cancer on condition that the radical resection of the lesion, including a margin of the healthy tissue, has been performed<sup>(7,10)</sup>. Some authors suggest that in the case of conization a simultaneous performance of cervical cerclage should be considered. It is recommended to place the McDonald cerclage prior to conization and close the stitch after the procedure<sup>(11,12)</sup>.

According to the latest recommendations of international expert groups, lymphadenectomy, which allows a high risk of the disease to be determined, should be performed in cervical cancer of higher clinical stages<sup>(7,10)</sup>. However, one should bear in mind that the number of scientific reports on this subject is limited. Lymphadenectomy – either through laparotomy or laparoscopy – can be safely performed between the 13<sup>th</sup> and 22<sup>nd</sup> week of pregnancy.

The selection of a surgical technique is largely dependent on the surgeon's experience. Laparoscopy in a pregnant woman is safe only when performed by an experienced surgeon.

maksymalnego ciśnienia (normalne: 10–13 mm Hg, maksymalne: 15 mm Hg) i czasu operacji (25–90 min). Otwarta laparoscopia jest bezpieczniejsza niż wprowadzanie igły Veressa<sup>(13–16)</sup>. Zgodnie z zaleceniami International Federation of Gynecology and Obstetrics satysfakcjonujące jest pobranie 10 węzłów chłonnych. Bardziej zaawansowany wiek ciąży wpływa na zmniejszenie liczby usuniętych węzłów. Limfadenektomia pomaga w podjęciu strategicznych decyzji terapeutycznych. W zależności od wieku ciąży i stanu węzłów chłonnych miednicznych powinny być także pobrane węzły okołoaortalne<sup>(7,10)</sup>.

W przypadku zaawansowania choroby IA2 i IB1, guza mniejszego niż 2 cm i negatywnych węzłów chłonnych zaleca się dużą konizację. Opisywane są ponadto zabiegi trachelektomii. Biorąc jednak pod uwagę, że zajęcie przymacicza w podobnych przypadkach wśród pacjentek niebędących w ciąży wynosi tylko 1%, a ryzyko powikłań związanych z przedłużonym czasem operacji jest wysokie (32-procentowe prawdopodobieństwo poronienia), nie zaleca się wykonywania tego zabiegu u ciężarnych<sup>(10,17,18)</sup>.

W przypadku zaawansowania IB1, guza większego niż 2 cm i negatywnych węzłów chłonnych proponuje się neoadiutwantową chemioterapię (NACT) aż do czasu uzyskania dojrzałości płuc płodu. Alternatywnie chemioterapię można podać, jeśli nie weryfikowano węzłów chłonnych. W stopniu IB2 i wyższym NACT to jedyna droga zachowania ciąży<sup>(7)</sup>.

Główny cel chemioterapii indukcyjnej podawanej ciężarnym stanowią zmniejszenie masy nowotworu lub stabilizacja<sup>(19)</sup>. Klinicznie znacząca regresja zmian zwiększa możliwość późniejszego leczenia operacyjnego. Radykalna histerektomia jest wówczas wykonywana po NACT w trakcie cięcia cesarskiego.

Rekomenduje się chemioterapię opartą na platynie (cisplatyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>) z paklitaksem (175 mg/m<sup>2</sup>), co trzy tygodnie. Zamiast cisplatyny można zastosować karboplatinę (*area under the curve*, AUC 5–6), cechującą się lepszym profilem bezpieczeństwa dla matki. Kumulacyjna dawka cisplatyny wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała<sup>(7,20,21)</sup>.

Trzytygodniowa przerwa między ostatnim kursem chemioterapii a rozwiązaniem pozwala uniknąć w okresie okołoporodowym powikłań związanych z supresją szpiku kostnego, niebezpiecznych zarówno dla matki, jak i dla noworodka (krwawienie, infekcja, niedokrwistość). Istotny jest także brak cytostatyku we krwi narodzonego dziecka. W przypadku wszystkich leczonych pacjentek preferuje się termin porodu powyżej 37. tygodnia ciąży. Szczególne sytuacje, takie jak brak odpowiedzi na leczenie lub konieczności pilnego wdrożenia radioterapii, mogą jednak stwarzać konieczność porodu przedwczesnego<sup>(7)</sup>.

W badaniach odnotowano, że częstość występowania wad wrodzonych wśród dzieci kobiet leczonych chemioterapią w trakcie ciąży nie była większa niż w ogólnej populacji. Obserwacje te potwierdzają pogląd, iż leczenie cytotoksyczne po I trymestrze ciąży (po zakończonej embriogenezie) nie zwiększa częstości występowania wad wrodzonych<sup>(13,22,23)</sup>.

Carbon dioxide as well as carbon monoxide formed as a result of electrocoagulation do not pose any threat to the fetus as long as the maximum pressure levels (normal: 10–13 mm Hg, maximum: 15 mm Hg) and the duration of the surgery (25–90 min) are observed. Open laparoscopy is a safer method than the introduction of the Veress needle<sup>(13–16)</sup>. In accordance with the recommendations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics, sampling of 10 lymph nodes is satisfactory. A more advanced age of pregnancy reduces the number of resected nodes. Lymphadenectomy is helpful in making strategic therapeutic decisions. Depending on the age of pregnancy and the condition of the pelvic lymph nodes, the para-aortic lymph nodes should be sampled as well<sup>(7,10)</sup>.

In stages IA2 and IB1 of cervical cancer, when the tumor is smaller than 2 cm and the lymph nodes are negative, it is recommended to perform large conization. Also, trachelectomy is mentioned. However, given that the involvement of parametria in similar cases in non-pregnant patients is observed in only 1% of cases, and the risk of complications related to the prolonged duration of the surgery is high (risk of miscarriage – 32%), the performance of the said intervention is not recommended in pregnant women<sup>(10,17,18)</sup>.

In stage IB1 of cervical cancer, when the tumor is bigger than 2 cm and the lymph nodes are negative, neoadjuvant chemotherapy (NACT) is recommended until the lungs of the fetus develop to maturity. Chemotherapy may be applied alternatively if the lymph nodes have not been verified. In stage IB2 and higher, NACT is the only way to maintain pregnancy<sup>(7)</sup>.

The main objective of induction chemotherapy administered to pregnant women is to reduce the weight of neoplasm or stabilization<sup>(19)</sup>. A clinically significant regression of changes raises the possibility of surgical treatment later on. In such instances, radical hysterectomy is performed after NACT during Cesarean section.

Platinum-based chemotherapy (cisplatin dosage: 75 mg/m<sup>2</sup>) with paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), every three weeks is recommended. Instead of cisplatin, carboplatin (*area under the curve*, AUC 5–6), characterized by a better safety profile for the mother, may be applied. The cumulative dose of cisplatin is 500 mg/m<sup>2</sup> of the body surface area<sup>(7,20,21)</sup>.

A three-week break between the last course of chemotherapy and delivery will allow – in the perinatal period – to avoid complications related to bone marrow suppression, dangerous both for the mother and the newborn (bleeding, infection, anemia). The lack of a cytostatic drug in the newborn's blood is also essential. In cases of all treated patients, the recommended term of delivery is after the 37<sup>th</sup> week of pregnancy. Yet in particular situations, such as the lack of response to the treatment or the necessity to implement radiotherapy as soon as possible, a premature delivery is necessary<sup>(7)</sup>.

Studies have found that the incidence of birth defects in children born from women treated with chemotherapy during pregnancy is not higher compared to the general population. These findings support the view that

Jednak u 54,2% pacjentek otrzymujących chemioterapię dochodzi do porodów przedwczesnych<sup>(22)</sup>. Spontaniczne występowanie porodu przedwczesnego w trakcie leczenia cytostatykami nie jest do końca poznane. Niewykluczone, że wiąże się z psychologicznym i stresorodnym pobudzeniem osi podwzgórze – przysadka – nadnercza. Potencjalna rola cytostatyków w indukcji porodu przedwczesnego wymaga dalszych badań i obserwacji. Chemioterapia teoretycznie może zwiększać apoptozę w komórkach owodni, co z kolei może mieć podstawowe znaczenie w patogenezie przedwczesnego pęknięcia błon płodowych<sup>(14,15,22)</sup>.

Opóźnienie leczenia raka szyjki macicy o 6–8 tygodni, poddyktowane chęcią uzyskania większej dojrzałości płodu, jest dopuszczalne w drugiej połowie ciąży. Takie postępowanie należy uznać za uzasadnione we wczesnym stopniu klinicznego zaawansowania (najwyżej IB) i jeśli guz nie przekracza 2 cm. Zmiany większe niż 4 cm lub pozytywne węzły chłonne pogarszają rokowanie – wówczas leczenia nie powinno się odraczać.

Jednoczasowe cięcie cesarskie i leczenie operacyjne rozważa się w odniesieniu do pacjentek z zaawansowaniem klinicznym do IIA. Po wydobyciu noworodka i zamknięciu nacięcia mięśnia macicy można wykonać radykalną histerektomię z limfadenektomią miedniczną i okołoaortalną. Postępowanie to wiąże się jednak z większą utratą krwi i koniecznością przetoczenia<sup>(7,10)</sup>.

Radykalna trachelektomia z limfadenektomią wykonana 6–8 tygodni po porodzie jest alternatywą dla radykalnej histerektomii u części kobiet w stopniu IA2 lub z niewielkim guzem w IB1, u których pożądane jest zachowanie płodności<sup>(24,25)</sup>.

Liczne badania wykazały, że czas przeżycia pacjentek nie zależy od wieku ciąży w chwili rozpoznania<sup>(1)</sup>. W trzech pracach zaprezentowano jednak odmienne wyniki<sup>(16–18)</sup>. Stwierdzono w nich, że przeżycia kobiet z nowotworem zdiagnozowanym w III trymestrze lub w okresie połogu były gorsze niż w grupie pacjentek, u których raka szyjki macicy zdiagnozowano w I trymestrze ciąży. Wynikało to głównie z większego rozmiaru guza i wyższego stopnia klinicznego zaawansowania. Zwrócono także uwagę na znaczące ryzyko nawrotu choroby, szczególnie po porodzie drogami natury. Sood i wsp. stwierdzili, że poród pochwoy był najbardziej znaczącym czynnikiem nawrotu nowotworu<sup>(26)</sup>. Co więcej, kilka opisów przypadków dotyczy implantacji guza w miejscach po nacięciu krocza, co wiązało się ze złym rokowaniem<sup>(27)</sup>.

\*\*\*

Choroba nowotworowa rozpoznana w trakcie ciąży stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej onkologii. Rzadkość występowania takich przypadków i wyjątkowe względy etyczne sprawiają, że duże, randomizowane, kontrolowane badania są znacznie trudniejsze – jeśli nie niemożliwe – do opracowania. W rezultacie nie ma ostatecznych zaleceń odnośnie do postępowania. Ze względu

cytotoxic treatment after the first trimester of pregnancy (with finished embryogenesis) does not increase the incidence of congenital defects<sup>(13,22,23)</sup>. However, in 54.2% of patients subject to chemotherapy, premature delivery is reported<sup>(22)</sup>. A spontaneous occurrence of premature birth during the therapy with cytostatic drugs has not been fully determined. It is possible that this is due to psychological and stress-inducing stimulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. The potential role of cytostatic drugs in the induction of premature birth requires further studies and investigation. Chemotherapy can, in theoretical terms, increase apoptosis in amnion cells, which in turn may be crucial in the pathogenesis of premature rupture of membranes<sup>(14,15,22)</sup>.

Delaying the treatment of cervical cancer by 6–8 weeks, in order to let the fetus become more mature, is acceptable in the second half of pregnancy only. Such behavior should be deemed substantiated in an early stage of clinical progression of cancer (not higher than IB) and on condition that the tumor is not bigger than 2 cm. Tumors bigger than 4 cm and positive lymph nodes affect the prognosis – in such instances, the treatment should not be postponed.

Simultaneous performance of surgery and Cesarean section is considered in the case of patients diagnosed with cancer up to IIA clinical stage. Having taken the newborn out and closed the incision of the uterine muscle, one may perform radical hysterectomy with pelvic and para-aortic lymphadenectomy. However, such a procedure leads to greater blood loss and requires transfusion<sup>(7,10)</sup>.

Radical trachelectomy with lymphadenectomy performed 6–8 weeks after labor is an alternative solution to radical hysterectomy for some women with IA2 cervical cancer or a small IB1 tumor who wish to maintain fertility<sup>(24,25)</sup>.

A number of studies have shown that the survival time of patients does not depend on the age of pregnancy at the moment of cancer diagnosis<sup>(1)</sup>. Nevertheless, three papers report different results<sup>(16–18)</sup>. It was found that the survival rate of women who had cervical cancer diagnosed in the third trimester of pregnancy or in the postpartum period was lower than in case of patients who had cervical cancer diagnosed in the first trimester of pregnancy. The reason behind this was a bigger size of tumor and a higher stage of clinical progression. The papers also pointed to a significant risk of relapse, particularly if the delivery occurred in a natural way. Sood *et al.* found that vaginal delivery was the most significant contributor to a relapse<sup>(26)</sup>. What is more, there are some case reports presenting the implantation of tumor in the area of perineal incision, which affected the prognosis<sup>(27)</sup>.

\*\*\*

Cancer diagnosed during pregnancy constitutes one of the greatest challenges of contemporary oncology. Due to a very low incidence of such cases and specific ethical considerations, large, randomized, controlled trials are more difficult – if not impossible – to carry out. As a result, there are

na brak prospektywnych badań klinicznych leczenie raka szyjki macicy u ciężarnych pozostaje niejasne; zależy od stadium choroby i wieku ciąży w momencie rozpoznania. Wybór postępowania onkologicznego determinuje decyzja pacjentki odnośnie do kontynuacji ciąży. Brakuje ściśle określonych standardów, co pozostawia zespołom leczącym dużą dowolność.

## Piśmiennictwo/References

1. Germann N., Haie-Meder C., Morice P. i wsp.: Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 397–402.
2. Creasman W.T.: Cancer and pregnancy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001; 943: 281–286.
3. Brown D., Berran P., Kaplan K.J. i wsp.: Special situations: abnormal cervical cytology during pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2005; 48: 178–185.
4. Palle C., Bangsbøll S., Andreasson B.: Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000; 79: 306–310.
5. Michael C.W., Esfahani F.M.: Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. *Diagn. Cytopathol.* 1997; 17: 99–107.
6. Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K. i wsp.: 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121: 829–846.
7. Amant F., Halaska M.J., Fumagalli M. i wsp.: Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2014; 24: 394–403.
8. Chen M.M., Coakley F.V., Kaimal A., Laros R.K. Jr: Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112: 333–340.
9. Kanal E., Barkovich A.J., Bell C. i wsp.: ACR Blue Ribbon Panel on MR Safety: ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007; 188: 1447–1474.
10. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J.: Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19 suppl. 1: S1–S12.
11. Goldberg G.L., Altaras M.M., Block B.: Cone cerclage in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77: 315–317.
12. Hollier L.: Operative procedures on the cervix. W: Gilstrap L.C. III, Cunningham F.G., Van Dorsten J.P. (red.): *Operative Obstetrics*. McGraw-Hill, New York 2002: 515–517.
13. Ring A.E., Smith I.E., Jones A. i wsp.: Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4192–4197.
14. Lei H., Furth E.E., Kalluri R. i wsp.: A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 1971–1978.
15. McLaren J., Taylor D.J., Bell S.C.: Increased incidence of apoptosis in non-labour-affected cytotrophoblast cells in term fetal membranes overlying the cervix. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 2895–2900.
16. Zemlickis D., Lishner M., Degendorfer P. i wsp.: Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1956–1961.
17. Nevin J., Soeters R., Dehaeck K. i wsp.: Advanced cervical carcinoma associated with pregnancy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1993; 3: 57–63.
18. van der Vange V., Weverling G.J., Ketting B.W. i wsp.: The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study. *Obstet. Gynecol.* 1995; 85: 1022–1026.
19. Rydzewska L., Tierney J., Vale C.L., Symonds P.R.: Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 12: CD007406.
20. Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D., Bartsch R.: Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121: 337–343.
21. Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D. i wsp.: Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. *Oncology* 2012; 83: 234–238.
22. Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F. i wsp.: Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 683–689.
23. Cardonick E., Iacobucci A.: Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 283–291.
24. Rob L., Skapa P., Robova H.: Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 192–200.
25. Schmeler K.M., Frumovitz M., Ramirez P.T.: Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol. Oncol.* 2011; 12: 321–325.
26. Sood A.K., Sorosky J.I., Mayr N. i wsp.: Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95: 832–838.
27. Cliby W.A., Dodson M.K., Podratz K.C.: Cervical cancer complicated by pregnancy: episiotomy site recurrences following vaginal delivery. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84: 179–182.