

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD
Onkološki inštitut Ljubljana

5. Šola o ginekološkem raku

Rak v nosečnosti

ZBORNİK ZNANSTVENIH PRISPEVKOV

Ljubljana, 11. oktober 2019

5. Šola o ginekološkem raku

Rak v nosečnosti

Zbornik znanstvenih prispevkov

Ljubljana, 11. oktober 2019

5. šola o ginekološkem raku: Rak v nosečnosti

Zbornik znanstvenih prispevkov

Urednika: asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.

Izdajatelj: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD

Recenzija: doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med.

Lektoriranje: Marko Janša

Tisk: Tiskarna Fota-Cop

Št. izvodov: 130

Organizacijski odbor in vodji šole: doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med., asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.

Strokovni odbor: doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med., asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., prof. dr. Iztok Takač, dr. med., prof. dr. Borut Kobal, dr. med.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006-055.26(082)

ŠOLA o ginekološkem raku (5 ; 2019 ; Ljubljana)

Rak v nosečnosti : zbornik znanstvenih prispevkov / 5. šola o ginekološkem raku, Ljubljana, 11. oktober 2019 ; [urednika Sebastjan Merlo, Barbara Šegedin]. - Ljubljana : Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, 2019

ISBN 978-961-7092-01-1

1. Gl. stv. nasl. 2. Merlo, Sebastjan

COBISS.SI-ID 302037248

AVTORJI:

Asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Darja Arko, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

Sonja Bebar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Astrid Djurišić, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Andreja Gornjec, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Marko Hočevar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Borut Kobal, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Manja Kobav, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

asist. dr. Nina Kovačević, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Nejc Kozar, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

doc. dr. Miha Lučovnik, dr. med., KO za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

doc. dr. Maja Marolt Mušič, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Erika Matos, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Barbara Perić, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

asist. dr. Gašper Pilko, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Tanja Južnič Šetina, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Erik Škof, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Iztok Takač, dr. med., Klinika za ginekologijo in
perinatologijo, UKC Maribor

PROGRAM

1. Uvod – Merlo S.	8.10 – 8.20
2. Rak v nosečnosti – pregled problematike Bebar S., Djurišič A.	8.20 – 8.35
3. Breme raka v nosečnosti – Arko D., Takač I., Kozar N.	8.35 – 8.50
4. Razvoj ploda – Geršak K.	8.50 – 9.05
5. Vpliv sistemske terapije glede na gestacijsko starost ploda – Gornjec A.	9.05 – 9.20
6. Vpliv radioterapije na reproduktivno zdravje – Kobav M., Šegedin B.	9.20 – 9.35
7. Vpliv sistemske terapije na reproduktivno zdravje – Škof E.	9.35 – 9.50
8. Diskusija	9.50 – 10.00
9. Satelitski simpozij Roche Nosečnost po diagnozi rak dojke: »The POSITIVE study« - Matos E.	10.00 – 10.35
Odmor za kavo	10.35 – 11.00
10. Vodenje nosečnosti pri rakavi bolnici – Lučovnik M.	11.00 – 11.15
11. Slikovna diagnostika v nosečnosti – Mušič M.	11.15 – 11.30
12. Maligni melanom – Glumac N.	11.30 – 11.45
13. Rak dojke – Matos E.	11.45 – 12.00
14. Rak ščitnice – Hočevnar M.	12.00 – 12.15
15. Rak jajčnika – Merlo S.	12.15 – 12.30

16. Satelitski simpozij MSD Imunoterapija pri zdravljenju malignega melanoma – Mesti T.	12.30 – 13.05
Odmor za kosilo	13.05 – 13.45
17. Rak materničnega vratu – Kobal B.	13.45 – 14.00
18. Gestacijske trofoblastne bolezni – Kovačević N.	14.00 – 14.15
19. Limfomi – Južnič Šetina T.	14.15 – 14.30
19. Rak debelega črevesa – Petrič R.	14.30 – 14.45
21. Diskusija in elektronsko preverjanje znanja	14.45 – 15.00
22. Zaključek	15.00 – 15.15



KAZALO VSEBINE

Rak v nosečnosti – pregled problematike Sonja Bebar.....	12
Breme raka v nosečnosti – Iztok Takač, Nejc Kozar, Darja Arko	18
Razvoj ploda – Ksenija Geršak	22
Vpliv sistemske terapije glede na gestacijsko starost ploda – Andreja Gornjec	26
Vpliv radioterapije na reproduktivno zdravje – Manja Kobav, Barbara Šegedin	31
Vpliv sistemske terapije na reproduktivno zdravje – Erik Škof	34
Vodenje nosečnosti pri rakavi bolnici – Miha Lučovnik	38
Slikovna diagnostika v nosečnosti – Maja Marolt Mušič	42
Maligni melanom – Barbara Perić	45
Rak dojke – Erika Matos	52
Rak ščitnice – Marko Hočevar	57
Rak jajčnika – Sebastjan Merlo	62
Rak materničnega vratu – Borut Kopal	67
Gestacijska trofoblastna bolezen – Nina Kovačević	72

Limfomi – Tanja Južnič Šetina	76
Rak debelega črevesa – Gašper Pilko	81

KAZALO TABEL:

Tabela 1: Razvojne nepravilnosti, ki jih povzročajo podani kemoterapevtiki v prvem, drugem in tretjem trimesečju	27
Tabela 2: Razvojne nepravilnosti po trimesečjih, ki jih povzročajo tarčna in hormonska zdravila ter imunoterapija.....	29
Tabela 3: Pregled večjih metaanaliz raka jajčnika v nosečnosti.....	65
Tabela 4: Stadij FIGO in klasifikacija gestacijske trofoblastne neoplazije	75

Uvodni nagovor

5. šola o ginekološkem raku s temo Rak v nosečnosti je nadaljevanje niza šol o ginekoloških rakih na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Obdržali smo zastavljene cilje, ki so boljše poznavanje narave rakavih bolezni, pravočasno prepoznavanje in sodobno zdravljenje raka. Hkrati je šola priložnost, da se srečamo strokovnjaki, ki se z omenjeno patologijo srečujemo in ukvarjamo, si izmenjamo izkušnje in postavimo temelje za prihodnje sodelovanje.

Rak v nosečnosti je redek, saj na leto odkrijemo enega na tisoč nosečnosti, kar pomeni okoli 0,1 odstotka vseh novoodkritih rakov. Glede na prizadetost različnih organskih sistemov in različne stadije bolezni ob postavitvi diagnoze se tudi preživetje žensk močno razlikuje.

Rak v nosečnosti je za strokovnjake svojevrsten izziv, saj zahteva celostno obravnavo tako matere kot ploda. Zdravljenje obsega multidisciplinaren pristop ginekologa onkologa, perinatologa, pediatra, radioterapevta in internista onkologa. Pri zdravljenju se upošteva tudi želja ženske o reproduktivnem zdravju. Glede na povprečno starost bolnic, dobrobit ploda in agresivno zdravljenje sta psihološki vidik in kakovost življenja po zdravljenju pomembna dejavnika, ki ju moramo pri načrtovanju zdravljenja upoštevati.

Program šole je zastavljen tako, da zajema celostno obravnavo bolnic od diagnostike, zdravljenja pa do sledenja po zaključenem

zdravljenju ter postavlja usmeritve za varno in zanesljivo obravnavo
žensk z rakom v nosečnosti.

Sebastjan Merlo

Rak v nosečnosti – pregled problematike

Sonja Bebar

Karcinomi v nosečnosti so redki. Na leto odkrijemo enega na tisoč nosečnosti, kar je 0,07 do 0,1 odstotka vseh na novo odkritih rakavih bolezni. Najpogostejši so melanomi, rak dojke, rak vratu maternice, limfomi in levkemije. To so tudi najpogostejši raki pri mlajših nenosečih ženskah.

Patofiziologija rakave bolezni v nosečnosti ni povsem jasna, vpletene so hormonske spremembe, imunosupresija, povečana vaskularizacija in permeabilnost.

Pričakovati je, da bo pojavnost raka v nosečnosti naraščala, ker ženske rojevajo starejše.

Klinične znake rakave bolezni lahko prikrivajo fiziološke spremembe, ki se normalno pojavljajo v nosečnosti, najpogosteje so to slabost in bruhanje, spremembe dojk in bolečine v trebuhu.

Bojazen pred okvaro ploda z ionizirajočim sevanjem, kontrastnimi preiskavami in anestezijo botruje temu, da ne opravimo nekaterih diagnostičnih preiskav, zaradi tega rakavo bolezen odkrijemo pozneje. Tudi takrat, ko so diagnostične preiskave izvedene pravočasno, je tveganje zgrešene diagnoze ali lažnih negativni izvidov večje, ker nosečnost vpliva na senzibilnost in specifičnost diagnostičnih postopkov.

Znano je, da izpostavljenost ionizirajočemu sevanju deluje na plod teratogeno, povzroča zastoj rasti, vpliva na razvoj možganov in

lahko povzroči celo smrt. Pomembno je, v kateri gestacijski starosti je plod izpostavljen sevanju, okvare pa so najhujše v prvih dveh mesecih organogeneze. Zelo pomembna je kumulativna radiacijska doza. Da se izognemo tem okvaram, v nosečnosti izberemo preiskovalne metode, pri katerih ni ionizirajočega sevanja, najpomembnejši sta ultrazvok (UZ) in magnetna resonanca (MR).

Tudi pri uporabi kontrastnih sredstev je potrebna previdnost. Vemo, da gadolinij prehaja skozi placentu in deluje teratogeno. Glede uporabe jodnih kontrastov v nosečnosti ni dokončnih priporočil, tudi ta prehajajo skozi placentu in jih odsvetujejo.

Od diagnostičnih preiskav posežemo po rentgenskem slikanju prsnega koža z zaščito abdomna, ultrazvočnih preiskavah in magnetni resonanci brez uporabe kontrastnih sredstev.

Kirurški posegi v anesteziji so v nosečnosti varni. Prednosti odvzema biopsij z odprto kirurgijo ali endoskopskimi posegi so večje od morebitnega tveganja glede nosečnosti. Patologa moramo na nosečnost opozoriti, saj spremembe v tkivu dojke ali tkivu iz vratu maternice lahko prikrijejo rakave spremembe.

Za določitev varovalne bezgavke vbrizgani radioaktivni nukleotidi sevajo le malo in jih uporabimo, če je to potrebno. Izogibamo pa se vbrizgavanju modrila, saj lahko povzroči anafilaktično reakcijo.

Rak dojke je najpogostejši rak v nosečnosti. Bolezen praviloma odkrijemo pozneje zaradi nosečnostnih sprememb dojke. Tumorji so ob odkritju boleznih običajno večji, pogostejši so zasevki v bezgavkah,

pogostejši je slabo diferenciran invazivni duktalni karcinom, progesteronski in estrogenski receptorji so običajno negativni, karcinomi so HER2-negativni. Cilj zdravljenja je doseči lokalni nadzor bolezni in preprečiti metastaziranje. Metoda izbora zdravljenja je operacija, kemoterapijo lahko uvedemo v drugem trimesečju nosečnosti, obsevanje pa po porodu.

Raka vratu maternice v nosečnosti odkrijemo trikrat pogosteje v stadiju I kot zunaj nosečnosti. Predrakave spremembe praviloma zdravimo po porodu. Pri stadiju IA naredimo konizacijo, pri stadiju Ia1 in IB2 pa konizacijo ali trahelektomijo in laparoskopsko pelvično limfadenektomijo. Poseg lažje naredimo pred 20. tednom nosečnosti. Pri višjih stadijih bolezni lahko uvedemo neoadjuvantno kemoterapijo, da bi stabilizirali tumor do zrelosti ploda. Kemoterapija je razmeroma varna v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, a je več prezgodnjih porodov, predčasnih razpokov mehurja in zaostankov plodove rasti. Po porodu s carskim rezom sledi radikalno kirurško zdravljenje ali obsevanje.

Melanome zdravimo kirurško. Majhne površinske lezije, ki so debele do 2 mm, izrežemo z varnostnim robom, pri melanomih, ki so debelejši, pa poleg tumorja odstranimo še varovalno bezgavko. Interferona v nosečnosti ne predpisujemo. Po porodu vedno preverimo placento zaradi morebitnih metastaz, melanomi lahko namreč zasevajo tudi v plod.

Od hematoloških malignomov je najpogostejši Hodgkinov limfom, sledi Nehodgkinov limfom in nato levkemije. Zdravljenje je odvisno od vrste bolezni in gestacijske starosti ploda.

Kirurški posegi v anesteziji so v nosečnosti varni. Po podatkih iz literature ni večjega tveganja za smrt nosečnic, prav tako ni večjega tveganja za nastanek teratogenih okvar pri plodu. Za enega do dva odstotka se poveča tveganje za splav, to velja zlasti za prve tri mesece nosečnosti. Malo večje je tudi tveganje za porod otroka z majhno porodno težo in prezgodnji porod. Zapleti so pogostejši pri kirurških posegih v trebuhu in medenici.

Anestetiki, ki jih uporabljamo v nosečnosti, so varni in niso potencialno teratogeni.

Glede na minimalno tveganje za plod in dobrobit zdravljenja za nosečnico lahko onkološke kirurške posege izvajamo kadarkoli v nosečnosti. To pa ne velja za rekonstruktivne posege, ki imajo estetski pomen, te odložimo na čas po porodu.

Običajna obsevalna doza je med 40 in 70 Gy in pomeni veliko tveganje za plod. Med nosečnostjo pride obsevanje v poštev pri urgentnih stanjih, kot je kompresija hrbtenjače, zasevki v centralnem živčnem sistemu ali sindrom zgornje vene kave.

Izjemoma pride obsevanje ob dobri zaščiti ploda v poštev na ekstremitetah, glavi, vratu in v predelu dojke. Ob vsem tem je zelo pomembna gestacijska starost ploda.

Večina kemoterapevtikov ima majhno molekularno težo in prehaja skozi placento. Skoraj vsi od njih so potencialno teratogeni

glede na študije, ki so bile izvedene na živalih. Podatkov o škodljivem delovanju citostatikov pri nosečnicah skorajda ni zaradi etične spornosti takih študij in zaradi redkega pojavljanja rakavih bolezni v nosečnosti. Podobno kot pri obsevanju je tudi pri citostatikih obseg poškodb ploda odvisen od časa izpostavljenosti. V prvih dveh tednih po oploditvi vplivajo na implantacijo, kar vodi do spontanega abortusa. Drugi do osmi teden nosečnosti je čas organogeneze s hitro diferenciacijo in občutljivostjo tkiv, v tem obdobju citostatiki povzročijo največje okvare ploda. Centralni živčni sistem, genitalni organi, oči in hematopoetski sistem so zelo ranljivi tudi v naslednjih tednih prvega trimesečja nosečnosti. Izpostavljenost citostatikom v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ko tkiva in organi rastejo in se dokončno oblikujejo, običajno vodi do zastoja v rasti.

Sistemsko zdravljenje se v prvem trimesečju nosečnosti odsvetuje. Kadar je nujno, svetujemo prekinitev nosečnosti, možnost nastanka večjih okvar ploda je v tem obdobju okoli 14-odstotna. Pozneje v nosečnosti je tveganje za nastanek okvar ploda le okoli 3-odstotno, je pa večje število obporodnih in poporodnih zapletov.

Hormonsko zdravljenje v nosečnosti je kontraindicirano, tamoksifen, ki je najpogosteje uporabljano zdravilo, je teratogen.

Odkritje rakave bolezni v nosečnosti je izziv. Pri načrtovanju zdravljenja mora sodelovati multidisciplinarni tim, ki predlaga najbolj učinkovito zdravljenje za nosečnico z najmanjšim tveganjem za nastanek okvar pri plodu. Izbrati je treba varne diagnostične preiskave. Kirurški posegi so v nosečnosti varni. Razen redkih izjem odložimo

obsevalno zdravljenje, sistemsko pa začnemo zdraviti po operaciji šele takrat, ko ocenimo, da je tveganje za nastanek poškodb ploda najmanjše.

Literatura

1. Salani R, Billingsley CC et Crafton SM. Cancer in pregnancy: an overview for obstetricians and Gynecologists. *Oncology* 2014; 7: 7–14.
2. Hapner A, Negrini D, Hase EA e tal. Cancer during pregnancy: The oncologist overview. *World J Oncol* 2018; 10(1): 28–34.
3. Botha MH, Rajaram S, Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl 2): 137–142.
4. Mitrou S, Zarkavelis G, Fotopoulos G e tal. A mini review on pregnant mother with cancer: A paradoxical coexistence. *J Adv Res* 2016; 7: 559–63.
5. Amant F, Han SN, Mhallem Gziri M et al. Menagement of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2015; 29: 741–35.
6. Vanderbroucke T, Verheecke m, Fumagalli M et al. Effect of cancer treatment during pregnancy on fetal and child developement. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1:302–10.

Breme raka v nosečnosti

Iztok Takač, Nejc Kozar, Darja Arko

Rak se le redko pojavlja med nosečnostjo. Ocenjena incidenca je namreč ena na tisoč nosečnosti. Vendar je opaziti trend rasti, kar je predvsem povezano z višjo starostjo mater ob nosečnosti. V Sloveniji je povprečna starost žensk ob porodu 30,9 leta, ob prvem porodu pa 29,4 leta. Za primerjavo je bila povprečna starost mater ob prvem porodu še leta 1995 v Sloveniji 25 let.

Rak, povezan z nosečnostjo, se običajno definira kot postavitev diagnoze med trajanjem nosečnosti oziroma v prvem letu po porodu. Nekatere raziskave vključujejo tudi tiste vrste raka, ki jih diagnosticiramo neposredno pred začetkom nosečnosti.

Incidenca različnih rakov pri nosečnicah se med raziskavami nekoliko razlikuje, vendar je tesno povezana z incidenco raka v opazovani populaciji ter s starostno strukturo nosečnic. Najpogostejše vrste so rak dojke, maligni melanom, rak materničnega vratu, limfom, rak ščitnice, rak jajčnikov, rak debelega črevesa in danke ter rak centralnega živčnega sistema.

Rak dojke

Rak dojke v nosečnosti pomeni tako rak, diagnosticiran v nosečnosti, kot tudi v prvem letu poporodnega obdobja. Rak dojke v nosečnosti se sicer razume za naključno najdbo in naj ne bi obstajala vzročna povezava med obema. Njegova incidenca raste s starostjo in

doseže vrh v starostni skupini od 60 do 69 let. Rak dojk pred 40. letom starosti se pojavi v manj kot 10 odstotkih primerov, vendar kljub temu opazimo zajetno število mladih žensk s to boleznijo. V razvitem svetu je to najpogostejši vzrok smrti zaradi raka pri ženskah, starih 30 let ali več. Posledično s prelaganjem nosečnosti v starejše obdobje raste tudi incidenca raka dojk v nosečnosti.

Trenutna ocenjena incidenca je eden na tri tisoč do eden na 10 tisoč primerov, vendar je glede na demografsko dinamiko pričakovan porast. Pri incidenci raka je zelo pomembna tudi prisotnost mutacij BRCA 1/2.

Rak materničnega vratu

Diagnoza raka materničnega vratu v nosečnosti ni pogosta, pojavi se pri enem na 1.200 do enem na 10 tisoč primerov nosečnosti, pri tem je ocenjena incidenca predrakavih sprememb materničnega vratu 1,3 do 2,7 na tisoč nosečnosti. Kljub temu rak materničnega vratu velja za enega pogostejših v nosečnosti in naj bi po poročilih pomenil kar polovico vseh primerov raka v nosečnosti.

Rak jajčnikov

Nosečnost in z njo povezane hormonske spremembe so obratno sorazmerne s tveganjem za pojav adenokarcinoma jajčnikov. Rak jajčnikov je sicer drugi najpogostejši ginekološki rak v nosečnosti. Incidenca tumorjev jajčnikov v nosečnosti se giblje od 1 do 4 odstotke. Večina teh tumorjev predstavlja rumeno telesce in druge funkcionalne

ciste. Nekateri tumorji vztrajajo, 1 do 8 odstotkov jih je malignih. Ocenjena incidenca tumorjev jajčnikov se giblje okoli enega na tisoč in jih običajno odkrijemo naključno med ultrazvočno preiskavo nosečnosti.

Vpliv raka na nosečnost

Zaradi vedno boljše interdisciplinarne obravnave je zaznati vedno manjši delež prekinitev nosečnosti in večji delež individualiziranega onkološkega zdravljenja.

Večja raziskava, objavljena v prestižni reviji Lancet, opisuje, da se v obdobju petih let delež nosečnic, ki bodo prejele specifično zdravljenje, poveča za večkratnik 1,1, delež nosečnic, ki prejmejo kemoterapijo za 1,3 in delež živorojenih otrok za 1,04. Ob tem se je izboljšala tudi prognoza, delež iatrogenih prezgodnjih porodov se je zmanjšal za 0,91, se pa pri tem ob uporabi kemoterapije poveča verjetnost za porod ploda z manjšo porodno težo za 3,12 in verjetnost za sprejem v enoto neonatalne intenzivne terapije za 2,37.

Literatura

1. Surbone A, Peccatori F, Pavlidis N, ur. Cancer and Pregnancy. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008.
2. Köhler C, Marnitz S. Cancer in pregnancy: evidence, or still empiricism? Lancet Oncol 2018; 19: 272–4.
3. Andersson TM, Johansson AL, Fredriksson I, Lambe M. Cancer during pregnancy and the postpartum period: A population-based study. Cancer 2015; 121: 2072–7.

4. Public Health England. Cancer before, during and after pregnancy; National Cancer Registration and Analysis Service. Public Health England. London; 2018.
5. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists: Pregnancy and Breast Cancer: Green-top Guideline No. 12. RCOG, 2011.

Tehnološki napredek, znanje genetike in celičnih mehanizmov so prinesli nov pogled v razumevanje življenja pred rojstvom. Razvoj je moderna embriologija razdelila v tri obdobja:

- obdobje oploditve in ugnezditve zarodka v maternično sluznico
- embrionalno obdobje od 3. do 8. embrionalnega tedna (od 5. do 10. tedna nosečnosti)
- fetalno obdobje od zaključenega 8. embrionalnega tedna (10. tedna nosečnosti) do poroda

Po ugnezditvi se zarodkove celice razporedijo v obliko ščita, ki ima premer 1 mm. Ščit raste v vse smeri in se razsloji v tri klične liste. Med prvimi se iz površinskega ektoderma razvije nevrnalna cev kot začetek nastajanja osrednjega živčevja – hrbtenjače in možganov. Vzporedno z nevrnalno cevjo se vzdolž ščita pojavijo prve krvne žile. Sklenjene med seboj in prek popkovnice z nastajajočimi žilami v posteljici oblikujejo preprosta obtočila ploda. Hkrati nastajajo tudi prve krvne celice v rumenjaku v vrečki. Ko je zarodek velik le nekaj mm, začne utripati srce in požene kri po preprostem telesu in skozi posteljico.

V petih tednih embrionalnega obdobja se oblikujejo zasnove za vse pomembnejše organe in organske sisteme. Spremeni se zunanja podoba zarodka. Podolgovati zadebeljeni ščit se začne upogibati in

zvijati v različne smeri ter dobi valjasto obliko. Ob nevralni cevi se iz srednjega sloja (mezoderma) zasnujejo vretenca, mišice, veziva in podkožje. V zgornjem delu nevralne cevi se pokažejo možganski mehurčki. Konec 2. meseca nosečnosti imajo možgani vseh pet osnovnih enot, ki jih najdemo tudi pri odraslem človeku. Glava je velika in obsega polovico dolžine trupa. Na njej se razvije obraz z nosom, očmi in ušesi. Na začetku 4. tedna po oploditvi se pokažeta prva brstiča rok in teden dni pozneje izrastek za nogi. Prve zasnove prstov na roki so vidne že konec 6. tedna po oploditvi, po 1. tednu mu sledijo tudi zasnove prstov na nogah. Na koncu embrionalnega obdobja so vidni rami, komolca in dlani s prsti, nogi pa sta upognjeni v kolenih in prsti na stopalih so ločeni med seboj. Pojavijo se prvi gibi ploda in v 8. tednu po oploditvi so mišice že povezane z osrednjim živčevjem. Zaradi zvijanja in gubanja ostane del rumenjakeve vrečke v plodovem telesu in tvori bodoče črevesje. Ob njem nastajajo tudi jetra. Prednji del zarodka je široko povezan s posteljico prek popkovnice in v njej so vidne tri žile.

Po končani organogenezi plod v fetalnem obdobju predvsem raste, še vedno pa se razvijajo osrednje živčevje, oči, ušesa, zobje, ledvici in zunanje spolovilo. Predvsem v drugi polovici fetalnega obdobja posamezni organski sistemi tudi funkcionalno dozorevajo.

Kljub natančnemu programu in številnim kontrolnim mehanizmom se v življenju pred rojstvom pojavijo napake. Prizadete so lahko:

- vse celice od zigote dalje

- tkiva enega ali več kličnih listov (ektoderm, mezoderm, endoderm) – v času gastrulacije
- derivati nevralne plošče, škržnega črevesa, paraksialnega in intermediarnega mezoderma ter bočne plošče – v embrionalnem obdobju
- eden ali več organov oziroma delov organov – v embrionalnem in fetalnem obdobju
- levo-desna telesna simetrija in simetrija organov – prav tako v embrionalnem ali pozneje v fetalnem obdobju

Posledice so razvojne nepravilnosti in fetalni tumorji.

Razvojne nepravilnosti delimo v pomembnejše oziroma velike (major) in manjše (minor). Nastanejo zaradi genetskih dejavnikov (nepravilno število ali zgradba kromosomov, napake v zapisu DNK-molekule) ali zunanjih dejavnikov (hipoksija, kemični in fizikalni dejavniki, infekcije). Glede na nepravilno morfogenezo jih lahko delimo v malformacije, deformacije, disrupcije in displazije.

Fetalni tumorji so redki. Nastanejo v embrionalnem in fetalnem obdobju, predvsem zaradi neposrednih genetskih sprememb in epigenetskih vplivov. Med tumorji je okoli 40 odstotkov histološko malignih. Najpogostejši so nevroblastomi, levkemije in tumorji centralnega živčevja.

Literatura

1. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human, 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

2. Twining P, McHugo JM, Pilling DW. Fetal abnormalities. London: Churchill Livingstone, 2007.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins Basic Patology, 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 1–79.
4. Alberts B, Bray D, Hopkin K, eta al. Essential Cell Biology, 3rd ed. New York: Garland Science, 2009: 1–860.
5. Sebire NJ, Jauniaux E. Fetal and placental malignancies: prenatal diagnosis and management. Review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;33(2):235–44.

Vpliv sistemske terapije glede na gestacijsko starost ploda

Andreja Gornjec

Vpliv sistemskega zdravljenja na plod je odvisen od vrste uporabljenega sistemskega zdravila in gestacijske starosti ploda v času zdravljenja.

Sistemsko zdravljenje rakave bolezni ni sestavljeno samo iz kemoterapevtikov, v zadnjih letih so se mu pridružili že uveljavljeno hormonsko zdravljenje, tarčna zdravila in imunoterapija.

Plod je izpostavljen tistim zdravilom, ki lahko prehajajo čez posteljico, to pa je odvisno od topnosti zdravila v maščobi, ionizacije, molekularne teže in vezanosti zdravila na beljakovine v krvi. Zdravila z nizko molekularno težo (< 500 g/mol), topna v maščobah in nevezana na beljakovine, z večjo verjetnostjo prehajajo posteljico.

Zdravljenje s kemoterapijo v prvem trimesečju starosti ploda povzroča visoko tveganje za nastanek prirojenih nepravilnosti ploda. Po zdravljenju s kemoterapijo v drugem in/ali tretjem trimesečju je verjetnost nastanka razvojnih nepravilnosti ploda veliko manjša. V prvih dveh tednih po spočetju lahko ob zdravljenju s kemoterapijo pride do spontanega splava. Od 2. do 8. gestacijskega tedna poteka organogeneza. V teh času je največja verjetnost za nastanek večjih nepravilnosti v razvoju ploda. Po 8. tednu gestacije in do konca prvega trimesečja so za večje prirojene nepravilnosti še zelo občutljivi centralni živčni sistem, oči, spolovila in hematopoetski sistem. Po podatkih v literaturi znaša pojavnost prirojenih malformacij ploda po

izpostavljenosti kateremukoli kemoterapevtiku v prvem trimesečju 14 odstotkov. Prevalenca prirojenih malformacij ploda v splošni populaciji znaša 3 odstotke.

Kemoterapevtiki, ki najpogosteje povzročajo prirojene nepravilnosti v prvem trimesečju, so opisani v tabeli 1.

Kemoterapevtiki, ki spadajo v določene skupine z enakim ali podobnim načinom delovanja, povzročajo tudi enake prirojene nepravilnosti pri plodu.

Tabela 1: Razvojne nepravilnosti, ki jih povzročajo podani kemoterapevtiki v prvem, drugem in tretjem trimesečju

KEMOTERAPEVTIK	PRVO TRIMESEČJE – RAZVOJNE NEPRAVILNOSTI PLODA	DRUGO IN TRETJE TRIMESEČJE
Vinblastine	razcep mehkega neba, traheozofagealna fistula, atrezija požiralnika (32 %)	clubfoot, sindaktilija (5 %)
5-fluorouracil	mikrocefalija, hipertelorizem, ventrikulomegalija, skeletne nepravilnosti roke, mikrognatija, ena umbilikalna arterija, displazija ledvic, hipoplastična aorta, atrezija anusa (31 %)	hemihipertrofija spodnje ekstremitete, 'club foot' (2 %)
Cisplatin	blefarofimoza, hidrocefalus in mikrocefalija (20 %)	ventrikulomegalija in cerebralna atrofija, dedna sferocitoza, nevrofibromatoza in naglušnost (4 %)
Ciklofosamid	kranialne in skeletne deformacije, atrezija anusa, rektovaginalna fistula, mikrocefalija, ventrikulomegalija, atrezija požiralnika, malformacije ledvic, večjih žil, sindaktilija in polidaktilija (18 %)	stenoza pilorusa, 'club foot', Downov sindrom, pulmonarna fistula (1 %)
Metotreksat	mikrocefalija, hipertelorizem, nizko	kožna in kostna sindaktilija,

	položena ušesa, mikrognatija (13 %)	mikrognatija (2 %)
Dokсорubicin	skeletne nepravilnosti, atrijski defekt septuma, atrezija anusa, rektovaginalna fistula, mikrocefalija, hidrocefalus (4 %)	'club foot', stenoza pilorusa, pulmonarna fistula, sindaktilija prstov
Paklitaksel	ni podatkov	stenoza pilorusa (3 %)
Karboplatin	ni podatkov	gastroshiza (6 %)

Tveganje za nastanek večjih nepravilnosti ploda po zdravljenje s kemoterapijo v drugem in tretjem trimesečju je 3-odstotno. Torej enako kot v splošni populaciji.

Najpogostejše prirojene nepravilnosti pri plodu v tem obdobju so zapisane v tabeli 1.

Kemoterapija ni povezana s spontanim prezgodnjim porodom. Delež spontanih smrti ploda v maternici in prisotnosti oligohidramnija je enak kot v splošni populaciji (13 in 2,9 odstotka), nekoliko se poveča delež intrauterinega zastoja rasti ploda.

V drugem in tretjem trimesečju se nosečnica lahko zdravi s kemoterapijo. Iatrogeni prezgodnji porod se odsvetuje do 37. tedna gestacije, če je to mogoče. Prekinitev zdravljenja s kemoterapijo se priporoča tri tedne pred predvidenim porodom.

Zdravljenje s tarčnimi zdravili in imunoterapijo se je uveljavilo v zadnjih letih kot del systemskega zdravljenja rakavih bolezni. Hormonsko zdravljenje je prisotno že več let. O varnem predpisovanju teh zdravil v nosečnosti pa imamo malo podatkov.

Za omenjena zdravila ne veljajo enaka priporočila kot za zdravljenje s kemoterapijo in se ne uporabljajo samo v drugem in

tretjem trimesečju. Imajo namreč drugačne lastnosti in drugačno farmakokinetiko kot kemoterapevtiki. Razvojne nepravilnosti in priporočila so podani v tabeli 2.

Tabela 2: Razvojne nepravilnosti po trimesečjih, ki jih povzročajo tarčna in hormonska zdravila ter imunoterapija

ZDRAVILO	PRVO TRIMESEČJE – RAZVOJNE NEPRAVILNOSTI PLODA	DRUGO IN TRETJE TRIMESEČJE	PRIPOROČILA V NOSEČNOSTI
Trastuzumab	ni podatkov	oligohidramnij, prezgodnji porod, neonatalna smrt	se ne uporablja
Rituksimab	ni podatkov	citopenija, zmanjšanje koncentracije B-celic ob rojstvu, brez posledic	se lahko uporablja v posebnih primerih
Imatinib	skeletne in/ali urogenitalne nepravilnosti	brez večjih nepravilnosti	se lahko uporablja v drugem in tretjem trimesečju
ATRA	spontani splavi	nenormalna srčna funkcija	se lahko uporablja v drugem trimesečju
IFN- α	rojen en plod z razvojnimi nepravilnostmi	brez večjih nepravilnosti	se uporablja
Tamoksifen	genitalni defekti, kraniofacialne nepravilnosti, Goldenharjev in Pierrjev Robinov sindrom	ni podatkov oziroma jih je zelo malo	se ne uporablja
Iplimumab	ni podatkov	ni podatkov	se ne uporablja
Nivolumab/ pembrolizumab	ni podatkov	ni podatkov	se ne uporablja

Legenda: ATRA – vse transretinoične kisline (angl. all-transretinoic acid), IFN- α – interferon α

Literatura:

1. Kembra L., Howdeshell P, Shelby M D P, Walker VR,Thayer K A, . NTP Monograph Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated With Cancer Chemotherapy Use During Pregnancy. 2013;(May).
2. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O,Kaufman B, Kuhl C M, Denkert G et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. JAMA Oncol. 2019;1(8):1145–53.
3. Peccatori FA, Jr HAA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V et al. Clinical practice guidelines Cancer, pregnancy and fertility : ESMO Clinical Practice clinical practice guidelines. 2013;24(June).

Vpliv radioterapije na reproduktivno zdravje

Manja Kobav, Barbara Šegedin

Približno 5 odstotkov bolnic z rakom zboli pred 35. letom starosti. Z uspešnim zdravljenjem in izboljšanjem preživetja teh bolnic je treba poskrbeti tudi za kakovost njihovega nadaljnjega življenja. Eden pomembnih načinov zdravljenja raka je obsevanje. Pozne posledice zdravljenja z obsevanjem se kažejo tudi z zmanjšano plodno sposobnostjo preživelih žensk.

Vpliv radioterapije na plodno sposobnost delimo na posredni in neposredni. Odvisen je od lokacije obsevalnih polj, frakcionacije, skupne obsevalne doze in starosti bolnice ob zdravljenju.

Pri obsevanju glave (možganski tumorji, profilaktično obsevanje glave) pride do okvare hipotalamo-hipofizne osi. To imenujemo indirektni vpliv na reproduktivno zdravje. Posledično pride do znižanja vrednosti folikel stimulirajočega in luteinizirajočega hormona ter sekundarnega hipogonadizma. Pomembne hormonske spremembe opazamo pri obsevanju glave z dozo, večjo od 35 Gy. Pri dozi od 18 do 24 Gy pa je že opisana manjša verjetnost zanositve.

Pri obsevanju medenice in trebuha (tumorji v medenici, obsevanje celega telesa pred presaditvijo krvotvorne matične celice) lahko pride do poškodbe jajčnikov in/ali maternice. Takrat govorimo o direktnem vplivu na reproduktivno sposobnost. Do okvare ovarijskih foliklov pride zaradi direktne poškodbe DNK z obsevanjem. Kaže se s sterilnostjo in zmanjšano hormonsko funkcijo. Stopnja okvare je

odvisna od ovarijske rezerve pred obsevanjem. Jajčnik mlajših deklic je manj občutljiv za obsevalno poškodbo kot jajčnik odraslih žensk. Za maternično telo pa velja, da je v predpubertetnem obdobju bolj občutljivo. Rast maternice je motena tako zaradi direktne obsevalne poškodbe razvijajočega se tkiva kot tudi zaradi zmanjšane hormonske funkcije prizadetih jajčnikov. Obsevanje povzroči poškodbo materničnega žilja in endometrijo ter fibrozo miometrija, ki je posledično manj raztegljiv. Zaradi naštetih posledic zdravljenja z obsevanjem je okvarjen mehanizem ugnezditve, pri zanositvi pa je večje tveganje za spontani splav, prezgodnji porod ter majhno porodno težo in večjo perinatalno smrtnost.

Deklice in ženske, ki so imele obsevano hipotalamo-hipofizno os s 30 Gy ali več ali pa so prejele več kot 5 Gy na jajčnike ali maternico, imajo znatno znižano možnost zanositve. Doza 2 Gy na jajčnike uniči približno polovico oocitov. Pri obsevanju medenice z 10 Gy ali več je možnost za zanositev izjemno nizka (RR 0,18).

Pred zdravljenjem z obsevanjem je zato treba bolnice seznaniti z vplivom obsevanja na zmanjšanje plodnosti oziroma plodno nezmožnost ter z možnostjo hrambe genetskega materiala. Z uporabo modernih obsevalnih tehnik poskušamo zmanjšati dozo na rizične organe. V posameznih kliničnih primerih lahko posežemo po transpoziciji jajčnikov zunaj predvidenega obsevalnega polja. Le v redkih primerih lahko kot rizični organ ščitimo maternično telo (rak nožnice brez regionalnega razsoja, izjemoma rak materničnega vratu).

Literatura

1. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009;27: 2677–2685.
2. De Vos M, Smits J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet*. 2014;384:1302–1310.
3. Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt—survey of childhood cancer survivors in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139:2071–2078.
4. Ghadjar P, Budach V, Köhler C, et al. Modern radiation therapy and potential fertility preservation strategies in patients with cervical cancer undergoing chemoradiation. *Radiat Oncol*. 2015;10: 1–6.
5. Swift BE, Leung E, Vicus D, et al. Laparoscopic ovarian transposition prior to pelvic radiation for gynecologic cancer. *Gynecol Oncol Reports*. 2018;24:78–82.
6. Van der Kooi A, Brewster DH, Wood R, et al. Perinatal risks in female cancer survivors: A population-based analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(8): e0202805.

Vpliv sistemske terapije na reproduktivno zdravje

Erik Škof

V zadnjih letih smo priča porastu incidence raka tudi pri mlajših bolnicah. Petletno preživetje pri mlajših bolnicah je več kot 80-odstotno, zato je ohranitev plodnosti eden pomembnih ciljev po zaključenem zdravljenju raka. Glede na znane podatke iz literature imajo ženske, ki so bile zdravljene zaradi raka v mladosti, za 40 odstotkov manjšo verjetnost uspešne zanositve kot preostala populacija žensk iste starosti.

Znano je, da sistemsko zdravljenje s kemoterapijo škodi ženskim spolnim celicam v jajčnikih. Do 80 odstotkov žensk z rakom ima po zaključenem zdravljenju zmanjšano plodnost, ki je posledica zdravljenja raka. Zdravljenje s citostatiki lahko pospeši sicer naravni postopek zmanjševanja števila celic v foliklih jajčnikov (zmanjševanje folikularne rezerve), kar lahko vodi v prezgodnjo ovarijsko insuficienco in posledično neplodnost. Vpliv na plodnost je odvisen od starosti bolnic in vrste citostatikov. Najbolj škodljivi so alkilirajoči citostatiki. Znano je, da ciklofosamid, klorambucil, melfalan in tiotepa povzročijo neplodnost pri več kot 80 odstotkih bolnic. Zmerno škodljivi so citostatiki cisplatin, karboplatin in doksorubicin, ki povzročijo neplodnost pri 40 do 60 odstotkih bolnic. Manj škodljivi so citostatiki vinkristin, metotreksat, daktinomycin, bleomicin, merkaptopurin in vinblastin, ki povzročijo neplodnost pri manj kot 20 odstotkih bolnic. Škodljivost se poveča pri večjem odmerku citostatika oziroma pri

kombiniranju citostatikov, kar je običajna praksa. Učinek citostatikov na plodnost je lahko prehodni (denimo prehodna amenoreja med zdravljenjem s kemoterapijo) ali dokončen. Škodljiv vpliv kemoterapije se lahko pokaže še 10 let po zaključenem zdravljenju, kar lahko vodi v prezgodnjo odpoved jajčnikov že pri mlajših ženskah, ki so bile zdravljene v otroštvu.

Pred kratkim so bile objavljene posodobljene evropske in ameriške smernice, v katerih so navedeni postopki in ukrepi za ohranjanje plodnosti pri mlajših bolnicah, ki so zdravljene zaradi raka. Najbolj pomembno je proaktivno delovanje zdravnikov onkologov in ginekologov, ki so vključeni v zdravljenje mladih in seznanjajo bolnice oziroma njihove starše o možnem pojavu neplodnosti in o ukrepih za njeno preprečevanje, in to še pred začetkom zdravljenja raka. Vse mlajše bolnice morajo biti seznanjene z možnostmi ohranjanja plodnosti. Postopki so odvisni od starosti bolnice in vrste specifičnega onkološkega zdravljenja ter ne nazadnje od časa, ki je na voljo pred začetkom zdravljenja raka.

Zlati standard za ohranjanje plodnosti sta dva invazivna postopka – odvzem zarodkov in odvzem jajčnih celic, ki jih nato zamrznemo. Za oba postopka je treba vsaj za 14 dni odložiti sistemsko zdravljenje raka, kajti v tem času se izvede hormonska stimulacija, ki ji sledi zbiranje celic. Če je treba uvesti sistemsko zdravljenje raka prej, omenjena posega ne prideta v poštev. V tem primeru se izvedeta odvzem in zamrzovanje tkiva jajčnikov, pri čemer predhodno stimuliranje jajčnikov ni potrebno. Omenjeni postopek sicer za zdaj

spada med eksperimentalne, vendar je v literaturi vedno več podatkov o uspešnih porodih s pomočjo reimplantacije tkiva jajčnikov.

Če zgoraj navedeni invazivni postopki niso možni oziroma ne pridejo v poštev, obstaja možnost medikamentozne supresije ovarijev z agonisti gonadotropinov (GnRHa) med zdravljenjem s kemoterapijo. Pred kratkim je bila objavljena metaanaliza pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke, ki je pokazala ugoden učinek njegove uporabe za ohranjanje ovarijske funkcije in s tem večjo verjetnost zanositve, brez vpliva na prognozo. Podobna raziskava pri bolnicah s Hodgkinovim limfomom pa ni pokazala prednosti uporabe GnRHa med zdravljenjem s kemoterapijo. Zaradi tega se priporoča uporaba GnRHa le pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke, vendar le če invazivni postopki z odvzemom zamrznjenih celic oziroma tkiv niso možni. Uporaba GnRHa za zdaj ni enakovredna alternativa zamrzovanju tkiv ali celic.

Pri zdravljenju mlajših bolnic z rakom je nujno sodelovanje med onkologi in ginekologi, ki se ukvarjajo z reprodukcijo. Na voljo imamo več možnosti za ohranitev plodnosti, ki jih mlajšim bolnicam predstavimo pred začetkom zdravljenja raka. V Sloveniji imajo dolgoletne izkušnje z izvajanjem postopkov za ohranjanje plodnosti pri mlajših bolnicah na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana.

Literatura

1. Dolmans MM, Lambertini M, Macklon KT, Santos TA, Ruiz-Casado A, Borini A, et al. European REcommendations for female FERtility preservation (EU-REFER): A joint collaboration between oncologists and fertility specialists. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2019. 138: 233–40.

2. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin Oncol* 2018. 36: 1994–2001.
3. Lambertini, M., Moore, H.C.F., Leonard, R.C.F., Loibl, S., Munster, P., Bruzzone, M., et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J. Clin. Oncol* 2018. 36 (19): 1981–90.
4. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2016. 34:2568–74.

V Sloveniji smo med letoma 2008 in 2017 zabeležili 11 maternalnih smrti (smrt ženske v nosečnosti ne glede na gestacijsko starost ali 42 dni po koncu nosečnosti) in 17 poznih maternalnih smrti (smrt ženske po več kot 42 dneh, a v prvem letu po porodu). Rak je bil vzrok za kar 11 (39 odstotkov) teh smrti (ena maternalna in deset kasnih maternalnih smrti). Najpogosteje je bila smrt posledica malignega melanoma (štirje primeri), sledita rak dojke (dva primera), osrednjega živčevja (dva primera) ter po en primer raka želodca, pljuč in jajčnika. Rak torej že danes predstavlja pomemben delež maternalne umrljivosti v Sloveniji. Z naraščanjem starosti nosečnic pa se bo v prihodnjih letih pojavnost raka v nosečnosti še povečevala.

Vodenje nosečnosti pri rakavih bolnicah je težek medicinski in etični izziv. Osnovno načelo vodenja teh nosečnosti je, da se mora onkološko zdravljenje čim manj razlikovati od zdravljenja bolnic, ki niso noseče. Ob zagotavljanju pravočasnega in učinkovitega zdravljenja matere pa moramo skrbeti tudi za dobrobit ploda oziroma novorojenčka. Zaradi strahu pred negativnimi učinki citotoksičnih zdravil na plod je bila še pred nekaj desetletji večini nosečnic z rakom svetovana umetna prekinitev nosečnosti. Danes imamo vse več podatkov o tem, da je citotoksično zdravljenje po prvem trimesečju za plod razmeroma varno. Zato vse več nosečnic z rakom prejema sistemsko zdravljenje. Kratkoročni izidi pri njihovih novorojenčkih

oziroma dojenčkah so spodbudni, vendar imamo še vedno premalo dobrih podatkov o dolgoročnih izidih pri teh otrocih.

Nosečnice z rakom bi morale spremljati v terciarnem perinatalnem centru. Redno je treba ocenjevati plodovo rast, saj je zastoj plodove rasti (ang. intrauterine growth restriction – IUGR) pri nosečnicah z rakom pogostejši. Prav tako je treba spremljati količino plodovnice, pretoke skozi popkovnično arterijo in proti koncu nosečnosti preverjati plodovo stanje s kardiotokografijo. Iatrogenemu prezgodnjemu porodu se, če je to le mogoče, želimo izogniti, saj je prav prezgodnji porod najpomembnejši dejavnik perinatalne obolevnosti, povezan pa je tudi s slabšim dolgoročnim nevrološkim razvojem otrok. Po dopolnjenem 37. tednu nosečnosti je pri bolnicah, ki prejemajo citotoksična zdravila, porod dobro načrtovati tako, da bosta od zadnjega odmerka do poroda minila vsaj dva tedna. S tem zmanjšamo tveganje za mielosupresijo in okužbe pri novorojenčku. Carski rez naredimo le v primeru porodniških ali onkoloških indikacij. Ena od slednjih je rak materničnega vratu. Ta rak je absolutna indikacija za carski rez zaradi tveganja za večjo poporodno krvavitev in opisanih recidivov v epiziotomijski rani. Pri raku materničnega vratu pogosto tudi neposredno po carskem rezu nadaljujemo kirurško zdravljenje (radikalno histerektomijo). Po porodu je pri bolnicah z rakom posteljico treba poslati na histopatološki pregled, da izključimo sicer zelo redke zasevke v njej. Največkrat so bili ti opisani pri malignemu melanomu, levkemiji in limfomih.

Temeljnega pomena pri vodenju nosečnosti pri rakavi bolnici je multidisciplinarna obravnava. Ključno je dobro sodelovanje med specialisti različnih strok. Ob večanju števila nosečnic z rakavimi obolenji pa postaja tudi vse pomembnejše zbiranje podatkov o maternalnih in perinatalnih izidih pri teh bolnicah ter njihovih otrocih. V Sloveniji imamo za to izvrstno priložnost, saj podatke o bolnicah z rakom in njihovi obravnavi zbiramo v Registru raka Republike Slovenije, podatke o nosečnostih, porodih, in novorojenčkih pa v Nacionalnemu perinatalnemu informacijskemu sistemu. Povezovanje teh baz podatkov bi nam v prihodnje lahko omogočilo še boljšo obravnavo nosečnic z rakom.

Literatura

1. Verdenik I, Novak Antolič Ž, Zupan J (ur.) Perinatologia Slovenica II : slovenski perinatalni rezultati za obdobje 2002-11. Ljubljana : Združenje za perinatalno medicino SZD, Ginekološka klinika, UKC, 2013.
2. Maggen C, van Gerwen M, Van Calsteren K, et al. Int J Gynecol Cancer 2019;29:404– 416.
3. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. Lancet Oncol 2018;19:337–46.
4. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. Int J Gynecol Cancer 2014;24:394–403.
5. Ngu SF, Ngan HY. Chemotherapy in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2016;33:86–101.

6. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13:256–64.

V času nosečnosti moramo občasno opraviti radiološke preiskave, s katerimi izključimo ali diagnosticiramo maligne bolezni. Uporaba diagnostičnih preiskav v tem obdobju mora biti skrbno načrtovana in pretehtana, saj zakasnitev lahko nepopravljivo škoduje zdravju bodoče mamice.

Vrste preiskav

V času nosečnosti imajo prednost preiskave, pri katerih ni škodljivega ionizirajočega sevanja, to sta ultrazvok (UZ) in preiskava z magnetno resonanco (MR). Obe po doslej znanih podatkih nimata neposredno dokazanih škodljivih učinkov na plod in ju lahko varno uporabljamo ves čas nosečnosti.

Po priporočilih FDA (Federal Drug Administration) magnetnoresonančno preiskavo opravljamo, ko je to zares nujno.

Kadar so za diagnostiko sumljivih sprememb ali zamejitev bolezni potrebne preiskave, ki uporabljajo ionizirajoče sevanje, moramo skrbno pretehtati ali njihova uporaba upravičuje tveganje zaradi morebitnih okvar ploda. Razlikujemo med preiskavami, pri katerih je doza sevanja majhna in so razmeroma varne, kot je klasično rentgensko slikanje, in preiskavami, pri katerih je doza sevanja večja, kot je računalniška tomografija (CT).

Tveganja pri ionizirajočem sevanju

Izpostavljenost ploda ionizirajočemu sevanju povzroča deterministične in stohastične poškodbe.

Detereministični učinki so odvisni od prejete doze in gestacijske starosti ploda. Najpogostejše so kongenitalne ali mentalne malformacije, zastoj rasti in odmrtnje ploda. Nastanejo, kadar je prejeta doza sevanja za njihov nastanek presežena. Doza sevanja pod 50 mSv po doslej znanih podatkih nima škodljivega učinka na plod.

Stohastični učinki sevanja lahko nastanejo ne glede na prejeto dozo sevanja, mednje spadajo genske mutacije ali nastanek raka. Verjetnost za nastanek se večja z velikostjo prejete doze.

Plod je najbolj občutljiv na sevanje v času od 8. do 15. tedna gestacije.

Škodljive posledice preiskav

Če v nosečnosti uporabljamo preiskavo z ionizirajočim sevanjem, je treba parametre slikanja posebno pazljivo prilagoditi, tako da je prejeto sevanje na plod čim manjše. Uporaba zaščitnih sredstev (denimo svinčenih plaščev) pri računalniški tomografiji ne zmanjša prejetega sevanja na plod.

Nosečnici je treba natančno razložiti koristi načrtovane preiskave in morebitne škodljive učinke, ki jih prinaša. Pred preiskavo se mora bolnik z njo tudi pisno strinjati.

Poleg škodljivih učinkov, ki jih prinaša preiskava, moramo upoštevati tudi škodljive učinke, ki so posledica i. v. aplikacije kontrastnih sredstev (KS). Jodna kontrastna sredstva prehajajo skozi placento, a za zdaj ni dokazan njihov teratogeni ali kancerogeni učinek. Paramagnetna kontrastna sredstva, ki se uporabljajo pri preiskavah z magnetno resonanco, prav tako prehajajo skozi placento in nimajo dokazanih teratogenih učinkov. Povezana so s povečanim tveganjem vnetnih sprememb na koži, zato mora biti njihova uporaba skrbno pretehtana.

V času nosečnosti imajo prednost preiskave, pri katerih ni ionizirajočega sevanja, kot sta ultrazvok in magnetna resonanca.

Če je za diagnostiko ali zamejitev bolezni treba opraviti še druge preiskave, jih je treba skrbno načrtovati in prilagoditi postopke. Prav tako je treba skrbno premisliti o uporabi kontrastnih sredstev. Vse postopke je treba preiskovankam natančno razložiti in jih seznaniti s tveganji, ki jih prinašajo.

Literatura

1. Committee on Obstetric, 2017 #423; Committee on Obstetric, 2017 #423).
2. Kruskal JB, Diagnostic imaging in pregnant and nursing women UpToDate. Waltham, MA: UpToDate.Inc. <https://www.uptodate.com> (accessed on July 19, 2019).

Kožni melanom je v Sloveniji pogostejši pri moških, a tako kot v svetu tudi pri nas bolezen pogosto odkrijemo pri ženskah v rodni dobi. Avstralski raziskovalci menijo, da incidenca melanoma, povezanega z nosečnostjo (kožni melanom, odkrit v času nosečnosti in 12 mesecev po porodu, ang. pregnancy-associated malignant melanoma – PAMM), narašča. V Avstraliji je bila incidenca PAMM leta 1994 37 na 100 tisoč primerov, v Evropi pa nekoliko nižja, 5 do 10 na 100 tisoč nosečnosti. Kožni melanom predstavlja 8 odstotkov raka, odkritega v nosečnosti, in je poleg raka dojke, raka materničnega vratu, akutne levkemije in limfoma eden najpogosteje odkritih rakov nosečnic. Razlog za porast PAMM naj bi tičal v naraščajoči povprečni starosti žensk v času nosečnosti. Tveganje za PAMM je za 41 odstotkov manjše pri ženskah, ki se za prvo nosečnost odločijo mlajše in so noseče večkrat. Omeniti je treba, da ni dokazov, ki bi potrjevali vpliv oralnih kontraceptivov, hormonske nadomestne terapije ali zdravljenje neplodnosti na pojav ali napredovanje kožnega melanoma.

Klinične znake kožnega melanoma lahko zmotno opredelimo kot hiperpigmentacijo nevusa v času nosečnosti, rast tumorja pa pripišemo pričakovanemu raztezanju kože. Zato je dobro vedeti, da se kožni melanom v času nosečnosti klinično in dermoskopsko ne razlikuje od tistega, ki se pojavi zunaj nosečnosti. Sprememba roba ali barve ni del običajnih nosečniških sprememb nevusa, tovrstne

spremembe vedno veljajo za sumljive. Ni namreč dokazov, da nosečnost vpliva na dermoskopske ali histološke značilnosti kožnega melanoma. Vsak nevus, ki se spreminja v času nosečnosti, moramo zato oceniti klinično in dermoskopsko ter opraviti biopsijo spremembe, če je treba. Nosečnicam moramo svetovati tudi ustrezno zaščito pred soncem, napotki pa se ne razlikujejo od tistih za ženske zunaj nosečnosti.

Imunosupresija v času nosečnosti naj bi bila dejavnik tveganja za pojav kožnega melanoma. Ena skupnih točk tolerance imunskega sistema, razvite v času nosečnosti ali raka, je PD1/PD-L1 T-celična kontrolna točka (ang. checkpoint). Ob prilagoditvi imunskega sistema se posteljica nemoteno razvije, ne da bi materini levkociti prepoznali očetove antigene kot tuje in sovražne. Na podoben način lahko imunski sistem zaobidejo celice raka. Kljub morda podobnemu mehanizmu imunosupresije ni dokazov, na podlagi katerih bi lahko trdili, da imunske prilagoditve v nosečnosti vodijo v nastanek ali napredovanje kožnega melanoma.

Na podlagi sicer majhnega števila raziskav z ustreznim naborom bolnic in kontrol sklepamo, da nosečnost v času odkritja kožnega melanoma ne zmanjša preživetja bolnic. Prav tako ni nič manjše preživetje bolnic, katerih kožni melanom je bil odkrit pred nosečnostjo ali pet let po porodu oziroma prej.

Ker je 35 odstotkov žensk v času odkritja kožnega melanoma v rodni dobi, nas pogosto zanima tudi, ali po koncu zdravljenja bolnica lahko načrtuje nosečnost. Individualen posvet naj temelji na znanih

prognostičnih dejavnikov kožnega melanoma: debelini po Breslowu, prisotnosti ulceracije in regionalnih zasevkov ter starosti bolnice. Le tistim z neugodnimi prognostičnimi dejavniki odsvetujemo nosečnost v obdobju dveh do treh let, saj se bolezen najpogosteje ponovi v prvih letih po odkritju kožnega melanoma. Z odloženo nosečnostjo se poskušamo izogniti morebitnim stranskim učinkom sistemske terapije v nosečnosti ter tveganju za odkritje zasevkov na posteljici ali pri plodu.

Celotno nosečnost lahko sumljivo kožno spremembo ali kožni melanom varno odstranimo ob uporabi lokalnega anestetika. Tudi posegi v splošni anesteziji so za nosečnico varni ob upoštevanju nekaterih posebnosti. Tveganje za splav ob splošni anesteziji naj bi bilo v prvem trimesečju 10,5-odstotno, vzrok naj bi bil stres, ki ga občuti nosečnica. Kirurških posegov v splošni anesteziji zato, če je le mogoče, ne opravljamo v tem obdobju. Tudi biopsijo varovalne bezgavke svetujemo po izteku tega obdobja. Limfoscintigrafija s tehnejem-99m (Tc-99m), ki se opravi ob tem, je varna, zaradi možnosti anafilaktične reakcije (pogostost 2,7-odstotna) in teratogenega učinka pa ne uporabljamo modrila. Ob znanem večjem tveganju za globoko vensko trombozo in pljučno embolijo v času nosečnosti ob posegu predpišemo nizkomolekularni heparin.

Pri odločanju o nujnosti slikovne diagnostike moramo razmisliti o varnosti preiskave za plod, možnostih nadaljnjega zdravljenja v času nosečnosti in upoštevati želje nosečnice. Potrebna je le pri nosečnicah s kožnim melanomom kliničnega stadija III ali IV. Ob stadiju III namreč pri 30 odstotkih bolnikov s kožnim melanomom že lahko odkrijemo

oddaljene zasevke. Povsem varna je ultrazvočna (UZ) preiskava, pri tistih, kjer je nosečnica izpostavljena sevanju, pa smo bolj previdni. V nujnih primerih po koncu prvega trimesečja lahko uporabimo računalniško tomografijo (CT). Pri nosečnicah za zamejitev bolezni, ko je to treba, uporabljamo predvsem magnetno resonanco (MR). Ker morebitni teratogeni učinek ni raziskan, preiskavo, če je le mogoče, opravimo po koncu prvega trimesečja. Uporaba Gadolinijevega kontrasta zaradi teratogenosti ni dovoljena. Tudi med preiskavo 18F-PET/CT je nosečnica izpostavljena dozi 5 do 10 mSv, zato se raje odločimo za PET MR, če je ta na voljo.

V primeru klinično odkritega zasevka v regionalni bezgavčni loži ali makrozasevka v varovalni bezgavki ob sicer prognozično slabem kožnem melanomu je treba razmisliti o disekciji bezgavčne lože. Če odkrijemo oddaljene zasevke kožnega melanoma pred 20. tednom nosečnosti, svetujemo prekinitev nosečnosti, po 34. tednu pa sprožitev poroda, kakor hitro je to mogoče. Pri doječi materi je potreben 24-urni interval med prejemom kontrasta za magnetno resonanco ali diagnostiko z računalniško tomografijo oziroma splošno anestezijo in nadaljevanjem dojenja.

Ob oddaljenih zasevkih kožnega melanoma je treba skrbno načrtovati multidisciplinarno zdravljenje. Če se bolnica s predlaganim predčasnim porodom ali prekinitvijo nosečnosti ne strinja, lahko v primeru solitarnega zasevka svetujemo kirurški poseg. Podatki o varnosti uporabe ipilimumaba, nivolumaba, vemurafeniba, dabrafeniba, trametiniba ali cobimetiniba v času nosečnosti so namreč skopi. Opisan

je le en primer nosečnice, ki je prejela tarčno terapijo z vemurafenibom, otrok pa se je rodil zdrav. Zanimivo je tudi, da so se v redkih primerih uporabe dakarbazina in temozolamida v času nosečnosti otroci rodili zdravi, čeprav ta na podlagi živalskih študij velja za teratogenega. Imunoterapija je tradicionalno veljala za tisto obliko zdravljenja, katere uporaba se v času nosečnosti odsvetuje, saj so živalske študije nakazovale petkrat večje tveganje za splav. Predvsem je kot nevarna opredeljena terapija z nivolumabom, nekoliko manj pa z ipilimumabom. Leta 2019 so avstralski kliniki poročali o nosečnici, ki je zanosila v času zdravljenja kožnega melanoma stadija IV z anti-PD1-terapijo v obliki nivolumaba. Tako mati kot otrok pa sta bila po porodu v 34. tednu nosečnosti brez bolezni. Ker prospektivnih raziskav s področja kožnega melanoma stadija IV v času nosečnosti ni mogoče pričakovati, so poročila o posameznih primerih dragocen pripomoček pri multidisciplinarnem odločanju o zdravljenju nosečnic.

O varnosti radioterapije v času nosečnosti ni zanesljivih podatkov, čeprav avstralski avtorji menijo, da je to zdravljenje v nosečnosti varno, če v polje obsevanja ni zajeta maternica. Poleg tega naj bi bila povsem varna stereotaktična radiokirurgija.

Kožni melanom pogosteje kot drugi raki zaseva prek posteljice. Verjetnost za prisotnost zasevkov pri plodu matere s kožnim melanomom je 17-odstoten. Po porodu je zato nujen makro- in mikroskopski pregled posteljice. Če pregled potrdi zasevke, je treba novorojenčka spremljati 24 mesecev. Pregled mora vključevati pregled kože, ultrazvok jeter, rentgen (RTG) pljuč, določitev serumske ravni

jetrnih encimov in LDH.

Kožni melanom v času nosečnosti je redka bolezen, nosečnost pa na tveganje za nastanek bolezni ne vpliva. Vse odločitve o zdravljenju mora sprejeti skupina izkušenih klinikov po multidisciplinarnem posvetu. Primerjava stadijev z bolnicami, ki v času bolezni niso noseče, pokaže, da kožni melanom v nosečnosti ne pomeni slabše prognoze bolezni. Po porodu bolnice s stadijem IV ne smemo pozabiti na ustrezen pregled in spremljanje otroka.

Literatura:

1. Pregled obravnave bolnikov s kožnim melanomom v Sloveniji za incidenčna leta 2013–2017, Poročilo Kliničnega registra kožnega melanoma, Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2019.
2. Morton SK, Morton AP. Melanoma and pregnancy. *Australas J Dermatol* 2017.
3. Richtig G, Byrom L, Kupsa R, Schaider H, Hofmann-Wellenhof R, Wolf IH et al. Pregnancy as driver for melanoma. *Br J Dermatol* 2016.
4. Zagouri F, Dimitrakakis C, Marinopoulos S, Tsigginou A, Dimopoulos MA. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. *ESMO Open* 2016; 1(3):e000016.
5. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, Guild V, Grant-Kels JM, Halpern AC, Johnson TM, Sober AJ, Thompson JA, Wisco OJ, Wyatt S, Hu S, Lamina T. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):208–250.
6. Driscoll MS, Martires K, Bieber AK, Pomeranz MK, Grant-Kels JM, Stein JA. Pregnancy and melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(4):669–678.

7. Byrom L, Olsen CM, Knight L, Khosrotehrani K, Green AC. Does pregnancy after a diagnosis of melanoma affect prognosis? Systematic review and meta-analysis. *Dermatol Surg* 2015; 41(8):875–882.
8. Martires KJ, Stein JA, Grant-Kels JM, Driscoll MS. Meta-analysis concerning mortality for pregnancy-associated melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(10):e107–e108.
9. Martires KJ, Pomeranz MK, Stein JA, Grant-Kels JM, Driscoll MS. Pregnancy-associated melanoma (PAMM): Is there truly a worse prognosis? Would not sound alarm bells just yet... *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(2):e77.
10. Crisan D, Treiber N, Kull T, Widschwendter P, Adolph O, Schneider LA. Surgical treatment of melanoma in pregnancy: a practical guideline. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14(6):585–593.
11. Maleka A, Enblad G, Sjors G, Lindqvist A, Ullenhag GJ. Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. *J Clin Oncol* 2013; 31(11):e192–e193.
12. De CS, Garofalo S, Degennaro VA, Zannoni GF, Salvi S, Moresi S et al. Placental and infant metastasis of maternal melanoma: a new case. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35(4):417–418.
13. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: case report and review of the literature. Xu W, Moor RJ, Walpole ET, Atkinson VG. *Melanoma Res.* 2019 Jun;29(3):333–337.

Rak dojke je najpogostejša maligna bolezen pri ženskah in tudi najpogostejša maligna bolezen v času nosečnosti. Incidenca je v porastu, kar gre najverjetneje pripisati vse višji starosti žensk ob prvem porodu. V literaturi se pojavlja izraz rak dojke, povezan z nosečnostjo, ki označuje posebno entiteto bolezni. To je rak dojke, odkrit v času nosečnosti ali v prvem letu po porodu oziroma v času dojenja.

Klinični pregled dojk v času nosečnosti in dojenja je zaradi hormonsko spremenjenih dojk pogosto zelo nezanesljiv. V večini primerov v dojki otipamo zatrdlino, lahko tudi povečane, čvrste bezgavke v pazduhi ali supraklavikularni loži.

Ultrazvočna preiskava dojk je osnovna diagnostična metoda. V tem obdobju je zanesljiva in varna, omogoča tudi zanesljivejši odvzem reprezentativnega tumorskega tkiva za opredelitev morfoloških značilnosti bolezni. Potrebna je histološka opredelitev bolezni iz vzorca, odvzetega z debelo igelno biopsijo. V nosečnosti so dojke mamografsko slabše pregledne. Kljub temu mamografija spada med osnovne diagnostične metode. Ob ustrezni zaščiti trebuha je plod izpostavljen minimalni dozi sevanja. Magnetnoresonančno (MR) slikanje dojk se v nosečnosti odsvetuje iz vsaj dveh razlogov. Prvi je, da daljše ležanje nosečnice na trebuhu v času preiskave lahko zaradi pritiska na trebuh moti prekrvavitev maternice. Drugi razlog je Gadolinijevo kontrastno sredstvo, ki prehaja skozi placento in je

potencialno škodljivo za plod. Med osnovne diagnostične postopke spadajo še osnovne laboratorijske preiskave in rentgensko slikanje pljuč, opravljeno ob ustrezni zaščiti trebuha. Ob sumu na primarno razsejano bolezen se svetuje še ultrazvočni (UZ) pregled jeter. Vse druge slikovne preiskave se opravijo le, kadar bi njihov rezultat vplival na način zdravljenja.

Raziskave kažejo, da je biologija raka dojke v nosečnosti drugačna, da je bolezen bolj agresivna. Tumorji so pogosteje hormonsko neodvisni, slabše diferencirani, ob postavitvi diagnoze pa bolj razširjeni.

Priporočila za zdravljenje raka dojke v času nosečnosti izhajajo večinoma iz opisov primerov in manjših retrospektivnih kohortnih raziskav tipa primer kontrola. Prospektivnih randomiziranih raziskav ni. Potrebna je multidisciplinarna obravnava, v katero morajo biti vključeni vsaj kirurg, internist onkolog, ginekolog ter porodničar.

Eno pomembnih začetnih vprašanj je, ali zdraviti najprej kirurško ali začeti s sistemskim zdravljenjem. Vrstni red je odvisen predvsem od obsega bolezni in trajanja nosečnosti. Če je bolnica ob odkritju raka dojke v prvem trimesečju nosečnosti, ima prednost operacija. Če je v drugem ali tretjem trimesečju, pa je vrstni red odvisen od obsega bolezni, enako kot pri bolnicah, ki niso noseče. Pri stadiju I ima prednost operacija. Pri bolj obsežni bolezni je priporočljivo vrstni red obrniti, začeti sistemsko zdravljenje in po doseženem zmanjšanju obsega bolezni nadaljevati kirurško.

Kirurško zdravljenje je možno v vseh treh trimesečjih. Možna je tako mastektomija kot ohranitvena operacija. Mastektomija ima prednost pri bolnicah v prvem trimesečju, saj je po ohranitveni operaciji potrebno obsevanje, ki ga zaradi nosečnosti ni mogoče izpeljati v zahtevanem terminu. Za bolnice v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ni zadržkov za ohranitveno operacijo. Ta je glede tveganja za ponovitev bolezni enakovredna mastektomiji, če ji sledi obsevanje, ki se izvede po porodu. Obseg operacije pazduhe sledi enakim smernicam, kot veljajo za preostalo populacijo bolnic z rakom dojke. Kadar so bezgavke klinično negativne, se svetuje odstranitev varovalne bezgavke. Metoda varovalne bezgavke, izvedena z radioaktivnim sledilcem (tehnecij), je v nosečnosti dovoljena, uporaba kateregakoli modrila pa se odsvetuje.

Obsevanje se v času nosečnosti ne izvaja. Kadar je treba, se izvede po porodu.

Sistemsko zdravljenje lahko uvedemo po zaključenem prvem trimesečju (po 14. tednu, ko je organogeneza v celoti zaključena). Odlaganje začetka zdravljenja na čas po porodu se odsvetuje, saj je bilo tako postopanje povezano s slabšim izhodom bolezni. Sistemsko zdravljenje nosečnic naj čim bolj posnema priporočila, ki veljajo za preostalo populacijo bolnic. Odmerek zdravila naj bo predpisan glede na trenutno telesno težo, časovni intervali naj ostanejo taki, kot veljajo za preostalo populacijo bolnic. Nosečnost ni zadržek za zdravljenje po dozno gosti shemi ob podpori z rastnimi dejavniki za granulocite. Med zadnjo kemoterapijo in porodom naj mineta 2 do 3 tedni zaradi večjega

tveganja za zaplete pri materi in novorojenčku v primeru poroda v času citopenije. Vaginalni porod ima prednost pred carskim rezom zaradi hitrejšega okrevanja. Po porodu je potreben patohistološki pregled posteljice zaradi ugotavljanja sicer redko prisotnih zasevkov v njej.

V času nosečnosti je varna uporaba antraciklinov. Največ je podatkov o varnosti doksorubicina, varna je tudi uporaba ciklofosfamida. O varnosti drugih citostatikov v času nosečnosti je podatkov manj, na voljo so le opisi posameznih primerov, zato se njihova uporaba za zdaj ne priporoča. Uporaba trastuzumaba v nosečnosti ni dovoljena zaradi pogostejšega pojavljanja oligo- in anhidramniona. Enako velja tudi za preostala zdravila antiHER2, za katera je podatkov o varnosti v času nosečnosti zelo malo. Bolnice s HER2-pozitivnimi tumorji naj zdravila antiHER2 prejmejo po porodu. Hormonska terapija v času nosečnosti ni dovoljena. Od antiemetikov je varna uporaba ondansetrona in metoklopramida. Glukokortikoidi imajo pomembno mesto pri lajšanju slabosti in bruhanja ob citostatskem zdravljenju. Z raziskavami na živalskih modelih so po uporabi deksametazona ugotavljali pogostejše pojavljanje palatoshize. Zato se svetuje uporaba metilprednizolona. Med zdravila, ki so v nosečnosti varna, štejemo tudi ranitidin in glede na izkušnje v zadnjih letih tudi rastne dejavnike za granulocite (filgrastim in pegfilgrastim).

V preteklosti je veljalo, da ima rak dojke v nosečnosti slabo prognozo, še zlasti če je bolezen ugotovljena v prvem trimesečju. Zato se je tem bolnicam svetovala prekinitev nosečnosti. Novejše raziskave so to prepričanje ovrgle. Dejstvo je, da je rak dojke v nosečnosti

pogosteje odkrit v poznejšem stadiju in ima zato slabšo prognozo. Odločitev glede prekinitve nosečnosti je individualna odločitev bolnice, ki mora biti seznanjena z dejstvom, da ta ne vpliva na izid zdravljenja.

Obravnavo raka dojke v nosečnosti je velik strokovni in etični izziv za vse člane multidisciplinarnega tima. Za vsako bolnico je treba izdelati individualni načrt zdravljenja, ki mora upoštevati čas trajanja nosečnosti in obseg ter značilnosti maligne bolezni. Le tako lahko zagotovimo optimalno in varno zdravljenje za bolnico in otroka.

Literatura

1. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K et al. Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. *Oncologist* 2017; 22: 324–334.
2. Martínez MT, Bermejo B, Hernando C et al. Breast cancer in pregnant patients: A review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 230: 222–227.
3. Rojas KE, Bilbro N, Manasseh DM et al. A Review of Pregnancy-Associated Breast Cancer: Diagnosis, Local and Systemic Treatment, and Prognosis. *J Womens Health (Larchmt)* 2018 Nov 27. doi: 10.1089/jwh.2018.7264.
4. Peccatori FA, Azim HA, Jr, Orecchia R et al. Cancer, Pregnancy and Fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi60–vi70.

Nosečnost povzroči pomembne spremembe v delovanju ščitnice. Poveča se izločanje joda prek ledvic, zviša se raven beljakovin, ki vežejo tiroksin (zlasti TBG), poveča se sinteza ščitničnih hormonov in stimulacija ščitnice s hCG (humani horionski gonadotropin). Potreba po jodu se poveča za skoraj 50 odstotkov. Normalne vrednosti TSH so med nosečnostjo nižje za 0,4 (spodnja meja) in 0,5 (zgornja meja) U/l.

Med nosečnostjo odkriti nodusi in rak ščitnice so poseben izziv za klinika in nosečnico. Prevalenca ščitničnih nodusov pri nosečnicah je po podatkih iz literature med 3 in 21 odstotki in s številom predhodnih nosečnosti ter starostjo nosečnice raste.

Podatkov o prevalenci raka ščitnice pri nosečnicah je v literaturi malo. Po podatkih populacijske študije iz Kalifornije, ki je med letoma 1991 in 1999 zajela vse nosečnice in vse bolnike z rakom ščitnice, je prevalenca 14,4 na 100 tisoč nosečnosti.

Diagnostika nodusa ščitnice je pri nosečnicah nekoliko specifična v primerjavi z diagnostiko nodusa ščitnice v splošni populaciji. Pomembna sta natančna družinska anamneza zaradi odkrivanja morebitnih dednih vrst raka ščitnice (multiple endokrine neoplazije tipa 2, familiarnega papilarnega raka ščitnice, sindroma PTEN, Cowdenovega, FAP, Carneyjevega in Wernerjevega sindroma)

in podatek o obsevanju vratu v preteklosti, ki povzroči večjo incidence benignih in malignih nodusov ščitnice.

Ultrazvok (UZ) je najpomembnejša preiskava za odkrivanje ščitničnih nodusov in raka ščitnice. Pri nosečnici upoštevamo enake ultrazvočne kriterije kot pri splošni populaciji, na podlagi katerih lahko sklepamo o naravi sprememb v ščitnici. Pri ultrazvočnem suspektnem izgledu nodusa preiskavo nagradimo z ultrazvočno vodeno tankoigelnno biopsijo za postavitev citološke diagnoze. Tankoigelnna biopsija med nosečnostjo je varna in jo lahko opravimo v vseh treh trimesečjih. Ker zdravljenje raka ščitnice v večini primerov odložimo na čas po porodu, lahko tudi s tankoigelnno biopsijo na željo nosečnice počakamo in je ne opravimo med nosečnostjo. Kadar je prisoten citološko dokazan rak, poleg ultrazvoka ščitnice opravimo tudi ultrazvok vratnih bezgavk.

Pri vseh nosečnicah z nodusom v ščitnici moramo določiti raven serumskega TSH in pri interpretaciji upoštevati znižane normalne vrednosti TSH med nosečnostjo. Pri nosečnici, ki ima pozitivno družinsko anamnezo za MEN2 ali pa je že znana nosilka mutacije RET-protoonkogen, določimo tudi serumsko raven kalcitonina in CEA. Stimulacijski pentagastrinski test je med nosečnostjo kontraindiciran. Plodova ščitnica začne kopičiti jod med 12. do 13. tednom gestacije. Scintigrafije ščitnice s ^{123}I ali tehnejem med nosečnostjo ne opravljamo, saj bi bil plod sicer izpostavljen sevanju zaradi prehoda izotopa čez placentu in zaradi sevanja iz materinih organov (zlasti mehurja).

Prognoza raka ščitnice, diagnosticiranega med nosečnostjo ali v prvem letu po njej, se ne razlikuje od raka ščitnice pri nenoseči populaciji. Še pomembnje je, da čas operativnega zdravljenja (med nosečnostjo ali odloženo po porodu) ne spremeni preživetja.

Operacija je najpomembnejši in osnovni način zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. Ker odložitev operacije na čas po porodu ne spremeni prognoze bolezni, je zelo pomembno razumeti možne zaplete operativnega zdravljenja med samo nosečnostjo, preden se morebitna operacija predlaga nosečnici z rakom ščitnice. Z operacijo v prvem trimesečju nosečnosti lahko povzročimo spremenjeno organogenezo in spontani splav, v tretjem trimesečju pa prezgodnji porod. Kadar se iz različnih razlogov odločimo za operacijo med nosečnostjo, jo opravimo v drugem trimesečju. Pri tem je zelo pomembno, da jo opravi izkušen kirurg, ki ima nizek odstotek specifičnih zapletov operacije ščitnice (poškodba povratnega živca in hipoparatiroidizem), ki so med samo nosečnostjo še veliko manj zaželeni.

Pri citološko diagnosticiranem papilarnem raku ščitnice v prvem trimesečju nosečnosti je potrebno ultrazvočno spremljanje. Samo če pride v 24. do 26. tednu gestacije do pomembne rasti tumorja ali do pojava citološko verificiranih zasevkov v vratnih bezgavkah, lahko razmišljamo o operaciji že med nosečnostjo. Če ostane bolezen med drugim trimesečjem stabilna ali če je diagnosticirana v tretjem trimesečju, pa operacijo vedno odložimo na čas po porodu. Pri nosečnicah z na novo diagnosticiranim medularnim ali slabo

diferenciranim rakom (izjemno redko med nosečnostjo) pa lahko odložitev operacije neugodno vpliva na prognozo bolezni, zato v teh primerih priporočamo operativno zdravljenje že med nosečnostjo.

Poseben problem so nosečnice, ki so bile zaradi raka ščitnice zdravljene že pred nosečnostjo in so v času zanositve na hormonskem zavornem zdravljenju (TSH pod 0,1). Ker latentna hipertireoza ne povzroča zapletov pri mami in plodu, lahko med nosečnostjo varno vzdržujemo raven hormonske zavore kot pred samo nosečnostjo. Za vzdrževanje potrebne stopnje zavore je treba med nosečnostjo zvišati dnevno dozo l-tiroksina, zato te bolnice skrbno spremljamo z merjenjem ravni TSH in ščitničnih hormonov.

Zdravljenje z radiojodom med nosečnostjo ni indicirano in ga vedno odložimo na čas po porodu. Ker sevanje lahko vpliva na gonadno funkcijo, tudi odsvetujemo nosečnost vsaj 6 mesecev po radiojodni ablaciji.

O zdravljenju s tirozin kinaznimi inhibitorji (sorafenib, lenvatinib in cabozantinib) med nosečnostjo ni skoraj nobenih podatkov. Vsa tri zdravila so bila v živalskih poskusih teratogena. Po navodilih proizvajalcev je zato treba na to opozoriti nosečnice, pri levatinibu celo eksplicitno priporočajo kontracepcijo med uporabo zdravila.

Nosečnost ne poveča tveganja za ponovitev bolezni pri ženskah, ki so bile v preteklosti zdravljene zaradi raka ščitnice in nimajo ob zanositvi niti biokemičnega niti strukturnega ostanka oziroma ponovitve bolezni. Te ženske zato med nosečnostjo ne potrebujejo

nobenih dodatnih preiskav. Drugače pa je pri tistih, ki imajo ob zanositvi biokemične ali strukturne znake ostanka oziroma ponovitve bolezni. Pri teh nosečnost lahko pomeni stimulus za progres bolezni in je zato med nosečnostjo treba dodatno spremljanje (laboratorijske preiskave za določitev Tg in UZ).

Pri ženskah, ki imajo že pred nosečnostjo znano diagnozo raka ščitnice in niso bile zdravljene, ampak so samo na aktivnem spremljanju, je med nosečnostjo potrebna ultrazvočna kontrola vsake tri mesece.

Literatura

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3): 315–389.

Adneksalni tumorji prizadenejo 0,2 do 2 odstotka nosečnic. Večina jih je benignih in izginejo do 16. tedna gestacije sami od sebe. Malignih je 1 do 6 odstotkov adneksalnih tumorjev v nosečnosti. Incidenca malignih adneksalnih mas v nosečnosti je ocenjena na 2 do 10 na 100 tisoč nosečnosti. Rak jajčnika je drugi najpogostejši ginekološki rak v nosečnosti (prvi je rak materničnega vratu). Najpogostejši histološki tipi raka jajčnika so germinalni, epiteljski in borderline tumorji.

Diferencialno diagnostično pridejo v poštev hidrosalpinksi, paraovarijske ciste, funkcionalne ciste jajčnika (hormonsko odvisne, ki izginejo spontano) in dermoidne ciste, endometriomi, pedunkularni fibroidni tumorji maternice ter cistadenomi.

Stadij bolezni je največji neodvisni prognostični dejavnik. Glede na literaturo je petletno preživetje bolnic z rakom jajčnika stadija I 73-odstotno.

Nosečnice so običajno asimptomatske. Adneksalni tumorji se v večini primerov odkrijejo na rednih ultrazvočnih (UZ) pregledih v prvem trimesečju. Po podatkih iz literature 30 odstotkov nosečnic navaja bolečino v spodnjem delu trebuha, 15 odstotkov pa povečan obseg trebuha in tipno tumorsko formacijo prek trebušne stene.

Izmed tumorskih markerjev, ki jih pridobimo z odvzemom periferne venske krvi, so najbolj pomenljivi HE4, inhibin B in AMH, ki praviloma v nosečnosti niso povišani. CA125, α -FP in β -HCG so v nosečnosti relativnega pomena, saj so praviloma povišani zaradi nosečnosti same.

Od slikovnih preiskav prideta v pošteve magnetna resonanca (MR) trebuha in računalniška tomografija (CT) trebuha, če korist matere prevlada nad tveganjem ploda zaradi prejetega sevanja med preiskavo.

Diagnostični kirurški poseg običajno pride v poštev pri adneksalnih tumorskih masah, večjih od 6 cm, s suspektnim ultrazvočnim izgledom ob prisotnosti ascitesa oziroma masah, ki ne izginejo do 16. tedna gestacije. Poseg se običajno opravi med 16. in 26. tednom gestacije, obsega pa odvzem citologije iz trebušne votline, biopsije suspektnih predelov in enostransko adneksektomijo. Delež splavov po diagnostičnem posegu v prvem trimesečju je bil 10-odstoten, 76 odstotkov nosečnic pa je rodilo v terminu.

Glavne težave pri plodu zaradi raka jajčnika in postopkov za zagotovitev zdravja nosečnice so nedonošenost, zastoj plodove rasti in odmrle nosečnosti. Sklepa se, da prisotnost ovarijskega tumorja ustvarja suboptimalne pogoje za razvoj ploda v maternici in s tem povečuje verjetnost mrtvorojnosti.

Pri zdravljenju izberemo kombinacijo kirurškega in sistemskega zdravljenja. Bistvenega pomena sta maternalna in fetalna varnost ter

dobrobit obeh. Če je možno z vidika zdravja nosečnice, čas kirurškega posega prilagodimo gestacijski starosti ploda in oceni njegove zrelosti.

Po porodu evropske in ameriške smernice govorijo v korist popolne citoreduktivne operacije (histerektomija z adneksi, omentektomija, biopsije peritoneja in odstranitev vseh makroskopsko vidnih lezij). Operacije 'fertility sparing' so sprejemljive le v posameznih primerih.

Sistemsko zdravljenje med nosečnostjo pride v poštev običajno po 20. tednu gestacije.

Treba je poudariti, da glede na to, da gre za maloštevilne primere, ni podatkov velikih serij in ni jasnih navodil glede poteka zdravljenja raka jajčnika v nosečnosti (tabela). Odločitve o diagnostiki, nosečnosti in zdravljenju raka jajčnikov v nosečnosti se sprejmejo v multidisciplinarnem timu (ginekolog onkolog, pediater onkolog, perinatolog, internist onkolog), vsak primer pa se obravnava individualno.

Tabela 3: Pregled večjih metaanaliz raka jajčnika v nosečnosti

Reference	Ovarian cancer subtype	Stage	Pregnancy outcome	Delivery route	Small for Gestational Age (SGA)	Serious adverse event
Blake 2015 (1955–2013) N = 106 [70]	Epithelial: – Serous 47.6% – Mucinous 27.6% – Endometrioid 10.5%	I: 63.8% II: 7.6% III: 24.6% IV: 3.8%	Non-viable pregnancy (18.8%) – 13/18 elective termination – 2/18 IUFD after surgery – 1/18 spontaneous abortion – 1/18 ectopic pregnancy – 1/18 stillbirth Live birth (81.3%) – 41/78 full term – 30/78 preterm – 7/78 not specified Missing (n = 9)	Abdominal (71.6%) Vaginal (28.4%)	– Total 26% (n = 13) – In chemotherapy exposed 19% (4/21)	N = 23 (21.9%) – Rupture of tumour (n = 11) – Maternal death (n = 3) – Neonatal death (n = 5, 3 due to prematurity, 1 meconium aspiration, 1 not specified) – Stillbirth (n = 1, at 25 weeks due to intrauterine infection 1 week after surgery) – Obstructed labour (n = 1) – Torsion of tumour (n = 3) – Metastasis to placenta (n = 1)
Blake 2014 (1955–2012) N = 46 [71]	Sex-cord stromal: – Granulosa cell tumour 22% – Thecoma 18.6% – Sertoli-Leydig cell tumour 8.5%	I: 76.1% II: 10.9% III: 6.5% IV: 6.5%	Non-viable pregnancy (19.5%) – 4/9 elective termination – 3/9 IUFD – 1/9 stillbirth – 1/9 spontaneous abortion Live birth (78.3%) – 28/36 full term – 8/36 preterm Missing (2%)	Abdominal (47.2%) Vaginal (52.8%)	– Total 14.8% (n = 4)	N = 19 (41.3%) Maternal – Shock/hemoperitoneum (n = 6) – Recurrence in pregnancy (n = 4) – Severe hypertension (n = 4) – Maternal death (n = 3) – Rapid tumour progression (n = 1) Foetal – Intra-uterine foetal death (n = 3) – Stillbirth (n = 1) – Foetal loss after surgery (n = 1) – Neonatal death (n = 1) – Severe brain damage (n = 1)
Kodama 2014 (1955–2013) (N = 102) [76]	Malignant germ cell: – Dysgerminoma 38.2% – Yolk sac tumour 30.4% – Immature teratoma 15.7%	I: 76.4% II–IV: 21.6%	Non-viable pregnancy (22.5%) – 12 elective termination – 4 IUFD – 1 foetal loss after surgery – 3 ectopic pregnancy – 3 spontaneous abortion Live birth (77.5%) – 43 full term – 33 preterm	Abdominal (66%) Vaginal (34%)	– Total 22.8% (n = 18)	N = 28 (27.4%) – Rupture of tumour (n = 9) – Maternal death (n = 3) – Neonatal death (n = 2) – Obstructed labour (n = 3) – Torsion of tumour (n = 1) – Placental abruption (n = 1) – Foetal major anomaly (n = 1) – Recurrence in pregnancy (n = 7)

R. Fruscio et al. / Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 41 (2017) 108–117

Literatura:

1. Blake E.A., Kodama M., Yunokawa M., Ross M.S., Ueda Y., Grubbs B.H., Matsuo K. (2015). Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by epithelial ovarian cancer: a systematic review of literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 186. 97–105.
2. Fruscio R., de Haan J., Van Calsteren K., Verheecke M., Mhallem M., Amant F. (2017). Ovarian cancer in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 41. 108–117.
3. Grimm D., Woelber L., Trillsch F., Keller-Amsberg G., Mahner S. (2014). Clinical management of epithelial ovarian cancer during pregnancy. *European Journal of Cancer*, 50, 963– 971.

4. Hoover K., Jenkins T.R. (2011). Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 205(2). 97–102.
5. Machado F., Vegas C., Leon J., Perez A., Sanchez R., Parrilla J.J., Abad L. (2007). Ovarian cancer during pregnancy: Analysis of 15 cases. *Gynecologic Oncology*, 105. 446–450.
6. Marret H., Lhomme C., Lecuru F., Canis M., Le´ve`que J., Golfier F., Morice P. (2010). Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 149. 18–21.
7. Palmer J, Vatish M, Tidy J. (2009). Epithelial ovarian cancer in pregnancy: a review of the literature. *BJOG*;116:480–491.
8. Zhao X.Y., Huang H.F., Lian L.J., Lang J.H. (2006). Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*, 16. 8–15.

Rak materničnega vratu, odkrit v nosečnosti, je izjemno redek, po nekaterih ocenah naj bi bila groba incidenca štiri na 100 tisoč nosečnosti oziroma naj bi bil delež raka materničnega vratu v nosečnosti eden do treh na tisoč vseh rakov materničnega vratu. Pri večini nosečnic ga odkrijemo v zgodnjih stadijih: IA do IB1 po klasifikaciji FIGO. Nosečnost pa naj ne bi vplivala na preživetje ob standardnem onkološkem zdravljenju.

Odkritje raka materničnega vratu v nosečnosti zahteva multidisciplinarni pristop, ginekološkega onkologa, onkologa, perinatologa, cilj pa je ozdravitev nosečnice in ob nadaljevanju nosečnosti zagotoviti najboljši izid za plod. Nosečnica mora dobiti vse potrebne informacije, ki zadevajo tveganja za izid onkološkega zdravljenja in možnih perinatoloških zapletov. Dejavniki, ki vplivajo na odločitve, povezane z zdravljenjem nosečnice z rakom materničnega vratu, so: gestacijska starost ob postavitvi diagnoze, histološki tip in stadij ter želja po ohranitvi rodne sposobnosti oziroma nosečnosti.

Pred kratkim so bila objavljena skupna priporočila Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo, v katerih so navedeni tudi osnovna navodila in postopki, ki so potrebni za zdravljenje raka materničnega vratu v nosečnosti.

Stadij IA

Za stadij IA se v zgodnji nosečnosti priporoča konizacija ali trahelektomija, ob odkritju po prvem trimesečju pa poseg odložimo do konca nosečnosti.

Stadij IB1

Kadar je rak materničnega vratu odkrit v prvem trimesečju, se večina žensk odloči za prekinitve nosečnosti in onkološko zdravljenje. Podobno odločitev lahko sprejmemo tudi pred zaključenim drugim trimesečjem. Pri mladih nosečnicah, ki željo ohraniti rodnost, se lahko odločimo za radikalno trahelektomijo in pelvično limfadenektomijo, če so zanj izpolnjeni kriteriji. Ob odkritju raka materničnega vratu v tretjem trimesečju nosečnost običajno dokončamo s carskim rezom, če je možno po 32 tednih nosečnosti, ter v istem aktu nadaljujemo radikalno histerektomijo in pelvično/obaortno limfadenektomijo. Radikalno kirurško zdravljenje lahko izvedemo tudi po carskem rezu ter delni involuciji maternice.

Pri nosečnicah, ki ne želijo prekiniti nosečnosti, se moramo v zadnjih dveh trimesečjih odločati o odložitvi onkološkega zdravljenja. V literaturi so opisani primeri radikalne vaginalne in abdominalne trahelektomije z uspešno ohranitvijo nosečnosti. Odložitev onkološkega zdravljenja ob koncu drugega ali v začetku tretjega trimesečja naj bi bilo razmeroma sprejemljiva pri majhnih tumorjih. Pri stadiju IB1 naj odložitev onkološkega zdravljenja ne bi bila daljša od 12 tednov. Tveganje za recidiv zaradi odložitve onkološkega zdravljenja je okoli 5

odstotkov, torej podobno kot pri nenosečih bolnicah. Če je minilo več kot 14 tednov nosečnosti, pride v poštev zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo s cisplatinom, zdravljenje pa nadaljujemo do 32. tedna nosečnosti, ko naj bi bil sprožen porod in sočasno opravljena radikalna histerektomija s pelvično/obaortno limfadenektomijo.

Stadij IB2 do IVA

Prekinitev nosečnosti in začetek standardnega onkološkega zdravljenja je najpogostejša izbira ob odkritju raka materničnega vratu v višjih stadijih na začetku nosečnosti. Predpogoj za odložitev onkološkega zdravljenja je odsotnost metastatske bolezni. Tudi ob negativnih bezgavkah naj odložitev zdravljenja pri stadiju IB2 ne bi bila daljša od 6 tednov, pri daljšem odlogu onkološkega zdravljenja priporočajo neoadjuvantno kemoterapijo s cisplatinom do 32. tedna, ko naj bi bil sprožen porod s carskim rezom in nadaljevanje zdravljenja z radiokemoterapijo.

Krvavitev in možnost diseminacije raka pri vaginalnem porodu sta le dva izmed razlogov proti vaginalnemu porodu. Carski rez je tako prva izbira dokončanja poroda.

V literaturi so objavljeni številni posamični primeri, pri katerih se preživetje glede na stadij ni pomembno razlikovalo od nenosečih bolnic z rakom materničnega vratu. V edini večji seriji je Kohler pri 21 nosečnicah, pri katerih je bilo zdravljenje odloženo z neoadjuvantno kemoterapijo, poročal o 95,7-odstotnem celokupnem preživetju v času sledenja med 7 in 88 meseci.

Odkritje raka materničnega vratu v nosečnosti ne spreminja standardnih onkoloških postopkov zdravljenja, pri odložitvi na račun nadaljevanja nosečnosti je ena možnih izbir neoadjuvantna kemoterapija. Vsako nosečnico moramo obravnavati individualno, multidisciplinarno in z obširno pojasnilno dolžnostjo.

Literatura

1. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Gynecological cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(3): 394–403.
2. Hecking T, Abramian A, Domrose C, et al. Individual management of cervical cancer in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 931–939.
3. La Russa M, Jeyarajah AJ. Invasive cervical cancer in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 33: 44–57.
4. Bravo E, Parry S, Alonso C, Rojas S. Radical vaginal trachelectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy in IB1 cervical cancer during pregnancy. *Gynecologic Oncology Reports* 2012; 2: 78–79.
5. Cordeiro CN,, Gemignani ML. Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks With Oncologic Safety. *Obstet Gynecol Surv.* 2017; 72(3): 184–193.
6. Arunachalam I. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 33: 102–107.
7. Ngu S-F,, Ngan HYS. Chemotherapy in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 33: 86–101.
8. Kohler C, Oppelt P, Favero G, et al. How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015 ;213(2): 206e1–e5.

9. Fruscio R, Villa A, Chiari S, et al. Delivery delay with neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer patients during pregnancy:a series of nine cases and literature review. *Gynecol Oncol.* 2012;126(2): 192–7.
10. Lee JM, Lee KB, Kim YT et al. Cervical cancer associated with pregnancy: results of a multicenter retrospective Korean study (KGOG-1006). *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(1): 92.e1–6.

Gestacijska trofoblastna bolezen

Nina Kovačević

Gestacijska trofoblastna bolezen (GTB) je heterogena skupina bolezní, ki vzniknejo iz trofoblastnega tkiva kot posledica nepravilne oploditve. Delimo jih na benigne, kamor prištejemo hidatiformno molo (popolno in delno), ter maligne oziroma gestacijske trofoblastne neoplazije (GTN), ki vključujejo invazivno molo, horiokarcinom, trofoblastni tumor ležišča posteljice in epiteloidni trofoblastni tumor.

V Evropi se molarna nosečnost pojavlja pri eni na 500 do 1000 nosečnosti. 80 odstotkov vseh molarnih nosečnosti je hidatiformnih mol, 15 odstotkov invazivnih mol, 3 odstotke horiokarcinomov in 2 odstotka epiteloidnega trofoblastnega tumorja in trofoblastnega tumorja ležišča posteljice, ki ima najvišjo smrtnost.

Popolna hidatiformna mola nastane kot posledica oploditve prazne jajčne celice z enim spermijem, katerega DNK se nato podvoji, ali oploditve z dvema spermijema. Genotip je 46 XX ali 46 XY, genetski material pa je izključno očetov. Delne hidatiformne mole so večinoma triploidne (69 XXX, 69 XXY ali 69 XYY), pri čemer je jajčna celica oplojena z dvema spermijema ali enim, ki se podvoji. Genetski material je tako očetov kot materin. Pri popolni hidatiformni moli klinično najpogosteje pride do krvavitve iz nožnice v nosečnosti. Delne hidatiformne mole rastejo počasneje in se prav tako kažejo kot vaginalna krvavitev, nepopoln ali zadržan splav. Z razvojem ultrazvoka diagnozo postavimo v prvem trimesečju, tako da včasih klasične

klinične znake, kot so čezmerno bruhanje v nosečnosti, preeklampsija, hipertiroidizem, pljučna embolija s trofoblastnim tkivom, danes redko vidimo. Vrednosti beta-HCG so višje kot pri normalni nosečnosti.

Izbor zdravljenja pri molarni nosečnosti je vakuumska aspiracija in kiretaža maternice pod kontrolo ultrazvoka. Smiselna je uporaba uterotonikov, da zmanjšamo možnost nekontrolirane krvavitve po posegu. Histerektomija je redko indicirana.

Kontrole beta-HCG so nujne za zgodnje odkrivanje postmolarne GTN. Po kirurškem zdravljenju so priporočene tedenske kontrole, dokler ni vrednost beta-HCG tri tedne zapored negativna. Nato nadaljnjega pol leta sledijo še mesečne kontrole. V tem času odsvetujemo zanositev, zato je priporočena uporaba zanesljive kontracepcije. Uporabna intrauterinega sistema se odsvetuje zaradi možne perforacije maternice.

Odbor FIGO je leta 2000 predlagal naslednja merila za postavitev diagnoze gestacijske trofoblastne bolezni:

- stabilna vrednost beta-HCG pri štirih meritvah vsaj v obdobju treh tednov, merjeno 1., 7., 14. in 21. dan
- dvig vrednosti beta-HCG v treh zaporednih tedenskih meritvah v zadnjih dveh tednih, merjeno 1., 7. in 14. dan
- povišana vrednost beta-HCG več kot 6 mesecev
- histološko potrjen horiokarcinom

Bolnice s potrjeno diagnozo gestacijske trofoblastne neoplazije za oceno možnih metastaz potrebujejo dodatno slikovno diagnostiko. Za to opravimo ultrazvok trebuha in rentgensko slikanje pljuč. Če

slednje pokaže sumljive lezije, se priporoča nadaljnja diagnostika z računalniško tomografijo. Magnetno resonanco glave opravimo pri metastazah na pljučih, odkritih z računalniško tomografijo.

Zdravljenje gestacijske trofoblastne neoplazije je sistemsko, in sicer s kemoterapijo. Kateri protokol uporabimo, je odvisno od stadija FIGO (tabela 4) in točkovnega sistema Svetovne zdravstvene organizacije (WHO), ki temelji na dejavnikih tveganja. Mednje spadajo starost bolnice, tip predhodne nosečnosti, število mesecev od predhodne nosečnosti, vrednost beta-HCG pred zdravljenjem, največja velikost tumorja ter število in mesto metastaz. Razdelimo jih v skupini z majhnim ali velikim tveganjem. V skupino z majhnim tveganjem spadajo bolnice s 6 ali manj točkami, kjer je predlagano zdravljenje monokemoterapija z metotreksatom ali aktinomicinom D. Bolnice, ki zberejo 7 točk ali več, obravnavamo kot visoko tvegane in potrebujejo polikemoterapijo. Najpogosteje uporabljeni citostatiki so EMA-CO (etopozid, metoreksat, aktinomicin D, ciklofosamid in vinkristin).

Bolnice z metastazami v možganih lahko dodatno prejmejo še radioterapijo, če so zasevki po končani kemoterapiji še prisotni.

Kirurško zdravimo predvsem zaplete, povezane z gestacijsko trofoblastno neoplazijo, nekontrolirane krvavitve iz maternice, jeter, vranice in gastrointestinalnega trakta. Če je mogoče, pri množičnih krvavitvah iz maternice posežemo tudi po embolizaciji arterije uterine.

Tabela 4: Stadij FIGO in klasifikacija gestacijske trofoblastne neoplazije

Stadij I	gestacijski trofoblastni tumor, omejen na telo maternice
Stadij II	gestacijski trofoblastni tumor, ki se širi na jajčnike, jajcevode, nožnico, vendar je omejen na rodila
Stadij III	gestacijski trofoblastni tumor, ki se širi v pljuča, z ali brez prizadetosti rodil
Stadij IV	metastaze v drugih organih

Literatura:

1. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, et al. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):200–7.
2. Jiang F, Wan XR, XU T, et al. Evaluation and suggestions for improving the FIGO 2000 staging criteria for gestational trophoblastic neoplasia: A ten-year review of 1420 patients. *Gynecol Oncol.* 2018;149(3):539–44.
3. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:79–85.
4. Shaaban AM, Rezvani M, Haroun RR, et al. Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. *Radiographics.* 2017;37(2):681–700.
5. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010;376(9742):717–29.

Limfom je četrti najpogostejši rak, odkrit med nosečnostjo, pred njim so rak dojke, rak materničnega vratu in levkemije. Eden najpogostejših limfomov, odkritih v nosečnosti, je Hodgkinov limfom (HL), kar sovpada z njegovo incidenco, ki je največja pri mladih do 35. leta starosti. Incidenca Hodgkinovega limfoma niha od ene na tisoč do ene na 6 tisoč nosečnosti in v tem obdobju za njim zboli 3 odstotke vseh bolnic. Nehodgkinov limfom (NHL), odkrit med nosečnostjo, je redkejši, natančna incidenca pa ni znana.

Klinična slika limfoma v nosečnosti je podobna kot pri drugih bolnikih z novoodkritim limfomom. Bolnice imajo povečane, neboleče periferne bezgavke oziroma imajo simptome, povezane s povečanimi bezgavkami v mediastinumu. Nekateri simptomi, kot so utrujenost, težka sapa pri naporih, anemija, sovpadajo s klasičnimi težavami v nosečnosti, kar je lahko razlog za zapoznelo diagnozo. Tako imenovani B-simptomi, kot so potenje, hujšanje in povišana temperatura, so pri nosečnicah redki in kažejo na napredovalo bolezen.

Diagnoza je histološka, potrjena z biopsijo ene od povečanih bezgavk ali odvzemom reprezentativnega vzorca obolelega organa.

Ko je diagnoza potrjena, naredimo preiskave za zamejitev bolezni. Te vključujejo natančno anamnezo, status in laboratorijske preiskave, sedimentacijo, slikanje pljuč v eni projekciji, po potrebi magnetno resonanco (MR) prsnega koša ter ultrazvok (UZ) ali

magnetno resonanco trebuha. Preiskavi PET/CT se pri nosečnicah izognemo. Glede na izvid krvne slike, prisotnost B-simptomov in histološki podtip limfoma, se odločimo za punkcijo in biopsijo kostnega mozga.

Zdravljenje Hodgkinovega limfoma

Izbira zdravljenja je odvisna od časa trajanja nosečnosti, histološkega podtipa limfoma, stadija bolezni ter kliničnih težav bolnice. Specifično onkološko zdravljenje v prvem trimesečju nosečnosti skušamo odložiti vsaj do drugega ali tretjega trimesečja ali celo do poroda. Če pa bolezen resno ogroža zdravje matere (obstrukcija dihalnih poti, hitro rastoči limfom, B-simptomi), začnemo zdraviti takoj. Prva izbira je kemoterapija po shemi ABVD (doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin). Včasih, ko je potreben le nadzor bolezni, se odločimo za zdravljenje z vinblastinom v monoterapiji, saj je učinkovit citostatik z razmeroma malo stranskimi učinki.

Za večino bolnic s Hodgkinovim limfomom v drugem trimesečju priporočamo kemoterapevtsko shemo ABVD. Če so bolnice asimptomatske in stabilne, so možni opazovanje in redne kontrole do poroda ter začetek zdravljenja takoj po porodu in opravljenih zamejitvenih preiskavah. Obsevanju v smislu lokalnega nadzora bolezni se poskušamo izogniti zaradi teratogenega učinka na plod.

V tretjem trimesečju nosečnosti skušamo zdravljenje odložiti do poroda. Pri bolnicah s simptomi ali napredovalo boleznijo uvedemo zdravljenje po shemi ABVD.

Stranski učinki zdravljenja na plod v drugem in tretjem trimesečju vključujejo majhno telesno težo ploda, predčasno rojstvo, smrt zarodka, pozneje v življenju pa motnje koncentracije, težave pri učenju, zaostanek v rasti in motnje plodnosti.

Prekinitev nosečnosti zaradi Hodgkinovega limfoma je glede na to, da je zdravljenje uspešno tudi v prvem trimesečju nosečnosti, redko indicirana. Indicirana je pri bolnicah s ponovitvijo bolezni, saj je v tem primeru prva izbira zdravljenja visokodozno zdravljenje z avtologno transplantacijo.

Zdravljenje Nehodgkinovih limfomov

Odločitev o zdravljenju nosečnice z Nehodgkinovim limfomom je odvisna od histološkega podtipa, stadija bolezni in časa nosečnosti. V grobem Nehodgkinove limfome razdelimo na agresivne, hitro rastoče in indolentne, počasi rastoče. V skupino agresivnih limfomov spadajo velikocelični B-limfom, T-celični limfomi, limfom plaščnih celic in limfoblastni limfom. Kemoterapija v prvem trimesečju poveča tveganje za spontani splav, smrt ploda ter tveganje za okvare ploda, ki je 10- do 20-odstotno, zato je zaželeno, da se z zdravljenjem počaka do drugega ali tretjega trimesečja nosečnosti. V določenih primerih, ko je hitro rastoč agresivni limfom odkrit na začetku nosečnosti, svetujemo prekinitev nosečnosti in čimprejšnjo uvedbo zdravljenja matere. Zdravljenje v drugem in tretjem trimesečju je načeloma varno za nosečnico in plod. Najpogosteje se uporablja kemoterapevtska shema CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednisolon). Podatki o uporabi anti-CD20 monoklonalnega protitelesa rituksimaba med

nosečnostjo so skromni. Rituksimab prehaja placento in lahko povzroči B-celično deplecijo pri novorojencu. Načeloma pa je zdravljenje z rituksimabom v drugem in tretjem trimesečju v kombinaciji s shemo CHOP varno.

Med najpogostejše indolentne Nehodgkinove limfome spadajo folikularni limfom, marginalnocelični limfom in kronična limfocitna levkemija. Indolentni limfomi so med nosečnostjo redki. Zanje je značilna počasna rast in kronični potek. Zdravljenje v večini primerov lahko odložimo do poroda.

Odločitev o uvedbi zdravljenja limfoma med nosečnostjo je individualna, odvisna od histološkega podtipa limfoma, klinične slike in stadija bolezni. Potreben je multidisciplinarni pristop, vse odločitve pa sprejemamo v soglasju z bolnico. Zdravljenju v prvem trimesečju se poskušamo izogniti zaradi teratogenega učinka na plod.

Literatura

1. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013; 8(3): 211–7.
2. Hodby K, Fields PA. Management of lymphoma in pregnancy. *Obstet Med.* 2009; 2(2): 46–51.
3. Lees CC, Tsirigotis M, Carr JV, Richards MA. T cell non-Hodgkin's lymphoma presenting in the first trimester of pregnancy. *Postgrad Med J.* 1994; 70(823): 371–2.
4. Pavlidis NA. Coexistence of Pregnancy and Malignancy. *Oncologist.* 2002;7(4): 279–87.
5. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica.* 2007; 92(9): 1230–7.

6. Pinnix CC, Andraos TY, Milgrom S, Fanale MA. The Management of Lymphoma in the Setting of Pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017; 12(3): 251–256.

Rak debelega črevesa

Gašper Pilko

Čeprav je rak debelega črevesa in danke (RDČD) eden najpogostejših rakov pri ženskah, je to v nosečnosti redka bolezen. Incidenca je med 0,002 in 0,008 odstotka, kar pomeni en primer na 13 tisoč nosečnosti. Razlog za majhno incidenco je, da se rak debelega črevesa in danke pojavlja najpogosteje med 40. in 60. letom starosti, samo 5,4 odstotka je odkritega pred 45. letom. Kljub temu se incidenca raka debelega črevesa in danke v nosečnosti z naraščanjem povprečne starosti ob prvem porodu veča.

Ker je rak debelega črevesa in danke v rodni dobi redka bolezen, se pogosteje pojavlja pri ženskah z dejavniki tveganja za njegov nastanek. To so družinski nepolipozni rak debelega črevesa in danke (sindrom Lynch), družinska adenomatozna polipoza, Gardnerjev sindrom, Peutz-Jeghersov sindrom in kronična vnetna črevesna bolezen.

Karcinogeneza raka debelega črevesa in danke v nosečnosti še ni dobro raziskana. Najverjetneje pa so z nastankom povezani protein p53, encim COX-2 in spolni hormoni. Kar 20 do 54 odstotkov raka debelega črevesa in danke ima izražene estrogenske in 42,8 odstotka progesteronske receptorje, čeprav njihova vloga pri nastanku bolezni še ni dobro raziskana.

Rak debelega črevesa in danke v nosečnosti ima navadno slabo prognozo, saj je običajno odkrit v napredovalem stadiju. Razlog za to

je, da so simptomi podobni simptomom nosečnosti in je diagnoza postavljena pozno. To so bolečine v trebuhu, zaprtje, anemija, slabost, bruhanje in krvavitev iz danke. Pomembno je, da klinik prepozna, kdaj so simptomi močnejše izraženi, kot je za nosečnost normalno, in začne izvajati ustrezno diagnostiko.

Diagnozo postavimo s kliničnim pregledom, kolonoskopijo z biopsijo, merjenjem tumorskega markerja CEA in slikovnimi preiskavami.

Zlati standard pri postavitvi diagnoze raka debelega črevesa in danke je kolonoskopija z biopsijo sumljivih sprememb, vendar pa je treba preiskavo opraviti previdno, saj lahko zaradi manipulacije med njo pride do abrupcije placente in poškodbe ploda zaradi hipoksije in hipotenzije pri materi. Med preiskavo se priporoča, da ima nosečnica nameščen kisik in da leži na levem boku, treba je meriti tudi plodov srčni utrip.

Za določitev stadija bolezni je treba opraviti slikovne preiskave. Ker je računalniška tomografija (CT) med nosečnostjo zaradi visoke doze sevanja kontraindicirana, opravimo rentgensko (RTG) slikanje pljuč (potrebna je zaščita trebuha), ultrazvok (UV) trebuha ali magnetno resonanco (MR) abdomna in male medenice brez kontrastnega sredstva.

Namen zdravljenja raka debelega črevesa in danke med nosečnostjo je čim bolj optimalno zdraviti bolezen pri materi in ob tem zagotoviti varnost otroka. Vse odločitve o zdravljenju sprejemamo multidisciplinarno, v sodelovanju onkologov in ginekologov. Izbor

vrstnega reda zdravljenja je odvisen od gestacijske starosti ploda, stadija bolezni in od tega, ali je operacija nujna.

Če je bolezen odkrita v prvem trimesečju, se svetujeta prekinitve nosečnosti in zdravljenje, sicer pa če operacija ni nujna, jo odložimo do drugega trimesečja, saj je to najbolj varno obdobje za kirurško zdravljenje. V tretjem trimesečju je največje tveganje za plod prezgodnji porod, zato operacijo, če je to mogoče, odložimo do 32. tedna in nato sprožimo porod in opravimo operacijo. Če je potreben carski rez, lahko operacijo opravimo hkrati s carskim rezom. Pogosto se rak debelega črevesa in danke v nosečnosti prvič izrazi šele z ileusom ali celo perforacijo črevesja. V tem primeru je kirurški poseg seveda nujen, ne glede na gestacijsko starost. Če tumor ni resektabilen, opravimo le kolostomo in nato nosečnico zdravimo sistemsko.

Kemoterapija je v prvem trimesečju kontraindicirana, saj je teratogena in lahko povzroči celo smrt ploda. Večina kemoterapevtikov, ki se uporabljajo za zdravljenje raka debelega črevesa in danke, je varna v drugem in tretjem trimesečju. S kemoterapijo je treba začeti 6 do 8 tednov po operaciji, saj je njen odlog povezan s slabšim preživetjem. Najpogostejša kemoterapija, ki se uporablja, je 5-florouracil v kombinaciji z irinotekanom ali oksaliplatinom. Biološka zdravila so med nosečnostjo kontraindicirana.

Zaradi bližine ploda in teratogenosti je radioterapija med nosečnostjo kontraindicirana. Če je potrebna, svetujemo prekinitve nosečnosti ali pa jo prestavimo na čas po porodu.

Prognoza raka debelega črevesa in danke v nosečnosti je slaba zaradi poznega odkritja bolezni, če pa jo primerjamo po stadiju bolezni, je enaka kot zunaj nosečnosti.

Rak debelega črevesa in danke med nosečnostjo je redka bolezen in je izziv za vse, ki so vključeni v multidisciplinarno obravnavo. Zagotoviti moramo pravočasno diagnostiko in zdravljenje. Cilj je optimalno zdravljenje raka pri nosečnici, s tem da ne škodimo razvijajočemu se plodu. V prvem trimesečju je možno kirurško zdravljenje, vendar je bolj varno v drugem trimesečju. V drugem in tretjem trimesečju lahko zdravimo s kemoterapijo. Med nosečnostjo ne uporabljamo bioloških zdravil ali radioterapije. Nosečnico in plod skrbno vodi tudi ginekolog. Porod ob roku zagotavlja največjo varnost za dolgoročni razvoj otroka.

Literatura

1. Wasif Saif M. Management of colorectal cancer in pregnancy: a multimodality approach. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5(4): 247–256.
2. Makhijani R, Bhagat VH, Fayek M. Colon cancer presenting as pseudo-obstruction during pregnancy-A case report. *Obstet Med* 2017; 10(4): 198–200.
3. Dahling MT, Xing G, Cress R, et al. Pregnancy-associated colon and rectal cancer: perinatal and cancer outcomes. *J Maternal Fetal Neonat Med* 2009; 22: 204–211.
4. Kanate AS, Auber ML and Higa GM. Priorities and uncertainties of administering chemotherapy in a pregnant woman with newly diagnosed colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2009; 15: 5–8.
Cappell MS. Colon cancer during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 225–256.

Pomaga spreminjati pričakovanja o preživetju

- pri metastatskem NSCLC^{*,1,2}
- in napredovalem melanomu³

*NSCLC – non-small cell lung cancer

Reference: 1. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al.; for the KEYNOTE-189 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078–2092. 2. Keytruda EU SmPC 3. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. 5-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology* 2019; 30: 582–588.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoocelicega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) in zdravljenje z brentuksimabom vedotinom (BV) nista bila uspešna, in odraslih bolnikov, ki za presaditev niso primerni, zdravljenje z BV pa pri njih ni bilo uspešno; lokalno napredovalega ali metastatskega uroteljskega karcinoma pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platin; lokalno napredovalega ali metastatskega uroteljskega karcinoma pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatocelicega karcinoma glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platin. Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platinine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatocelicega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatocelicega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji s akitinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1 pri bolnikih z NSCLC, uroteljskim karcinomom ali HNSCC; Pri bolnikih z NSCLC je priporočljivo opraviti testiranje izraženosti PD-L1 tumorja z validirano preiskavo. Bolnike s predhodno nezdruženim uroteljskim karcinomom ali HNSCC je treba za zdravljenje izbrati na podlagi izraženosti PD-L1, potrjene z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek za kombinirano zdravljenje je 200 mg na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj s kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akitinibna nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Za primere, kjer je treba zdravljenje zadržati, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0-1 in kadar je treba zdravilo KEYTRUDA trajno ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Previdnostni ukrepi, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pneumonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi). Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri.

Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadenejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 4.948 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, uroteljskim karcinomom ali HNSCC s štirimi odmerki (2 mg/kg na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 7,3 mesece (v razponu od 1 dneva do 31 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom so bili utrujenost (34,1%), izpuščaji (22,7%), navzea (21,7%), diareja (21,5%) in pruritus (20,2%). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 791 bolnikih NSCLC, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg ali 10 mg/kg na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: navzea (49%), anemija (48%), utrujenost (38%), zaprtost (34%), diareja (31%), nevtropenija (29%), in zmanjšanje apetita (28%). Pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom je pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje znašala 67%, pri zdravljenju samo s kemoterapijo pa 66%. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji s akitinibom so ocenili v klinični študiji pri 429 bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne in 5 mg akitinibna dvakrat na dan. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (54%), hipertenzija (45%), utrujenost (38%), hipotiodirizem (35%), zmanjšanje apetit (30%), sindrom palmarno-plantarne eritrodisezesteje (28%), navzea (28%), zvišanje vrednosti ALT (27%), zvišanje vrednosti AST (26%), difonija (25%), kašelj (21%) in zaprtost (21%). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je bila med kombiniranim zdravljenjem s pembrolizumabom 76% in pri zdravljenju s sunitinibom samim 71%. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je samo na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** 26. avgust 2019



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana
tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50
Pripravljen v Sloveniji, september 2019; SI-KEY-00035 EXP: 09/2021
Samo za strokovno javnost.

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

Več na
foundationmedicine.si

OBŠIREN VPOGLED ZA NAČRTOVANJE BOLNIKU PRILAGOJENEGA ZDRAVLJENJA¹⁻⁶

Odprite možnosti visoko kakovostnih storitev obširnega genomskega profiliranja FoundationOne®, ki olajšajo odločitev o najustreznejšem zdravljenju za posameznega bolnika z rakom, v različnih kliničnih stanjih.⁴⁻⁶

 FOUNDATIONONE® CDX



FOUNDATIONONE® LIQUID



FOUNDATIONONE® HEME

Viri: 1. Frampton GM s sod. Nat Biotechnol 2013; 31:1023-1031. 2. Clark TA s sod. J Mol Diagn 2018; 20:686-702. 3. He J s sod. Blood 2016; 127:3004-3014. 4. FoundationOne® CDX Technical Information, dostopano april 2019 na: https://assets.ctfassets.net/vhr1bv12lmmn/6R166smCPuaguuqmg121X8/439b0456ed71a55d2a4480374695b95/FoundationOne_CDx.pdf. 5. FoundationOne® Liquid Technical Specifications, dostopano april 2019 na: https://assets.ctfassets.net/vhr1bv12lmmn/3SPYAcGqAeVIsOqMyk/Ovg/d08b51659e08d733bf39971e85e0940d/F1L_TechnicalInformation_MKT-0061-04.pdf. 6. FoundationOne® Heme Technical Specifications, dostopano april 2019 na: https://assets.ctfassets.net/vhr1bv12lmmn/2BxaQC12cSgSfK8seMO/ab16133874f1e5929403f66cd90c3b900/F1H_TechnicalInformation_06_digital.pdf.

Informacija pripravljena: maj 2019. Samo za strokovno javnost.
DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI:
Roche farmacevtska družba d.o.o., Vodovodna cesta 109, 1000 Ljubljana
rocheprotiraku.si/ / foundationmedicine.si



FOUNDATION
MEDICINE®



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

LYNPARZA 100 mg filmsko obložene tablete, LYNPARZA 150 mg filmsko obložene tablete

▼ Za to zdravilo se tvaja dodatna spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila.

SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba ali 150 mg olapariba.

INDIKACIJE: **Rak jajčnikov:** zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za:

- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epiteljskim rakom visokega gradusa z izvornim v jajčnikih, jajcevodih ali peritoneju z mutacijo gena *BRCA1/2* (germinalno in/ali somatsko), ki so v odzivu (popolnem ali delnem) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.
- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do ponovitve epiteljskega raka visokega gradusa z izvornim v jajčnikih, jajcevodih ali peritoneju, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.

Rak dojke: zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnic z germinalno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega lokalno napredovelega ali metastatskega raka dojke. Bolniki morajo biti predhodno zdravljeni z anticiklinom in taksonom v okviru (ne)obdajvanega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za ti zdravljenji niso primerni. Pri bolnicah, ki imajo raka dojke z pozitivnimi hormonskimi receptori (HR), je morala bolezen prav tako napredovati med predhodnim hormonskim zdravljenjem ali po njem, ali morajo bolniki veljati za neprimerno za hormonsko zdravljenje.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Priporočen odmerek zdravila Lynparza je 300 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 600 mg). 100 mg tablete so na voljo za zmanjšanje odmerka. Bolnice morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lynparza najpozneje v 8 tednih po zadnjem odmerku sheme zdravljenja na osnovi platine. Zdravljenje ponovne raka jajčnikov in raka dojke je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Zdravljenje prve linije raka jajčnikov je priporočljivo nadaljevati do radiološkega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti do največ 2 leti, če po 2 letih in radiološki znakov bolezni. V primeru znakov bolezni, je priporočljivo zmanjšanje odmerka na 200 mg dvakrat na dan. Uporaba zdravila bi lahko koristila za bolnico. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov je priporočljivo zmanjšanje odmerka na 250 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 500 mg). Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka, je priporočljivo zmanjšanje odmerka na 200 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 400 mg). Zdravljenje z zdravilom Lynparza mora biti v rednih intervalih, ki imajo vključeno uporabo zdravil proti raku. Mutacijsko stanje *BRCA* mora določiti izkušen laboratorij z validirano testno metodo. Genetsko svetovanje bolnicam z mutacijami *BRCA* je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi. Zdravilo Lynparza se lahko pri bolnicah z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) uporablja brez prilagoditve odmerka. Pri bolnicah z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je priporočen odmerek 200 mg dvakrat na dan. Uporaba zdravila je hudo okvaro ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne priporoča, ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnic nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza se lahko daje bolnicam z blago ali zmerno okvaro jeter (klasifikacija Child-Pough A ali B) brez prilagoditve odmerka. Uporaba zdravila Lynparza se ne priporoča pri bolnicah s hudo okvaro jeter (klasifikacija Child-Pough C), ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnic nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza je za peroralno uporabo. Tablete zdravila Lynparza je treba pogoltati cele in se jih ne sme gristi, drobiti, raztapljati ali lomiti. Lahko se jih jemlje s hrano ali brez nje. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Dojenje med zdravljenjem in en mesec po zadnjem odmerku. **POSEBNA POZORILA IN PREDVARNOSTNI UKREPI:** **Hematotoksični učinki:** Pri bolnicah, zdravljenih z olaparibom, so bili opisani hematotoksični učinki, vključno s klinično diagnozo in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blage ali zmene (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, nevropenije, trombocitopenije in limfocitopenije. Bolnice ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lynparza, dokler ne okrevajo po hematotoksičnih učinkih predhodnega zdravljenja proti raku. Preiskava celotne krvne slike je zato priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno. Če se pri bolnici pojavijo hudi hematotoksični učinki ali je odvisna od transfuzij krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in uvesti ustrezno hematotoksično testiranje. Če krvne vrednosti ostanejo klinično nenormalne še 4 tedne po prekinitvi odziva zdravila Lynparza, je priporočljivo opraviti preiskavo kostnega mozga in/ali krvno citogenetsko analizo. **Meloidisplastični sindrom/dolga mieloidna levkemija (MDS/AML):** Celokup pojavnost MDS/AML je bila pri bolnicah, ki so v kliničnih preizkušanjih prejemale monoterapijo z zdravilom Lynparza < 1,5 % in večina teh primerov je bila s smrtnim izidom. Vse bolnice so imele dejavnike, ki so lahko pripomogli k pojavu MDS/AML. Če je med zdravljenjem z zdravilom Lynparza potrjen MSD in/ali AML, je priporočljivo uporabo zdravila Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti. **Pnevmonitis:** V kliničnih študijah je bil pnevmonitis, vključno s smrtnim izidom, opisan pri < 1,0 % bolnic, ki so prejemale zdravilo Lynparza, spremljali pa so jih številni predispozicijski dejavniki. Če se pri bolnici pojavijo novi ali poslabšajo obstoječi dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, ali je ugotovljen neormalen radiološki izvid prsnih organov, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in takoj opraviti preiskave. Če je pnevmonitis potrjen, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti. **MEDSEBNO DOLOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Zdravilo Lynparza se uporablja kot monoterapija in ni primerno za uporabo v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, vključno z zdravili, ki poškodujejo DNA. Sočasna uporaba olapariba s cepivi ali imunosupresivnimi zdravili ni raziskana. Za presnovni očišek olapariba so pretežno odgovorni izencim CYP3A4/5, zato olapariba ni priporočljivo uporabljati z znanimi močnimi ali zmernimi induktorji tega izencima. Če bolnik, ki je prejema zdravilo Lynparza, potrebuje zdravljenje z močnim ali zmerim induktorjem CYP3A, se mora zdravnik, ki predpisuje zdravilo, zavedati, da se lahko učinkovitost zdravila Lynparza bistveno zmanjša. Sočasna uporaba zdravila Lynparza z znanimi močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A prav tako ni priporočljiva. Če je treba sočasno uporabiti močne ali zmene zaviralce CYP3A, je treba odmerek zdravila Lynparza zmanjšati. Prav tako med zdravljenjem z zdravilom Lynparza ni priporočljivo pitje greninekega soka. **In vitro** je olaparib substrat efluksnega prenašalca P-gp, zato je potrebno bolnico, ki sočasno prejemajo substrate P-gp, ustrezno klinično spremljati. Olaparib in *in vitro* zavira CYP3A4 ter *in vitro* predvidoma blago zavira CYP3A. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi olapariba z občutljivimi substrati CYP3A ali substrati, ki imajo okoli terapeutskega okna. Bolnike, ki sočasno z olaparibom prejemajo substrate CYP3A z ozirom terapevtskim oknom, je priporočljivo ustrezno klinično spremljati. **In vitro** so ugotovili indukcijo CYP1A2, 2B6 in 3A4, prav tako ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib inducira CYP2D9, CYP2C19 in P-gp, zato lahko olaparib po sočasni uporabi zmanjša izpostavljenost substratom teh presnovnih encimov in prenašalne beljakovine. Če se olaparib uporablja v kombinaciji s katerim koli statinom, **NEŽELENI UČINKI:** Zelo pogosti neželeni učinki: anemija, nevropenija, trombocitopenija, levkopenija, zmanjšanje apetita, omotica, glavobol, spremenjen okus, kašelj, dispneja, bruhanje, driska, navzea, dispnejska, bolečine v zgornjem delu trebuha in utrujenost vključno z astenijo. Pogosti neželeni učinki: limfocitopenija, izpuščaj, stomatitis, in zvišanje kreatinina v krvi. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče na začetku zdravljenja z zdravilom Lynparza in ne smejo zanositi med zdravljenjem in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka. Pri vseh ženskah v rodni dobi je potrebno pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti in ga redno izvajati med celotnim zdravljenjem. Priporočljivo sta dve visoki učinkoviti in komplementarni obliki kontracepcije. Zaradi možnega medsebojnega delovanja olapariba s hormonsko kontracepcijo je treba razmisлити o dodatni nehomonski kontracepciji. Pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom je treba razmisлити o dveh nehomonskih načinih kontracepcije. Zdravilo Lynparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka. **POMEMBNE RAZLIKE V ODMERJANJU MED KAPSULAMI IN TABLETAMI ZDRAVILA LYNPARZA:** Kapsule zdravila Lynparza (100 mg) se ne sme zamenjati s tabletami zdravila Lynparza (100 mg) in (150 mg) na podlagi miligramov za miligram, ker se odmerjanje in biološka uporabnost med eno in drugo obliko razlikujeta. Zato je treba upoštevati specifična priporočila za odmerke za vsako posamezno obliko. **NACIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** Zdravilo se izdaja le na recept. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** Junij 2019 (SI-0666). **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska. Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovška 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600. Prosimo, da pred predpisovanjem preberete celoten povzetek glavni značilnosti zdravila.

AstraZeneca

Astrazeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji
Verovška ulica 55, 1000 Ljubljana, tel.: (01) 513 56 00

LITERATURA: 1. Povzetek glavni značilnosti zdravila Lynparza, junij 2019

2. Centralna baza zdravil, dostopna na <http://www.chbz.si/chbz/bazad2.nst/0/9DB3679CB2715F92C1257DF10004AD07?opendocument>, dostopano 2. 9. 2019

Informacija pripravljena: oktober 2019 / Samo za strokovno javnost. / SI-0727

LynparzaTM
olaparib
tablete 100 mg in 150 mg

1. linija šteje ZDRAVLJENJE z zaupanjem

LYNPARZA (olaparib) je edini zaviralec PARP, ki je odoben kot vzdrževalno zdravljenje v 1. liniji pri bolnicah z novo diagnosticiranim, napredovalim rakom jajčnikov ter prisotno mutacijo v genih *BRCA*.

Indikacija - rak jajčnikov¹

Zdravilo Lynparza v obliki tablet je indicirano kot monoterapija za:

- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epiteljskim rakom visokega gradusa z izvornim v jajčnikih, jajcevodih ali peritoneju z mutacijo gena *BRCA1/2* (germinalno in/ali somatsko), ki so v odzivu (popolnem ali delnem) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.
- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do ponovitve epiteljskega raka visokega gradusa z izvornim v jajčnikih, jajcevodih ali peritoneju, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.²

¹ Omejitve predpisovanja: Kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje bolnic z mutacijo gena *BRCA*, pri katerih je prišlo do ponovitve slabo diferenciranega seroznega epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov ali primarno peritonealnega karcinoma, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine. Predpisovanje je omejeno na interniste onkologe.²

Alexis®

WOUND PROTECTORS/RETRACTORS



ZAŠČITA

RETRAKCIJA

DOSTOP

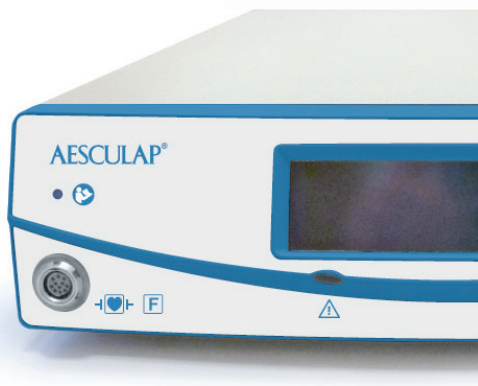
Aesculap® Caiman®

Napredna bipolarna prijemalka z nožem



CAIMAN odlikujejo:

- posebna oblika čeljusti, ki se najprej zapira na distalnem delu in nato čez celo dolžino čeljusti,
- enotna kompresija čez celo dolžino čeljusti,
- minimalno lateralno segrevanje, < 1 mm,
- nizka temperatura zunanjega dela čeljusti,
- Sposobnost varjenja in rezanja žil do 7 mm,
- možnost laparoskopskih in odprtih operacij,
- ergonomska oblika in enostavnost uporabe
- Povprečen čas koagulacije je 2 – 4 sec.



Generator prilagaja porazdelitev energije glede na specifičnost tkiva.

