

Strokovni članek / Professional article

RAK DOJKE V NOSEČNOSTI  
BREAST CANCER DURING PREGNANCY

**Gljučne besede:** načini diagnostike, zdravljenje v nosečnosti, rak dojke

**Key words:** modes of diagnosis, treatment in gravidity, breast cancer

**IZVLEČEK**

Rak dojke pri mlajših ženskah je zapostavljena bolezen. Posledica njegove nizke prevalence je slaba ozaveščenost o tej vrsti raka, zato tudi mlade bolnice z rakom dojke v nacionalnem zdravstvenem programu ne predstavljajo prednostne naloge. Ker je bolezen posebna in premalo pogostna, je o boleznih je narejenih malo raziskav, posledično je malo tudi izsledkov.

Rak dojke je najpogostejše odkrito maligno obolenje pri nosečnici. V nosečnosti tako odkrijemo približno 3 % vseh rakov dojke. Petletno preživetje bolnic z negativnimi pazdušnimi bezgavkami je 82%, enako za noseče in nenoseče ženske. Pri zasejanih pazdušnih bezgavkah je preživetje 59%.

Tumor v nosečnosti histološko ne kaže posebnosti in je podoben boleznih pri zelo mladi ženski. Je slabo diferenciran, z višjo stopnjo proliferacije. V 50 % ugotovimo pozitivne hormonske receptorje, v 25 % dokažemo povečano amplifikacijo gena HER2, v približno 25 % gre za trojno negativen tumor, kar vse kaže na slabšo prognozo boleznih. Pri nekaterih diagnostičnih postopkih za rak moramo biti v nosečnosti previdni, določitev natančne razširjenosti boleznih ni potrebna, razen v primeru, ko je bolezen očitno razsejana.

Kirurško zdravljenje se ne razlikuje od tistega pri nenoseči bolnici, nekatere postopke je potrebno le prilagoditi. Obsevalno zdravljenje se bistveno ne razlikuje, kontraindicirano je parcialno obsevanje dojke med operacijo. Kemoterapijo premaknemo v drugo tretjino nosečnosti. O najnovejših citostatikih še nimamo dovolj podatkov. Hormonsko zdravljenje in zdravljenje s trastuzumabom (biološko zdravljenje) začnemo po porodu. Da bi se izognili iatrogeno povzročeni nezrelosti ploda, porod načrtujemo po 37. tednu, še posebej zato, ker predčasno končanje nosečnosti ne izboljša izida boleznih. Način porajanja je enak kot pri ženski, ki ni zbolela za rakom, zanj se odločimo z ozirom na porodniško stanje. Zadnji cikel kemoterapije naj nosečnica dobi v 35. tednu oziroma tri tedne pred načrtovanim porodom. Če je po operaciji raka potrebno nadaljnje sistemsko zdravljenje, je dojenje lahko neprimerno in škodljivo, odvisno od uporabljenih citostatikov. Poznan je zaščitni učinek dojenja tako za doječo žensko kot za njenega dojenega otroka, vendar se ta zaščita izgubi, kadar ženska zboli.

**Uvod**

Karcinom dojke pri mlajših ženskah je zapostavljena bolezen. Za to je več vzrokov. Prevalenca je nizka, bolezen se pojavlja v manj kot petih primerih na 10.000 prebivalcev. Pri ženskah, mlajših od 40 let, ugotovimo 5–10 % vseh rakov na dojki. O raku na dojki pri mladih ženskah smo slabo ozaveščeni, boleznih se ne zavedamo, tako te bolnice v nacionalnem zdravstvenem programu tudi ne predstavljajo prednostne

**ABSTRACT**

Breast cancer in young women is currently classified as a rare or orphan disease. Due to its low prevalence and public awareness it is not included in the national health care system priority issues.

The research on the disease and treatment modes has also been scarce. Breast cancer is amongst the most common types of cancer diagnosed during pregnancy. Approximately 3% of all breast cancers are diagnosed during pregnancy. The 5-year survival rate of patients with negative axillary lymph nodes is 82% in both pregnant and nonpregnant women and 59% in node positive patients. Histologically, the tumor does not differ from that in non-pregnant young women. It is, however, poorly differentiated with a higher proliferation index. Hormonal receptors are positive in 50% of cancers, in 25% HER-2 gene amplification has been identified, and 25% of the cancers are the so-called triple negative tumors.

The diagnostic methods used in pregnant women should be considered with care. Except in extensive and generalized metastases, the exact staging of the disease is not necessary.

The surgical treatment is the same as in nonpregnant women, with occasional adjustment of some procedures. There is also no difference in breast irradiation. Intra-operative partial breast irradiation (IPBI) is contraindicated. Chemotherapy should be started after the first trimester. However, not enough information is available on full oncologic effects of the new cytostatic agents. Hormonal therapy and biological therapy trastuzumab have to be postponed till after the childbirth. In order to avoid iatrogenic prematurity, the childbirth is recommended until sufficient fetal maturity has been reached, i.e. after the 37th week of pregnancy, especially as termination of pregnancy does not improve maternal outcome. The modes of birth are the same as in healthy women and depend on the woman's obstetrical condition. The last cycle of chemotherapy is allowed in the 35th week of gestation or 3 weeks before planned delivery. If further systemic therapy is required after surgery, breast feeding may be inappropriate and harmful for the child, depending on drug toxicity. The recognized protective effects of breastfeeding are lost as a result of mother's disease and subsequent therapy.

naloge. Ker je bolezen prespecifična in premalo pogosta, da bi predstavljala zanimivo tržno nišo za farmacevtske družbe, o boleznih poteka oz. je malo že narejenih raziskav, tako tudi ni napredka v zdravljenju (Rapiti, 2010). Najpogosteje gre za mlajše ženske, čeprav je starostna meja ob prvem porodu (in posledično vseh naslednjih) v zadnjem času narasla skoraj za deset let. Slovenke prvič rojevajo v povprečju pri 26–27 letih.

Splošno znanstveno in laično prepričanje, da je potrebno pri ženski, pri kateri v nosečnosti odkrijemo rak na dojki, nosečnost čim prej zaključiti, moramo korenito spremeniti. Prizadevati si moramo, da v nosečnosti rak čim prej pozdravimo.

Rak na dojki je eden izmed najpogostejše odkritih malignih obolenj v nosečnosti. Še vedno pa je v tem obdobju redek, le približno 3 % vseh bolnic z rakom na dojki odkrijemo v času nosečnosti. Toda tudi ta incidenca narašča. Med 3000 nosečnicami bo ena imela raka na dojki. Petletno preživetje mladih bolnic z nezasejanimi pazdušnimi bezgavkami je 82%, kar je enako kot pri bolnicah, ki niso noseče. Petletno preživetje pri tistih z zasejanimi pazdušnimi bezgavkami je 59 %. Prva strokovna navodila in priporočila za zdravljenje raka na dojki v nosečnosti so bila oblikovana leta 2003 (Loibl, 2010).

Rak dojke pri nosečnici histološko ne kaže posebnosti in je zelo podoben boleznim pri zelo mladi ženski (mlajši od 35 let – juvenilni karcinom dojke) – je slabše diferenciran, z večjo stopnjo proliferacije. V 50 % ugotovimo pozitivne estrogenske receptorje, v 25 % dokažemo pomnoženo amplifikacijo HER2, v približno 25 % gre za trojno negativni tumor. Vse te karakteristike kažejo na slabšo prognozo boleznim.

## Diskusija

Rak na dojki se v nosečnosti običajno odkrije pozneje kot sicer, zato so tumorji večji, večkrat so že prizadete pazdušne bezgavke (približno v 60 %), potrebnih je več radikalnih operacij na dojki (mastektomij) in več sistemskega zdravljenja (Loibl, Minckwitz, Gwyn, 2006; Azim et al., 2009; Gentilini, 2010).

Že sicer običajna delitev nosečnosti na tretjine glede na razvoj ploda v maternici je primerna tudi, ko v nosečnosti odkrijemo rak na dojki. Kadar ga odkrijemo v prvi tretjini, se moramo z nosečnico pogovoriti, kaj sama želi. Če želi nosečnost ohraniti, jo moramo seznaniti s tem, da je v tem primeru preživetje slabše ter da obstaja večja možnost splavnosti. Vedno moramo upoštevati voljo in želje nosečnice. Če se odloči, da bo nosečnost obdržala, začetek zdravljenja pomaknemo v drugo tretjino.

V diagnostiki je ultrazvočna preiskava najboljša izbira. Opravimo lahko tudi mamografijo, ki je enako varna kot izven nosečnosti. Varna je tudi igelna biopsija, vendar citologija v nosečnosti ni zanesljiva, zato se bolj priporoča širokoigelna biopsija, kjer je diagnoza histološka. Preiskava z magnetno resonanco ni priporočljiva; v primeru, da je res nujna, jo naredimo brez uporabe gadolinija. Natančna ugotovitev stopnje (staging) boleznim (z izotopsko scintigrafijo okostja) ni potrebna, razen v primerih, ko je bolezen že očitno razsejana. Lahko pa rentgensko slikamo prsni koš in z ultrazvokom pregledamo trebuh.

Operativni del zdravljenja je identičen kot pri nenosečih bolnicah (Barthelmes et al., 2005; Amant et al., 2010). Začnemo lahko z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem s citostatiki in bolnico šele za tem operiramo. Lahko pa je prvi operativni poseg, ki mu sledi sistemsko zdravljenje. Operiramo lahko po metodi biopsije varovalne bezgavke (BVB), vendar le z uporabo tehnečija, za uporabo modrila namreč ni na voljo dovolj raziskav in rezultatov. Pri aplikaciji izotopa so z dozimetričnimi meritvami namerili doze 10 Mbq in izpostavljenost fetusa manj kot 0,1 mGy, kar pomeni manjšo izpostavljenost, tolikšno kot npr. pri enem letu z letalom iz

Evrope v Ameriko. Deterministični učinek ionizirajočega sevanja je 100 mGy, šele pri teh vrednostih se poveča možnost splavnosti, večjih malformacij in duševne manjrazvitosti pri plodu (Gentilini et al., 2004).

Stopnja identifikacije varovalne bezgavke je enaka kot pri nenosečih ženskah (seveda glede na omejeno število podatkov, ki so do sedaj na voljo). Čas med aplikacijo izotopa in operacijo je potrebno skrajšati na šest ur. Tehnična izvedba aplikacije izotopa in posega zaradi anatomskih razmer ni spremenjena (Gentilini et al., 2010; Sezer, Gentilini, 2011). Operiramo lahko konservativno ali radikalno, tako na dojki kot v pazdušni kotanji (Geminiani, Petrek, Borgen, 1999; Cody, 2007; Gentilini, 2010).

Po operaciji je nujno sistemsko zdravljenje, če je bolezen metastatska ali lokalno napredovala ter tumor hitro rastoč (Cardonigk, Iacobucci, 2004, Ring et al., 2005). Način kemoterapije je enak, kot če ženska ne bi bila noseča, le da vedno upoštevamo, da zdravimo dva pacienta hkrati! Kemoterapija v nosečnosti ni kontraindicirana. Še najbolj so raziskani antraciklini (več kot 200 bolnic). Nosečnice so prejemale tudi taksan (cca 30 bolnic). Manj je podatkov o uporabi sheme CMF (ciklofosfamid, metotreksat, fluorouracil). Z merjenjem ravni kemoterapevtikov v krvi popkavnice onkraj placentalne bariere so potrdili tisočkrat nižje vrednosti kot v krvi matere. Opisani so primeri zastoja rasti ploda v maternici (IUGR), prezgodnjih porodov in preeklampsije. O povečani stopnji malformacij pri plodu ni podatkov. Na podatke dolgoročnega spremljanja še čakamo (Peccatori, 2010). Zadnji cikel kemoterapije (KT) naj bi nosečnica dobila v 35. tednu. S tem se izognemo njenemu slabemu počutju (slabosti, bruhanje, ...) med porajanjem. Izognemo se tudi zapletu, da bi bil otrok rojen z izrazitejšo nevtropenijo v krvni sliki (s KT mu odvzamemo zaščitni učinek placente), in vsem možnim zapletom v zvezi s tem.

Dojko po operaciji, če operiramo konservativno kot zahteva protokol, lahko obsevamo, kontraindicirana pa je medoperativna parcialna iradiacija dojke (PBI) (Kal, Struikmans, 2005; Gruber, 2010). Hormonsko sistemsko zdravljenje je še dokaj neraziskano. O vplivu gonadotropinov in aromataznih inhibitorjev še ni relevantnih podatkov. Tamoksifen je v nosečnosti kontraindiciran, ker so s študijo na 90 bolnicah ugotovili povečano stopnjo malformacij pri plodu (zunanje spolovilo). Priporočila so, da začetek sistemskega hormonskega zdravljenja preložimo v poporodno obdobje (Peccatori, 2010). Tudi trastuzumab predpišemo šele po porodu, saj pri fetusu lahko povzroči oligohidramnion, anhidramnion, sproži prezgodnji porod in neonatalno smrt zaradi respiratorne in renalne nezrelosti pri plodu (Azim et al., 2009; Peccatori, 2010).

Če je mogoče, porod načrtujemo po 37. tednu. Vsa komorbidnost za plod je povezana z njegovo nizko porodno težo in ne z zdravljenjem v nosečnosti ob pogoju, da je zdravljenje ustrezno. Po zdravljenem raku dojke v placentah histološko ni bilo najti metastaz. Nosečnica lahko po porodu normalno doji, razen v primeru, ko sistemsko KT začnemo po porodu in pri tem uporabimo citostatike, pri katerih je dojenje kontraindicirano. Senzitivnost in specifičnost metode BVB med dojenjem ni raziskana, dojenje pa odložimo za 24 ur. Dojenje iz operirane dojke je lahko ovirano, če je tumor ležal centralno, retroareolarno, ali še posebno, če je bil tumor odstranjen s pomočjo cirkumareolarnega reza. Dojenje iz zdrave dojke je tudi v takšnih primerih mogoče, kar največkrat popolnoma

zadošča. Dokazan je zaščitni učinek dojenja pred zbolevanjem za rakom na dojki tako za žensko kot za dojeno deklico. Tega zaščitnega učinka (tudi prognostično v poteku bolezni) ni več, ko ženska zboli.

Če je dojenje zaradi KT kontraindicirano, lahko za ablaktacijo uporabimo bromokriptin. Priporočeno je, da bi ga nosečnica začela jemati že malo pred porodom, kadar po porodu načrtujemo takšno zdravljenje. Tedaj je ablaktacija uspešnejša in učinkovitejša. Med zdravljenjem nosečnice moramo nosečnost skrbno in pogosteje kontrolirati (ultrazvok, kardiokotografija, ...). Načina poroda ne narekuje bolezni, temveč porodniško stanje. Nosečnica lahko rodi normalno vaginalno, carski rez ni nujen. Če po porodu načrtujemo nadaljevanje sistemskega zdravljenja, je ustrežnejši vaginalni porod. Kadar obstaja porodniška indikacija, lahko opravimo tudi obe operaciji hkrati (operacijo raka in carski rez). V tem primeru je krvavitev med operacijo dojke navadno izdatnejša in pooperativno okrevanje težje in napornejše, napornejše je tudi dojenje (Loibl, 2010).

### Literatura

- Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3158–68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.010> PMID:20932740
- Azim HA, Peccatori FA, Liptrott SJ, Catania C, Goldhirsch A. Breast cancer and pregnancy: how safe is trastuzumab? *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(6):367–70. <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.48> PMID:19483741
- Barthelmes L, Davidson LA, Gaffney C, Christopher A, Gateley CA. Pregnancy and breast cancer. *BMJ*. 2005;330(7504):1375–8. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.330.7504.1375> PMID:15947401; PMCID:558293
- Cardonigk E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004;5(5):283–91. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01466-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01466-4) PMID:15120665
- Cody HS. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. indications, contraindications, and new directions. *J Surg Oncol*. 2007;95(6):440–2. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.20652> PMID:17458860
- Gemignani ML, Petrek JA, Borgen PI. Breast cancer in pregnancy. *Surg Clin North Am*. 1999;79(5):1157–69. [http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6109\(05\)70066-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70066-9) PMID: 10572556
- Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(9):1348–51. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdh355> PMID:15319240
- Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31(3):232–6. PMID:15780556
- Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):78–83.
- Gentilini O. Breast cancer surgery in young women. ? In: Aebi S, Freilich G, Peccatori FA, eds. Breast cancer in young women, 2-3 September 2010 Berne, Switzerland: ESO advances courses, seminars and symposia. Berne: European School of Oncology, 2010.
- Gruber G. Is partial breast irradiation safe in young patients? In: Aebi S, Freilich G, Peccatori FA, eds. Breast cancer in young women, 2-3 September 2010 Berne, Switzerland: ESO advances courses, seminars and symposia. Berne: European School of Oncology, 2010.
- Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):328–33. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70169-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70169-8) PMID:15863381
- Loibl S, Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinomas during pregnancy: international recommendations from an expert meeting. *Cancer*. 2006;106(4):237–46. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21610> PMID:16342247
- Loibl S. Breast cancer during pregnancy – the gynaecologists point of view. ? In: Aebi S, Freilich G, Peccatori FA, eds. Breast cancer in young women, 2-3 September 2010 Berne, Switzerland: ESO advances courses, seminars and symposia. Berne: European School of Oncology, 2010.
- Peccatori FA. Breast cancer treatment during pregnancy. ? In: Aebi S, Freilich G, Peccatori FA, eds. Breast cancer in young women, 2-3 September 2010 Berne, Switzerland: ESO advances courses, seminars and symposia. Berne: European School of Oncology, 2010.
- Rapiti E. Breast cancer in young women - an orphan disease? In: Aebi S, Freilich G, Peccatori FA, eds. Breast cancer in young women, 2-3 September 2010 Berne, Switzerland: ESO advances courses, seminars and symposia. Berne: European School of Oncology, 2010.
- Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five london teaching hospitals. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4192–7. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.03.038> PMID:15961766
- Sezer A, Gentilini O. The role of lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in patients diagnosed as breast cancer during pregnancy. *J Breast Health*. 2011;7(2):143–5.

Neda Bizjak, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva,  
Splošna bolnišnica »dr. Franca Derganca« Nova Gorica,  
Ul. padlih borcev 13 a  
e-naslov: neda.bizjak@bolnislca-go.si