

Beata Osuch¹, Agnieszka Maździarz¹, Anna Skrzypczak²,
Beata Jagielska², Beata Śpiewankiewicz¹

Wybrane poglądy na postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w przypadku kobiet w ciąży – ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów złośliwych jajnika

Selected opinions on diagnostic and therapeutic procedures in pregnant patients with particular attention paid to malignant ovarian cancer

Избранные взгляды на диагностические и терапевтические процедуры в случае беременных женщин – с особым акцентом на злокачественные опухоли яичника

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

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

Adres do korespondencji: Beata Osuch, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: 22 546 22 95, e-mail: ginonkol@coi.waw.pl

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

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

Correspondence: Beata Osuch, Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, W.K. Roentgena 5, 02-781 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 546 22 95, e-mail: ginonkol@coi.waw.pl

Streszczenie

Do najczęstszych nowotworów rozpoznawanych u kobiet ciężarnych należą: rak piersi, nowotwory narządu rodowego (szczególnie szyjki macicy) i przewodu pokarmowego, chłoniaki i czerniak. Zarówno rozpoznanie, jak i leczenie choroby nowotworowej w okresie ciąży napotyka wiele trudności, powinien je więc prowadzić zespół złożony z wielu specjalistów. Cel nadrzędny zawsze powinny stanowić ochrona zdrowia i życia matki oraz możliwie najniższe ryzyko negatywnego oddziaływania diagnostyki i terapii na płód. Postępowanie chirurgiczne to jedna z podstawowych metod leczenia onkologicznego, także w trakcie ciąży, ale jego zakres zależy od rodzaju rozpoznanego nowotworu, wieku ciąży i stopnia rozwoju płodu. Radioterapia okolic miednicy i jamy brzusznej podczas ciąży jest bezwzględnie przeciwwskazana, z uwagi na poważne (w tym letalne) zagrożenie płodu. Chemioterapię wybranymi lekami dopuszcza się po zakończeniu okresu organogenezy; zaleca się zakończenie leczenia około trzech tygodni przed planowanym porodem. Częstość występowania nowotworów złośliwych jajnika wynosi około 1 na 10 000–38 000 ciąż. W większości przypadków ciąża nie zmienia rokowania. Postępowanie lecznicze uwarunkowane jest przede wszystkim stopniem klinicznego zaawansowania choroby. We wczesnych postaciach interwencja chirurgiczna powinna ograniczać się do jednostronnego usunięcia przydatków, biopsji otrzewnej i sieci większej. Po zakończeniu ciąży i okresu połogu do rozważenia jest powtórna operacja, oceniająca zaawansowanie procesu nowotworowego. W przypadkach choroby zaawansowanej zakres leczenia chirurgicznego zależy głównie od decyzji pacjentki co do utrzymania ciąży.

Słowa kluczowe: ciąża, nowotwory, rak jajnika, chemioterapia, radioterapia

Abstract

The most common neoplasms in pregnant women are: breast cancer, cancers of the reproductive organ (in particular cervical cancer) and gastrointestinal tract, lymphomas and melanoma. Both diagnosis and treatment of cancer in pregnancy encounter numerous obstacles and therefore they should be conducted by an interdisciplinary team of physicians. The primary aim should always be the protection of life and health of the mother and the lowest possible risk of adverse effects induced by the

diagnosis and therapy to the fetus. A surgical procedure is one of the basic methods of oncological treatment, also in pregnant patients. However, its extent depends on the type of cancer, gestational age and fetal development. Radiotherapy of the pelvic and abdominal regions during pregnancy is absolutely contraindicated due to severe (also lethal) consequences to the fetus. Chemotherapy with selected drugs is allowed after organogenesis. The therapy should end approximately three weeks prior to the planned labor. The incidence of malignant ovarian cancers is approximately 1 per 10 000–38 000 pregnancies. In the majority of cases, pregnancy does not affect prognosis. The therapeutic management primarily depends on the clinical advancement of cancer. In early stages, surgical intervention should be limited to unilateral salpingo-oophorectomy as well as biopsy of the peritoneum and greater omentum. Following the conclusion of pregnancy and postpartum period, a repeated surgery to assess the advancement of the disease should be considered. In advanced diseases, the extent of surgical treatment depends mainly on the patient's decision to maintain the pregnancy.

Key words: pregnancy, cancer, ovarian cancer, chemotherapy, radiotherapy

Содержание

Среди самых распространенных видов рака, диагностированных у беременных женщин, находится рак молочной железы, рак половых органов (особенно шейки матки) и желудочно-кишечного тракта, лимфома и меланома. Как диагностика, так и лечение рака во время беременности сталкивается с многочисленными трудностями, следовательно их наблюдать команда из многих специалистов. Первостепенной задачей всегда должна быть защита жизни и здоровья матери и минимизация риска негативного влияния диагностики и лечения на плод. Хирургия является одним из основных методов лечения рака, в том числе во время беременности, но ее область применения зависит от вида рака, гестационного возраста и стадии развития плода. Радиотерапия таза и живота во время беременности абсолютно противопоказаны из-за серозного (в том числе летального) риска для плода. Химиотерапия отдельными препаратами допускается после окончания периода органогенеза; рекомендуется закончить лечение примерно три недели до рождения. Заболеваемость злокачественными опухолями яичника составляет примерно 1 на 10 000–38 000 случаев беременности. В большинстве случаев, беременность не влияет на результат. Лечебная практика обоснована прежде всего степенью клинического течения заболевания. В ранних форм хирургическое вмешательство должно ограничиваться односторонним удалением придатков, биопсией брюшины и сальника. После окончания беременности и послеродового периода, необходимо рассмотреть повторную операцию, оценивая прогресс рака. В случае прогрессирующей болезни область хирургического лечения зависит, прежде всего, от решения пациентки о сохранении беременности.

Ключевые слова: беременность, новообразования, рак яичника, химиотерапия, радиотерапия

WSTĘP

Rozpoznanie choroby nowotworowej podczas ciąży stanowi niecodzienne wyzwanie zarówno dla lekarzy, jak i dla pacjentki. W ogólnej populacji nowotwory dotyczące tej grupy kobiet nie są częste, ale ze względu na dość powszechne podwyższanie się wieku kobiet zachodzących w ciążę (czwarta, a nawet piąta dekada życia) obserwuje się wzrost częstości występowania wybranych nowotworów w tej grupie populacyjnej.

W Europie odnotowuje się rocznie 2500–5000 nowotworów kobiet w ciąży, czyli jeden przypadek na 1000–5000 ciąż^(1,2). Do najczęstszych nowotworów kobiet ciężarnych zalicza się: raka piersi, nowotwory narządu rodniczego (szczególnie szyjki macicy) i przewodu pokarmowego, chłoniaki i czerniaka⁽³⁾. Zarówno rozpoznanie, jak i leczenie choroby nowotworowej w ciąży napotyka wiele trudności. Na opóźnienie rozpoznania wpływa nakładanie się niecharakterystycznych objawów nowotworów na dolegliwości występujące powszechnie podczas ciąży, co usypia czujność pacjentki i lekarza. W chwili ustalenia rozpoznania decyzje dotyczące procesu diagnostycznego i leczniczego powinny być podejmowane multidyscyplinarnie, w zespole złożonym

INTRODUCTION

A diagnosis of cancer during pregnancy is quite a challenge for both physicians and patients. In the general population, cancers in pregnant patients are uncommon. However, since more and more older women get pregnant (in their fourth or even fifth decade of life), some cancers are observed more frequently in this group. In Europe, 2500–5000 cases of cancer in pregnant patients are diagnosed annually, which accounts for one case per 1000–5000 pregnancies^(1,2). The most common neoplasms in pregnant women are: breast cancer, cancers of the reproductive organ (in particular cervical cancer) and gastrointestinal tract, lymphomas and melanoma⁽³⁾.

Both diagnosis and treatment of cancer during pregnancy encounter numerous obstacles. A diagnosis is delayed by non-specific symptoms of cancer overlapping with common ailments experienced during pregnancy. This dulls the patient's and physician's vigilance. At the moment of diagnosis, decisions concerning the diagnostic and therapeutic process should be made by an interdisciplinary team of physicians consisting of an obstetrician, gynecologic oncologist, radiologist, oncological surgeon, radiotherapist and

z położnika, ginekologa onkologa, radiologa, chirurga onkologa, radioterapeuty, neonatologa. Uwzględnione opinie należy szczegółowo omówić z pacjentką i ojcem dziecka. Nadrzędne cele to ochrona zdrowia i życia matki oraz możliwie najniższe ryzyko negatywnego oddziaływania diagnostyki i leczenia na płód.

DIAGNOSTYKA

Każdy nowotwór u ciężarnej wymaga wstępnej oceny zaawansowania choroby. Rozpoznanie opiera się przede wszystkim na badaniach obrazowych. Wymagana jest modyfikacja schematu postępowania diagnostycznego – z powodu konieczności wyeliminowania badań z użyciem promieniowania jonizującego. O wykonaniu takiego badania zawsze decyduje lekarz klinicysta, który wraz z radiologiem dobiera odpowiednie metody diagnostyczne – ograniczające bądź eliminujące ryzyko uszkodzenia płodu.

Badanie ultrasonograficzne, zarówno jamy brzusznej czy miednicy, jak i innych regionów ciała, powszechnie uznaje się za nieszkodliwe; można je bezpiecznie powtarzać^(4,5). U pacjentki ciężarnej wolno wykonać zdjęcia radiologiczne kończyn, klatki piersiowej czy mammografię – z zachowaniem ostrożności i użyciem odpowiednich osłon. Nie wykonuje się natomiast zdjęć jamy brzusznej, miednicy ani kręgosłupa. Niemożliwe jest ponadto przeprowadzenie tomografii komputerowej (oprócz badania głowy). W przypadku diagnostyki choroby nowotworowej to bardzo znaczące ograniczenie, gdyż tomografia komputerowa jest podstawowym badaniem w ocenie stopnia zaawansowania większości nowotworów.

Badania radiologiczne wiążą się z określoną dawką promieniowania otrzymywaną przez pacjenta. Dawkę, którą emituje aparat, określa się w grejach (Gy). Jest to dawka pochłonięta równoważna energii 1 J/kg. Tej jednostki używa się w radioterapii. Z kolei do oceny stopnia zagrożenia uszkodzenia tkanek używa się jednostki siwert (Sv), wskazującej na stosunek dawki równoważnej do dawki pochłoniętej. Przelicznik Gy na Sv zależy od rodzaju promieniowania, ale również od pola i tkanek napromienianych. Oto przykładowe dawki:

- zdjęcie radiologiczne przedramienia – 0,001 mSv;
 - zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej – 0,1 mSv;
 - zdjęcie radiologiczne kręgosłupa lędźwiowego – 4 mSv.
- Znacznie wyższe dawki otrzymują pacjenci badani za pomocą tomografii komputerowej, zwłaszcza wielorządowej: w przypadku badania klatki piersiowej dawka przekracza 6 mSv, co stanowi 60-krotność dawki właściwej dla zdjęcia radiologicznego płuc. W przypadku tomografii komputerowej całego ciała (szyja, klatka piersiowa, jama brzuszna i miednica) dawka ta okazuje się jeszcze większa, przekracza bowiem 10–15 mSv⁽⁶⁾.

Badanie magnetycznym rezonansem jądrowym, uznane za nieszkodliwe, można stosować u kobiet ciężarnych. Pozwala ono na ocenę narządów mięsistych jamy brzusznej (wątroby, nerek, trzustki), okolicy zaotrzewnowej i narządów

neonatalogist. Their opinions should be thoroughly discussed with the patient and the child's father. The primary aims are the protection of life and health of the mother and the lowest possible risk of adverse effects induced by the diagnosis and therapy to the fetus.

DIAGNOSIS

Each cancer in a pregnant patient requires initial staging of the disease. The diagnosis is primarily based on imaging. It is necessary to modify the diagnostic process since examinations with the use of ionizing radiation should be eliminated. The decision regarding such examinations are always made by a clinician who, together with a radiologist, selects appropriate diagnostic methods in order to reduce or eliminate the risk of fetal injury.

Ultrasound examinations, both pelvic or abdominal and of other regions, are commonly considered safe, and can be repeated^(4,5).

A pregnant patient can undergo X-ray examination of the limbs, chest or mammography, but appropriate precautions must be taken with the use of adequate shields. Abdominal, pelvic or spine X-ray pictures are not taken. Moreover, computed tomography is not performed either (apart from head CT). This is an important limitation in oncological diagnosis since computed tomography is the basic tool to stage most cancers.

Radiologic examinations are associated with a certain dose of radiation absorbed by the patient. A dose emitted by the equipment is expressed in grays (Gy). It is an absorbed dose equivalent to 1 J/kg. This unit is used in radiotherapy. The probability of tissue damage is assessed with the use of the unit called sievert (Sv) that indicates the ratio of the equivalent dose to the absorbed dose.

The conversion of Gy into Sv depends on the type of radiation, but also on the field and irradiated tissues. Example doses are presented below:

- X-ray of the forearm – 0.001 mSv;
- X-ray of the chest – 0.1 mSv;
- X-ray of the lumbar spine – 4 mSv.

Patients examined with the use of computed tomography, particularly multi-slice CT, receive much higher doses: in chest CT, the dose exceeds 6 mSv, which is 60 times greater than the dose absorbed during lung X-ray. In computed tomography of the whole body (neck, chest, abdomen and pelvis), the dose is even greater and exceeds 10–15 mSv⁽⁶⁾. Magnetic resonance imaging, which is considered safe, can be conducted in pregnant patients. It enables assessment of abdominal parenchymal organs (liver, kidneys, pancreas), retroperitoneal space and pelvic organs. The impossibility to administer a contrast agent, i.e. gadolinium (GD-DTPA), is a limitation of this modality. Laboratory tests conducted on animals have revealed that gadolinium crosses the placenta, which may consequently lead to fetal defects by its accumulation in the amniotic fluid. Moreover, gadolinium has a negative influence on renal function

miednicy. Ograniczeniem rezonansu magnetycznego jest brak możliwości podania środka kontrastowego, czyli gadoliny (GD-DTPA). Badania laboratoryjne na zwierzętach wykazały transfer gadoliny przez łożysko, co w konsekwencji – przez kumulację w płynie owodniowym – może prowadzić do uszkodzenia płodu. Z kolei u pacjentek ciężarnych gadolina ma negatywny wpływ na funkcję nerek, włącznie z ryzykiem ich trwałego uszkodzenia^(6,7). Zalecenie międzynarodowej grupy ekspertów opublikowane w „European Journal of Cancer” w 2010 roku dopuszcza wykonywanie scyntygrafii kości u chorych na raka piersi z wysokim ryzykiem przerzutów do kości⁽⁵⁾.

TERAPIA

Leczenie chirurgiczne

Postępowanie chirurgiczne to jedna z podstawowych metod leczenia onkologicznego, także w czasie ciąży. Ocenia się, że wszystkie niepołożnicze procedury chirurgiczne wykonuje się u 0,5–2% ciężarnych.

Zakres leczenia chirurgicznego warunkują przede wszystkim: rodzaj rozpoznanego nowotworu, wiek ciąży i stopień rozwoju płodu. Jeśli choroba nowotworowa zostaje rozpoznana w trzecim trymestrze ciąży albo w terminie porodu, zaleca się odroczenie postępowania chirurgicznego do zakończenia okresu połogu. Niejednokrotnie wymagane jest skrócenie połogu w celu szybkiego wdrożenia procedur onkologicznych. W wybranych przypadkach operację onkologiczną przeprowadza się jednocześnie z cięciem cesarskim lub – w zależności od sytuacji klinicznej – podczas ciąży. Każda procedura chirurgiczna w warunkach ogólnej analgezji w trakcie ciąży wiąże się z wysokim ryzykiem poronienia, porodu przedwczesnego czy zamartwicy płodu⁽⁸⁾. Z uwagi na doniesienia opisujące poważne uszkodzenia cewy nerwowej płodów w przypadku poddania matek ogólnemu znieczuleniu między trzecim a piątym tygodniem po poczęciu termin interwencji wymagającej ogólnego znieczulenia należy planować po zakończeniu pierwszego trymestru⁽⁹⁾.

Kobiety w ciąży mogą mieć wykonaną laparoskopię. Brakuje jednak randomizowanych badań porównujących bezpieczeństwo stosowania laparoskopii i laparotomii w tym okresie⁽¹⁰⁾. Ryzyko związane z metodą endoskopową to przede wszystkim potencjalne uszkodzenie trokami powiększonej macicy i upośledzenie przepływu krwi w macicy, uwarunkowane zarówno zwiększonym ciśnieniem wewnątrzotrzewnowym, jak i podwyższonym stężeniem dwutlenku węgla⁽¹¹⁾. Aby zminimalizować powyższe ryzyko, należy rozważać wykonanie laparoskopii jedynie między 16. a 26. tygodniem ciąży, a czas trwania zabiegu nie powinien przekraczać 90 minut. Maksymalne ciśnienie wewnątrz jamy brzusznej to 10–13 mm Hg. Preferowane jest wprowadzanie laparoskopu metodą otwartą, a operację winien przeprowadzać lekarz doświadczony w metodach endoskopowych⁽⁸⁾. We wszystkich innych przypadkach postępowanie chirurgiczne trzeba prowadzić na drodze laparotomii⁽¹²⁾.

in pregnant patients, including the risk of their permanent damage^(6,7).

The guidelines of the international panel of experts published in the “European Journal of Cancer” in 2010 allow bone scintigraphy to be conducted in patients with breast cancer with a high risk of bone metastases⁽⁵⁾.

THERAPY

Surgical treatment

A surgical procedure is one of the basic methods of oncological treatment, also in pregnant patients. It is estimated that all non-obstetric surgical procedures are performed in 0.5–2% of pregnant patients.

The extent of surgery primarily depends on the type of cancer, gestational age and fetal development. If cancer is diagnosed in the third trimester or on the delivery date, it is recommended to delay surgical treatment until the postpartum period ends. Sometimes, it is necessary to shorten the postpartum period in order to implement oncological procedures rapidly. In selected cases, surgical treatment of cancer is conducted simultaneously with cesarean section or, depending on the clinical situation, during pregnancy.

Each surgical procedure under general anesthesia conducted during pregnancy is associated with a high risk of miscarriage, premature labor or fetal asphyxia⁽⁸⁾. Since severe neural tube defects have been found in fetuses whose mothers had general anesthesia administered from the third to fifth week after conception, interventions that requires general anesthesia must be conducted after the first trimester ends⁽⁹⁾.

Pregnant patients may undergo laparoscopy. There are, however, no randomized studies comparing the safety of laparoscopy and laparotomy during pregnancy⁽¹⁰⁾. The risk associated with the endoscopic method mainly involves potential injury of the enlarged uterus with trocars and compromised uterine circulation, which depends on both increased intraperitoneal pressure and increased concentration of carbon dioxide⁽¹¹⁾. In order to minimize such a risk, laparoscopy should be considered only between the 16th and 26th weeks of gestations, and the duration of the procedure should not be longer than 90 minutes. Maximum pressure in the abdominal cavity should be 10–13 mm Hg. It is preferred to introduce the laparoscope with an open method, and the procedure should be conducted by a surgeon with experience in endoscopic techniques⁽⁸⁾. In all other cases, surgery must be conducted via laparotomy⁽¹²⁾.

Radiotherapy

Irradiation of the pelvic and abdominal regions during pregnancy is absolutely contraindicated due to severe (also lethal) consequences to the fetus. Therapeutic doses of

Radioterapia

Napromienianie okolic miednicy i jamy brzusznej podczas ciąży jest bezwzględnie przeciwwskazane, z uwagi na poważne (w tym letalne) zagrożenie płodu. Terapeutyczne dawki promieniowania mogą także prowadzić do powstania następujących wad wrodzonych: mikrocefalii, upośledzenia umysłowego, mikroftalmii, zaćmy wrodzonej, uszkodzenia tęczówki oka, wad układu szkieletowego⁽⁸⁾.

Chemioterapia

Podstawą działania wszystkich leków przeciwnowotworowych jest trwale uszkadzanie szybko mnożących się komórek, a taki potencjał witalny cechuje rozwijający się płód. W testach na zwierzętach większość chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu nowotworów wykazała działanie teratogenne. Z tego względu decyzja o rozpoczęciu leczenia systemowego u kobiet w ciąży budzi moralne i niejednokrotnie filozoficzne wątpliwości. Zarówno matka, jak i płód narażeni są na ryzyko powikłań wczesnych, takich jak poronienia, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu lub obumarcie płodu, wystąpienie poważnych wad rozwojowych, oraz późnych – zalicza się do nich opóźnienie rozwoju fizycznego i psychicznego, niepłodność, indukcję nowotworów lub mutacji, wpływających na następne pokolenia⁽⁵⁾. Według najnowszych doniesień u pacjentek poddanych chemioterapii po zakończeniu pierwszego trymestru ryzyko porodu przedwczesnego wynosi około 3% i jest porównywalne z ogólnym ryzykiem populacyjnym⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Większość chemioterapeutyków pokonuje barierę łożyskową, zgodnie z zasadami transportu przez błony biologiczne, i przechodzi do mleka matki. Obecność leków przeciwnowotworowych oraz ich metabolitów stwierdzano w łożysku, płynie owodniowym, krwi pępowinowej i pokarmie kobiecym. Model eksperymentalny potwierdził, że ilość leku otrzymywana przez płód zależy od stężenia wolnej substancji dostarczonej w jednostce czasu. Stopień teratogenicznego działania cytostatyków zależy zatem od wieku ciąży, dawki, drogi podania leków i czasu leczenia⁽¹⁶⁾. Najbardziej krytyczny okres ciąży, związany z organogenezą, to pierwszy trymestr. W tym czasie stosowanie chemioterapeutyków jest bezwzględnie przeciwwskazane. Dopuszcza się rozpoczęcie chemioterapii po 14. tygodniu ciąży, niemniej należy pamiętać, że różnicowanie tkanki centralnego układu nerwowego i gonad trwa także w drugim trymestrze^(17,18).

Do leków o największym potencjale teratogennym zalicza się antymetabolity i leki alkilujące. Najczęściej stosowane antymetabolity to metotreksat, 5-fluorouracyl, cytarabina, aminopteryna, tioguanina i merkaptopuryna. Wady spowodowane uszkadzającym działaniem wymienionych chemioterapeutyków wchodzą w skład tzw. zespołu aminopteryny i obejmują: zaburzenia rozwoju kości czaszki, hipertelorizm, szerokie osadzenie kości nosowych, mikrognację, uszkodzenie uszu⁽⁵⁾. Leki alkilujące najczęściej są stosowane jako integralne części programów wielolekowych i obejmują: cyklofosfamid,

radiation may also lead to the following congenital defects: microcephaly, mental retardation, microphthalmia, congenital cataract, iris damage and skeletal system defects⁽⁸⁾.

Chemotherapy

All anticancer drugs cause permanent damage to rapidly multiplying cells. The same vital potential is characteristic of a developing fetus. Animal studies have revealed that most chemotherapeutics used in cancer treatment exhibit teratogenic effects. Therefore, the implementation of systemic treatment in pregnant patients raises moral and sometimes philosophical concerns. Both the mother and the fetus are at risk of early complications, such as miscarriage, intrauterine growth retardation or fetal death and development of severe developmental defects. Moreover, late complications can occur, including physical and mental growth retardation, infertility and cancer or mutation induction, which can affect further generations⁽⁵⁾. According to the latest reports, a risk of premature labor in patients receiving chemotherapy after the first trimester is approximately 3% and is comparable to the general population risk⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Most chemotherapeutics cross the placental barrier, in accordance with the principles of transport through biological membranes, and enter the breast milk. The presence of anticancer drugs and their metabolites has been detected in the placenta, amniotic fluid, umbilical blood and breast milk. An experimental model has confirmed that the amount of medicine received by the fetus depends on the concentration of a free substance administered in a unit of time. Therefore, the degree of teratogenic action of cytostatics depends on the gestational age, dose, route of administration and duration of treatment⁽¹⁶⁾. The most critical period during pregnancy, associated with organogenesis, is the first trimester. Using chemotherapeutics is absolutely contraindicated in this period. Chemotherapy can be initiated after the 14th week of gestation, but it must be remembered that tissue differentiation of the nervous system and gonads is still not finished and takes place also in the second trimester^(17,18).

Drugs with the greatest teratogenic potential are antimetabolites and alkylating agents. The most common antimetabolites include: methotrexate, 5-fluorouracil, cytarabine, aminopterin, thioguanine and mercaptopurine. Defects caused by harmful effects of the aforementioned chemotherapeutics are a part of so-called aminopterin syndrome and include: ossification defects of the cranium, hypertelorism, widely set nasal bones, micrognathia and ear defects⁽⁵⁾.

Alkylating agents are usually used as integral elements of multidrug regimens and include: cyclophosphamide, busulfan, ifosfamide, chlorambucil and dacarbazine. An infusion of cyclophosphamide in the first trimester of pregnancy resulted in developmental defects of the limbs, eyes and ears as well as in the presence of cleft palate. Endoxan administered in the second and third trimesters occurred to be relatively safe^(5,19).

busulfan, ifosfamid, chlorambucil, dakarbazynę. Infuzja cyklofosfamidu w pierwszym trymestrze ciąży skutkowałą zaburzeniami rozwojowymi kończyn, oczu, uszu i rozszczepem podniebienia. Endoxan podawany w drugim i trzecim trymestrze okazał się lekiem relatywnie bezpiecznym^(5,19). Wśród 92 opisanych przypadków leczonych kobiet ciężarnych odnotowano dwa zgony wewnątrzmaciczne, siedem opóźnień wzrostu płodu i jeden zgon poporodowy. Na 19 udokumentowanych przypadków stosowania dakarbazyny w terapii wielolekowej stwierdzono jedno opóźnienie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu. Interesujące wydają się doniesienia dotyczące leczenia busulfanem ośmiu kobiet w pierwszym trymestrze ciąży, które urodziły zdrowe dzieci, oraz dwóch pacjentek poddanych chemioterapii podczas drugiego trymestru, u których dzieci rozpoznano stenozę przełyku, brak jednej nerki i kalcyfikację wątroby⁽²⁰⁾. Kolejna grupa leków wykorzystywanych w onkologii to antracykliny i antybiotyki przeciwnowotworowe: doksorubicyna (adriamycyna), idarubicyna, epirubicyna, daktynomycyna, bleomycyna i mitomycyna. Cytostatyki z tej grupy charakteryzują się dość dużą molekułą, prawdopodobnie słabiej przekraczającą barierę łożyskową. Wieloletnie doświadczenia stosowania antracyklin udowodniły kardiotoxyczne, uzależnione od przyjętej dawki, działanie tej grupy leków, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci⁽²¹⁾. Nie ma doniesień dotyczących toksycznych uszkodzeń serca dzieci kobiet leczonych antracyklinami w trakcie ciąży. Meyer-Wittkopf i wsp. przeprowadzili serię badań echokardiograficznych u płodów i dzieci do drugiego roku życia – nie stwierdzili nieprawidłowości⁽²²⁾.

Stosowanie epirubicyny i liposomalnej doksorubicyny, w związku z łatwiejszym przekraczaniem bariery łożyskowej, wydaje się mniej bezpieczne.

Alkaloidy Vinca, czyli winkrystyna, winblastyna i winorelbina, cechują się mniejszym potencjałem teratogennym w porównaniu z antymetabolitami. Spośród 29 pacjentek leczonych schematem czterolekowym zawierającym winkrystynę podczas organogenezy jedna urodziła dziecko z wadą przegrody międzyprzedsionkowej i brakiem paliczka piątego palca. Z kolei u 11 chorych leczonych winkrystyną lub winblastyną od drugiego trymestru obserwowano opóźnienie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu (dziewięć przypadków); dwa płody obumarły, odnotowano też dwa zgony noworodków⁽⁵⁾.

Doniesienia na temat przyjmowania taksanów (paklitakselu i docetakselu) w okresie ciąży – w drugim i trzecim trymestrze – wskazują na brak uszkodzeń płodów kobiet leczonych z powodu raka jajnika i raka piersi. Bezpieczeństwo stosowania tej grupy chemioterapeutyków po okresie organogenezy, przy prawidłowo wykształconym łożysku, może się wiązać ze stale wzrastającym stężeniem łożyskowej P-glikoproteiny, biorącej udział w metabolizmie taksanów⁽²⁰⁾.

Pochodne platyny: cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna, używane w schematach mono- lub wielolekowych, mogą wpływać na wystąpienie centralnego uszkodzenia słuchu, niedorozwoju tkanki mózgowej i podwyższone ryzyko porodu przedwczesnego.

Among 92 pregnant patients receiving treatment, two cases of intrauterine death, seven cases of fetal growth retardation and one postnatal death were observed. In 19 women who used dacarbazine in a multidrug therapy, one case of intrauterine growth retardation was noted. Moreover, the reports on the treatment with busulfan in pregnant patients seem to be interesting⁽²⁰⁾. Eight women treated in the first trimester of gestation gave birth to healthy children, and two patients treated with chemotherapy in the second trimester give birth to children with esophageal stricture, absence of one kidney and liver calcification.

Another group of drugs used in oncology includes anthracyclines and anticancer antibiotics: doxorubicin (adriamycin), idarubicin, epirubicin, dactinomycin, bleomycin and mitomycin. Cytostatics belonging to this group are characterized by a relatively large molecule, which probably does not cross the placental barrier with ease. Long experience of using anthracyclines proves their cardiotoxic action, which depends on the dose, in both adults and children⁽²¹⁾. There are no reports concerning toxic cardiac damage in children whose mothers were treated with anthracyclines during pregnancy. Meyer-Wittkopf *et al.* conducted a series of echocardiographic examinations of fetuses and infants below the age of two, and found no abnormalities⁽²²⁾.

Due to the fact that epirubicin and liposomal doxorubicin cross the placental barrier more easily, their usage seems less safe.

Vinca alkaloids, i.e. vincristine, vinblastine and vinorelbine, are characterized with a lower teratogenic potential compared to antimetabolites. Of 29 patients receiving a four-drug regimen with vincristine during organogenesis, one gave birth to a child with atrial septal defect and absence of the phalanx of the fifth finger. In 11 patients treated with vincristine or vinblastine from the second trimester, the following were observed: intrauterine growth retardation (nine cases), two fetal deaths and two postnatal deaths⁽⁵⁾.

The reports concerning the usage of taxanes (paclitaxel and docetaxel) during pregnancy (in the second and third trimesters) demonstrate no fetal defects in women treated due to ovarian and breast cancers. The safety of these chemotherapeutics, used after organogenesis and when the placenta is formed correctly, may be associated with continuously increasing concentration of placental P-glycoprotein, which takes part in taxane metabolism⁽²⁰⁾.

Platinum derivatives (cisplatin, carboplatin and oxaliplatin) used in mono- and multidrug therapies may contribute to central hearing impairment, brain tissue hypoplasia and increased risk of premature labor.

There are not many reports concerning targeted therapies during pregnancy. Such studies primarily concern rituximab and trastuzumab. No negative impact of rituximab on the fetus has been observed; in neonates, only transient decrease in lymphocyte B count was noted with no clinical implications. As for the reports concerning the use of trastuzumab, there were cases of oligohydramnios and intrauterine deaths due to lung and kidney defects.

Nieliczne są doniesienia związane z przyjmowaniem leków celowanych w ciąży. Prace z tego zakresu dotyczą przede wszystkim leczenia rytuksymabem i trastuzumabem. Nie odnotowano negatywnego wpływu rytuksymabu na płód, a u noworodków notowano jedynie przejściowe obniżenie liczby limfocytów B, bez negatywnych klinicznych implikacji. W doniesieniach dotyczących stosowania trastuzumabu opisano przypadki małowodzia i wewnątrzmacicznych zgonów płodu w wyniku uszkodzenia płuc i nerek.

Bisfosfoniany nie są zalecane w czasie ciąży, z uwagi na ryzyko wywołania hipokalcemii i zahamowania aktywności osteoklastów u płodu. Nie należy także podawać czynników wzrostu granulocytów ani erytropoetyny, brak bowiem danych jednoznacznie potwierdzających bezpieczeństwo stosowania tej grupy leków w trakcie ciąży^(5,23).

Leczenie systemowe powinno się zakończyć do 35. tygodnia ciąży, ze względu na czas potrzebny do regeneracji szpiku przed porodem. W przypadku większości chemioterapeutyków trzy tygodnie pozwalają na normalizację obrazu szpiku matki i płodu⁽²⁰⁾.

Karmienie piersią przez kobiety poddane leczeniu systemowemu jest bezwzględnie przeciwwskazane, ponieważ cytostatyki przechodzą do pokarmu i mogą wywoływać toksyczne działania uboczne⁽⁵⁾.

NOWOTWORY ZŁOŚLIWE JAJNIKA

Częstość występowania nowotworów złośliwych jajnika szacuje się na około 1 na 10 000–38 000 ciąż. W około 2–5% ciąż stwierdza się raka jajnika⁽²⁴⁾. W większości przypadków ciąża nie zmienia rokowania, ale powikłania obecności guza jajnika, takie jak skręcenie czy pęknięcie, mogą zwiększać odsetek samoistnych poronień i porodów przedwczesnych.

Statystycznie nowotwory jajnika u kobiet w ciąży rozpoznawane są w niższym stopniu klinicznego zaawansowania niż u kobiet nieciążarnych. Wiąże się to z częstszym badaniem ginekologicznym i powszechnym stosowaniem badania ultrasonograficznego w trakcie ciąży. Niezwykle istotnymi elementami przypadkowej diagnozy są doświadczenie i wrażliwość badającego lekarza, który nie tylko rozpoznaje ciążę, lecz także pamięta o wnikliwej ocenie przydatków. U ponad 90% ciężarnych cierpiących na nowotwór jajnika choroba ma przebieg bezobjawowy. W przypadku 8% pacjentek symptomy pojawiają się w postaci „ostrego brzucha”, spowodowanego skręceniem lub pęknięciem guza. Większość (60%) epizodów skręcenia guza jajnika ma miejsce pomiędzy 8. a 16. tygodniem ciąży lub we wczesnym okresie połogu⁽⁸⁾. Po rozpoznaniu podejrzanego zmiany przydatków pacjentkę powinno się skierować do ośrodków o najwyższej referencyjności – w celu optymalizacji dalszego postępowania diagnostycznego i leczniczego.

Podstawę rozpoznania raka jajnika stanowi wynik badania histopatologicznego albo, w wybranych przypadkach, wynik badania cytologicznego materiału uzyskanego z punkcji jamy otrzewnowej. Materiał tkankowy do badania można uzyskać na drodze laparotomii lub laparoskopii.

Bisphosphonates are not recommended during pregnancy due to the risk of hypocalcemia and inhibition of osteoclast activity in the fetus. Furthermore, neither granulocyte growth factors nor erythropoietin should be administered since there are no data that would unambiguously confirm their safety during pregnancy^(5,23).

Systemic treatment should terminate prior to the 35th week of pregnancy since the bone marrow must regenerate before delivery. Three weeks is enough for bone marrow image to normalize in both the mother and fetus in the case of most of chemotherapeutics⁽²⁰⁾.

Breast-feeding by women undergoing systemic treatment is absolutely contraindicated since cytostatics enter breast milk and may induce toxic side effects⁽⁵⁾.

MALIGNANT OVARIAN CANCERS

The incidence of malignant ovarian cancers is estimated at approximately 1 per 10 000–38 000 pregnancies. Ovarian cancer is diagnosed in approximately 2–5% of pregnancies⁽²⁴⁾. In most cases, pregnancy does not change the prognosis, but complications of ovarian tumor, such as torsion or rupture, may increase the percentage of spontaneous miscarriages and premature labors.

Statistically, ovarian cancer diagnosed in pregnant patients is usually in a lower stage than in non-pregnant women. This is associated with frequent pelvic examinations and common use of ultrasound scans during pregnancy. Experience and sensitivity of a physician are essential elements of an incidental diagnosis. A physician who identifies pregnancy should also remember about thorough assessment of the adnexa. In over 90% of pregnant patients with ovarian cancer, the disease is asymptomatic. In 8% of patients, symptoms are manifested as “acute abdomen” caused by torsion or rupture of the tumor. Most episodes (60%) of ovarian tumor torsion occur between the 8th and 16th weeks of pregnancy or in the early postpartum period⁽⁸⁾. When a suspicious lesion of the adnexa is diagnosed, the patient should be referred to a referral center of the highest degree in order to optimize further diagnostic and therapeutic management.

The basis for ovarian cancer diagnosis is a result of a histopathological examination or, in selected cases, a result of a cytological examination of the material collected during paracentesis. Tissue material can be obtained during laparotomy or laparoscopy.

Most ovarian cancers diagnosed during pregnancy are epithelial cancers (21–81%); germ cell tumors account for 17–48% of cancers and sex cord-stromal tumors – 10–20%^(25,26). Most malignant ovarian cancers in pregnant patients are diagnosed in an early stage: nearly 80% are in FIGO stage I.

MALIGNANT EPITHELIAL OVARIAN CANCERS

The therapeutic management primarily depends on the clinical advancement of cancer. In early stages, surgical

Typ nowotworu <i>type of cancer</i>	Dgani i wsp., 1989 (%) <i>Dgani et al., 1989 (%)</i>	Copeland i Landon, 1996 (%) <i>Copeland and Landon, 1996 (%)</i>	Zanotti i wsp., 2000 (%) <i>Zanotti et al., 2000 (%)</i>	PUMCH, 2003 (%) <i>PUMCH, 2003 (%)</i>	Behtash i wsp., 2008 (%) <i>Behtash et al., 2008 (%)</i>	Kwon i wsp., 2010 (%) <i>Kwon et al., 2010 (%)</i>
Nabłonkowy guz graniczny <i>Epithelial borderline tumor</i>	65	37,5	33–40	50	39,1	81,5
Rak <i>Carcinoma</i>	35	-	66	27,3	21,7	55,5
<i>Germ cell</i>	17	45	30–33	40,9	47,8	18,5
<i>Sex cord</i>	13	10	17–20	9,1	13	0
Inne <i>Other types</i>	5	7,5	12–13	0	0	0

Tabela 1. Częstość występowania typów histologicznych nowotworów jajnika u kobiet w ciąży⁽²⁷⁾
Table 1. Prevalence of histological types of ovarian cancers in pregnant patients⁽²⁷⁾

Większość nowotworów jajnika rozpoznawanych podczas ciąży jest pochodzenia nabłonkowego (21–81%), guzy wywodzące się z komórek rozrodczych to 17–48%, a nowotwory pochodzące ze sznurów płciowych – 10–20% rozpoznają^(25,26).

Większość złośliwych nowotworów jajnika u ciężarnych jest rozpoznawana we wczesnym stopniu klinicznego zaawansowania: blisko 80% to I stopień według klasyfikacji FIGO.

NABŁONKOWE NOWOTWORY ZŁOŚLIWE JAJNIKA

Postępowanie lecznicze uwarunkowane jest przede wszystkim stopniem klinicznego zaawansowania choroby. We wczesnych postaciach interwencja chirurgiczna powinna ograniczać się do jednostronnego usunięcia przydatków, biopsji otrzewnej i sieci większej. Po zakończeniu ciąży i okresu połogu do rozważenia jest powtórna operacja, oceniająca zaawansowanie choroby⁽²⁸⁾. W przypadkach choroby zaawansowanej zakres leczenia chirurgicznego zależy głównie od decyzji pacjentki co do utrzymania ciąży.

Możliwe postępowanie obejmuje operację cytoredukcyjną z następową chemioterapią i ponowną interwencją chirurgiczną w trakcie porodu lub po ciąży, jak również operację cytoredukcyjną przeprowadzoną jednocześnie z cięciem cesarskim i następową chemioterapią. Rozległe operacje cytoredukcyjne, obejmujące m.in. odcinkowe resekcje jelit czy usunięcie śledziony, wykonywane u kobiet ciężarnych pragnących donosić ciążę znacząco podnoszą śmiertelność matek i płodów. Jedynym wskazaniem do operacji w obrębie przewodu pokarmowego wydaje się zatem niedrożność. Schematy chemioterapii wykorzystywane w leczeniu raka jajnika w trakcie ciąży są analogiczne jak u pacjentek nieciążarnych. Leczenie opiera się na pochodnych platyny w połączeniu z paklitaksem w dawkach typowych dla raka jajnika⁽²⁹⁾. Mimo udowodnionych korzyści płynących ze stosowania bewacizumabu w leczeniu raka jajnika, polegających na wydłużeniu czasu wolnego od choroby, nie ma danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa przyjmowania leków antyangiogennych przez ciężarne – leki te nie są więc włączane.

intervention should be limited to unilateral salpingo-oophorectomy as well as biopsy of the peritoneum and greater omentum. Following the conclusion of pregnancy and postpartum period, a repeated surgery should be considered to stage cancer⁽²⁸⁾. In advanced diseases, the extent of surgical treatment depends mainly on the patient's decision to maintain pregnancy.

Possible management includes: cytoreductive surgery with subsequent chemotherapy and a repeated surgical intervention during labor or following the conclusion of pregnancy as well as cytoreduction conducted simultaneously with cesarean section followed by chemotherapy. Extensive cytoreductive surgeries performed in pregnant patients who wish to maintain pregnancy, which encompass, among others, fragmentary bowel resection or splenectomy, considerably increase fetal and maternal mortality. The only indication for a procedure within the gastrointestinal tract is obstruction. Chemotherapy regimens in pregnant patients are identical to those conducted in non-pregnant women with ovarian cancer. The treatment is based on platinum derivatives in combination with paclitaxel in doses typical of ovarian cancer⁽²⁹⁾. Despite proven benefits of using bevacizumab for ovarian cancer, i.e. longer disease-free survival, there are no clinical data concerning the safety of antiangiogenic agents used by pregnant patients. Consequently, these drugs should not be initiated.

Apart from laboratory tests, an ultrasound examination should precede each chemotherapy cycle in order to assess fetal biometry and welfare. The conclusion of pregnancy should be planned at least three weeks after systemic treatment. The route of delivery depends on a detailed analysis of the clinical situation. Possible solutions are: natural delivery and delaying cytoreduction until the postpartum period ends or simultaneous cesarean section and surgical procedure according to the protocol of ovarian cancer treatment⁽⁸⁾.

MALIGNANT NON-EPITHELIAL OVARIAN CANCERS

Of non-epithelial germ-cell ovarian tumors diagnosed during pregnancy, the most common are: immature teratomas,

Przed każdym cyklem chemioterapii oprócz standardowych badań laboratoryjnych należy wykonać badanie ultrasonograficzne – oceniające biometrię i dobrostan płodu. Zakończenie ciąży powinno być planowane po co najmniej trzech tygodniach przerwy w leczeniu systemowym. Wybór drogi porodu zależy od szczegółowej analizy sytuacji klinicznej. Możliwe rozwiązania to poród drogami natury i odroczenie operacji cytoredukcyjnej do zakończenia okresu połogu lub jednoczesowe cięcie cesarskie z procedurą chirurgiczną według protokołu leczenia raka jajnika⁽⁸⁾.

NIENABŁONKOWE NOWOTWORY ZŁOŚLIWE JAJNIKA

Spośród nienabłonkowych guzów jajnika, wywodzących się z komórek germinalnych, w ciąży najczęściej rozpoznawano potworniaki niedojrzałe, rozrodczaki, raka zarodkowego i guza pęcherzyka żółtkowego. Stopień klinicznego zaawansowania tych nowotworów zwykle jest bardzo wczesny i pozwala na ograniczoną interwencję chirurgiczną, polegającą na jednostronnym usunięciu przydatków, pobraniu wycinków z sieci większej i otrzewnej. Jedynie w przypadku rozpoznania rozrodczaka rozważa się jednostronne usunięcie węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych, ponieważ to pierwsza lokalizacja przerzutów tego nowotworu. Nowotwory jajnika pochodzące ze sznurów płciowych to około 2–3% guzów gonad rozpoznawanych w ciąży. Najczęściej diagnozowane są ziarniszcak i guz komórek Sertolego–Leydiga. Zdecydowaną większość guzów rozpoznaje się we wczesnym stopniu klinicznego zaawansowania, więc – tak jak w przypadku pozostałych nowotworów nienabłonkowych – interwencja chirurgiczna ogranicza się do usunięcia zmienionych przydatków oraz biopsji otrzewnej i sieci. Konieczność stosowania systemowego leczenia uzupełniającego ustala się indywidualnie. Schematy chemioterapii wykorzystywane w leczeniu tej grupy guzów opierają się na bleomycynie, etopozydzie i cisplatynie (BEP) lub cisplatynie, winblastynie i bleomycynie (PVB). Zaleca się także leczenie pochodnymi platyny w połączeniu z paklitakselem. Jak w przypadku innych programów chemioterapii, optymalny czas na prowadzenie leczenia systemowego to drugi i trzeci trymestr do 35. tygodnia^(4,5,8).

PODSUMOWANIE

Podejrzenie choroby nowotworowej podczas ciąży jest poważnym wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym dla zespołu specjalistów, który musi pogodzić dobro pacjentki z dobrostanem rozwijającego się płodu. Wydaje się, że obecnie okres ciąży nie powinien być racjonalną przeszkodą w prowadzeniu optymalnego leczenia onkologicznego. Oczywiście w każdym przypadku należy indywidualnie planować postępowanie i dążyć do realizowania optymalnego protokołu leczniczego, obowiązującego u kobiet nieciężarnych, z zachowaniem wszystkich zasad gwarantujących bezpieczeństwo płodu.

germinoma, germ-cell carcinoma and endodermal sinus tumor. A clinical stage of such cancers is usually very early and allows a limited surgical intervention to be conducted, consisting in unilateral removal of the adnexa and collection of samples from the greater omentum and peritoneum. Unilateral removal of the pelvic and para-aortic lymph nodes is considered only in cases of germinoma since this is the first localization of metastasis of this cancer.

Sex-cord ovarian cancers account for approximately 2–3% of gonadal tumors diagnosed during pregnancy. The most commonly diagnosed cancers are granulosa cell tumor and Sertoli–Leydig cell tumor. A considerable majority of tumors are detected in an early stage and therefore (as in other non-epithelial cancers) surgical intervention is limited to the removal of the altered adnexa and biopsy of the peritoneum and omentum.

The decision concerning adjuvant systemic treatment is taken individually. The chemotherapy regimens used to treat this type of tumors are based on bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) or cisplatin, vinblastine and bleomycin (PVB). It is also recommended to administer platinum derivatives in combination with paclitaxel. As with other chemotherapy regimens, the optimal time for conducting systemic treatment is the second and third trimester up to the 35th week of pregnancy^(4,5,8).

CONCLUSION

A suspicion of cancer during pregnancy is a considerable diagnostic and therapeutic challenge for a team of specialists that must reconcile the patient's wellbeing with the welfare of the developing fetus. It seems that currently pregnancy should not pose an obstacle for optimal oncological treatment. Surely, the management must be planned individually in each case, and it should be attempted to fulfil the optimal treatment protocol that is implemented in non-pregnant patients, observing all the principles to guarantee fetal safety.

Piśmiennictwo/References

1. Dinh T.A., Warshal D.P.: The epidemiology of cancer in pregnancy. W: Barnea E.R., Jauniaux E., Schwartz P.E. (red.): *Cancer and Pregnancy*. Springer Verlag, London 2001.
2. Han S.N., Kesic V.I., Van Calsteren K. i wsp.: Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 167: 18–23.
3. Jacobs I.A., Chang C.K., Salti G.I.: Coexistence of pregnancy and cancer. *Am. Surg.* 2004; 70: 1025–1029.
4. Grigoriadis C., Eleftheriades M., Panoskaltsis T. i wsp.: Ovarian cancer diagnosed during pregnancy: clinicopathological characteristics and management. *G. Chir.* 2014; 35: 69–72.
5. Di Saia P.J., Creasman W.T. (red.): *Clinical Gynecologic Oncology*. Saunders Elsevier, Philadelphia 2012.
6. Kanal E., Barkovich A.J., Bell C. i wsp.: ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 188: 1447–1474.
7. Balleyguier C., Fournet C., Ben Hassen W. i wsp.: Management of cervical cancer detected during pregnancy: role of magnetic resonance imaging. *Clin. Imaging* 2013; 37: 70–76.
8. Amant F., Halaska M.J., Fumagalli M. i wsp.: Gynecologic cancers in pregnancy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2014; 24: 394–403.
9. Mazze R.L., Källén B.: Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1178–1185.
10. Bunyavejchevin S., Phupong V.: Laparoscopic surgery for presumed benign ovarian tumor during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 1: CD005459.
11. Evans S.R., Saroni B., Bhanot P., Feldman E.: Surgery in pregnancy. *Curr. Probl. Surg.* 2012; 49: 333–388.
12. Mathevet P., Nessah K., Dargent D. i wsp.: Laparoscopic management of adnexal masses in pregnancy: a case series. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003; 108: 217–222.
13. Amant F., von Minckwitz G., Han S.N. i wsp.: Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 2532–2539.
14. Cardonick E., Usmani A., Ghaffar S.: Perinatal outcome of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am. J. Clin. Oncol.* 2010; 33: 221–228.
15. Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F. i wsp.: Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 683–689.
16. Méndez L.E., Mueller A., Salom E. i wsp.: Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* 2003; 102: 1200–1202.
17. Sood A.K., Shahin M.S., Sorosky J.I.: Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol. Oncol.* 2001; 83: 599–600.
18. Sayedur Rahman M., Al-Sibai M.H., Rahman J. i wsp.: Ovarian carcinoma associated with pregnancy. A review of 9 cases. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2002; 81: 260–264.
19. Han J.Y., Nava-Ocampo A.A., Kim T.J. i wsp.: Pregnancy outcome after prenatal exposure to bleomycin, etoposide and cisplatin for malignant ovarian germ cell tumors: report of 2 cases. *Reprod. Toxicol.* 2005; 19: 557–561.
20. Ebert U., Löffler H., Kirch W.: Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol. Ther.* 1997; 74: 207–220.
21. Roboz J., Gleicher N., Wu K. i wsp.: Does doxorubicin cross the placenta? *Lancet* 1979; 2: 1382–1383.
22. Meyer-Wittkopf M., Barth H., Emons G., Schmidt S.: Fetal cardiac effects of doxorubicin therapy for carcinoma of the breast during pregnancy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001; 18: 62–66.
23. Ozer H., Armitage J.O., Bennett C.L. i wsp.: 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3558–3585.
24. Agarwal N., Parul, Kriplani A. i wsp.: Management and outcome of pregnancies complicated with adnexal masses. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2003; 267: 148–152.
25. Lishner M.: Cancer in pregnancy. *Ann. Oncol.* 2003; 14 suppl. 3: iii31–iii36.
26. Voulgaris E., Pentheroudakis G., Pavlidis N.: Cancer and pregnancy: a comprehensive review. *Surg. Oncol.* 2011; 20: e175–e185.
27. Kwon Y.S., Mok J.E., Lim K.T. i wsp.: Ovarian cancer during pregnancy: clinical and pregnancy outcome. *J. Korean Med. Sci.* 2010; 25: 230–234.
28. Zhao X.Y., Huang H.F., Lian L.J., Lang J.H.: Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 8–15.
29. Zagouri F., Sergeantanis T.N., Chrysikos D. i wsp.: Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. *Oncology* 2012; 83: 234–238.