

# Zhubné nádory krčka maternice v gravidite

## Cervical cancer in pregnancy

Nocarová L.<sup>1,2</sup>, Ondruš D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

<sup>2</sup>Interná klinika VŠZaSP sv. Alžbety a OÚSA, Bratislava

### Súhrn

**Východiská:** Napriek raritnému výskytu, zhubné nádory krčka maternice patria medzi najčastejšie malignity počas gravidity. Viac ako 70 % prípadov je diagnostikovaných vo včasnom štádiu ochorenia s možnosťou odkladu liečby do popôrodného obdobia. Diagnóza invazívneho cervikálneho karcinómu v gravidite je však obťažnou pre pacientku, jej rodinu aj lekárov. Starostlivosť o pacientku a plod by mala byť v rukách multidisciplinárneho tímu a pri rozhodovaní o liečbe a gravidite je nutné rešpektovať želania pacientky. Rádioterapia je počas gravidity kontraindikovaná, rizikové pacientky sú preto odkázané na neoadjuvantnú alebo adjuvantnú chemoterapiu počas gravidity alebo v popôrodnom období. Výber neoadjuvantnej chemoterapie, načasovanie pôrodu a realizácia definitívnej liečby sú kľúčové pre zdravie matky aj dieťaťa. Paliatívna liečba je počas gravidity extrémne zriedkavá a prognóza je nepriaznivá. Vzhľadom na mechanizmy účinku nie je možné gravidným pacientkam podávať biologickú liečbu – bevacizumab – ani imunoterapiu – pembrolizumab, ktoré preukazujú zlepšené celkové prežívanie v paliatívnej liečbe u negravidných pacientok. **Cieľ:** Cieľom prehľadovej práce je zhrnúť poznatky o liečbe gravidných pacientok so zhubným nádorom krčka maternice, so zameraním na diagnostiku, načasovanie liečby, pôrodu a výber liečebných modalít podľa štádia ochorenia a gestačného veku. Napriek nutnosti individuálneho prístupu je cieľom vyzdvihnúť súčasné odporúčané postupy v gravidite, ktoré sú podporené medicínou založenou na dôkazoch.

### Kľúčové slová

zhubné nádory krčka maternice – komplikácie v tehotenstve – gestačný vek – vedľajšie účinky a nežiaduce reakcie zapríčinené liekmi

### Summary

**Background:** Cervical cancer is one of the most frequent cancers in pregnant women, despite this combination being a rare condition. More than 70% of cases are diagnosed in early stages and its treatment can be postponed after the delivery. Invasive cancer diagnosis in pregnancy is difficult for a patient, her family and doctors. A multidisciplinary team should take care of the patient and foetus and patient's wishes are respected regarding her treatment and pregnancy. Radiotherapy in pregnancy is contraindicated. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy is therefore a main treatment method in patients with high risk disease either during pregnancy, or after the delivery. Neoadjuvant chemotherapy choice, delivery timing and definitive treatment are keys to mother's and child's health. Palliative treatment during pregnancy is extremely rare and the prognosis is poor. Bevacizumab and pembrolizumab are promising in the palliative treatment of non-pregnant patients. Neither biological therapy by bevacizumab, nor immunotherapy by pembrolizumab can be administered to pregnant patient due to their mechanisms of action. **Purpose:** This overview's aim is to analyse data of cervical cancer treatment for pregnant women, focusing on diagnostics, therapy and delivery timing and treatment modalities choice according to the stage of the disease and gestational age. Individual approach is always necessary; our aim is, however, to emphasise current evidence-based recommendations in pregnancy.

### Key words

uterine cervical neoplasms – pregnancy complications – gestational age – drug-related side effects and adverse reactions

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Lucia Nocarová  
I. onkologická klinika LF UK a OÚSA  
Heydukova 10  
812 50 Bratislava  
Slovenská republika  
lucia.nocarova@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 8. 4. 2020

Prijaté/Accepted: 20. 5. 2020

doi: 10.14735/amko2020268

## Epidemiológia a diagnostika

Zo všetkých žien, ktorým bol novodiagnostikovaný nádor krčka maternice, je 1–3 % tehotných alebo v popôrodnom období [1,2]. Asi polovica prípadov je diagnostikovaná prenatálne, druhá polovica do 12 mesiacov po pôrode [3]. Karcinóm krčka maternice je jednou z najčastejších malignít počas gravidity, s odhadovanou incidenciou 0,8–1,5 prípadov na 10 000 pôrodov [4–6].

Väčšina prípadov (70–80 %) je diagnostikovaná v skorom štádiu ochorenia (tab. 1) [7,8]. Pravdepodobne je to dôsledok rutinného prenatálneho skriningu, ale je tiež možné, že pokročilejšie štádiá ochorenia zabraňujú počatiu.

Priebeh ochorenia a prognóza v jednotlivých štádiách sa u tehotných a netehotných pacientok v zásade nelíši [9,10]. Príznaky ochorenia v tehotenstve závisia od klinického štádia a veľkosti lézie. Podľa výskumov sú takmer všetky pacientky s IA štádiom a 50 % s IB štádiom ochorenia asymptomatické a nález je náhodný [6,9].

Pacientky so symptomatickým IB štádiom ochorenia môžu mať abnormálne vaginálne krvácanie alebo sekréciu. Vo vyšších štádiách je zvyčajne prítomná panvová bolesť, bolesti nôh, slabín, chronická anémia a zadychávanie sa. Keďže mnohé z týchto príznakov sú podobne prítomné aj v normálne prebiehajúcich graviditách, diagnostika karcinómu môže byť oneskorená. Veľké cervikálne lézie môžu byť pozorované alebo palpované v akomkoľvek štádiu tehotenstva, opäť však môžu byť zamenené za bežné

nálezy v gravidite, ako je ekotropion, stromálny edém alebo dozrievanie cervixu. Karcinómu sa tiež môže podobať decíduálna reakcia cervixu.

Diagnostika by mala zahŕňať cervikálnu cytológiu pri abnormálnom vaginálnom krvácaní, väčšie lézie by mali byť histologizované. Ďalší postup pri náleze abnormálnej cytologie by mal byť podľa Bethesda odporúčaní z roku 2012 [11]. V prípade kolposkopického nálezu cervikálnej intraepitelovej neoplázie (CIN) II/III alebo karcinómu je potrebné vykonať biopsiu. Cervikálna biopsia môže byť vykonaná počas gravidity bez významne zvýšeného rizika nadmerného krvácania [12]. Endocervikálna kyretáž sa počas tehotenstva neodporúča pre predpoklad zvýšeného rizika potratu [7].

Indikácie na konizáciu cervixu u negravidnej populácie nie sú aplikovateľné počas tehotenstva. Diagnostická konizácia v gravidite je indikovaná iba vtedy, ak potvrdenie invazívneho ochorenia zmení načasovanie alebo spôsob pôrodu, v ostatných prípadoch je indikovaný odklad konizácie do obdobia po pôrode, aby sa predišlo prípadnému potratu [13,14].

V prípade, že je konizácia realizovaná pred pôrodom, 2. trimester (medzi 13. a 20. gestačným týždňom) je najoptimálnejším obdobím. Nie je vhodné realizovať konizáciu < 4 týždne pred odhadovaným termínom pôrodu, pre zvýšené riziko krvácania a rozšírenia rany po konizácii počas pôrodu [15]. V prípade obavy o pokračovanie gravidity po konizácii je možné vykonať cerkláž [16]. Potenciálnymi komplikáciami konizácie počas tehotenstva sú krvácanie, spontánny potrat, predčasná ruptúra membrán, predčasný pôrod a infekcia [17].

Presne stanovený staging je zásadný pre plánovanie ďalšieho postupu liečby. S ohľadom na bezpečnosť plodu, je potrebné vybrať vhodné zobrazovacie vyšetrenia a limitovať expozíciu ionizujúcemu žiareniu. Vo všeobecnosti sa odporúča RTG hrudníka s abdominálnym tienením, u všetkých pacientok s viac ako mikroskopickým cervikálnym potihnutím. Vo väčšom rozsahu pri IB1, IB2 alebo pokročilejšom ochorení a pri vysoko rizikovej histológii (adenokarcinóm, malobunkový karcinóm), by mal

byť močový trakt zobrazený pomocou ultrasonografie (USG) alebo magnetickej rezonancie (MRI), aby sa vylúčilo IIIB štádium ochorenia a súčasne je vhodné doplniť zobrazenie abdomenu a panvy. MR vyšetrenie má oproti USG výhodu výborného tkanivového kontrastu, presnejšieho vypočítania objemu tumoru a šírenia do príslušných orgánov a lymfatických uzlín (LU); senzitivita aj špecificita MRI mierne klesá pri malých uzlinových metastázach [18].

U pacientok, ktoré si želajú zachovať graviditu, ale majú významné riziko postihnutia LU, môže priniesť dôležitú informáciu o štádiu ochorenia stagingová lymfadenektómia extraperitoneálnym alebo laparoskopickým prístupom [19–21]. Táto histológia je významná, keďže u pacientok s uzlinovo-pozitívnym ochorením je mimoriadne dôležité začať s definitívnou liečbou čím skôr, najlepšie ihneď [22].

## Manažment pacientky, ktorá sa rozhodne ukončiť graviditu

Ak si pacientka želá ukončenie gravidity, v prípade ochorenia v skorom štádiu je všeobecne odporúčaná radikálna hysterektómia s plodom in situ a so zachovaním ovárií. V prípadoch pokročilého ochorenia a preinvazívneho ochorenia by mala byť pacientka liečená ako netehotná pacientka.

## Manažment pacientky, ktorá si neželá ukončiť graviditu

### Preinvazívne ochorenie – carcinoma in situ

Liečba preinvazívneho ochorenia by mala byť odložená do postpartálneho obdobia. Prehodnotenie a definitívna terapia by mali prebehnúť do 6–8 týždňov po pôrode [23]. Aj v prípade „high-grade“ preinvazívneho ochorenia je riziko progresie do invazívneho karcinómu veľmi nízke (0–0,4 %) [24–26]. Okrem toho je možná popôrodná spontánna regresia, v niektorých prípadoch bez potreby ďalšieho terapeutického riešenia [27,28]. V súčasnosti nie je jasné, či spôsob pôrodu (sekciami alebo vaginálne) ovplyvňuje pravdepodobnosť regresie nálezu, preto by mal byť tento výber založený na štandardných pôrodných indikáciách [26].

**Tab. 1. Porovnanie FIGO štádia karcinómu krčka maternice v čase stanovenia diagnózy u tehotných a netehotných žien [7,8].**

Štádium	Netehotné ženy	Tehotné ženy
FIGO I	42 %	70–80 %
FIGO II	35 %	11–20 %
FIGO III	21 %	3–8 %
FIGO IV	2 %	0–3 %

FIGO – Medzinárodná federácia gynekológie a pôrodnictva

**Tab. 2. ESMO odporúčania manažmentu pacientky so štádiom FIGO IB1-IV, ktorá si želá zachovať graviditu podľa času diagnózy [37].**

Čas diagnózy	Odporúčania
1. trimester	Ak si pacientka želá zachovanie gravidity, prediskutujte podrobný monitoring až do 2. trimestra gravidity (viď nižšie).
2. trimester	štádium IB1 lymfadenektómia a) LU negatívne: prísne sledovanie alebo CHT počas tehotenstva, nasledovaná hysterektómiou alebo rozsiahlou konizáciou po pôrode. b) LU pozitívne: CHT počas tehotenstva nasledovaná radikálnou hysterektómiou počas pôrodu alebo CHT-RT po pôrode.
	štádium IB2-IVA CHT počas tehotenstva. Chirurgický manažment a/alebo CHT-RT podľa štádia a postihnutia LU po pôrode.
	štádium IVB – vzdialené metastázy CHT počas tehotenstva.
3. trimester	Odložte liečbu po pôrode, zvážte skoršiu indukciu pôrodu. Chirurgický manažment /CHT-RT /CHT podľa štádia po pôrode.

ESMO – Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu, FIGO – Medzinárodná federácia gynekológie a pôrodnictva, CHT – chemoterapia, CHT-RT – chemorádioterapia, LU – lymfatické uzliny  
 chemoterapia = cisplatina (75 mg/m<sup>2</sup> à 3 týždne) alebo režimy s karboplatinou ± paklitaxel à 3 týždne alebo á týždeň

### Invazívne ochorenie

Diagnóza invazívneho cervikálneho karcinómu v gravidite je obťažnou pre pacientku, jej rodinu, aj jej lekárov. Starostlivosť o pacientku by mala byť v rukách multidisciplinárneho tímu a mali by sa brať do úvahy predovšetkým želania pacientky (a jej rodiny).

Okamžitá definitívna liečba, bez ohľadu na gestačný vek, je všeobecne vhodná v prípade [22]:

- dokázaných metastáz v LU;
- progresie ochorenia počas tehotenstva;
- pacientkinho želania ukončiť graviditu.

Pacientky, ktoré si neželajú ukončiť graviditu, vyžadujú individuálny multidisciplinárny prístup a rozhodovanie na základe štádia ochorenia, gestačného týždňa, fetálnej viability, liečebných možností a pacientkiných preferencií. Údaje o manažmente týchto pacientok sú limitované, ale rádioterapia (RT) je určite kontraindikovaná, keďže môže vyvolať spontánny potrat alebo vážne neletálne poškodenia plodu [22].

### Pri gestačnom veku menej ako 22–25 týždňov

V čase diagnózy je odporúčaná lymfadenektómia, podľa dát, ktoré sú k dispozícii, je možné ju vykonať v prvom a v pre-

važnej časti 2. trimestra bez zvýšeného rizika komplikácií [29].

IA1 štádium – pri mikroinvazívnom ochorení (a to aj v prípade adenokarcinómu) je odporúčaná konizácia [28,30].

IA2 a IB1 < 2 cm štádia – vzhľadom na riziko postihnutia parametriad < 1% sa považuje jednoduchá trachelektómia aj väčšia konizácia za vhodné metódy. Radikálna trachelektómia, v prípade, že si žena želá zachovať graviditu, nie je optimálnou metódou [22,31].

IB1 ≥ 2cm a vyššie štádia – je odporúčaná neoadjuvantná chemoterapia (CHT) po zistení negativity LU, alebo aj v prípade, že stagingová lymfadenektómia nebola realizovaná – v takom prípade by mal byť staging dokončený 6–8 týždňov po pôrode. S liečbou sa čaká do 2. trimestra, aby sa minimalizovalo riziko teratogénneho vplyvu CHT.

Pozitívna lymfatických uzlín – u pacientok s potvrdeným postihnutím LU histologicky alebo s predpokladaným postihnutím podľa zobrazovacích vyšetrení, ktoré si želajú zachovanie gravidity, je potrebné dôkladné poučenie pacientky o prognóze, liečebných možnostiach a dôležitosti včasnej liečby a je dôležitý multidisciplinárny prístup pri starostlivosti o matku aj plod. V 2. trimestri je indikovaná neoadjuvantná CHT.

### V gestačnom veku 22–25 týždňov a neskôr

Lymfadenektómia sa štandardne neodporúča pre zvýšené riziko spojené s chirurgickým zákrokom a veľkosťou gravidného uteru. Rozhodnutia o liečbe by preto mali byť založené na klinickom štádiu ochorenia.

IA a IB1 < 2 cm štádia – vo vyššom gestačnom veku s tumorom < 2 cm je odporúčaný odklad liečby až do 6–8 týždňov po pôrode, keďže aj u netehotných pacientok je bežný časový odstup diagnostickej konizácie a definitívnej chirurgie do 6 týždňov a nie je spojený s horším výsledkom liečby [32–35]. V prípade zistenia progresie ochorenia je potrebné začať s liečbou, v takom prípade je prístup rovnaký, ako pri skoršom gestačnom veku a s dôkazom postihnutia LU.

IB1 ≥ 2 cm a vyššie štádia – je iba veľmi málo dát, ktoré by zaznamenávali odklad liečby a jeho dôsledky. Niektorí onkológovia navrhujú neodkladať liečbu, v prípade tumorov o veľkosti > 4 cm, ako v prípade ochorenia s postihnutím LU (potvrdeným alebo predpokladaným). V prípade, že si pacientka neželá skorý pôrod, sa odporúča podávanie neoadjuvantnej CHT do času pôrodu, ako pri skoršom gestačnom veku [36]. Odporúčania Európskej spoločnosti pre lekársku

onkológiu (European Society for Medical Oncology – ESMO) podľa štádia ochorenia sa líšia podľa času zistenia diagnózy (tab. 2) [37].

Neoadjuvantná CHT by mala byť podávaná maximálne do 34.–35. gestačného týždňa a pôrod by mal byť plánovaný s trojtýždňovým odstupom. Podľa dát z Cochrane Database [38] a dvadsaťročnej medzinárodnej kohortovej štúdie [39] je odporúčaný štandardný režim s cisplatinou sólo alebo s kombináciou s paklitaxelom (rovnako, ako u negravidných pacientok) každé 3 týždne, maximálne do 6 cyklov. Neexistuje štandardné dávkovanie, ale prevažne sa v kombinácii používa cisplatina v dávke 60 mg/m<sup>2</sup> a paklitaxel v dávke 135 mg/m<sup>2</sup> a sólo cisplatina v dávke 75 mg/m<sup>2</sup>. V prípade potreby je možné cisplatinu nahradiť karboplatinou. Tieto režimy majú relatívne vyhovujúci rizikový profil fetálnych, neonatálnych aj maternálnych komplikácií, hoci je nutné spomenúť, že v literatúre sú o tejto liečbe v gravidite iba limitované údaje [40,41].

Existujú aj iné prístupy; Bader et al [42] podávali pacientke s invazívnym karcinómom krčka maternice štádia IIA od 19. týždňa gravidity 4 cykly cisplatinu a vinkristínu v trojtýždňových intervaloch. V 33. týždni tehotenstva bola realizovaná sekcia s radikálnou hysterektómiou a panvovou lymfadenektómiou. Pre nález metastáz v LU pacientka absolvovala 3 cykly cisplatinu, vinkristínu s bleomycínom každých 10 dní. Pacientka bola počas 80 mesiacov sledovania bez recidivy ochorenia. O efekte vinkristínu na vyvíjajúci sa plod je ešte menej informácií, než o efekte paklitaxelu.

Na základe záverov zo „Second International Consensus Meeting on Gynecologic Cancers in Pregnancy“ nie je odporúčané podávanie gemcitabínu, vinorelbínu, topotecanu a biologickej liečby (vrátenie antiangiogénnej liečby) u gravidných pacientok, vzhľadom na predpokladané teratogénne účinky a nedostatok údajov o bezpečnosti v gravidite [22].

Metastatické štádium karcinómu cervixu v gravidite je raritné, jedná sa o 0–3 % všetkých prípadov karcinómu cervixu diagnostikovaného počas gravi-

dity [7,8]. Tieto pacientky majú veľmi zúženú prognózu a tehotenstvo v takomto prípade situáciu pacientky a jej rodiny výrazne komplikuje. Je nevyhnutná aktívna psychosociálna podpora pri tvorbe liečebného plánu, ktorý sa sústreďuje na kontrolu ochorenia a nie na jeho vyliečenie. Paliatívnu CHT prvej voľby je kombinácia cisplatinu a paklitaxelu a liečba by mala začať počas gravidity, ak pacientka nie je v 3. trimestri gravidity, v takom prípade je vhodné zvážiť indukciu pôrodu skôr.

Cisplatina s paklitaxelom by mala byť podávaná v trojtýždňových intervaloch do 6 cyklov. Existujú dáta, podľa ktorých je cisplatina filtrovaná placentou a jej koncentrácia v amniovej tekutine pri pôrode bola 11–42 % oproti krvi matky [43]. Zníženie hladiny albumínu u matky však môže spôsobiť vyššiu koncentráciu voľnej frakcie cisplatinu u matky a plodu a môže zvýšiť toxicitu, predovšetkým ototoxicitu, preto je vhodná substitúcia albumínu [44]. Zaznamenaná bola aj prechodná neutropénia u novorodencov po intrauterinnej expozícii.

Ideálne by mal byť odstup pôrodu od posledného podania CHT 3 týždne, aby sa kostná dreň zregenerovala a placenta zmetabolizovala a eliminovala cytotoxické látky z plodu. Keďže šanca spontánneho pôrodu sa zvyšuje ku koncu tehotenstva, je lepšie sa vyhnúť podávaniu CHT ku koncu 3. trimestra [45].

Bevacizumab sa v gravidite nepoužíva, vzhľadom na fetálne poškodenie, vyplývajúce z mechanizmu účinku lieku a zistení z animálnych štúdií [46]. To isté platí o používaní pembrolizumabu – animálne modely naznačujú, že PD-1 je potrebný na zachovanie tolerancie gravidity organizmom matky. PD-1 ligandy sú exprimované placentou aj maternými LU, kde spôsobujú deléciu klonov T-buniek, ktoré reagujú na fetálne antigény [47].

Dáta o bezpečnosti CHT v gravidite sú limitované a efekt liekov na plod závisí od gestačného veku, použitých cytostatík a ich dávky [48]. V systematickom prehľade z roku 2013 bolo z 48 expozícií plodu intrauterinne platinovým derivátom na liečbu cervikálneho karcinómu v 17.–33. gestačnom týždni zaznamenaných 67,4 % zdravých novorodencov,

kým ťažkosti ostatných boli prevažne asociované s prematuritou (napr. respiračný „distress“ syndróm) [49]. Zatiaľ bol opísaný jeden prípad skvamocelulárneho karcinómu cervixu, ktorý vytvoril placentárne metastázy [50].

## Pôrod

Načasovanie pôrodu musí byť individuálne zvážené na základe gestačného veku plodu, štádia karcinómu cervixu a prípadnej progresie ochorenia počas gravidity. Ideálny čas pôrodu je v  $\geq 37$ . týždni (najlepšie v 39. týždni), v prípade indikácie skoršieho pôrodu pre stav matky alebo plodu je vhodné podávanie kortikosteroidov na zníženie morbidít dieťaťa po predčasnom pôrode. V IA1 a IA2 štádiách vaginálny pôrod nie je kontraindikovaný z hľadiska onkologického ochorenia, hoci epiziotómii je vhodné sa vyhnúť, ak je to možné, pre zaznamenané prípady implantácie tumorózných buniek do rany po epiziotómii [1,36].

V IB1 a vyšších štádiách karcinóm cervixu by mal byť realizovaný pôrod sekciou. Dáta sú limitované, ale naznačujú, že vaginálny pôrod oproti cisárskemu rezu zhoršuje prognózu matky [1,51]. Pacientky s „bulky“ chorobou a drobnou tumoróznou masou majú vyššie riziko signifikantného krvácania a obštrukcie pôrodného kanála počas vaginálneho pôrodu [52].

Definitívna liečba u pacientok, ktoré sa rozhodli pre odklad liečby po pôrode, môže prebehnúť v čase pôrodu alebo postpartálne.

U žien, ktoré si želajú zachovanie fertility v IA1 štádiu ochorenia, nie je potrebná ďalšia liečba, v prípade, že počas kontrol nie sú zaznamenané ďalšie prejavy ochorenia; v prípade histologicky pozitívneho okraja po konizácii je indikovaná opakovaná konizácia (6–8 týždňov po pôrode) na vylúčenie invazívneho ochorenia. V IA2 štádiu a tumoru do 4 cm je indikovaná radikálna trachelektómia s lymfadenektómiou (ak už nebola realizovaná) 6–8 týždňov po pôrode.

U žien, ktoré si neželajú zachovanie fertility v IA1 štádiu ochorenia, bez dôkazu lymfovaskulárnej invázie (LVSI) je prvou voľbou extrafasciálna hysterek-



tómia, ktorá môže byť realizovaná súbežne s cisárskym rezom, v IA1 s LVSI, IA2 a IB1 < 2cm štádiách by mala pacientka podstúpiť radikálnu hysterektómiu v čase cisárskeho rezu alebo postpartálne.

Pacientky liečené počas gravidity neoadjuvantnou CHT, pre lokálne pokročilé ochorenie alebo pozitívitu LU, by mali podstúpiť radikálnu hysterektómiu v čase cisárskeho rezu alebo postpartálne. Ďalší manažment je ako u negravídnych pacientok.

U pacientok s vysoko rizikovým ochorením, kde bola liečba odložená popôrodne, môže nasledovať CHT-RT alebo adjuvantná CHT.

## Záver

Karcinóm cervixu patrí medzi najčastejšie malignity diagnostikované počas gravidity, prevažne ide o nízke štádiá ochorenia, ktorých liečba je za prísneho monitoringu odložiteľná do popôrodného obdobia. Vo vyšších štádiách je v 2. trimestri gravidity indikovaná neoadjuvantná CHT, v 3. trimestri je vhodné zväžiť skorú indukciu pôrodu a následnú definitívnu chirurgickú liečbu a CHT-RT. Metastatické ochorenie je raritné, vyžaduje paliatívnu CHT. Nová liečba bevacizumabom a pembrolizumabom v gravidite je kontraindikovaná, štandardom zostávajú režimy na báze platiny.

## Literatúra

- Nguyen C, Montz Fj, Bristow RE. Management of stage I cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55(10): 633–643. doi: 10.1097/00006254-200010000-00022.
- Creasman WT. Cancer and pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943: 281–286. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03809.x.
- Smith Lh, Dalrymple JI, Leiserowitz GS et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(7): 1504–1512. doi: 10.1067/mob.2001.114867.
- Smith Lh, Danielsen B, Allen ME et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of link age with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4): 1128–1135. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00537-4.
- Demeter A, Sziller I, Csapó Z et al. Outcome of pregnancies after cold-knife conization of the uterine cervix during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(3): 207–210. PMID: 12094956.
- Duggan B, Muderspach Li, Roman Ld et al. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 82(4 Pt 1): 598–602. PMID: 8377988.
- Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19(4): 611–630. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2005.03.002.
- Figo Committee On Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 106(2): 103–104. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.02.012.
- Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol* 1991; 9(11): 1956–1961. doi: 10.1200/JCO.1991.9.11.1956.
- Hopkins MP, Morley GW. The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58(5): 584–589.
- Lee RB, Neglia W, Park RC. Cervical carcinoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58(5): 584–589.
- Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J et al. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62(1): 31–36. doi: 10.1016/0301-2115(95)02178-a.
- Robinson WR, Webb S, Tirpack J et al. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. *Gynecol Oncol* 1997; 64(1): 153–155. doi: 10.1006/gyno.1996.4546.
- Douvier S, Filipuzzi L, Sagot P. Management of cervical intra-epithelial neoplasm during pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31(10): 851–855. doi: 10.1016/j.gyobfe.2002.12.001.
- Muller CY, Smith HO. Cervical neoplasia complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32(4): 533–546. doi: 10.1016/j.ogc.2005.08.007.
- Goldberg GL, Altaras MM, Block B. Cone cerclage in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77(2): 315–317. doi: 10.1097/00006250-199102000-00033.
- Palle C, Bangsboell S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(4): 306–310.
- Reznek RH, Sahdev A. MR imaging in cervical cancer: seeing is believing. The 2004 Mackenzie Davidson Memorial Lecture. *Br J Radiol* 2005; 78(2): 573–585. doi: 10.1259/bjr/66333608.
- Alouini S, Rida K, Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 108(3): 472–77. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.12.006.
- Hertel H, Possover M, Kühne-Heid R et al. Laparoscopic lymph node staging of cervical cancer in the 19th week of pregnancy. A case report. *Surg Endosc* 2001; 15(3): 324. doi: 10.1007/s004640042005.
- Stan C, Megevand E, Irion O et al. Cervical cancer in pregnant women: laparoscopic evaluation before delaying treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26(6): 649–650.
- 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(3): 394–403. doi: 10.1097/IGC.0000000000000062.
- Ackermann S, Gehrsitz C, Mehlhorn G et al. Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(9): 1134–1137. doi: 10.1080/00016340600555926.
- Yost NP, Santoso JT, McIntire DD et al. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999; 93(3): 359–362. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00483-9.
- Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104(1): 67–69. doi: 10.1016/s0301-2115(02)00058-1.
- Ahdoot D, van Nostrand KM, Nguyen NJ et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(6): 1116–1120. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70310-2.
- Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer* 2004; 102(4): 228–232. doi: 10.1002/cncr.20428.
- Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K et al. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol* 2002; 87(2): 185–189. doi: 10.1006/gyno.2002.6813.
- Vercellino GF, Koehler C, Erdemoglu E et al. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in 32 pregnant patients with cervical cancer: rationale, description of the technique, and outcome. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24(2): 364–371. doi: 10.1097/IGC.0000000000000064.
- Hannigan EV, Whitehouse HH 3rd, Atkinson WD et al. Cone biopsy during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 60(4): 450–455. PMID: 7121932.
- Herod JJ, Decruze SB, Patel RD. A report of two cases of the management of cervical cancer in pregnancy by cone biopsy and laparoscopic pelvic node dissection. *BJOG* 2010; 117(12): 1558–1561. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02723.x.
- Karam A, Feldman N, Holschneider CH. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(6): 375–380. doi: 10.1038/ncponc0821.
- van der Vange N, Weverling GJ, Ketting BW et al. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study. *Obstet Gynecol* 1995; 85(6): 1022–1026. doi: 10.1016/0029-7844(95)00059-Z.
- Method MW, Brost BC. Management of cervical cancer in pregnancy. *Semin Surg Oncol* 1999; 16(3): 251–260. doi: 10.1002/(sici)1098-2388(199904/05)16:3<251:aid-ssu11>3.0.co;2-4.
- 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. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.077.
- Germann N, Haie-Meder C, Morice P et al. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(3): 397–402. doi: 10.1093/annonc/mdi084.
- Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ et al. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(5): 266–273. doi: 10.1093/annonc/mdq198.
- Rydzewska L, Tierney J, Vale CL et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD007406. doi: 10.1002/14651858.CD007406.pub3.
- Dehaan J, Verheeeke 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(3): 337–346. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30059-7.
- Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D et al. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2012; 23(12): 3016–3023. doi: 10.1093/annonc/mds170.
- Cardonick E. Chemotherapy in the treatment of pregnant women with cancer. In: Kehoe S, Jauniaux E, Maresin-Hirsch P et al. *Cancer and reproductive health*. London: RCOG Press 2008.
- Bader AA, Petru E, Winter R. Long-term follow-up after neoadjuvant chemotherapy for high-risk cervical cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2007; 105(1): 269–272. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.01.009.
- Köhler 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): 206. doi: 10.1016/j.ajog.2015.02.022.
- Zemlickis D, Klein J, Moselhy G et al. Cisplatin protein binding in pregnancy and the neonate.

- tal period. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23(6): 476–479. doi: 10.1002/mpo.2950230605.
45. Weisz B, Meirou D, Schiff E et al. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4(5): 889–902. doi: 10.1586/14737140.4.5.889.
46. Beedie SL, Mahony C, Walker HM et al. Shared mechanism of teratogenicity of anti-angiogenic drugs identified in the chicken embryo model. *Sci Rep* 2016; 6: 30038. doi: 10.1038/srep30038.
47. Poulet FM, Wolf JJ, Herzyk DJ et al. An evaluation of the impact of PD-1 pathway blockade on reproductive safety of therapeutic PD-1 inhibitors. *Birth Defects Res B* 2016; 107(2): 108–119. doi: 10.1002/bdrb.21176.
48. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5(5): 283–291. doi: 10.1016/S1470-2045(04)01466-4.
49. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D et al. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013; 121(2Pt 1):337–343. doi:10.1097/aog.0b013e31827c5822.
50. Dildy GA 3rd, Moise KJ Jr, Carpenter RJ Jr et al. Maternal malignancy metastatic to the products of conception: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44(7): 535–540. doi: 10.1097/00006254-198907000-00008.
51. Baloglu A, Uysal D, Aslan N et al. Advanced stage of cervical carcinoma undiagnosed during antenatal period in term pregnancy and concomitant metastasis on episiotomy scar during delivery: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(5): 1155–1159. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00926.x.
52. Tewari K, Cappuccini F, Gambino A et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. *Cancer* 1998; 82(8): 1529–1534. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980415)82:8<1529:aid-cnrc15>3.0.co;2-6.