

Cancer under graviditeten

Berit Woetmann Pedersen¹, Lone Storgaard², Mette Borg Clausen³, Niels Kroman⁴, Jens Langhoff-Roos¹ & Karina Dahl Steffensen⁵

STATUSARTIKEL

- 1) Obstetrisk Klinik, Rigshospitalet
- 2) Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Aarhus Universitets-hospital
- 3) Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet
- 4) Brystkirurgisk Sektion, Klinik for Plastikkirurgi, Brystkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet
- 5) Onkologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt

Ugeskr Læger
2015;177:V12140714

Cancer under en graviditet forekommer sjældent [1]. Det ses hos en ud af 1.000 gravide [2, 3]. I et nyt dansk registerstudie fandt man en incidens for graviditetsassocieret cancer på 89,6 ud af 100.000 graviditeter [4]. Graviditetsassocieret cancer blev defineret som cancer, der var diagnosticeret inden for 30 dage før konception til et år post partum, og de hyppigst forekommende cancerformer var malignt melanom, cervixcancer og mammacancer [4] (**Figur 1**). Man fandt et øget antal graviditetsassocierede cancere med en årlig stigning på 2,9%. Stigningen kunne ikke alene forklares ved, at mødrene var blevet ældre, selvom stigningen var mindre efter justering for mors alder.

I et populationsbaseret studie fandt en australsk gruppe en lignende stigning i incidens fra 112,3 til 191,5 pr. 100.000 graviditeter [5]. Stigningen kunne også her kun delvist forklares ved, at kvinder udsætter graviditet til senere i livet.

Den store spredning gør det nødvendigt med et tværfagligt samarbejde mellem mange forskellige specialer (**Tabel 1**). Det er en specialistopgave på højest niveau, og den bør kun varetages på få centre.

I denne artikel har vi valgt at fokusere på sammenfald af cancer og graviditet, dvs. når man får diagnosticeret cancer under graviditeten, eller man bliver gravid under cancerbehandlingen. Her er et stort dilemma.

UDREDNING VED MISTANKE OM CANCER

Cancerdiagnosen bliver ofte forsinket, da symptomerne ofte ligner graviditetsgener. Desuden bidrager forandringerne i fysiologi og anatomi til at diagnosticeringen besværliggøres og forsinkes. Den gravide får ofte godartede hudforandringer, der er forårsaget af normale hormonelle forandringer, i form af striae gravidarum, hyperpigmentering, cloasma, *spider-telangiektasier* og palmart erytem. Derfor kan det være svært at opdage et malignt melanom, som er den hyppigste cancerform blandt yngre danske kvinder. Man bør derfor være liberal med biopsi af suspekterede hudforandringer.

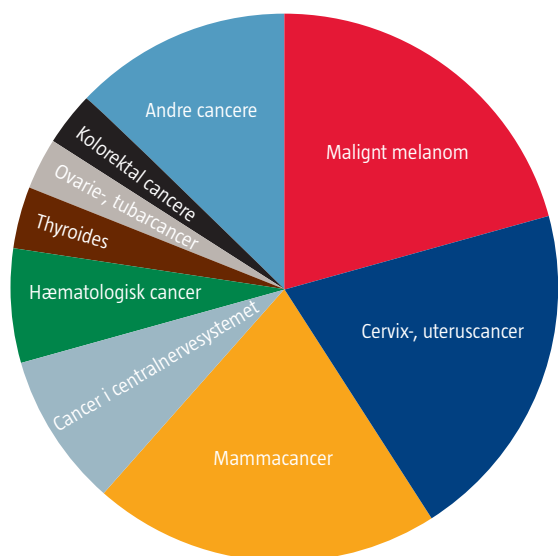
Vaginal blødning i graviditeten undersøges først og fremmest med abdominal og vaginal ultralydskanning. Vaginal inspektion er mere besværligt – især i den sidste del af graviditeten – og kan undlades, hvis man ikke tænker på, at cancer kan være en sjælden differentialdiagnose især ved vedholdende vaginal blødning eller blodigt udflåd.

Tumorer i brystet eller aksillært bør undersøges hos gravide på samme måde som hos ikkegravide. Det kan være vanskeligt at palpere og mærke forskel på cancer og godartede tumorer eller graviditetsbetingede forandringer. Mammografi kan ligeledes være svært at tolke hos gravide. Ultralydundersøgelse og biopsi kan udføres som sædvanligt, og *sentinel node*-proceduren er sikker [6]. Der er imidlertid ikke international konsensus herom, idet *sentinel node*-proceduren ikke er anbefalet i guidelines fra American Society of Clinical Oncology.

Generelle retningslinjer for diagnostik og stadietinddeling fremgår af en artikel fra 2014 [7]. Heraf fremgår det, at man bør minimere eksponering for ioniseret stråling, men ikke afstå fra undersøgelser, som er nødvendige for diagnostik og behandling. Røntgenundersøgelse af thorax og mammografi med abdominal afskærmning er sikkert og kan frit anvendes. MR-skanning kan også anvendes uden restriktioner. CT og PET bør om muligt undgås, hvis der er gode alternativer.

FIGUR 1

Fordelingen af cancer under graviditet i Danmark i perioden 1977-2006 [4].





TABEL 1

Kliniske retningslinjer udarbejdet af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi.

Anbefalinger	Rekommandation	Evidensgrad
Gravide med nydiagnosticeret cancer bør behandles i et multidisciplinært team, der involverer obstetriker, onkolog og/eller hæmatolog, pædiater og praktiserende læge samt udredende afdelinger som billeddiagnostisk, nuklearmedicinsk og patologisk	I	A
Man bør gennemgå situationen grundigt med den gravide og inddrage hendes familie	IV	D
De fleste former for kemoterapi er sikre at bruge efter 1. trimester	II	B
Afvent kemoterapi til efter 1. trimester, såfremt det er sikkert for den gravide	II	B
Tidspunktet for forløsning bør være 2-3 uger efter sidste kemoterapi, så både moderens og fosterets knoglemarv genoprettes	I	A
Hvis muligt bør tidspunkt for forløsning være efter 35. uge for at sikre et maturt barn	II	B
Ved udredning på mistanke om cancer og ved <i>staging</i> er det sikkert at bruge MR-skanning, UL-undersøgelse, røntgenundersøgelse af thorax, knoglemarvsbiopsi og kirurgi		
Undgå så vidt muligt CT og PET	III	C
Placenta bør sendes til patologisk undersøgelse for placentametastaser		
Børnelæge og onkolog og/eller hæmatolog skal informeres ved positivt svar	IV	D
Det ser ikke ud til, at terapeutisk abort forbedrer den materielle overlevelse	III	C
Kirurgi gennem alle trimestre er sikkert	III	C
Overlevelse for gravide ser ud til at være den samme som for ikke gravide	III	C

Knoglemarvsbiopsi er sikkert, og diagnostisk laparoskopi eller andre typer af kirurgi kan udføres, hvor pladsforholdene tillader det [7].

BEHANDLING AF GRAVIDE MED CANCER

Lægers viden om og holdning til behandlingsmuligheder for gravide med cancer blev forsøgt belyst i et europæisk studie fra 2013 [8]. Et spørgeskema blev besvaret af 142 læger, som potentielt varetog behandling af gravide med cancer. Konklusionen var, at den nuværende behandling ikke er i tråd med den seneste evidens på området. Et flertal af lægerne brugte behandlingsstrategier, som ikke anbefales i dag; graviditeten blev afbrudt, behandlingen af canceren var forsinket, og iatrogen præterm forløsning blev iværksat.

I Danmark har man, især hvad angår brystkræft, fulgt de internationale anbefalinger. Danish Breast Cancer Group har specifikke retningslinjer for behandling af gravide med brystkræft, hvor behandling ud over kirurgi er kemoterapi, der generelt kan gennemføres i andet og tredje trimester, mens endokrin terapi og strålebehandling først gives efter fødslen.

Pga. den sjældne forekomst og manglende mulighed for at lave randomiserede studier stammer vores viden i dag fra små retrospektive studier og dyreforsøg. Næsten alle former for kemoterapi er teratogene i dyreforsøg. Imidlertid er den dosis, der bruges hos mennesker, lavere end den mindste teratogene dosis, der er brugt i dyreforsøg. Denne information er vigtig at få formidlet til gravide med cancer. Generelt er det hensigtsmæssigt at tilbyde en gravid med cancer de-

taljeret information i et tværfagligt team, før hun starter behandling med kemoterapi [3, 9, 10].

I en ny og omfattende guideline fra 2013 udarbejdet af Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada anbefales følgende overvejelser ved behandling med kemoterapi under graviditet: 1) Ved langsomtvoksende cancer, der diagnosticeres i første trimester, afventes behandling med kemoterapi til andet trimester under tæt overvågning for eventuel progression af sygdommen. 2) Ved aggressiv, fremskreden eller udbredt cancer, der diagnosticeres i første trimester, kan en forsinkelse true moderens liv, og behandlingen skal påbegyndes umiddelbart, alternativt anbefales afbrydelse af graviditeten. Eksempler herpå er avanceret og/eller recidiv af Hodgkins lymfom, aggressiv non-Hodgkins lymfom, højaggressive



FAKTABOKS

Graviditetsassocieret cancer ses i ni ud af 10.000 graviditeter; de hyppigste cancerformer er malignt melanom, cervixcancer og brystkræft.

I forbindelse med udredning og stadietdeling bør man minimere brugen af ioniseret stråling, men absolut ikke afstå fra undersøgelser, som er nødvendige for diagnostik og behandling.

De fleste former for kemoterapi er sikre at bruge efter første trimester.

Tidspunktet for forløsning bør være 2-3 uger efter sidste kemoterapi, så både moderens og fosterets knoglemarv er restitueret.

Iatrogen præmaturitet har størst indflydelse på børnenes udvikling, og forløsning bør først finde sted efter 34 uger.

Overlevelsen for gravide ser ud til at være den samme som for ikkegravide.

(Burkitts og Burkitts-lignende) lymfomer eller akut leukæmi.

Kemoterapibehandling i andet og tredje trimester medfører ikke kongenitte malformationer. Formodet påvirkning af fosterets centralnervesystem (CNS) i form af skadelige kognitive forstyrrelser har været under mistanke, pga. fortsat udvikling af CNS efter organogenesen. Imidlertid har man i langtidsopfølgingsstudier, dog små i antal, ikke kunnet påvise dette [2, 11]. Selvom evidensen ikke peger på en øget forekomst af kongenitte malformationer, er det ikke helt uden risiko at give kemoterapi i andet og tredje trimester. Methotrexat er således udtalt myelosupprimerende i andet og tredje trimester, og kemoterapi givet under en graviditet øger risiko for intrauterin væksthæmning.

Selve tidspunktet for forløsning af barnet bør af hensyn til moderen være 2-3 uger efter sidste behandling med kemoterapi, hvilket muliggør restitution af knoglemarven. Desuden har nyfødte og især præterme begrænset kapacitet til at metabolisere og eliminere medicin, pga. immature organer som lever og nyrer. For barnets vedkommende er det optimale forløsnings-tidspunkt således så langt henne i graviditeten som muligt for at undgå præmaturitet og 2-3 uger efter kemoterapi for at opnå medicinudskillelse via placenta [3, 9].

FREMTIDIG FERTILITET

Behandlingen med terapeutiske midler som radikal kirurgi, stråling og kemoterapi er behæftet med risiko for at skade kvindens fertilitet. Det er således vigtigt, at kvinden får kvalificeret og specialiseret rådgivning

om fertilitet parallelt med diagnostikken og før iværksættelse af behandlingen [12-14]. Dette er centralt for livskvaliteten, idet graden af information, den behandling, man har fået, og det potentielle graviditetsudfald (afbrydelse, præterm forløsning, misdannelser etc.) er direkte relateret til stressniveau, fortrydelse af behandlingsvalg og overordnet livsglæde [12, 13, 15].

De forskellige behandlinger påvirker fertiliteten på forskellig vis og kan opdeles i lav-, mellem- og højrisikogrupper [12, 16]. Patienterne bør rådgives om disse risici for at kunne træffe et informeret valg om f.eks. afbrydelse af graviditeten, behandlingsregime, og hvorvidt de ønsker at opsøge fertilitetsbevarende procedurer før behandlingsstart.

Forskellige tiltag til bevarelse af fertiliteten hos kvinder, der har risiko for ovariedysfunktion i form af tidlig menopause, er embryo- og oocytkryopræserving og ovarievækryopræserving [12, 13, 16-20], hvilket er specielt relevant for unge gravide, som rammes af cancer og ønsker graviditet i fremtiden.

Risikoen for malign infiltration i kryopræservede ovarievæv skal nøje overvejes i forhold til risikoen for at inducere relaps af den maligne sygdom.

FOSTRETS FØLSOMHED PÅ FORSKELLIGE TIDSPUNKTER AF GRAVIDITETEN

For at udøve teratogen effekt på fostret skal stoffet have en tilstrækkelig høj koncentration, og den teratogene effekt afhænger af, hvornår eksponeringen finder sted i forhold til den embryonale udvikling [9, 21-23]. Man taler her om tre perioder (Figur 2): 1) Alt eller intet-perioden, hvor eksponering for skadelige stoffer typisk medfører fosterdød og abort eller intakt overlevelse. 2) Organogenesen, der er den mest sensitive periode for teratogene skader. 3) Den føtale periode, hvor eksponering kan medføre væksthæmning og lav fødselsvægt samt afficere størrelsen og funktionen af flere organer.

DEN TRANSPLACENTÆRE SPREDNING

Bekymring for, om barnet også vil få cancer, fylder meget hos det kommende forældrepar og er et vigtigt element i rådgivningen. Parret kan beroliges med, at spredning af cancer til barnet sker yderst sjældent, idet placenta udgør en barriere. Metastaser til fostret forudgås altid af placental invasion og er forbundet med dårlig prognose for den gravide, da det er tegn på dissemineret sygdom. Føtal spredning ses kun i de knap 22% af tilfældene, hvor der er placental involvering [24]. Formentlig udgør trofoblasten i placenta en fysisk barriere til afvisning af det fremmede antigen, der er udtrykt på de metastatiske celler. Man ved, at fagocytose af de maternelle celler i

FIGUR 2

Fostrets sensitivitet på forskellige tidspunkter i graviditeten. Frit efter [22].

Alt eller intet		Organogenesen						Føtale periode				
Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4	Uge 5	Uge 6	Uge 7	Uge 8	Uge 9	Uge 16	Uge 32	Uge 38	
Ingen misdannelser	Neuralrørsdefekter							Mental retardering	CNS			
	TA, ASD, VSD				Hjerte							
	Amelia, meromelia		Ekstremiteterne									
	Læbespalte		Overlæbe									
	Lavtsiddende ører og døvhed		Ører									
	Mikroftalmikatarakt, glaukom		Øjne									
	Emalje-hypoplasi		Tænder									
	Ganespalte		Gane									
	Maskulinering af kvindelige genitalier		Eksterne genitalier									
	Spontan abort		Større kongenitte misdannelser					Funktionelle defekter og mindre misdannelser				

■ Højsensitive perioder ■ Mindre sensitive perioder

ASD = atriaseptumdefekt; CNS = centralnervesystemet; TA = trikuspidalatresi; VSD = ventrikelseptumdefekt.



LINKS

ESGO task force: www.esgo.org/task_forces/Pages/Home.aspx

Dansk Melanom Gruppe: www.melanoma.dk/

Dansk Bryst Cancer Gruppe, www.dbcg.dk

Dansk Fertilitetsselskab (kryopreservering af ovarievæv, fertilitetsbevarende behandling): www.fertilitetsselskab.dk/index.php?option=com_content&view=article&id=60&Itemid=89

syncytiotrofoblasten er en normal proces under implantation, imidlertid har man også fundet fagocytose og destruktion af tumorceller i de villøse syncytiotrofoblastceller [25]. Derudover er fosterets immunforsvar i stand til at eliminere tumorceller, hvilket kan forklarer de tilfælde, hvor man har fundet tumorceller i navlesnorsblod, men aldrig manifest sygdom hos barnet [24].

Det anbefales dog i alle tilfælde at sende placenta til histologisk undersøgelse. Det er vigtigt, at resultatet af placentaundersøgelsen formidles til en onkolog og/eller hæmatolog samt en neonatolog.

OPFØLGNING AF BØRNE

I et internationalt observationelt studie med 215 patienter, der havde cancer i graviditeten, undersøgte man såvel obstetrisk som neonatalt udfald [26]. Der var fem spontane aborter og 30 inducerede aborter, hvilket efterlod 180 graviditeter til opfølgning. Alle kvinder fik kemoterapi efter første trimester. Resultatet var, at kemoterapi i andet og tredje trimester ikke medførte en stigning i kongenitte malformationer, hvilket er i tråd med resultaterne af andre studier [21-23]. Det mest bemærkelsesværdige var, at præmaturitet var den eneste faktor, som havde betydning for morbiditeten hos disse børn, at 54,2% af børnene var født præterm, og majoriteten, 89,7% af fødslerne var iatrogene, dvs. igangsatte eller ved planlagt kejsersnit. Forfatterne konkluderede, at gravide med cancer bør behandles i et multidisciplinært team med forebyggelse af iatrogen præmaturitet som en vigtig strategi i behandlingen.

Et endnu ikke publiceret case-kontrol-studie med 38 børn, som var udsat for kemoterapi in utero, og 38 alders- og kønsmatchedde kontrolpersoner blev præsenteret af *Frederic Amant et al* ved ESMO kongressen i september 2014. Den mentale udvikling og hjertefunktionen ved toårs alderen var den samme i begge grupper.

SUMMARY

Berit Woetmann Pedersen, Lone Storgaard, Mette Borg Clausen, Niels Kroman, Jens Langhoff-Roos & Karina Dahl Steffensen:
Cancer in pregnancy
Ugeskr Læger 2015;177:V12140714

Cancer in pregnancy occurs in about one in 1,000 pregnancies. Recent reports have shown that most treatment regimes in second and third trimester are safe for the mother and the child. This has led to a paradigm shift in treating pregnant women with cancer. The management of the pregnant woman should be in a multidisciplinary setting, and delivery should be postponed to avoid very preterm delivery and planned 2-3 weeks after the last chemotherapeutic treatment allowing both maternal and foetal bone marrow to recover.

KORRESPONDANCE: *Berit Woetmann Pedersen*, Obstetrisk Klinik, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.
E-mail: berit.woetmann.pedersen@regionh.dk

ANTAGET: 12. marts 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. juni 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC et al. Stage at diagnosis and mortality in women with pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Cancer Res Treat* 2013;139:183-92.
- Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal outcomes 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;33:221-8.
- Peccatori FA, Azim HA, Jr, Orecchia R et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:160-70.
- Eibye S, Kjær SK, Møller L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol* 2013;122:608-17.
- Lee YY, Roberts CL, Dobbins T et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG* 2012;119:1572-82.
- Toesca A, Gentilini O, Peccatori F et al. Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. *Gynecol Surg* 2014;11:279-84.
- van Calsteren K, Amant F. Cancer during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:443-6.
- Han SN, Kestic VI, van Calsteren K et al. ESGO "Cancer in Pregnancy" Task Force. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167:18-23.
- Koren G, Carey N, Gagnon R et al. Cancer Chemotherapy and Pregnancy SOGC Clinical Practice Guideline. *JOGC* 2013;288:263-78.
- Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006;42:126-40.
- Amant F, van Calsteren K, Halaska MJ et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13:256-64.
- Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:735-49.
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100:1224-31.
- Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer* 2012;118:1710-7.
- Henry M, Huang LN, Sproule BJ et al. The psychological impact of a cancer diagnosed during pregnancy: determinants of long-term distress. *Psychoncology* 2012;21:444-50.
- Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005;6:209-18.
- Maltaris T, Seufert R, Fischl F et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;130:148-55.
- Morris SN, Ryley D. Fertility preservation: nonsurgical and surgical options. *Semin Reprod Med* 2011;29:147-54.
- Schmidt KT, Andersen AN, Greve T et al. Fertility in cancer patients after cryopreservation of one ovary. *Reprod Biomed Online* 2013;26:272-9.
- Stensheim H, Cvancarova M, Møller B et al. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int J Cancer* 2011;129:1225-36.

21. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2:173-7.
22. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283-91.
23. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219-26.
24. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003;21:2179-86.
25. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. *Recent Results Cancer Res* 2008;178:183-94.
26. van Calsteren K, Heyns L, de Smet F et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:683-9.