

Cancer og graviditet Sandbjerg 2015

Nøgleord: Graviditet, cancer, kemoterapi, stråleterapi, teratogenicitet, placentar spredning.

Arbejdsgruppe 2014:

Berlac Janne Foss, Rigshospitalet, Ersbøll Anne, Rigshospitalet, Grønbeck Lene, Rigshospitalet, Johansen Jørgen, Odense Universitetshospital, onkologisk afd. (afsnit: strålebehandling), Langhoff Roos Jens, Rigshospitalet, Laursen Lone, Odense Universitetshospital, Nielsen Birgitte Bruun, Aarhus Universitetshospital, Pedersen Woetmann Berit, Rigshospitalet, Schmidt Maria Cathrine, Aarhus Universitetshospital, Storgaard Lone, Aarhus Universitetshospital (tovholder) mail: lonestor@rm.dk Sørensen Morten Bek, Odense Universitetshospital

Arbejdsgruppe 2013:

Berlac Janne Foss, Rigshospitalet, Ersbøll Anne, Rigshospitalet, Grønbeck Lene, Rigshospitalet, Langhoff Roos Jens, Rigshospitalet, Laursen Lone, Odense Universitetshospital, Nielsen Birgitte Bruun, Aarhus Universitetshospital, Schmidt Maria Cathrine, Aarhus Universitetshospital, Storgaard Lone, Aarhus Universitetshospital (tovholder) mail: lonestor@rm.dk Sørensen Morten Bek, Odense Universitetshospital

Godkendt uden kommentar på Sandbjergmødet januar 2015, efter der er tilføjet: Strålebehandling, Endokrine tumorer, Cerebrale tumorer

Indhold

Afgrænsning	3
Anbefalinger	3
Anbefalinger: de enkelte cancertyper	4
Baggrund	9
Staging og risiko vurdering	11
Aspekter vedrørende teratologi ved kemoterapi.....	11
Stråle behandling under graviditet.....	13
Den transplacentære spredning:.....	18
Udredning af gravide på mistanke om cancer.....	19
Referencer:	19
De enkelte cancer typer:	22
Mamma cancer.....	22
Hæmatologiske cancere	23
Gravidtetsrelateret colorectal cancer (CRC).....	25
Malignt melanom	28
Gynækologisk cancer og graviditet.	31
Endokrine tumorer og graviditet.....	35
Cerebrale tumorer	43
Kontakt personer	45
Links.....	45
Appendiks:	46

Afgrænsning

Der er gennem de seneste år sket et paradigme skift inden for håndtering af gravide med cancer. Man er således blevet langt mindre tilbageholdende i diagnostikken og behandlingen med stråling og kemoterapi og samtidigt mere tilbageholdende med forløsningstidspunktet.

Guidelinen omhandler håndtering af gravide med cancer, der er diagnosticeret under graviditeten. Et kort afsnit beskriver udredning ved mistanke om cancer, brug af kemoterapi og teratogenicitet, placentar spredning, samt afslutningsvis omtales de mest hyppige cancerformer. Guidelinen tager ikke stilling til den egentlige behandling, hvor ansvaret ligger hos det specifikke speciale.

Anbefalinger

Litteraturen er sparsom og baseret hovedsagelig på cases. Der er så vidt muligt taget højde for dette i anbefalingerne. Der er søgt overordnet på cancer og graviditet samt på de enkelte cancertyper. Endvidere er der søgt specifikt i følgende internationale selskaber: RCOG, ACOG, SCOG.

Anbefalinger	Rekommandation	Evidensgrad
Gravide med nydiagnosticeret cancer bør behandles i et multidisciplinært team, der involvere 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 mor og fosters knoglemarv genoprettes	I	A
Hvis muligt bør tidspunkt for forløsning være efter 35. uge for at sikre maturt barn	II	B
Ved udredning på mistanke om cancer og ved staging, er det sikkert at bruge MR, Ultralyd, thorax røntgen, knoglemarvs biopsi 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

Anbefalinger: de enkelte cancertyper

Mamma cancer

- Da undersøgelser og behandling af c. mammae potentielt kan påvirke udviklingen af fosteret, skal kvinden følges på en højt specialiseret enhed under graviditet.
- Før undersøgelser af den gravide med henblik på staging og onkologisk behandling påbegyndes, skal fostret undersøges for medfødte misdannelser og tilvækst.
- Den gravide følges som andre højrisiko gravide med hensyn til screening for føtal velbefindende, tilvækst og hypertension/præeklampsi.
- Man stiler mod forløsning til termin (> 37 graviditetsuger), da præmaturitet er en kendt risikofaktor for den kognitive og emotionelle udvikling hos børn.
- Hvis brystcancer diagnosticeres i 3. Trimester, og man kun kan nå en behandling med kemoterapi, kan forløsning i uge 35 overvejes. Kemoterapi skal dog ikke udsættes af hensyn til fostret.
- Der gives ikke kemoterapi efter uge 35+0.
- Man forsøger at opnå et interval på 3 uger mellem den sidste behandling med kemoterapi og fødsel for at undgå følger af suppression af det hæmatopoetiske system så som blødning, infektion og anæmi og for at undgå ophobning af medicin i fostret.
- Der stiles mod normal vaginal forløsning. Sectio foretages på obstetrisk indikation.
- Umiddelbart efter en ukompliceret vaginal fødsel kan kemoterapi genoptages og strålebehandling påbegyndes. Efter et ukompliceret sectio tilrådes det at afvente 1 uge før behandling genoptages.
- Amning frarådes under og efter kemoterapi. Hvis det er fysiologisk muligt, kan kvinden amme efter stråleterapi.
- Kemoterapi generelt, og antracyclin specielt, er associeret med akut og kronisk kardiotoxicitet. Det nyfødte barn skal derfor henvises til neonatal vurdering med henblik på planlægning af ambulant forløb med ekkokardiografisk vurdering.
- Tromboseprofylakse i forbindelse med operation efter vanlige kirurgiske retningslinjer.

Hæmatologiske cancere:

Lymfomer generelt:

- For at stille diagnosen: forstørrede lymfeknuder bør biopteres, røntgen af thorax og blodprøve
Evidens: **A**
- Knoglemarvs biopsi ved B-symptomer (feber, nattesved og vægttab)
Evidens: **A**
- Gravide med Hodgkins lymfom og Non-Hodgkins lymfom kan tilbydes standard behandlingsregimer. Der er ikke evidens for foster skadelige virkning.
Evidens **A**

Hodgkins lymfom (HL)

- Ved tidlige stadier diagnosticeret i 1. trimester: udsæt behandling til 2. trimester. Imidlertid kan mere end 50% af patienterne vente med behandling til efter fødslen. Hvis behandling er nødvendig, er ofte enkelt stofs behandling nok. **Evidens B**
- Standard behandlings regime (ABVD) er gennemførligt og sikkert fra 2. trimester. **Evidens B**
- Patienter diagnosticeret tidligt i 1. trimester, hvor behandling ikke kan afventes til 2. trimester, bør overveje afbrydelse af svangerskabet. Enkelt dosis vinblastin sammen med steroider er en anden mulighed **Evidens B**
- Avanceret sygdom eller recidiv af HL: i 1. trimester, anbefales afbrydelse af svangerskabet. I 2. og 3. trimester, bør behandling iværksættes uden forsinkelse **Evidens B**

Non-Hodgkins lymfom (NHL)

- Indolent (lav risiko): initialt afventende tilgang er fornuftigt **Evidens B**
- Brug af monoklonale antistoffer er kontraindiceret da fosteret muligvis udsættes for stråling. **Rekommandation: II-3 A**
- Aggressiv NHL: i 1. trimester bør afbrydelse af svangerskabet overvejes. CHOP behandlings regime anbefales under 2. og 3. trimester. **Evidens B**
- Høj aggressive (Burkitts og Burkitts lignende lymfomer): er især aggressive under graviditet. Afslutning af graviditeten anbefales i 1. trimester. Methotrexat regimer indebærer en risiko for teratogenicitet i 1. trimester og er udtalt myelosupprimerende under 2. og 3. trimester **Evidens B**

Leukæmier:

- Hvis behandling er begyndt tidligt, før 2-3 uger efter konception, er risikoen lav for teratogenicitet. Behandling stoppes og graviditeten fortsætter, hvis muligt. **Evidens B**
- Brug af rituximab efter 1. trimester ved behandling af B-celle lymfom var ikke associeret med malformation **Rekommandation: II-3**
- Akut leukæmi under graviditet indebærer høj risiko for komplikationer. Diagnosticeret tidligt i graviditeten anbefales afbrydelse af svangerskabet (før 20. uge). Diagnosticeret senere bør tilbydes systemisk kemoterapi. **Evidens B**
- Daunorubicin og idarubicin er antracykliner der bruges til behandling af AML og ALL, begge stoffer er mistænkt for malformationer givet i alle trimester. Doxorubicin kunne være et godt alternativ **Evidens B**
- Ved ALL bør forløsning, hvis muligt ske efter 32. GA, når patient ikke er cytopen. **Evidens B**

Colorectal cancer

Persisterende rektal blødning hos gravide eller passage af væv per rectum ifm. Fødsel er alvorlige symptomer, som kan give mistanke om CRC. Bør altid udredes grundigt. D

Sigmoideoskopi er indikeret hos gravide til udredning af rektal blødning, mistanke tumor eller striktur. C

Carcinoembryonic antigen (CEA) bruges til at monitorere behandlingsrespons hos både gravide og ikke-gravide. C

Malignt melanom

Suspekter nævi bør exciseres på samme måde som hos ikke-gravide C

MM hos gravide bør behandles på samme måde som hos ikke-gravide, hvor behandling afhænger af prognostiske markører (tumor tykkelse, mitoserate, ulceration) C

Sentinel node biopsi bør tilbydes efter nøje information/diskussion med patienten B

Ved dissemineret sygdom bør placenta undersøges makroskopisk/mikroskopisk B

Gynækologisk cancer

Cervix cancer:

- Diagnosen stilles ved KBC og evt konisation.
- Stadiet Ia1 og Ia2 behandles med konisation
- Ia1 og Ia2 der er færdig behandlet kan føde vaginalt
- Behandlingsudsættelse til levedygtigt foster kan overvejes under hensyntagen til gestationsalder, FIGO-stadie og histologi.
- Ved afbrydelse af graviditeten foretages radikal kirurgi på vanlig indikation
- Fødselsmåden er sectio ved ikke færdig behandlet cervix cancer

Ovarie cancer:

- Ultralyds kriterier for malignitet er som hos ikke-gravide.
- Ca125, alfa-føtoprotein, hCG og inhibin kan ikke bruges som tumor markør under graviditet
- Suspekter cyster fjernes kirurgisk
- Såfremt forsvarligt, bør kirurgi, af hensyn til corpus luteum, udsættes til efter 1. trimester
- Ved suspekt tumor i 3. trimester bør afventes lungemodning før kirurgisk intervention

- Ved borderline tumorer og ønske om bevarelse af fertilitet, kan konservativ kirurgi anvendes og evt yderligere behandling udsættes til efter afsluttet graviditet.
- Ved avancerede FIGO stadier af epithelial ovarie cancer, behandles den gravide som den ikke-gravide med radikal kirurgi. Sectio kan foretages ved GA mere end 24 uge (efter lungemodning)

Thyroidea cancer

- Diagnostik baseres på ultralydsundersøgelse af Gld. Thyroidea. Finnålsbiopsi ved solide, nodulære tumorer ned til 5mm i diameter. Scintigrafi er kontraindiceret også ved ammende. Malignt eller højsuspekt fund giver ikke anledning til afslutning af graviditeten. Ved tegn på spredning eller hurtig vækst bør man tilbyde operation, optimalt i 2. trimester. Papillære og follikulære tumorer, uden tegn på spredning og med langsom vækst, kan man tillade sig at udsætte til postpartum under overvågning.
- Ved tidligere behandlet thyroidea cancer, suspekt eller nuværende, er det anbefalet at give eltroxin med henblik på suppression af TSH niveauet (terapeutisk niveau <0.05mIU/L), da forhøjet TSH stimulerer tumorvækst og øger recidivfrekvensen. T3 og T4 bør ikke ligge højere end normalt graviditetsniveau.
- Ved graviditet efter tidligere thyroideacancer bør der gives supplement af både thyroxin, calcium og D-vitamin i terapeutiske niveauer, der sikrer sufficient neurologisk udvikling og vækstmønster hos fosteret.
- Behandling med radioiod, er kontraindiceret til gravide eller ammende og først efter 4 ugers amningsophør. Fornyet graviditet bør udsættes til 4 måneder efter ophørt behandling.
- Der er ikke rapporteret om metastaser til placenta eller foster.
- Medullære tumorer er ikke TSH-afhængige og suppressionsterapi er derfor ikke nødvendig.

Cerebrale tumorer

- Præconceptionsvejledning til kvinder med en hjernetumor bør være afhængig af tumortype, prognose og neurologiske symptomer. Patienten bør vide:
 - At symptomer på øget intrakranielt tryk ofte tiltager i forløbet af graviditeten.
 - At kønshormonafhængige tumorer, typisk prolaktinomer, øges i størrelse i graviditeten og derfor kan udvikle sig fra en subklinisk præsentation.
 - Prolaktinantagonister er ikke kontraindicerede i graviditet, men har en laktationshæmmende effekt.
 - Behandling med den hensigt at reducere tumormængde og associerede symptomer bør ideelt set være gennemført inden graviditet.
- Svangrekontrol samt planlægning af fødsel og barsel bør foretages i et multidisciplinært samarbejde imellem obstetrikere med speciale i højrisikograviditet og neurologer med interesse i problemstillingen. Der bør være mulighed for radiologisk, onkologisk, neurokirurgisk eller endokrinologiske bistand.
- Ved uforklarlige og persisterende neurologiske symptomer i graviditeten bør man udrede radiologisk for en hjernetumor.

- Diagnose af en hjernetumor foretages med MRI og evt. efterfølgende histologisk diagnose ved neurokirurgisk intervention.
- Stereotaksisk kirurgi og kraniotomi er ikke kontraindicerede i graviditeten.
- Strålebehandling og kemoterapi kan anvendes i graviditeten, hvis forsinkelse af behandling indtil efter fødsel vurderes at være forbundet med væsentlig reduktion i maternel prognose. Behandling bør udskydes til andet semester.
- Steroider og antiepileptika bør overvejes ved tiltagende neurologiske symptomer. Iatrogen præterm forløsning kan overvejes hvis situationen er ustabil.
- Fødsel kan være vaginal eller abdominal. Sectio er overordnet set hyppigt og indiceret ved ustabile symptomer, ny/uafklaret diagnose eller øget risiko for intrakraniell blødning.
- Vaginal fødsel er sjældent kontraindiceret ved kroniske tumorer, heller ikke ved vækst af tumor og tiltagende tryksymptomer.
- Elektiv vakuumbefrielse er en mulighed for kvinder med signifikante tryksymptomer som må forventes at tiltage i presseperioden.
- Risiko for venøs trombose er forøget hos gravide med maligne hjernetumorer og antikoagulationsbehandling skal individualiseres og tilpasses omstændighederne.

Sarcomer

- Sjældent forekommende under graviditet.
- Operation så hurtig som muligt
- Såfremt tumor er lokaliseret intraabdominalt, må man tage gestationsalder og tumorprogression i betragtning mhp optimale forløsningspunkter

Baggrund

Cancer under graviditet er sjældent forekommende (1). Det ses hos 1 ud 1000 graviditeter (2,3). I et nyt Dansk register studie fandt man en incidens for graviditetsassocieret cancer på 89,6 ud af 100,000 graviditeter (4). Graviditetsassocieret cancer blev defineret som cancer diagnosticeret indenfor 30 dage før konception til 1 år post partum. Den danske gruppe fandt en stigning i antallet af graviditetsassocierede cancer med en årlig stigning på 2,9%. Stigningen i incidensen kunne ikke alene forklares ved, at mødrene var blevet ældre gennem tid, selvom stigning efter justering for mors alder var mindre. I et populationsbaseret studie fandt en australsk gruppe lignende resultater (5). De fandt en stigning i incidens i cancer under graviditet fra 112,3 til 191,5 per 100,000 graviditeter. Stigning kunne kun delvist forklares ved at kvinder udsætter graviditet til senere i livet. Som obstetrikere vil man givetvis støde på denne problemstilling i dag at skulle håndtere gravide med nydiagnosticeret cancer.

I et europæisk studie fra 2013, undersøgte man lægers viden og holdning til behandlingsmuligheder for gravide med cancer (6). I alt besvarede 142 læger, som potentielt varetog behandling af gravide med cancer, et spørgeskema. 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.

De hyppigst forekommende cancerformer i Danmark er malignt melanom, cervix cancer og mamma cancer (4)

Der er flere mulige problemstillinger, der især bør fremhæves når en gravid får konstateret cancer.

- Kvinden kan afslå behandling, da hun ikke vil udsætte sit ufødte barn for potentiel fosterskadelig medicin.
- Den behandlende læge forsinker behandling med kemoterapi grundet frygt for teratogenicitet.
- Den behandlende læge giver ikke fuldt kemoterapeutisk regime.
- Obstetrikere forløser præterm
- Manglende opmærksomhed på timing af forløsning i forhold til sidste kemoterapi (knoglemarvs depression)
- Behandlingen kan medføre infertilitet hos kvinden

Grundet den sjældne forekomst og manglende mulighed for store 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 minimum teratogene dosis brugt i dyreforsøg. Denne information er vigtig at få formidlet til den gravide med cancer. Det er optimalt at give gravide med cancer detaljeret information i et tværfagligt team, før hun starter behandling med kemoterapi (3,7,8).

I en ny og yderst omfattende guideline fra 2013 fra det Canadiske gynækologisk obstetrisk selskab, (the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SCOG)) anbefales følgende overvejelser ved behandling med kemoterapi under graviditet:

- Ved langsomt voksende cancer der diagnosticeres i første trimester, afventes behandling med kemoterapi til 2. trimester, under tæt overvågning for eventuel progression af sygdommen
- Ved aggressiv, fremskreden eller udbredt cancer diagnosticeret i 1. trimester kan en forsinkelse af behandling true mors liv og denne skal op startes umiddelbart.
- Kemoterapibehandling i 2. og 3. trimester medfører ikke kongenitte malformationer. Formodet CNS påvirkning i form af skadelige kognitive forstyrrelser har været under mistanke, grundet fortsat udvikling af CNS efter organogenesen. Imidlertid har lang tids follow up studier, dog små i antal, ikke kunne påvise dette (2,9)

Selve tidspunktet for forløsning af barnet bør af hensyn til moderen være 2 til 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, grundet immature organer, som lever og nyre. For barnets vedkommende er det optimale forløsnings tidspunkt således så langt i graviditeten som muligt for at undgå præmaturitet samt 2 til 3 uger efter kemoterapi for at opnå medicin udskillelse via placenta (3,7)

Når cancer diagnosticeres hos en gravid, må risikoen for både kvinden og barnets liv tages i betragtning. Men som diagnosticering og behandling fortsat forbedres, øges overlevelsen og vores fokus må således også dreje sig mod at sikre den fortsatte livskvalitet for den overlevende.

Behandlingen med terapeutiske midler som radikal kirurgi, stråling og kemoterapi er behæftet med risiko for at skade kvindens fremtidige fertilitet. Det er således vigtigt, at kvinden modtager kvalificeret og specialiseret rådgivning om fertilitet parallelt med diagnostik og før iværksættelse af behandling(10-12). Dette er centralt for livskvaliteten, idet graden af information, den behandling, man har modtaget samt det potentielle graviditetsudfald (afbrydelse, præterm forløsning, misdannelser etc.) er direkte relateret til stressniveau, fortrydelse af behandlingsvalg og overordnet livsglæde(10,11,13).

De forskellige behandlingsformer påvirker fertiliteten på forskellig vis og kan opdeles i lav-, mellem- og højrisikogrupper (10,14). Patienten bør rådgives om disse risici for at kunne træffe et informeret valg om eksempelvis afbrydelse af graviditeten, behandlingsregime samt mulighed for at opsøge fertilitetsbevarende procedurer før behandlingsstart.

Forskellige tiltag til bevarelse af fertiliteten hos kvinder med risiko for ovariedysfunktion er embryo- og oocytcryopreservation og ovarievæv cryopreservation(10,11,14-17).

Det bør være med i både kvindens og lægens overvejelser vedrørende fortsættelse og varighed af graviditet, at den pågående graviditet muligvis kan være patientens eneste chance for at få et barn, idet tendensen fortsat er unødigt afbrydelse af graviditeten samt iatrogen præterm forløsning med deraf følgende forringet neonatal outcome (6,18)

I et international observationelt studie undersøgte Van Calsteren et al cancer i graviditeten hos 215 patienter og follow up på neonatale outcome (18). Der var 5 spontane aborter og 30 inducerede aborter, hvilket efterlader 180 graviditeter til opfølgning. Alle kvinder fik kemoterapi efter første trimester. Incidensen af malformationer afveg ikke fra baggrundsbefolkningen. Konklusionen blev at kemoterapi i 2. og 3. trimester ikke medfører en stigning i kongenitte malformationer, i tråd med

andre studier (19-21). Det mest bemærkelsesværdige resultat var, at 54,2% af børnene var født præterm, hvoraf majoriteten, 89,7%, var iatrogen induceret. Forfatterene konkluderede at gravide med cancer bør behandles i et multidisciplinært team med forebyggelse af iatrogen præmaturitet som en vigtig strategi i behandling.

Staging og risiko vurdering (3)

- Billeddiagnostiske procedurer ved udredning og staging bør minimere eksponering for ioniseret stråling, hvis muligt
- Thoraxrøntgen og mammografi med abdominal afskærmning er sikkert
- MR kan bruges
- CT, PET bør om muligt undgås
- Knoglemarvsbiopsi er sikkert
- Diagnostisk laparoskopi eller andre typer af kirurgi kan bruges.

Aspekter vedrørende teratologi ved kemoterapi (19,20,20,21,21,21)

Definition:

Teratogenicitet defineres som en strukturel eller funktionel dysgenese af de føtale organer. Bredt kan teratogenicitet også defineres som en eksponering der irreversibelt afficerer den normale vækst, struktur eller funktion hos embryoet eller fosteret under udvikling.

Kendte teratogener er miljømæssige eksponeringer som stråling, visse virusformer som rubella, kemikalier som alkohol og medicin som thalidomid og isotretinoin. Den teratogene effekt varierer i sværhedsgrad og rækkevidde, og man kan se abort, foetus mors, malformationer, svækket organfunktion, nedsat fertilitet og mutationer af større eller mindre betydning

Kongenitte malformationer, der defineres som defekter i organfunktion eller struktur, ses hos 1% til 3% af baggrundspopulationen. Af større defekter i disse har 25% en genetisk årsag, mens 65% er af ukendt ætiologi. Kun 2%-3% af alle malformationer menes at være associeret med medicinsk behandling.

Et stof teratogene potentiale afhænger af flere faktorer, der blandt andet inkluderer dets evne til at trænge over placentabarrieren, dosis, varighed af eksponeringen, den genetiske variabilitet i medicinmetabolismen for både mor og foster og selve timingen af eksponering i forhold til gestationsalderen.

For at udøve teratogen effekt på fostret skal stoffet have en tilstrækkelig høj koncentration og fosteret skal være eksponeret i et kritisk tidsvindue for den embryonale udvikling. De fleste medikamina føres til fostret via moderens blodbane, og der er flere faktorer, der afficerer eksponering for stoffet. De fleste stoffer med en molekylær vægt mindre end 500 Da diffunderer nemt over placenta, hvorimod større molekyler med vægt over 1000 Da har sværere ved at krydse placentabarrieren. Tillige kan faktorer som fedtopløselighed, polaritet, maternal- og føtal pH, protein

binding og maternel stofmetabolisme profil alle afficere et stofs evne til at påvirke den føtale udvikling.

Den teratogene effekt afhænger af hvornår eksponering finder sted i forhold til fostrets udvikling. Man taler om 3 perioder:

The all-or-none period: tiden fra konceptionen til somite dannelsen 1 til 2 uger efter konceptionen. Eksponering af skadelige stoffer i denne periode medfører typisk fosterdød og abort eller intakt overlevelse. Teratogen eksponering i dette stadie afbryder processen, der faciliterer implantationen, hvilket fører til abort. Hvis implantation finder sted, vil der derimod ikke ses nogen skadelig virkning, og fostret vil udvikle sig normalt. Dette skyldes tilstedeværelsen af totipotente celler i det uddifferentierede embryo; disse celler reparerer skaden og fostret vil være raskt. Generelt kan man sige, at eksponering i denne periode ikke medfører kongenitte malformationer med mindre eksponeringen persisterer ud over tidsperioden.

Organogenesis: dette er det mest sensitive tidspunkt for teratogen effekt. Perioden er fra 2 uger til 8 uger post-konceptionelt under den embryonale periode. I denne periode dannes organer, og hvert organsystem har en periode af maksimum vulnerabilitet. For eksempel bliver neuralrøret, hjerte og ekstremiteter afficeret tidligere end gane og ører. Efter organogenesis, videreudvikles genitalier, øjne, CNS og det hæmatopoietiske system og organerne kan derfor stadig være sensitive for teratogen eksponering.

Den føtale fase: perioden fra slutning af den embryonale periode til terminen er karakteriseret ved vækst og modning af de dannede organer og systemer. Eksponering i denne periode kan medføre væksthæmning og lav fødselsvægt og kan afficere størrelsen og funktionen af flere organer.

Figur: de tre perioder. Den lilla farve er højsensitive perioder, grøn farve mindre sensitive perioder. Frit efter (20)

All-or-none		Organogenesen						føtale periode				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	32	38	
Ikke følsom for teratogener	neuralrørs defekter		mental retardering				CNS					
	TA, ASD, VSD		Hjerte									
	Amelia, meromelia		Ekstremiteterne									
	læbespalte		Overlæbe									
	lavt siddende ører og døvhed		Ører									
	Mikrophthalmiam katarakt, glaucom		øjne									
	Emalje hypoplasi og misfarvning		Tænder									
	Gane spalte		gane									
Maskulineret af kvindelig genitalia		Eksterne genitalia										
Død af embryo, abort		Major kongenitte malformationer						Funktionelle defekter og mindre anomalier				

Stråle behandling under graviditet

Rekommandationer

- Strålebehandling kan bruges ved visse former for cancer lokaliseret uden for bækkenet. Det drejer sig om solide tumorer på ekstremiteterne, bryst, thorax og hoved – hals region
- Monitor foster størrelse og lokalisation i forhold til behandlingstarget under behandlingen ved conebeam-CT scanninger, som indregnes i den samlede eksponeringsdosis.
- Udregn dosis til fostret i en fantompstilling, hvor behandling simuleres med afskærmning.
- Strålebehandling bør planlægges grundigt i et multidisciplinært team med stråleonkolog, radiofysiker og obstetrikere

Strålebehandling under graviditet kan komme på tale ved visse cancertyper, og hvor det skønnes, at man ikke kan vente til efter graviditeten er afsluttet. Som udgangspunkt bør den gravide med cancer behandles som ikke gravide, og ved visse former for cancer uden for bækkenet er det muligt at tilbyde strålebehandling i kurative doser under graviditet. Litteraturen på området er overvejende baseret på dyrestudier og studier på overlevende efter atombomberne over Japan i 1945. Den generelle holdning at afvente kurativ intenderet strålebehandling til efter graviditetens afslutning er således ikke baseret på viden, men på antagelser.

På grund af den skadelig virkning af ioniserende stråling er det udelukket at give stråleterapi for maligne lidelser i eller ved bækkenpartiet hos gravide uanset gestationsalderen. Kurative ståledoser ligger i størrelsesorden 60-80 Gy givet over nogle uger, hvilket er mange fold over toleranceniveauet for fosteret på omkring 0,1 Gy (100 mGy). Såfremt strålebehandlingen kan gennemføres inden for accepterede dosisgrænser, er det forsvarligt at gennemføre ekstern stråleterapi trods graviditet, f.eks. ved solide tumorer på ekstremiteter, bryst, thorax og hoved-halsregion.

Ved tilrettelæggelse af stråleterapi hos en gravid er det væsentligt i risikovurderingen at skelne mellem direkte skader på foster og risiko for senere sekundær cancerudvikling som følge af bestråling. Det er vigtigt at planlægge strålebehandlingen således, at dosis til fosteret reduceres så meget som muligt ved grundig planlægning i et multidisciplinært samarbejde mellem stråleonkologer, radiofysikere og obstetrikere (1).

Biologisk virkning af ioniserende stråling

Strålebehandling benytter ioniserende stråling. Ved ioniserende stråling forstås stråling, der er i stand til at løsribe elektroner fra atomer (atomerne ioniseres), hvorved der overføres energi til molekyler i cellen, og der dannes reaktive, oxiderende radikaler, der kan reagere kemisk med og beskadige DNA. Herved kan der opstå skader på DNAet, som kan påvirke cellens funktion, såfremt stråleskaden ikke repareres. De hyppigste virkninger er sterilisation (manglende evne til celledeling), forsinket vækst eller dvale, uddifferentiering, eller ultimativt celledød ved apoptose eller i forbindelse med mitosen.

Ioniserende stråling kan dannes ved hjælp af f.eks. et røntgenapparat, en højvolts-accelerator, eller af radioaktive stoffer. Stråledosis måles i Gray (Gy). Det er et udtryk for den energi, der afsættes i vævet. $1\text{Gy} = 1\text{ joule/kg}$ (22)

Strålehygiejnisk opererer man med ækvivalent dosis korrigeret for stråletype og kvalitet målt i Sievert, men for praktiske formål, med de klinisk benyttede stråleenergier, er absorberet dosis lig ækvivalent dosis ($1\text{ Gy} \approx 1\text{ Sv}$).

Den biologiske effekt af bestråling på fostret afhænger af dosis og hyppighed samt gestationsalderen. Den gravide kvindes underliv kan afskærmes ved ekstern stråleterapi, men det er umuligt fuldstændigt at skærme fostret for eksponering af stråler på grund af spredning af stråler internt i kroppen (3-4).

Behandlingsteknik ved ekstern strålebehandling

Moderne stråleterapi udføres i form af CT-baseret og intensitetsmoduleret ekstern bestråling på lineær accelerator. Planlægningen indledes med en CT-scanning i radioterapiafsnittet af det relevante behandlingsområde. Strålevolumen defineres herefter af radiolog og onkolog, der indtegner et 3D-target på CT-billederne i dosisplanlægningssystemet samt afgrænser kritiske normalvæv (inkl. evt. foster). Herefter kan stråledosis beregnes nøjagtigt på millimeter-niveau ved hjælp af avancerede beregningsalgoritmer ud fra kendskab til acceleratorens opbygning, energi og strålingens spredning, bl.a. fra indmålte ståledoser fra acceleratorene.

Acceleratorerne kan rotere 360° om en vandret akse, og strålelejet kan vinkles og vippes, hvilket muliggør bestråling af patienten og tumor fra forskellige vinkler og retninger. Dette er også med til at sikre, at man kan stråle uden om kritiske væv!

Ændring af strålebuntets intensitet foretages vha. ændringer i 'output', energi, eksponeringstid og 40-80 ½-1 cm tykke kollimatorblade placeret i acceleratorens strålehoved. Behandlingsteknikernes gennemførelse er muliggjort pga. automatisering af acceleratorernes multiple indstillingsmuligheder ved hjælp af kraftige computere, og benævnes intensitetsmoduleret stråleterapi (IMRT).

Præcisionen af behandlingen sikres ved at fikser patienten i en stabil position, og forud for hver strålebehandling foretages en CT-scanning med patienten i behandlingsposition på strålelejet, således at position af patient, tumor (og i princippet fosteret) kan visualiseres og matches digitalt med CT-planlægningsoptagelserne, hvorefter en evt. usikkerhed (ned til 1 mm) kan korrigeres .

Dosisplanen beregnes på to uafhængige beregningssystemer, og der udføres omhyggelig dosimetri af behandlingssekvensen på bl.a. et 3D-fantom, for at vurdere den nøjagtige stråledosis.

Lovgivning

Iht. 'Acceleratorbekendtgørelsen 1999' (Bekendtgørelse om elektronacceleratorer til patientbehandling med energier fra 1 MeV til og med 50 MeV), Kap. 6, § 17 skal den ansvarlige læge *'sørge for, at patienten udspørges om graviditetsforhold, når dette er relevant, at dosis til et eventuelt foster beregnes inden strålebehandlingen, og at disse oplysninger medinddrages i beslutningen om udførelsen af strålebehandlingen.'*

På baggrund af den endelige dosisplan og fantommålingerne kan fosterdosis relativt nemt beregnes i dosisplanlægningssystemet. Sundhedsstyrelsen (SIS) orienteres om beregnet fosterdosis, undersøgelsestype og graviditetsuge, hvis fosterdosis er større 10 mSv. Til sammenligning kan nævnes, at middeldosis til uterus (foster) ved CT af abdomen 8 mSv (max. 49) ved CT af bækkenet 25 mSv (max. 79).

Generelt om effekter ved *in utero* eksponering (23)(22,24,25):

Risikoen for stråleskader på fosteret afhænger som anført af stråledosis og gestationsalderen.

Man skelner mellem deterministiske skader og stokastiske skader. De **deterministiske skader** er forudsigelige i den forstand, at de forekommer ved doser, som overstiger en vis tærskelværdi, hvor cellerne ikke kan nå at reparere en stråleskade. Over denne tærskelværdi øges graden af skade med stigende stråledosis. Det kan dreje sig om fosterdød, CNS-misdannelser, mental retardering eller væksthæmning. Som anført er skaden afhængig af gestationsalderen, og tidligt vil stråling kunne forårsage fosterdød i et primitivt embryo, mens misdannelser vil kunne forekomme ved bestråling i organogenesen i det modnende foster.

Stråleskaden er endvidere afhængig af dosisintensiteten, idet lav dosisintensitet, hvor strålingen afsættes over en længere periode, mindsker den radiobiologiske effekt på fosteret.

De **stokastiske skader** er karakteriseret ved deres tilfældighed. Risikoen for at en sådan skade sker, er ikke afhængig af en tærskelværdi, men kan ske ved selv lave doser, men risikoen for hændelsen stiger med stigende stråledosis. Det gælder f.eks. genetisk ændringer på arvemassen eller induktion af sekundær cancer.

ICRP Publication 84 (25) samt Sundhedsstyrelsen (22,22) anfører, at risiko for misdannelser ved fosterdoser under 100-200 mSv er lille. Tilsvarende er risikoøgningen for dødelig kræft i de første 15 leveår er vurderet til 0,06% per 10 mSv ækvivalent dosis til fosteret. Sundhedsstyrelsen anbefaler, at kvinden, som led i informationen, gøres bekendt med den normale frekvens af kongenitte misdannelser, cancer i barnealderen og retardering for at sikre, at mulige risici for skader på fosteret ved bestråling bliver sat i det rette perspektiv. Således kan det nævnes, at den normale risiko for at udvikle kræft de første 19 leveår er ca. 0,3%. Se SIS/SST tabel 3.

Tabel 3 Sandsynligheden (i procent) for at få et sundt barn som funktion af fosterdosis

Fosterdosis (mSv)	Sandsynlighed for at få et barn <u>uden</u> misdannelser.	Sandsynlighed for at et barn <u>ikke</u> udvikler cancer (0-14 år).
0	97	99,98
0,5	97	99,98
1,0	97	99,98
2,5	97	99,98
5,0	97	99,98
10	97	99,92
50	97	99,68
100	~97	99,38

Skadelige, specifikke effekter ved in utero eksponering (1):

Det er vigtigt at påpege at ved fosterdoser under 100 mSv vil der ifølge ICRP ikke forekomme misdannelser.

De væsentligste skadelige effekter ved *in utero* eksponering af ioniserende stråling er malformationer, væksthæmning, mental retardering, induktion af malignitet og arvelige defekter.

Skadelige effekter ved de forskellige gestationsaldre:

Præimplantation: 0-8 dage: fosterdød. 1%-2% ved eksponering på 0.1 Gy. LD₅₀ ligger på omkring 1 Gy. Ingen øget forekomst af malformationer.

Embryonale periode: 8-56 dage (3GA-10.GA): Malformationer, især CNS med lille hoved omfang (Small Head Size SHS) defineret ved afvigelse med end 2 SD, med eller uden mental

retardering (SMR, servere mental retardation). Tal fra Hiroshima: incidens af SHS 17% ved 0.1-0.2 Gy. Ved doser under 0.1 Gy var der ingen signifikant øget SHS. Dyreforsøg peger på tærskel værdi for malformationer på 0.05-0.25Gy. Det samme gør sig gældende for væksthæmning.

Tidlig føtal periode: 56-105 dage PC (10 GA-17.GA) SHS og mental retardering. Risiko for SHS falder efter 11. uge, men mental retardering med en tærskel værdi på 0.12 Gy. Ved 1 Gy risiko for sterilitet og senere cancer.

Midt fosterperiode: 105-175 dage PC (17. GA-27.GA) SMR, tærskel værdi på 0.65 Gy. Risiko for udvikling af cancer

Sen fosterperiode: >175 dag (>27. GA) risiko for mental retardering og væksthæmning nok ikke tilstede, men betydelige risiko for cancer. Væksthæmning ved doser over 0.5Gy.

Afbrydelse af graviditeten er ikke fagligt begrundet ved fostereksposering under 0.1 Gy. Foster eksposering over 0.2 Gy er sjælden ved cancerbehandling uden for abdomen og pelvis regionen og ved korrekt afskærmning. Hvis foster eksposering overstiger 0.5 Gy, under organgogenesen er der en betydelig risiko for FGR og CNS skade. Ved Eksposering for 0.2-0.5 Gy i GA 8-15 er der en betydelig risiko for nedsat IQ.

Tablet: opsummering af skadelige effekter af in utero stråle eksposering (26)

Fostereffekt	Præimplantations perioden	Organogenesisen		Den føtale fase	
	0-9 dage	2-8 uger	8-15 uger	15-25	>25 uger
Letalitet	+++	+	-	-	-
Malformationer	-	+++	+/-	+/-	+/-
Mental retardering	-	-	+++	++	-
Vækst hæmning	-	+	+	+	+
Carcinogenicitet	-	+	+	+	+

Diagnostisk radiologi: Såfremt en røntgen undersøgelse er indiceret skal den udføres. Generelt kan man sige, at hensynet til moderen vejer tungest i forhold til fosteret og den potentielle risiko fostret bliver udsat for. Dosis for konventionel røntgen undersøgelser er under 0.01 Gy. For CT skanning af pelvis og abdomen er dosis oftest 0.01-0.04 Gy(23).

Nuklearmedicin: Technetium-99m har en kort halveringstid, og fostret eksponeres for mindre end 0.01 Gy. Ved sentinel node biopsi har man udregnet i en teoretisk model, med worst case scenario, at eksposering for fostret ved sentinel node ved mammae cancer til 0.0043Gy. I praksis er dosis til fostret mindre (27)

Den transplacentære spredning:

Opsummering og anbefalinger

- Risiko for væksthæmning og præmaturitet overstiger langt risikoen for cancer i den nyfødte
- Risiko for spredning af cancer til placenta er lav og risiko for føtal metastase er meget lav
- Tilstedeværelsen af maligne celler i placenta alene er 3-5 gange så hyppigt som samtidig tilstedeværelse af sygdom hos barnet
- Vertikal spredning til fostret er i risiko for at blive underdiagnosticeret pga ikke konsekvent undersøgelse af placenta
- Risiko faktorer for føtal sygdom er: cancer typen og cancer stadiet hos moderen
- Højeste risiko for føtal sygdom ses hos: malignt melanom, hæmatologiske cancerformer og lunge cancer
- Transplacentær vækst er en negative markør for moderen, hvorimod den nyfødte har en bedre prognose.

Incidens

Incidensen af transplacentær spredning af moderens cancer til fostret kendes ikke, da der ikke foretages rutinemæssig undersøgelse af placenta. Ligeledes vil neonatale opgørelser blive influeret af andre co-morbiditeter som præmaturitet. Tilsyneladende er fostret til en vis grad beskyttet mod metastaser.

Ved rådgivning af den gravide med cancer vil bekymringen ofte være, om barnet også vil få cancer, samt om behandling vil skade det ufødte barn. Sværhedsgraden af moderens sygdom er en god prædiktor for det føtale udkomme, og tidlige stadier af cancer er generelt associeret med godt perinatalt udkomme og prognose. Imidlertid er den største risiko væksthæmning og præmaturitet, både iatrogen og spontan. Bekymringen for, at canceren spredes til det ufødte barn, kan fylde meget hos de kommende forældre. Forældrene kan beroliges med, at der sjældent sker spredning. Dette skyldes formentlig en filtrering og phagocytose fra syncytiotrophoblast i de villøse rum i placenta samt det immunologiske beredskab hos fostret (28)

Den vertikale spredning af cancer fra moderen til det ufødte barn er hæmatogen og føtale metastaser forudgås altid af placental invasion. Den sjældne forekomst af primært carcinom i placenta og direkte vækst i fostret eller lymfatisk spredning fra en cervix cancer er undtagelser. (29)

Prognosen er værst for moderen, når der er spredning til placenta, som tegn på udbredt sygdom. Spredning til placenta er et udtryk for dissemineret sygdom og har derfor oftest en dårlig prognose for moderen. Resultatet af placentaundersøgelsen skal formidles til onkolog og/eller hæmatolog samt neonatolog. Den neonatale prognose er imidlertid god. Dog er der ikke solide eller entydige data på dette område. En enkelt caseserie om føtalt udkomme efter transplacentær spredning af malignt melanom, viste således en særdeles alvorlig prognose, idet der fandtes placenta spredning hos 24 ud af 27 kvinder, 6 børn havde metastaser og 5 døde (30).

I tabellen ses cases med vertikal spredning af cancer (29).

Type of cancer	No cases	placental disease	foetal disease	Risk of foetal transmision
Melanoma	28	25	6	17%
Breast	14	14	0	Low
Lung	13	11	3	23%
Leukaemia	10	7	3	33%
lymphoma	7	7	3	42%
GI	9	9	1	11%
Sarcoma	8	8	0	Low
Head/Neck	3	3	1	33%
Ovarian	2	2	0	Low
Cervical	1	1	0	Low
Adrenal	1	1	0	Low
Unknown	1	1	0	Low
Total	98	90	17	17%

Udredning af gravide på mistanke om cancer

Anbefaling:

- Diagnosen bliver ofte forsinket, idet symptomerne ofte ligner graviditetsgener.
- Hudforandringer skal tages alvorligt da malignt melanom er den hyppigste cancer blandt danske kvinder
- Vedholdende vaginal blødning skal undersøges med GU og evt kolposkopi.
- Tumorer i brystet eller axillært bør undersøges. Ultralyds undersøgelse og biopsi samt mammografi er sikkert

Referencer:

(1) Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, Jirstrom K, Dickman P, Cnattingius S, et al. Stage at diagnosis and mortality in women with pregnancy-associated breast cancer (PABC). Breast Cancer Res Treat 2013 May;139(1):183-192.

(2) 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 Jun;33(3):221-228.

- (3) Peccatori FA, Azim HA, Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 Jun 27.
- (4) Eibye S, Kjaer SK, Mellemkjaer L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol* 2013 Sep;122(3):608-617.
- (5) Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, Stavrou E, Black K, Morris J, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG* 2012 Dec;119(13):1572-1582.
- (6) Han SN, Kesic VI, Van Calsteren K, Petkovic S, Amant F, ESGO 'Cancer in Pregnancy' Task Force. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 Mar;167(1):18-23.
- (7) Koren G, Carey N, Gagnon R, Maxwell C, Nulman I, Senikas V. Cancer Chemotherapy and Pregnancy SOGC Clinical Practice Guideline. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* March 2013 2013;288:263-278.
- (8) Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006 Jan;42(2):126-140.
- (9) Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, 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 Mar;13(3):256-264.
- (10) Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol* 2013 Dec;9(12):735-749.
- (11) Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013 Nov;100(5):1224-1231.
- (12) Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer* 2012 Mar 15;118(6):1710-1717.
- (13) Henry M, Huang LN, Sproule BJ, Cardonick EH. The psychological impact of a cancer diagnosed during pregnancy: determinants of long-term distress. *Psychooncology* 2012 Apr;21(4):444-450.
- (14) 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 Apr;6(4):209-218.
- (15) Maltaris T, Seufert R, Fischl F, Schaffrath M, Pollow K, Koelbl H, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007 Feb;130(2):148-155.
- (16) Morris SN, Ryley D. Fertility preservation: nonsurgical and surgical options. *Semin Reprod Med* 2011 Mar;29(2):147-154.
- (17) Schmidt KT, Nyboe Andersen A, Greve T, Ernst E, Loft A, Yding Andersen C. Fertility in cancer patients after cryopreservation of one ovary. *Reprod Biomed Online* 2013 Mar;26(3):272-279.

- (18) Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010 Feb 1;28(4):683-689.
- (19) Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001 Dec;2(3):173-177.
- (20) Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004 May;5(5):283-291.
- (21) Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006 Sep 15;107(6):1219-1226.
- (22) Graviditet og røntgenstråling. Statens Institut for Strålehygiejne editor. Sundhedsstyrelsen; 2005.
- (23) Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, Novack DH, Palta JR, Wagner LK, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys* 1995 Jan;22(1):63-82.
- (24) Sundhedsstyrelsen. Strålingsguiden - ioniserende stråling. 2. ed.: Sundhedsstyrelsen; 2012.
- (25) ICRP editor. Pregnancy and Medical Radiation. *Annals of the ICRP: ICRP Publication 84*; 2000. ISBN 008 043 9012 .
- (26) Nakagawa K, Aoki Y, Kusama T, Ban N, Nakagawa S, Sasaki Y. Radiotherapy during pregnancy: effects on fetuses and neonates. *Clin Ther* 1997 Jul-Aug;19(4):770-777.
- (27) Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005 May;6(5):328-333.
- (28) James` D, Steer P, Weiner C, Gonik B editors. *High Risk Pregnancy - Management Options*. 4 th ed. England: Elsevier; 2011.
- (29) Schlag P, Senn HJ, Gallen S editors. *Cancer and Pregnancy*; Chapter: Metastatic involvement of placenta and foetus in prenannt women with cancer. usa: Springer; 2008.
- (30) Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, Bruggers CS, Harris RM, Zone JJ, et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003 Jun 1;21(11):2179-2186.

De enkelte cancer typer:

Mamma cancer

Samarbejdspartnere/multidisciplinært team:

Diagnose, rådgivning og behandling af gravide med mamma cancer foregår i et multidisciplinært team bestående af onkologer, mamma kirurger, anæstesi-læger, obstetrikere og neonatologer. Ideelt rådgives den gravide og hendes pårørende på et møde, hvor repræsentanter fra de forskellige specialer er samlet. Under graviditeten koordineres fødslen i et samarbejde mellem onkolog og obstetriker.

Prognose: Et multicenter kohorte studie af Amant et al med 311 gravide kvinder diagnosticeret med brystkræft i graviditeten sammenligner kvindernes samlede overlevelse og sygdomsfrie interval med ikke-gravide kvinder diagnosticeret med brystkræft. De fandt ingen signifikant forskel (3). Cardonick et al. fulgte 130 kvinder diagnosticeret med brystkræft prospektivt og fandt ingen forskel i den samlede overlevelse sammenlignet med ikke-gravide kvinder matchet på stadie på diagnosetidspunkt. En svensk undersøgelse viste at gravide kvinder ofte bliver diagnosticeret på et mere fremskredent stadium og med en højere dødelighed, men dette var primært en alderseffekt (4).

Obstetrisk outcome: Abenheim m.fl. identificerede 573 fødsler af kvinder med brystkræft og fandt en fordoblet risiko for induktion af fødslen og en tendens til øget risiko for kejsersnit, men ingen forskel med hensyn til diabetes, abruptio placenta, præeklamsi eller kopforløsning. Van Calsteren fandt ingen forskel i forekomsten af PPROM men en stigning i planlagte kejsersnit på 35% (5).

Gravide med tidligere mamma cancer:

Et stort dansk nationalt kohorte studie har set på den prognostiske effekt af graviditet efter tidligere behandling af mamma cancer. Kvinder, som gennemførte fuldbåren graviditet efter behandling af brystkræft havde signifikant reduceret risiko for død (RR:0.73; 95% CI: 0,54-0.99, $p=0.04$) sammenlignet med andre kvinder med mamma cancer. Kvinder med spontan abort havde ligeledes signifikant reduceret risiko for død, hvorimod kvinder efter provokeret abort ikke havde signifikant ændring af risiko for død (6).

Multivariat analyse viste, at effekten af graviditet efter tidligere behandling af mamma cancer var uafhængig af alder på diagnosetidspunktet, tumor størrelse, nodal status, recidiv, paritet før diagnose, tidsinterval siden seneste graviditet før diagnose, alder ved eller tid til graviditet efter behandling af mamma cancer(6).

De konkluderer, at graviditet efter behandling med mamma cancer ikke har negativ indvirkning på prognosen for recidiv og/eller overlevelse (6).

Et australsk studie har bekræftet ovenstående resultater(7).

Referencer:

- (1) Eibye S, Kjaer SK, Mellemkjaer L. Incidence of pregnancy-associated cancer in denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol* 2013 Sep;122(3):608-617.
- (2) Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol* 2009 Sep;114(3):568-572.
- (3) Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J, et al. Prognosis of Women With Primary Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Results From an International Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2013 Apr 22.
- (4) Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, Jirstrom K, Dickman P, Cnattingius S, et al. Stage at diagnosis and mortality in women with pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Cancer Res Treat* 2013 May;139(1):183-192.
- (5) Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010 Feb 1;28(4):683-689.
- (6) Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B, Danish Breast Cancer Cooperative Group. Pregnancy after treatment of breast cancer--a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2008;47(4):545-549.
- (7) Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007 Jan 27;334(7586):194.

Hæmatologiske cancer

Baggrund.

Incidensen af hæmatologisk cancerformer under graviditet er yderst sjælden. I et nyere dansk register studie fandt man at ud af alle graviditets associerede cancer udgjorde Hodgkins lymfom (HL) 3,75% og non-Hodgikins (NHL) 3,1% (1). I andre studier findes en incidens på 1 ud 6000 graviditeter (2). Riack et al finder i et review, at hæmatologiske cancer repræsenterer 25% af alle cancer i graviditeten (3).

Lymfomer

HL er hyppigere end NHL. HL ses hos unge voksne hvor gennemsnits alderen for diagnosen for både gravide og ikke gravide kvinder er 25,5 år (4). HL er en cancer der har sæde i lymfeknuderne. I forhold til ikke gravide forværre graviditeten ikke HL, samt behandlingen er lige effektiv og overlevelsen er ens (4). Der er ikke mange studier på området, men i en af de største fulgte man 25 kvinder med HL (5,6). De fik forskellige behandlings regimer som MOPP (mechloretoamin, vincristin, procarbazine, prednison) og ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazine). En tredjedel fik

behandling under første trimester. Median follow up tid var 18 år og de fandt ingen kongenitte malformationer. Studiet er blevet kritiseret netop pga det lave antal malformationer trods behandling i første trimester (7), som andre ikke finder (8)

Leukæmi

Akut leukæmi (AL) kan trods behandling påvirke både graviditeten og fostret. For moderen ses anæmi, dissemineret intravaskulær koagulation, placenta funktionen påvirkes af leukæmi celler, hvilket kompromittere diffusionen af ilt og nærringstoffer og dermed fører til væksthæmning. Desuden ses hyppigere induceret og spontane aborter, præterm fødsel og foetus mors. AL kræver hurtig indsættende behandling uden hensyntagen til gestationsalderen. Forsinkelse i behandling kan være fatal for den gravide. Akut lymfatisk leukæmi er aggressiv og kemoterapi skal startes op med det samme diagnosen er stillet. Afbrydelse af graviditeten er foreslået lige efter kemoterapi før 20 gestationsuge, idet methotrexat er afgørende i behandlingen. Efter 20. uge foreslås en modificeret kemoterapi regime under 2. trimester og i 3. trimester kan behandling være den samme som for ikke-gravide (3)

(1) Eibye S, Kjaer SK, Mellemkjaer L. Incidence of pregnancy-associated cancer in denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol* 2013 Sep;122(3):608-617.

(2) Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica* 2007 Sep;92(9):1230-1237.

(3) Rizack T, Mega A, Legare R, Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol* 2009 Dec;84(12):830-841.

(4) Hurley TJ, McKinnell JV, Irani MS. Hematologic malignancies in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005 Dec;32(4):595-614.

(5) Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001 Dec;2(3):173-177.

(6) Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Hematological malignancies and pregnancy: treat or no treat during first trimester. *Int J Cancer* 2012 Dec 1;131(11):2678-2683.

(7) Han SN, Gziri MM, Van Calsteren K, Amant F. Is chemotherapy during the first trimester of pregnancy really safe? *Int J Cancer* 2013 Apr 1;132(7):1728.

(8) Azim HA,Jr, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. *Cancer Treat Rev* 2010 Apr;36(2):110-121.

Gravidtetsrelateret colorectal cancer (CRC)

Incidens

Der er blevet identificeret 68 tilfælde af graviditetsassocieret CRC i Danmark i perioden 1977-2006¹. Et review estimerer incidensen af gravidtetsrelateret CRC til at være 1 per 13.000 graviditeter².

Diagnose

Risikofaktorer inkluderer familiær adenomatøs polyposis coli, arveligt non-polypøs colorectal cancer syndrom, langvarig inflammatorisk tarmsygdom og andre familiært ophobede CRC tilfælde. Generelt udgør disse højrisikogrupper kun 5-10% af alle CRC tilfælde, men de forårsager oftere CRC hos patienter under 40 år og udgør altså en højere andel hos yngre patienter.

Diagnostikken kan være vanskelig, da symptomer på CRC kan ligne almindeligt forekommende gravidtetsrelaterede gener som kvalme, opkast, mavesmerter/ abdominalt ubehag, forstoppelse og andre ændrede afføringsvaner, rektal blødning, anæmi og madlede. Abdominale udfyldninger sfa. CRC kan være svære at palpere pga. den voksende uterus. Persisterende rektalblødning eller passage af væv per rectum ifm. fødselen er advarselstegn, der må give mistanke om CRC, og disse symptomer skal altid udredes grundigt¹⁵.

Det er flere gange beskrevet, at CRC hos gravide diagnosticeres i mere fremskredne stadier end hos en sammenlignelig ikke-gravid population¹⁶, men der findes modstridende data²². En relativt større andel af rectumcancer ift. colon cancer end man ellers ville forvente at finde i en gruppe ikke-gravide kvinder med gennemsnitlig baggrundsrisiko, menes at skyldes hyppigere gynækologiske og rektale undersøgelser ifm. graviditet, eller være forårsaget af forværrede rektale symptomer sfa. rektal kompression af den voksende uterus².

Carcinoembryonic antigen (CEA) niveau bruges til at monitorere behandlingsrespons. CEA kan være let øget under graviditet, men en baseline-værdi målt før evt. kirurgisk resektion kan stadig bruges til at følge patienten efterfølgende^{15, 20}.

Sigmoidoskopi er indikeret hos gravide til udredning af rektalblødning, ved mistanke om tumor eller striktur. Man har ikke fundet øget risiko for, at sigmoideoskopi skulle inducere (præterm) fødsel, og i et case-kontrol studie med 46 patienter, der fik foretaget sigmoideoskopi under graviditeten, fandt man ingen forskelle i graviditets-outcome eller Apgar score^{2, 8, 18}.

Coloskopi kan overvejes i andet trimester ved bydende indikation, men der er begrænsede data og mindre viden om coloskopi hos gravide, især i første og tredje trimester⁸.

Vedrørende ultralyd, CT og MR: se venligst ovenfor.

Behandling

Kirurgisk resektion er den primære behandling af colorectal cancer^{2, 16, 21}.

Tabel efter Cappell 2003²⁰ og Minter 2005¹⁵:

Udredning og ikke-kirurgisk behandling af colon cancer: gravide sammenlignet med baggrundsbefolkning		
Test eller behandling	Baggrundspopulation	Gravide
CEA niveau	Måles som standard præ-operativt mhp. prognose og baseline værdi til sammenligning med post-operative værdier mhp. at detektere recidiv.	Måles som standard præ-operativt mhp. prognose og baseline værdi til sammenligning med post-operative værdier mhp. at detektere recidiv. Påvirkes kun i mindre grad af graviditet.
Abdominal CT	Standard mhp. stadietildeling.	Kontraindiceret hos gravide. Evt. abdominal UL i stedet.
Coloskopi	Standard mhp. patologisk diagnose og detektion af synkroner tumorer.	Relativt kontraindiceret hos gravide, men endoskopi kan være nødvendigt mhp. at opnå patologisk diagnose. Sigmoidoskopi synes ikke at være forbundet med øget risiko.
Transrectal ultralyd	Til stadietildeling af rectumcancer.	Til stadietildeling af rectumcancer.
Adjuverende kemoterapi	Standard ved Dukes C cancer. Forlænger overlevelsen.	Kontraindiceret i første trimester. Kan overvejes i andet og tredje trimester.
Adjuverende stråleterapi	Anbefales ved Dukes B2 og C rectum cancer.	Kontraindiceret hos gravide, men kan anvendes post partum eller efter abort.

Samarbejdspartnere

Abdominalkirurger, Onkologer, Anæstesiologer, Neonatologer, Diætister

Planlægning af fødslen og fødemåde

Det har været foreslået, at man ved CRC diagnose før graviditetsuge 20 straks udfører definitivt resektion mhp. at minimere sygdomsprogressionen^{17, 21}. Abort bør overvejes, men low anterior eller abdominoperineal resektion har været udført hos gravide op til gestationsalder på 20 uger uden afbrydelse af graviditeten. Der findes dog kun sparsomme data¹⁷.

Hvis CRC diagnosen stilles efter uge 20, kan resektion udskydes til efter fødslen, der bør foregå så tidligt som muligt under hensynstagen til føtal lungemodning. Tumorresektion kan evt. foretages umiddelbart efter et sectio, men kan også udskydes mhp. involution af uterus og normalisering af de vaskulære forhold^{15, 21}.

Prognose

Dahling et al. beskrev 106 tilfælde af graviditetsassocieret CRC defineret som CRC diagnosticeret fra ni måneder før fødslen til 12 måneder post partum. Af disse, var kun 17 tilfælde diagnosticeret før fødslen, og denne gruppe havde en større hyppighed af igangsat fødsel, planlagt sectio og præterm fødsel sammenlignet med gruppen af kvinder, der blev diagnosticeret post partum og sammenlignet med en gruppe uden CRC. Endvidere havde kvinder med graviditets-associeret CRC oftere puerperale infektioner.

Generelt var neonatale outcome gode, men der var en hyppigere forekomst af lav fødselsvægt og præmaturitet, hvilket, i hvert fald delvist, skyldes planlagt præterm fødsel mhp. at kunne begynde behandling af den materielle CRC.

Der var ingen forskelle i overlevelse, når man sammenlignede kvinder med graviditetsassocieret CRC med kvinder med ikke-graviditetsassocieret CRC²².

Referencer

1. Eibye S, Kjær SK, Mellekjær L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol.* 2013; 122:608-17.
2. Dunkelberg JC, Barakat J, Deutch J. Gastrointestinal, pancreatic, and hepatic cancer during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 2005; 32:641-60.
3. Chow VL, Chan JY, Ng RW et al. Management of head and neck tumours during pregnancy: case report and literature review. *Asian J Surg.* 2008 Oct;31(4):199-203
4. Al-Githmi I. Oesophageal cancer associated with pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009; 31:730-1.
5. Sharma JB. Oesophageal cancer during pregnancy: a case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 279:401-2.
6. Sakamoto K, Kanda T, Ohashi M. Management of patients with pregnancy-associated gastric cancer in Japan: a mini-review. *Int J Clin Oncol.* 2009; 14:392-6.
7. Jaspers VK, Gillessen A, Quakernack K. Gastric cancer in pregnancy: do pregnancy, age or female sex alter the prognosis? Case reports and review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999; 87:13-22.
8. Cappell MS. Risks versus benefits of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 8:610-34.
9. Marci R, Pansini G, Zavatta C et al. Pancreatic cancer with liver metastases in a pregnant patient: case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012; 39:127-30.
10. Kakoza RM, Vollmer CM Jr, Stuart KE et al. Pancreatic adenocarcinoma in the pregnant patient: a case report and literature review. *J Gastrointest Surg.* 2009; 13:535-41.

11. Choi KK, Hong YJ, Choi SB et al. Hepatocellular carcinoma during pregnancy: is hepatocellular carcinoma more aggressive in pregnant patients? *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011; 18:422-31.
12. Hung CC, Wu CC, Cheng SB et al. Surgical resection for hepatocellular carcinoma in pregnancy: a case report. *Asian J Surg.* 2012; 35:124-6.
13. Kanzaki R, Yamada T, Gotoh K et al. Surgical resection for hepatocellular carcinoma with metastasis to the gallbladder: report of a case. *Surg Today.* 2011; 41:285-91.
14. Chen HW, Li JY, Huang PQ et al. Synchronous right hepatectomy and cesarean section in a pregnant lady with hepatocellular carcinoma. *Int J Surg Case Rep.* 2013; 4:112-4.
15. Minter A, Malik R, Ledbetter L et al. Colon cancer in pregnancy. *Cancer Control.* 2005; 12:196-202.
16. Bernstein MA, Madoff RD, Caushaj PF. Colon and rectal cancer in pregnancy. *Dis Colon Rectum.* 1993; 36:172-8.
17. Longo SA, Moore RC, Canzoneri BJ et al. Gastrointestinal conditions during pregnancy. *Clin Colon Rectal Surg.* 2010; 23:80-9.
18. Cappell MS. Gastrointestinal endoscopy in high-risk patients. *Dig Dis.* 1996; 14:228-44.
19. Cappell MS, Fox SR, Gorrepati N. Safety and efficacy of colonoscopy during pregnancy: an analysis of pregnancy outcome in 20 patients. *J Reprod Med.* 2010; 55:115-23.
20. Cappell MS. Colon cancer during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003; 32:341-83.
21. Walsh C, Fazio VW. Cancer of the colon, rectum and anus during pregnancy. The surgeon's perspective. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998; 27:257-67.
22. Dahling MT, Xing G, Cress R et al. Pregnancy-associated colon and rectal cancer: perinatal and cancer outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22:204-11
23. Jeppesen JB, Østerlind K. Successful twin pregnancy outcome after in utero exposure to FOLFOX for metastatic colon cancer: a case report and review of the literature. *Clin Colorectal Cancer.* 201; 10:348-52.
24. Hagggar F, Pereira G, Preen D et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies following colorectal cancer. *Surg Endosc.* 2013; 27:2327-36

Malignt melanom

Baggrund/litteratur

I et nyligt publiceret dansk registerbaseret kohortestudie fandt man, at MM var den hyppigste cancerform associeret med graviditet, idet man fandt 507 cases gennem en 30 års periode (1977-2006). Incidensraten steg gennem studie perioden¹.

Man har tidligere haft mistanke om, at incidensen af MM var højere hos gravide, men dette er blevet afvist². Der er kun foretaget få systematiske studier af nævusforandringer i graviditeten, og ingen kan vise en overhyppighed af MM¹⁻³ (evidence level III). I et studie fandt man en øget risiko for nævusforandringer hos patienter, der led af dysplastisk nævus syndrom⁴.

Behandling/diagnose

Patienter med suspekt udseende hudlæsioner eller nævusforandringer i graviditeten bør uden forsinkelse henvises til dermatolog/plastikkirurg med henblik på diagnose og behandling².

Kirurgi

Kirurgisk behandling bør følge standard procedure udenfor graviditet⁴.

Sentinel node biopsi

Sentinel node biopsi er ikke kontraindiceret ved graviditet, idet stråledosis til fostret ligger markant under den maksimalt tilladte stråledosis til et foster. Sentinel node biopsi kan derfor anvendes på samme indikation som hos ikke-gravide. Et enkelt studie af Broer et al. antyder dog at i udvalgte cases og ved ikke avanceret sygdom er det sikkert at vente med komplet lymfadenektomi til efter graviditeten⁵.

Kemoterapi

Adjuverende kemoterapi og hormon terapi har ingen effekt ved MM³.

Immunoterapi

IFN- α terapi øger den overordnede overlevelse ved metastatisk sygdom og kan anvendes i graviditeten⁶.

Radioterapi

Kan anvendes til lokal tumor kontrol, når kirurgi ikke er mulig³.

Timing af forløsning og fødselsmåde

Tidlige stadier af MM bør behandles med bred lokal excision og bør ikke have indflydelse på forløsningstidspunkt eller forløsningsmåde. Ved dissemineret sygdom må forløsningen bero på et individuelt skøn.

Prognose

Prognose for moderen

Ved tidlig diagnose har patienter med lokalt MM en god prognose. Adskillige kontrollerede studier har samstemmende vist, at der ikke er nogen signifikant indvirkning på overlevelsen hos kvinder diagnosticeret med lokalt MM (AJCC stage I or II) under graviditeten^{2, 7, 14-16, 18}. Prognosen ved MM diagnosticeret i graviditeten afhænger af prognostiske faktorer, hovedsagligt tumortykkelse og SN status^{16, 18}. Den aktuelle graviditet er ikke vigtig for prognosen.

Graviditet påvirker tilsyneladende ikke det sygdomsfrie interval (DFI)².

Prognose for fosteret

Generelt er prognosen for børn født af mødre med MM diagnosticeret i graviditeten meget god. Transplacentær spredning er meget sjælden, dog er MM den hyppigste cancerform der spredes til placenta og fosteret¹³. Ved transplacentær spredning finder man at ca. 25% af børnene har metastaser. Prognosen for børnene er i disse tilfælde særdeles dårlig. I et review, hvor man har samlet cases fra 1966-2002 fandt man 27 patienter med MM. I 24 af tilfældene blev placenta undersøgt, og man fandt spredning i alle tilfælde. 6 børn blev diagnosticeret med metastaser, hvoraf 5 børn døde¹⁹.

I et dansk review fandt man ikke væsentlig øget risiko for dårligt perinatalt outcome (præterm fødsel, lav fødselsvægt, kongenitte malformationer eller ændret kønsfordeling) hos børn født af kvinder med MM⁸.

Fremtidig graviditet

Graviditet efter diagnosen (lokaliseret MM) er stillet ændrer ikke patientens prognose, hvorfor rådgivning i forhold til graviditet bør basere sig på generelle prognostiske faktorer (tumortykkelse, ulceration, mitose rate) og sygdomsprogression. Såfremt prognosen er god, er der næppe grund til at begrænse patientens graviditetsønske. Hvis prognosen er dårligere, må risiko for tilbagefald og død inden for de næste 5-10 år fremlægges for patienten og dennes partner, så de har mulighed for at træffe en beslutning på et informeret grundlag. Ofte anbefales kvinder som har haft melanom at vente 2-5 år med graviditet, da de fleste recidiver opstår inden for denne periode^{2, 7, 17}.

Referencer

1. Eibye S, Kjær SK, Mellekjær L. *Incidence of Pregnancy-Associated Cancer in Denmark, 1977-2006*. *Obstet Gynecol*. 2013 Sep;122(3):608-17.
2. Jhaveri MB, Driscoll MS, Grant-Kels JM. *Melanoma in Pregnancy*. *Clin Obstet Gynecol*. 2011 Dec;54(4):537-45.
3. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M et al: The ESMO Guideline Working Group. *Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii86-91.

4. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R et al: The ESMO Guideline Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: *ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2013 Jun 27 (online).
5. Broer N, Buonocore S, Goldberg C et al. A Proposal for the Timing of Management of Patients with Melanoma Presenting During Pregnancy J Surg Oncol. 2012 Jul 1;106(1):36-40
6. Yazdani Brojeni P, Matok I, Garcia Bournissen F, Koren G. A systematic review of the foetal safety of interferon alpha. 2012 Reprod Toxicol. 2012 Jun;33(3):265-8.
7. Dansk Melanomgruppes guideline (www.melanoma.dk)
8. Langagergaard V. *Birth outcome in women with breast cancer, cutaneous malignant melanoma, or Hodgkin's disease: a review*. Clin Epidemiol. 2010 Dec 23;3:7-19.
9. Andtbacka RHI, Donaldson MR, Bowles TL et al. *Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma in Pregnant Women* Ann Surg Oncol. (2013) 20:689-694
10. Elling SV, Powell FC: *Physiological changes in the skin during pregnancy*. Clin Dermatol 1997, 15(1):35-43.
11. Mondini MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. *Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience*. Ann Surg Oncol. 2007;14:218-221
12. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L et al. *Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with Vemurafenib*. N Engl J Med 2012;366:707-14.
13. Dildy GA, III, Moise KJ, Jr., Carpenter RJ, Jr., Klima T. *Maternal malignancy metastatic to the products of conception: a review*. Obstet Gynecol Surv 1989; 44(7): 535-40.
14. Houghton AN, Flannery J, Viola MV. *Malignant melanoma of the skin occurring during pregnancy*. Cancer 1981; 48(2): 407-410.
15. Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A, Farahmand BY, Synnerstad I, Boeryd B et al. *Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma*. J Clin Oncol 2004; 22(21): 4369-4375.
16. O'Meara AT, Cress R, Xing G, Danielsen B, Smith LH. *Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation*. Cancer 2005; 103(6): 1217-1226.
17. Schwartz JL, Mozurkewich EL, Johnson TM. *Current management of patients with melanoma who are pregnant, want to get pregnant, or do not want to get pregnant*. Cancer 2003; 97: 2130-2133.
18. Daryanani D, Plukker JT, De Hullu JA et al. *Pregnancy and early-stage melanoma*. Cancer 2003; 97:2248-53.
19. Alexander A et AL. *Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant*. J Clin Oncol. 2003 Jun 1;21(11):2179-86.

Gynækologisk cancer og graviditet.

Cervix cancer

Der er ca 370 nye tilfælde med cervix cancer i Danmark pr år, og blandt disse er 1-3 % gravide. Ca 50 % af cancere i graviditet skyldes cervix cancer. Der diagnosticeres lidt flere cervixcancer tilfælde i 1. trimester men i øvrigt er fordelingen ensartet i de øvrige trimestre og post partum (6 måneder) (20-25 %). Hovedparten diagnosticeres ved rutine gynækologisk undersøgelse, idet 53 % er asymptomatiske. 41 % debuterer med vaginal blødning og/eller øget udflåd og 6 % har andre symptomer. Hyppigheden af de histopatologiske typer er uændrede sammenlignet med typerne hos ikke-gravide med planocellulært carcinom som den mest hyppige type. FIGO stadiefordelingen er stadie I 82 %, stadie II 15 %, stadie III 2 % og stadie IV 1 %.

Diagnosen stilles i graviditeten som hos ikke-gravide ved hjælp af KBC og evt. konisation.

Behandling med konisation kan udføres ved FIGO-stadie Ia1 og Ia2 uden karinvasion, og ved frie resektionsrande, er kvinden færdigbehandlet. Rekonisation er muligt ved ikke frie resektionsrande. Vaginal fødsel efter færdigbehandling er tilrådelig og sectio foretages på obstetrisk indikation. Ved FIGO-stadie Ia2 med karinvasion og med graviditetsbevarende formål kan foretages stor konus, fortsat kontrol i graviditeten og færdigbehandling efter afsluttet graviditet

Ved ønske om at bevare graviditeten indtil fosteret er levedygtigt kan behandlingsudsættelse til opnået prænatal lungemodning eller til termin foretages under hensyntagen til gestationsalder (GA), FIGO-stadie og histologi. Behandlingsudsættelse kan praktiseres hos gravide med små tumorer og tidlige FIGO-stadier (IIa incl). Behandlingen efter fødslen er den samme som hos ikke gravide og det er ikke vist at behandlingsudsættelse bevirker øget risiko for progression eller nedsat overlevelse.

Ved cervixcancer med stor tumorudbredning (FIGO-stadie Ib2 eller højere) er risikoen for sygdomsprogression ved udsættelse teoretisk større. Prognosen er imidlertid mere afhængig af histopatologi (incl karinvasion), FIGO-stadie, samt lymfeknudemetastaser end varigheden af behandlingsudsættelsen alene.

Radikal kirurgi foretages ved beslutning om afbrydelse af graviditeten på vanlig indikation for operation. Der beskrives lav komplikationstendens, dog findes signifikant øget blodtab. Blodtabet indvirker ikke på overlevelsen.

Stråleterapi af det lille bækken er ikke en mulighed hos gravide, da stråling i cancerterapeutiske doser medfører intrauterin død og spontan abort. Et ikke-levedygtigt foster kan forblive in situ, og spontan stråleinduceret abort kan afventes, eller evacuatio kan foretages umiddelbart. Meget sjældent kan sectio parva blive nødvendigt. Hvis fostret er levedygtigt foretages sectio efter lungemodnende behandling inden stråleterapien påbegyndes.

Hos gravide med ønske om at fortsætte graviditeten, og som præsenterer sig med store tumorer og lokalt avancerede cancere, kan brugen af neoadjuverende kemoterapi overvejes til føtal levedygtighed er opnået. Fordele ved neoadjuverende kemoterapi er reduktion af primær tumorstørrelse for at opnå radikal operabilitet, kirurgisk downstaging, at forhindre tumorprogression og teoretisk mulighed for eliminering af mikrometastaser. Behandling af canceren efter fødslen er som hos ikke gravide kvinder. Fødselsmåde ved ikke færdigbehandlet cervixcancer er sectio.

Recidiv i episiotomiar, er velbeskrevet efter vaginal fødsel. Behandlingen af isoleret recidiv i episiotomiar synes at være lokal excision efterfulgt af stråleterapi.

Ovariecancer:

Der er ca 450 nye tilfælde med ovariecancer pr år i Danmark. Incidensen af ovariecancer i graviditet er 1:18.000.

Ovariecancer i graviditeten diagnosticeres hyppigst som tilfældigt fund ved ultralyd (UL) i første halvdel af graviditeten som led i svangreomsorgen. Fordelingen af tilfælde er ligeligt fordelt i forhold til trimester og post partum. Få tilfælde opdages som tilfældige fund ved sectio på obstetrisk indikation.

Det kan være vanskeligt at skelne mellem maligne og benigne ovarietumorer. Indikationen for kirurgisk indgriben baseres hovedsagligt på klinik og ultralydsfund. Ca125, alfa-føtoprotein, HCG og inhibin fluktuerer i graviditeten og kan ikke bruges som tumormarkører. Ultralydskriterier for malignitet er som hos ikke-gravide. Tumor størrelse mere end 7 cm, kompleks struktur enten rent solid eller med både cystiske og solide områder, synlige ekskresencer, ascites, symptomer eller persisterende ovarietumor efter GA 16 er suspekterede fund. Suspekterede cyster fjernes kirurgisk og betragtes, indtil der foreligger histologisk diagnose som maligne og cysteruptur bør undgås. De fleste ovariecancerer associeret med graviditet diagnosticeres i tidlige FIGO-stadier, hvor sygdommen stadig er begrænset til ovarierne. De histopatologiske typer adskiller sig ikke fra fordelingen hos ikke-gravide i korresponderende aldersgrupper. Da graviditet forekommer i yngre aldersgrupper ses flere borderline tumorer og dysgerminomer

Kirurgi udført i 1. trimester øger risikoen for abort, da graviditeten stadig er hormonelt afhængig af corpus luteum. Kirurgisk intervention kan overvejes udsat til 2. trimester afhængig af fundene. Ved fund af suspekt tumor i 3. trimester bør operation afvente føtal forebyggende lungemodning for at nedsætte risikoen for perinatal morbiditet og mortalitet på grund af præmaturitet.

Ved fund af borderline ovarietumor og ønske om at bevare fertiliteten, kan konservativ kirurgi anvendes og evt. yderligere behandling kan udsættes til afsluttet graviditet. Ved epithelial ovariecancer i avanceret FIGO-stadie er det tilrådeligt at behandle den gravide som den ikke-gravide med radikal kirurgi uden hensynstagen til bevarelse af graviditeten. Sectio kan foretages ved GA mere end 24 uger (efter lungemodnende behandling) inden radikal operation. Ofte planlægges operation ved opnået prænatal lungemodning samtidig med elektivt sectio. Der er beskrevet tilfælde med konservativ behandling og kirurgisk behandling med adjuverende kemoterapi i graviditeten og optimal debulking post partum. Der informeres om risiko ved fravælgelse af optimal kirurgisk behandling i graviditetsperioden. Adjuverende kemoterapi forbeholdes i øvrigt samme FIGO-stadier som hos ikke-gravide. 5-årsoverlevelsen for gravide efter behandling er ca 76 % og således forskellig fra overlevelsen hos ikke-gravide på cirka 50 %. 5-årsoverlevelsen for gravide med FIGO-stadie I ligger ligeledes højere. Dette skyldes sandsynligvis de tidlige FIGO-stadier hos gravide samt histopatologi med mere lav-maligne typer som ses hos yngre kvinder.

Endometriecancer:

Endometriecancer associeret med graviditet er ekstremt sjældent. Endometriecancer i graviditeten diagnosticeres oftest ved abrasio foretaget i forbindelse med spontan eller terapeutisk abort, eller abrasio foretaget post partum grundet blødning, der persisterer efter afsluttet graviditet. Få tilfælde diagnosticeres peripartum eller under sectio. De fleste endometriecancerer er ved

diagnosetidspunktet karakteriserede ved tidligt FIGO-stadie med høj differentiering og ingen eller minimal myometrievinvasion. Den materielle prognose er ofte god med mulighed for kirurgisk behandling. Der er få beskrevne tilfælde i avanceret FIGO-stadie med dyb myometrievinvasion og ekstrauterin udbredning. Behandlingen af endometriecancer i graviditeten er den samme som hos ikke-gravide, da graviditeten oftest er afsluttet grundet enten abort eller fødsel.

Vulvacancer

Vulva cancer er ekstremt sjældent forekommende hos gravide. Vulva dysplasi (intra-epithelial neoplasia) som er HPV relateret ses i stigende omfang og med faldende gennemsnitsalder. Vulva dysplasi behandles som hos ikke gravide kvinder med laserevaporation eller kirurgisk excision. Podophylline og Imiquimod (Aldara) er kontraindiceret hos gravide.

Vulva cancer behandles med kirurgisk excision til GA 36. Komplikation til excision er øget peroperativt blodtab pga. den øgede vaskularisering.

Kejsersnit på vanlig obstetrisk indikation.

Referencer:

1. Amant F, Van CK, Vergote I, Ottevanger N. Gynecologic oncology in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 Sep;67(3):187-95.
2. Machado F, Vegas C, Leon J, Perez A, Sanchez R, Parrilla JJ, et al. Ovarian cancer during pregnancy: analysis of 15 cases. *Gynecol Oncol* 2007 May;105(2):446-50.
3. Zhao XY, Huang HF, Lian LJ, Lang JH. Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006 Jan;16(1):8-15.
4. Kwon YS, Mok JE, Lim KT, Lee IH, Kim TJ, Lee KH, et al. Ovarian cancer during pregnancy: clinical and pregnancy outcome. *J Korean Med Sci* 2010 Feb;25(2):230-4.
5. Behtash N, Karimi ZM, Modares GM, Ghaemmaghami F, Mousavi A, Ghotbizadeh F. Ovarian carcinoma associated with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;8:3.
6. Palmer J, Vatish M, Tidy J. Epithelial ovarian cancer in pregnancy: a review of the literature. *BJOG* 2009 Mar;116(4):480-91.
7. Lee JM, Lee KB, Kim YT, Ryu HS, Kim YT, Cho CH, et al. Cervical cancer associated with pregnancy: results of a multicenter retrospective Korean study (KGOG-1006). *Am J Obstet Gynecol* 2008 Jan;198(1):92-6.
8. Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, Kanazawa K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol* 2002 Nov;87(2):185-9.
9. Germann N, Haie-Meder C, Morice P, Lhomme C, Duvillard P, Hacene K, et al. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):397-402.
10. van VW, van Loon AJ, ten Hoor KA, Boonstra H. Cervical carcinoma during pregnancy: outcome of planned delay in treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998 Aug;79(2):153-7.

11. Fambrini M, Penna C, Fallani MG, Pieralli A, Mattei A, Scarselli G, et al. Feasibility and outcome of laser CO2 conization performed within the 18th week of gestation. *Int J Gynecol Cancer* 2007 Jan;17(1):127-31.
12. Bader AA, Petru E, Winter R. Long-term follow-up after neoadjuvant chemotherapy for high-risk cervical cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2007 Apr;105(1):269-72.
13. Chun KC, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel plus platinum followed by radical surgery in early cervical cancer during pregnancy: three case reports. *Jpn J Clin Oncol* 2010 Jul;40(7):694-8.
14. Goncalves CV, Duarte G, Costa JS, Marcolin AC, Bianchi MS, Dias D, et al. Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. *Sao Paulo Med J* 2009 Nov;127(6):359-65.
15. Demeter A, Sziller I, Csapo Z, Szantho A, Papp Z. Outcome of pregnancies after cold-knife conization of the uterine cervix during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23(3):207-10.
16. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, Anderson B, Buller RE, Niebyl J. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol* 2000 Jun;95(6 Pt 1):832-8.
17. Ichikawa Y, Takano K, Higa S, Tanabe M, Wada A, Sugita M, et al. Endometrial carcinoma coexisting with pregnancy, presumed to derive from adenomyosis: a case report. *Int J Gynecol Cancer* 2001 Nov;11(6):488-90.
18. Ayhan A, Gunalp S, Karaer C, Gokoz A, Oz U. Endometrial adenocarcinoma in pregnancy. *Gynecol Oncol* 1999 Nov;75(2):298-9.
19. Hannuna KY, Putignani L, Silvestri E, Pisa R, Angioli R, Signore F. Incidental endometrial adenocarcinoma in early pregnancy: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2009 Dec;19(9):1580-4.
20. Schammel DP, Mittal KR, Kaplan K, Deligdisch L, Tavassoli FA. Endometrial adenocarcinoma associated with intrauterine pregnancy. A report of five cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1998 Oct;17(4):327-35.
21. Vaccarello L, Apte SM, Copeland LJ, Boutselis JG, Rubin SC. Endometrial carcinoma associated with pregnancy: A report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999 Jul;74(1):118-22.
22. Ishioka S, Sagae S, Saito T, Sugimura M, Akutagawa N, Nishimura M, et al. A case of uterine endometrial carcinoma 15 months post-partum. *J Obstet Gynaecol Res* 2000 Dec;26(6):417-20.
23. Robova H, Rob L, Pluta M, Kacirek J, Halaska M, Jr., Strnad P, et al. Squamous intraepithelial lesion-microinvasive carcinoma of the cervix during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26(6):611-4.
24. DGCG guidelines
25. Sessa C, Maur M. Ovarian Cancers in pregnancy. *Recent results in cancer research* Vol. 178 2008
26. Kehoe s. Cervical and Endometrial cancer during Pregnancy. *Recent results in cancer research* Vol. 178 2008

Endokrine tumorer og graviditet

Indledning:

Baggrund:

Endokrine cancer hos gravide er sjældent forekommende, men udgør en stor udfordring for klinikerne både at diagnosticere og behandle. Den naturlige hormonelle forskydning i forlængelse af graviditeten har stor betydning for de fleste af kroppens endokrine funktioners homeostase. En endokrin tumors hormonforstyrrende effekt, der vanligvis fører til diagnose, kan i høj grad sløres af almindeligt forekommende graviditetsgener og –komplikationer[1]. Tilsvarende kan endokrine cancer udgøre en særlig risiko, da en hormonsecernerende tumor kan have livstruende konsekvenser for både foster og gravid, som man eksempelvis ser det i forbindelse med binyre tumoren fæokromocytom[2].

Det videnskabelige grundlag for nuværende anbefalinger er begrænset til de få tilgængelige case-historier og mindre retrospektive kohorte studier. Det er således afgørende, at de kliniske rekommandationer anvendes med den lave evidensgrad for øje. Behandlingsbeslutninger skal således vurderes case til case og på baggrund af et stærkt tværfagligt og interdisciplinært grundlag med obstetrikere, neonatologer, onkologer, kirurger, endokrinologer og øvrige relevante faggrupper.

Definitioner:

Det endokrine system udgøres af hormonproducerende celler, der secernerer hormoner til blodbanen. En del af dette system er også det neuroendokrine system, der findes overalt i kroppen og varetager homeostasen af mange af vores vitale funktioner[3].

En endokrin tumor, eller cancer, er en svulst, der påvirker dele af kroppen, der secernerer hormoner. Fordi tumoren udgår fra hormonproducerende celler, kan den selv danne hormoner (=”fungerende” tumor), hvilket kan medføre alvorlig sygdom. Selv om mange endokrine tumorer er benigne, kan de alligevel have ganske alvorlige konsekvenser for den gravide på grund af denne hormonproduktion.

Afgrænsning af emnet:

Der findes mange slags endokrine tumorer og mange af dem er sjældent eller meget sjældent forekomne. Det ligger derfor ikke indenfor denne guidelines rammer, nøje at beskrive alle undertyper. Der er i stedet lagt vægt på de hyppigste såvel som de alvorligste. De enkelte typer er beskrevet kort hver for sig, da sygdomsbilledet kan være meget forskelligt.

Evidensgradering:

Systematisk evidensgradering er ikke foretaget grundet den lave grad af tilgængelig evidensbaseret litteratur. Evidensgraden må overordnet betragtes som lav.

Thyroidea cancer

Thyroidea cancer er den hyppigste endokrine maligne sygdom. Den rammer 3 gange så mange kvinder som mænd og medianalderen ved diagnose ligger under 40 år. Det er derfor ikke et usædvanligt fund hos gravide eller umiddelbart post-partum; op mod 10% af papillære thyroideacancere diagnosticeres i den reproduktive alder findes under graviditeten eller post-partum[1,8].

Den diagnostiske fremgangsmåde på den gravide patient bør ikke adskille sig fra en ikke-gravid og baseres primært på UL af gld.thyroidea suppleret med finnålsbiopsi. Yderligere undersøgelser vil oftest bero på radionucleid scanning, hvilket bør udsættes til postpartum.

Hormonproducerende thyroidea tumorer kan både være benigne og maligne. Få studier beskriver malignitetsrisikoen hos gravide, men på det foreliggende er risikoen den samme eller højere end baggrundsbefolkningen, omkring 15% for alle thyroideacancere, mens op mod 90% af alle nodulære thyroidea tumorer er benigne.

Glandlen vokser fysiologisk med 10-40% (afhængigt af den gravides iod-status) i løbet af en graviditet. Dette skyldes dels en svag fysiologisk graviditetsbetinget iod-mangel, men i særdeleshed, at hCG imiterer TSH og dermed er thyroideastimulerende. Endvidere er det forhøjede østrogenspejl også medvirkende til vækst af kirtelvævet[6]. Tilsvarende øges glandlens hormonproduktion som modsvar på graviditetens behov for øget aktivitet.

Glandlen består af to slags celler: follikulære og C celler. De follikulære celler producerer hormonerne T3 og T4, der regulerer kroppens metabolisme, mens de medullære C celler producerer calcitonin, der medvirker i calcium metabolismen. Tumorer kan udgå fra begge slags celler med vidt forskellig endokrin profil til følge. Langt de fleste maligne tumorer udgår fra follikulære celler.

Ved maternelle forstyrrelser i thyroideahormoner er fosteret særligt udsat i 1. trimester. Egenproduktion af thyroideahormoner påbegyndes først i sidste del af 1. trimester, og først i 2. trimester har fosteret sufficient thyroidea aktivitet. Tæt kontrol af maternal thyroidea status og sufficient substitution, hvis nødvendig, er derfor altafgørende for at sikre optimal føtal udvikling. Behandler skal være særligt opmærksom på interaktioner med andre præparater som eks. jernsulfat, der hæmmer absorptionen af thyroxin[8], med mulig fosterskadende subklinisk hypothyroidisme til følge.

Behandling af gravide ved malignt eller højsuspekt fund bør ikke give anledning til afslutning af graviditeten. Ved tegn på spredning eller hurtig vækst bør man tilbyde operation, optimalt i 2. trimester. Papillære og follikulære tumorer, uden tegn på spredning og med langsom vækst, kan man tillade sig at udsætte til postpartum under overvågning. Dette har ikke vist sig at forringe prognosen.[1,5-7]

Ved tidligere behandlet thyroidea cancer, suspekt eller positiv finnålsbiopsi eller ved udsat operation, er det anbefalet at give thyroidea-hormon med henblik på suppression af TSH niveauet

(terapeutisk niveau <0.05mIU/L), da forhøjet TSH stimulerer tumorvækst og øger recidivfrekvensen. T3 og T4 bør ikke ligge højere end normalt graviditetsniveau[1,5].

Ved graviditet efter tidligere thyroideacancer bør der gives supplement af både thyroxin, calcium og D-vitamin i terapeutiske niveauer, der sikrer sufficient neurologisk udvikling og vækstmønster hos fosteret[1,8].

Behandling med radioiod (^{131}I), er kontraindiceret til gravide eller ammende og først efter 4 ugers amningsophør. Kvinder må ikke blive gravide og mænd ikke gøre en kvinde gravid før der er gået mindst 4 måneder efter behandlingen. [1,9]. Såfremt hun opnår graviditet under 4 måneder efter behandling, bør man ikke umiddelbart anbefale afbrydelse af graviditeten, men konsulterer fysiker og endokrinologer og afhængig af dosisregime og tidsperspektiv rådgive kvinden.

Evidensen bag ovenstående rekommandationer er baseret på den sparsomme videnskabelige litteratur, der foreligger, primært case-control undersøgelser, retrospektive kohorte analyser og case-reports.

Adrenerge (binyre) tumorer:

Adrenerge tumorer er meget sjældne hos gravide. Binyren består af to hovedområder med hver deres funktion: Cortex og medulla. Cortex producerer tre centrale hormoner: cortisol, aldosterone og dehydroepiandrosterone(DHEA). Disse hormoner er centrale i kroppens metabolisme. En tumor udgående herfra benævnes adrenocorticalt carcinom.

Medulla producerer epinefrin, norepinefrin og dopamin. Disse hormoner kontrollerer kroppens adrenerge stress-respons ("fight or flight"). Tumor udgående herfra benævnes fæokromocytom.

Både corticale og medullære hormonforstyrrelser kan give anledning til stor morbiditet og mortalitet hos både den gravide og fosteret. Det er vigtigt at bemærke, at ikke alle adrenerge tumorer udgår oprindeligt fra binyren, hvorfor det kan være relevant at udrede for primær tumor andetsteds, ofte i lungerne. En ikke hormon-producerende tumor vil ikke give anledning til samme symptomer og er ofte et tilfældigt fund i forbindelse med scanning.

Fæokromocytom

Rekommandationer:

- Mistanke om fæokromocytom fås ved enhver hypertensiv kvinde med associerede symptomer i form af eks. hovedpine, øget svedtendens, synsforstyrrelser, kramper etc., hvor de parakliniske undersøgelser ikke umiddelbart støtter diagnosen præeklamsi[1,10]. Endvidere bør mistanken rejses ved hypertensive/præeklampsiske multigravida uden tidligere præeklamsi.
- Diagnosen bekræftes ved en fraktioneret urin-katekolamin analyse[10], gerne opsamlet under/efter en hypertensiv episode. Referencerne er de samme som hos ikke-gravide [1,2].
- Billeddiagnostisk udredning er ultralyds scanning suppleret med MR scanning [1,2,10,11].

- Behandling er i sidste ende kirurgisk excision. Tilingen af dette afhænger af gestationsalder og graden af symptomer hos kvinden. Man bør med fordel behandle medicinsk med α - og β -adrenerge antagonistter med henblik på stabilisering indtil og under forløsning. Dette iværksættes så snart diagnosen er stillet[1,10,12].
- Ekstraadrenal lokalisation og/eller tumorstørrelse >6 cm er malignitets suspekt og excision bør foretages umiddelbart[2].
- Vaginal fødsel kan ikke udelukkes, såfremt patienten er i optimal medicinsk behandling, men sectio anbefales ofte pga. risiko for adrenergt chok i forbindelse med stress-reaktionen på fødselens belastning. Der beskrives planlagte sectio med samtidig excision af tumor med gode resultater[1,2,10,12].
- 25% af alle fækromocytomer er relateret til en række genetiske mutationer: VHL-syndrom, MEN-2A og -2B, type 1 neurofibromatose og arvelig fækromocytom/paragangliom syndrom. Sygdomsbilledet er ofte kendetegnet ved tidlig debut, hvorfor hyppigheden er endnu større ved gravide, der bør henvises til genetisk udredning i forlængelse af iværksættelse af behandling[1].

Incidensen for fækromocytomer estimeres til 1 ud af 50.000 graviditeter[1,2,10]. Mistanken kan være svær at få hos gravide, men opmærksomhed på diagnosen er nødvendig, da de patofysiologiske konsekvenser af tumorens hormonsecernerende funktion kan være livstruende for både mor og barn[10].

Symptomer forveksles med præeklampsi i mere eller mindre alvorlig grad med hypertension og hovedpine, samt andre symptomer på katekolamin-stress eks. i form af dyspnø, diaforese (kraftig svedtendens), palpitationer/rytmeforstyrrelser, svimmelhed, ortostatisk hypotension og paroxysmal hypertension.

Mortalitetsraten afhænger i høj grad af, hvorvidt tumoren diagnosticeres før eller efter fødslen: 0-15% vs. op til 58% - for både mor og barn[1,10]. Dog er mortalitetsraten blevet voldsomt forbedret gennem de sidste 50 år – formentlig både som konsekvens af bedre diagnostik, men også bedre behandlingsmuligheder.

Fækromocytom kan være en del af bl.a. den arvelige type 2 multiple endocrine neoplasia (MEN2), hvorfor man i forlængelse af diagnostik af et fækromocytom altid bør udrede for dette. Ligeledes bør kvinder med kendt MEN2 følges nøje under graviditet med henblik på tidlig fund af evt. tumorudvikling.

Adrenocorticalt carcinom (ACC)

Rekommandationer:

- Diagnosen stilles ved kombination af UL af binyrer kombineret med høj-dosis dexamethason suppressions test og plasma ACTH, evt. suppleret med MR-skanning. Diagnosen er svær at stille, da graviditet forvrænger det biokemiske respons på diagnostiske tests.
- Operation er det eneste kurative behandlingstilbud og anbefales at udføres uanset gestationsalder med henblik på at forbedre mors prognose. Evidensen er meget svag herfor.
- Man kan overveje at behandle hypercortisolismen med Metyrapone, mens operation

afventes.

- Adjuverende behandling med Mitotane, skal udsættes til postpartum, da det passerer placenta og er teratogen. Amning anbefales ikke[13].
- Pga. den dårlige prognose bør man overveje at afbryde en tidlig graviditet.
- Prognosen er ringere hos gravide end baggrundsbefolkningen med mere avanceret sygdom og ofte metastasering på diagnosetidspunktet samt kortere sygdomsfrit interval postoperativt.
- Føtal morbiditet og mortalitet er høj, primært som følge af forhøjet cortisol spejl med IUGR, præterm fødsel, dødfødsel og intrauterin død til følge.

Meget sjælden tumor med incidens på 1-2 tilfælde per million, hvoraf 60% er kvinder.

Sygdomsbilledet med øget cortisol og androgener gør ofte kvinder infertile, hvorfor graviditet og ACC er en ekstremt sjælden begivenhed. ACC secernerer cortisol enten alene eller i kombination med androgener, og symptomerne på ACC er herefter: Hypertension, diabetes, ødem, vægtøgning, tab af muskelmasse, virilisering, acne og depression.

Neuroendokrine tumorer (NET):

Neuroendokrine celler er en blanding af traditionelle hormonproducerende celler og nerveceller. De findes fordelt i hele kroppen i organer som lunger og GI. De regulerer blandt andet fordelingen af gasser og blod i lungerne samt peristaltik aktiviteten i tarmene.

NETs er en sjældent forekommende tumor med en årlig incidens på 4-5/100.000[14], men med stigende incidens [1]. De hyppigste typer er intestinale carcinoide tumorer og ø-celle tumorer i form af insulinomer og gastrinomer.

Carcinoide tumorer kan danne høje niveauer af neuropeptider og aminer. Dog ofte i så små mængder eller i defekte udgaver, at det ikke forårsager væsentlige symptomer. Den er oftest langsomt voksende og hos patienter, der har haft en carcinoid tumor gennem flere år, kan udvikles såkaldt carcinoidt syndrom med symptomer i form af: rødmen, svedtendens, diarre, gastrointestinal blødning, åndenød, astma, takykardi, vægtøgning, diabetes, virilisering, hypertension og psykiske udfald. Disse symptomer forværres ved belastning – eksempelvis i form af graviditet. En frygtet komplikation hos gravide er en stressudløst carcinoid krise, eks. i forbindelse med forløsning, hvor alle symptomer optræder simultant med cirkulatorisk kollaps til følge. Da der er beskrevet meget få tilfælde af NETs og graviditet, baseres evidensen alene på case-reports og case-serier.

Rekommandationer:

- Diagnostik af NET under graviditet er ofte tilfældig i forbindelse med appendektomi på mistanke om appendicitis, eller insulinomer på baggrund af hypoglykæmiske tilfælde i tidlig graviditet og gastrinomer på baggrund af Zollinger-Ellison syndrom med svær gastrit[1].
- Diagnosen kan understøttes af en række (tumorspecifikke) markører:
 - Plasma chromogranin (CgA) og serotonin i form af pseudomarkør i urinanalyse af metabolitten 5-hydroxyindoleacetat (5-HIAA)[1].

- For insulinomer: forhøjet insulinsekretion i forlængelse af langvarig faste. Dette skal dog foretages med varsomhed hos den gravide patient og under tæt overvågning af både maternal og føtal status[1,15,16].
- Gastrinomer: serum gastrin, der er upåvirket af graviditet[1,17].
- Billediagnostisk udredning kræver tæt samarbejde med radiologer med anvendelse af UL (evt. endoskopisk), MR skanning og ekko-kardiografi for at udelukke kardiell involvering[1].
- Prognosen er i høj grad afhængig af tumorlokalisering og deraf mulighed for tæt monitorering samt differentieringsgrad.
- Forsøge at opnå korrekt histologisk diagnose, dels for at bekræfte neuroendokrin patologi samt tumor gradering, dette er afgørende for prognose og behandlingsstrategi[1].
- Operative indgreb bør udføres som hos ikke-gravide, men kan ved god medicinsk regulering evt. udsættes til sectio eller post-partum. Dette er en case til case vurdering mellem relevante specialister[1].
- Indførelsen af somatostatin analog terapi har forbedret kontrollen med veldifferentierede evt. metastaserende NETs, men erfaringen er fortsat meget begrænset hos gravide. Bør overvejes hos gravide med carcinoidt syndrom, især under forløsning med henblik på at undgå carcinoid krise[1].
- Patienter bør henvises til genetisk udredning for Multiple Endocrine Neoplasia.

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet: d. 1/10-2014

Databaser: Embase, PubMed samt søgning på Google med samme søgeord.

Søgetermer: Endocrine cancer, endocrine neoplasm, thyroid cancer/neoplasm, adrenocortical carcinoma, pheochromocytoma, neuroendocrine tumor, carcinoid tumor, insulinoma, gastrinoma AND pregnancy, pregnant.

Tidsperiode: Ubegrænset.

Sprogområde: Engelsk

Antal artikler fundet: 119

Antal artikler fremskaffet og læst: 38 (fuld litteraturliste ikke inkluderet pga. guidelines omfang).

Udelukkelsesprincipper: Dupliserede case-historier, forældede behandlingsmetoder, uklar metode/inklusions/eksklusionskriterier samt uklar tidsmæssig sammenhæng mellem graviditet og cancer.

Referencer:

1. Lansdown A, Rees DA (2011) Endocrine oncology in pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 25: 911-926.
2. Biggar MA, Lennard TW (2013) Systematic review of pheochromocytoma in pregnancy. Br J Surg 100: 182-190.
3. Oncology ASOC (2013) Endocrine Tumors. Cancer.net: American Society of Clinical Oncology.
4. Marley EF, Oertel YC (1997) Fine-needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum women. Diagn Cytopathol 16: 122-125.

5. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, et al. (2012) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2543-2565.
6. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, et al. (2011) Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21: 1081-1125.
7. Nam KH, Yoon JH, Chang HS, Park CS (2005) Optimal timing of surgery in well-differentiated thyroid carcinoma detected during pregnancy. *J Surg Oncol* 91: 199-203.
8. Gibelli B, Zamperini P, Proh M, Giugliano G (2011) Management and follow-up of thyroid cancer in pregnant women. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 31: 358-365.
9. <http://endocrinology.dk/index.php/nationale-rapporter-om-endokrinologiske-emner/2-thyroidea-sygdomme>. Læst 14.12.2014
10. Harrington JL, Farley DR, van Heerden JA, Ramin KD (1999) Adrenal tumors and pregnancy. *World J Surg* 23: 182-186.
11. Lenders JW (2012) Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol* 166: 143-150.
12. Junglee N, Harries SE, Davies N, Scott-Coombes D, Scanlon MF, et al. (2007) Pheochromocytoma in Pregnancy: When is Operative Intervention Indicated? *J Womens Health (Larchmt)* 16: 1362-1365.
13. Tripto-Shkolnik L, Blumenfeld Z, Bronshtein M, Salmon A, Jaffe A (2013) Pregnancy in a patient with adrenal carcinoma treated with mitotane: a case report and review of literature. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 443-447.
14. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, et al. (2008) Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 113: 2655-2664.
15. Rodrigues Queiroz AJ, Nazareno LS, Miranda JE, de Azevedo AE, Teixeira da Cruz CA, et al. (2012) Insulinoma diagnosed in the postpartum: clinical and immunohistochemical features. *Gynecol Endocrinol* 28: 633-636.
16. Besemer B, Mussig K (2010) Insulinoma in pregnancy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118: 9-18.
17. Price TN, Thompson GB, Lewis JT, Lloyd RV, Young WF (2009) Zollinger-Ellison syndrome due to primary gastrinoma of the extrahepatic biliary tree: three case reports and review of literature. *Endocr Pract* 15: 737-749.

Cerebrale tumorer

Hjernetumorer hos gravide er ikke anderledes end hos aldersmatchede ikke-gravide kontroller og der er generelt ikke evidens for at graviditet er en risikofaktor for udvikling af en hjernetumor. Undtagelsen er metastaser fra de sjældne graviditet-cancere og koriocarcinom kan præsentere sig med neurologiske symptomer (1)

Opdeling af hjernetumorer i maling og benign er baseret på histologi, herunder om det er en primære cancer eller metastase. Hjernetumor kan være erkendt på konceptionstidspunktet, men det ses ikke sjældent, at en subklinisk hjernetumor præsentere sig i graviditet for første gang, hvorfor diagnose og behandling også skal overvejes i relation til graviditet (se nedenfor) (2).

Hjernetumorer er sjældne i den gravide population, men ved visse tumortyper har graviditet en vigtig indflydelse på sygdomsprocessen. De kønshormonfølsomme tumorer, f.eks prolaktinom og metastaser fra mamma- og ovariecancere, vokser ofte i størrelse i graviditeten og prognose kan derfor blive påvirket af graviditeten. Prolaktinomer er oftest benigne tumorer og vokser markant i graviditet men regrediere ofte helt i puerperiet. De giver ikke sjældent tryksymptomer med hovedpine og synsfeltudfald til sidst i graviditeten (1). Tumorvækst kan hæmmes med bromokriptin og carbakolin som kan anvendes og er veltolererede i graviditet (3).

Diagnose af en hjernetumor kan fremskyndes af graviditet da tumor bliver symptomatisk fra forhøjet intrakranielt tryk (ICP), som formodentligt skyldes ekspansion af det ekstravasale ekstracellulærvolumen under graviditet. Omvendt er der en tendens til at underdiagnosticere symptomer på forhøjet ICP i første trimester, idet symptomer på højt ICP (hovedpine, kvalme og opkastninger) ofte opfattes som fysiologiske. Senere i graviditeten kan kramper udløst af en hjernetumor forveksles med eklampsi (4). Diagnose er bedst stillet med MRI da bløddelstumorer ses dårligt med CT.

Behandling af hjernetumorer er oftest kirurgisk og dette kan udføres under graviditet om nødvendigt. Grænsen for behandling med kemoterapi og stråler er højere end for kirurgisk behandling pga potentielle skadelige føtale effekter og kræver væsentlig risiko for progression og spredning uden behandling. Strålebehandling kan bruges, se venligst afsnittet om strålebehandling. Højdosis steroidbehandling anvendes ofte i kortere tid for at hæmme hjerneødem og dexametason anvendes ofte på denne indikation. Dexametason penetrerer placenta, og virker maturerende på fosteret, på samme måde som betametason (1).

Planen for graviditet hos kvinder med hjernetumorer er helt afhængig af tumortype, herunder vækst, neurologiske symptomer og for maligne tumorer, risiko for spredning. Et tæt partnerskab imellem kyndige obstetrikere, neurologer og eventuelt onkologer om disse sjældne men udfordrende patienter kan ikke underkendes.

Fødsel er helt afhængig af tumor og graviditetens fremgang, men i uselekterede patientserier af kvinder med hjernetumorer er iatrogen præterm fødsel reglen snarere end undtagelsen, idet ca halvdelen af patienter blev forløst præterm (gennemsnitligt 33. uge) pga bekymring for hjernetumoren og især pga neurologiske symptomer (5). Fødsel var i nævnte serie hyppigere ved kejsersnit end vaginalt, og dette også i den gruppe af kvinder som fødte til termin.

Barsel er ofte kendetegnet ved hurtig regression af symptomer relateret til ICP. Risiko for venøs trombose er øget hos immobile og kvinder med malign sygdom. Tromboseprofylakse skal altid overvejes af det multidisciplinære team, men risiko for hjerneblødning er sædvanligvis mindre end risiko for trombose uden antikoagulation hos kvinder med hjernetumorer (6).

Referencer

1. James DK et al. In: High Risk Pregnancy, Management Options, Saunders Ltd (2006)
2. Mother's life saved by baby daughter after doctors find huge brain tumour day after she gives birth. Daily Mail, Associated Newspapers Ltd (5. Juli 2012)
3. Bronstein MD. Prolactinomas and Pregnancy. Pituitary 2005; 8: 31-8.
- ⁴. Lynch JC et al. Management strategy for brain tumour diagnosed during pregnancy. Br J Neurosurg. 2011; 25:225-30.
5. Verheecke M et al. Primary brain tumours, meningiomas and brain metastases in pregnancy: report on 27 cases and review of literature. Eur J Cancer. 2014 ;50:1462-71.
6. Schneck MJ. Venous thromboembolism in neurologic disease. Handb Clin Neurol. 2014;119:289-304

Kontakt personer

- ESGO's task force gruppes danske kontakt person: Karina Dahl Steffensen, onkolog, Vejle, Karina.Dahl.Steffensen@rsyd.dk . Indsamler danske cases med gravide med cancer.
- Obstetrisk kontakt person øst: Berit Woetmann Pedersen, RH, Berit.Woetmann.Pedersen@regionh.dk
- Obstetrisk kontakt person vest: Lone Storgaard, AUH , Skejby lonestor@rm.dk
- Fertilitetsbevarende behandling:
 - Øst: Kirsten Tryde RH, kirsten.tryde.schmidt@rh.regionh.dk
 - Vest: Erik Ernst, AUH, Skejby, erik.ernst@skejby.rm.dk
- Stråle onkolog: Jørgen Johansen, Overlæge PhD, Odense Universitetshospital, Onkologisk afd R. jorgen.johansen@rsyd.dk

Links

- [ESGO task force](#)
- [Dansk Melanom Gruppe](#)
- [Dansk Bryst Cancer Gruppe](#)
- [kryopreservering af ovarievæv](#) (fertilitetsbevarende behandling, Dansk Fertilitetsselskab)
- [International Commission on Radiological Protection, ICRP](#)

Appendiks:

Table: groups of chemotherapeutic agents :(1-3)

Cytotoxic group	Drugs	Cancer treatment	Risk and trimester	Comments
Alkylating	Cyclophosphamide	Breast cancer, lymphomas, leukemia	Safe 2 nd and 3 rd	
	Dacarbazine	Lymphomas	Limited information. Seems safe in 2 nd and 3 rd	Used in ABVD protocols
Platinum compounds	Mechlorethamine		Safe 2 nd and 3 rd	Used in MOPP protocols
	Procarbazine			Used in MOPP protocols
	Cisplatin	Gynecological cancer		
	Carboplatin			
Antimetabolites	Methotrexax	Leukemias, lymphomas, breast cancer	Not safe. Associated with delayed ossification, hypertelorism, micrognatia, ear anomalies	
	5-fluorouracil		Has not been associated with anomalies in 2 nd and 3 rd	
Anti-tumor antibiotics	Amnioterin			
	Cytarabine	Hodgkin, acute myeloid leukemia	No evidence of fetal anomalies	
	Tioguanine			
	mercaptopurine			
	Bleomycin	Lymphoma, ovarian cancer	Safe 2 nd and 3 rd	Used in ABVD protocols
Topoisomerase inhibitors	Anthracyclines: Doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, mitoxndone.		Idarubicin has been associated with fetal cardiomyopathy	

Plant alkaloids and taxanes	Paclitaxel		Safe 2 nd and 3 rd	
	Docetaxel		Safe 2 nd and 3 rd	
	Etoposide		Safe 2 nd and 3 rd	
	Vinblastine		Safe 2 nd and 3 rd	
	Vincristine		Safe 2 nd and 3 rd	
Biologisk	Rituximab			

Referencer:

(1) Koren G, Carey N, Gagnon R, Maxwell C, Nulman I, Senikas V. Cancer Chemotherapy and Pregnancy SOGC Clinical Practice Guideline. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC March 2013 2013;288:263-278.

(2) Peccatori FA, Azim HA,Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013 Jun 27.

(3) Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004 May;5(5):283-291.