

## **ADNEKSALNI TUMORI U TRUDNOĆI**

Doc. dr. sc. Željko Duić, dr.med. specijalist ginekologije i opstetricije, Klinika za ženske bolesti i porode, Klinička bolnica „Merkur“, Ivana Zajca 19, Zagreb

### **Sažetak**

Povećanjem broja ultrazvučnih pregleda prvom tromjesječju trudnoće zbog probira za aneuploidije povećao se broj slučajno otkrivenih adneksalnih masa. Većina adneksalnih masa u trudnoći su funkcionalne benigne tvorbe koje spontano nestanu u drugom tromjesječju trudnoće. Incidencija malignih tumora adneksa kao i učestalost komplikacija (torzija i ruptura) adneksalnih masa u trudnoći izuzetno je rijetka. Razina serumskog CA 125 ima ograničenu ulogu u razlikovanju benignog od malignog tumora adneksa u trudnoći. U odsutnosti simptoma ili ultrazvučne slike koja upućuje na malignost adneksalne mase (solidni dijelovi, nepravilna kapsula ili obrub, ascites (>100ml), iregularna vaskularizacija, ubrzani rast) pacijenticu treba voditi ekpektativno. Ako je kirurška intervencija nužna u trudnoći, najbolje je učiniti operaciju između 18. i 23. tjedna trudnoće.

### **Uvod**

Povećanjem broja ultrazvučnih pregleda prvom tromjesječju trudnoće zbog probira za aneuploidije povećao se broj slučajno otkrivenih adneksalnih masa. Ukupna procjenjena incidencije adneksalnih masa u trudnoći je od 2% do 10% (1), odnosno 1u 25 do 1 u 8000 trudnoća (2). Čimbenici koji utječu na ukupnu incidenciju otkrivenih adneksalnih masa u trudnoći su upotrebljene dijagnostičke metode, kriteriji kojima se definira "masa" kao i gestacijska dob u kojoj se adneksalna masa otkriva. Svakako je i indukcija ovulacije u liječenju steriliteta doprinjela povećanju incidencije adneksalnih masa u trudnoći (1,3)

## Dijagnoza

### Ultrazvuk

Dijagnozu adneksalnog tumora u trudnoći postavljamo kliničkim i UZV pregledom. Prije rutinske primjene ultrazvučnih pregleda u prvom tromjesjeću trudnoće, adneksalne mase postajale su klinički važne samo ako su bile dovoljno velike i palpabilne pri kliničkom pregledu i/ili ako su bili prisutni simptomi torzije, inkarceracije ili pritiska na okolne organe i opstrukcije napredovanja poroda (1). Incidencija adneksalnih masa postepeno opada s napredovanjem gestacijske dob zbog spontanog nestanka većine benignih i fizioloških adneksalnih masa, ali također i zbog smanjene mogućnosti palpacije i ultrazvučnog prikaza adneksa s napredovanjem trudnoće (1,3). Upotrebom transvaginalnih visokofrekventnih ultrazvučnih sondi u posljednjim desetljećima došlo je do napretka u otkrivanju tumorskih tvorbi jajnika, a ponavljanim ultrazvučnim pregledima poboljšano je praćenje progresije rasta tumora kao i uočavanje promjena njihove morfologije (4). Incidencija jednostavnih cista promjera  $\geq 3$ cm dijagnosticiranih u prvom tromjesjeću pada s 5% prije 10. tjedna trudnoće na 1,5% između 12. i 14. tjedna trudnoće. Do spontanog nestanka adneksalnih masa otkrivenih u prvom tromjesjeću dolazi u 72% do 96% slučajeva. Neki autori predlažu da različite ultrazvučne karakteristike adneksalnih masa treba uzeti kao čimbenik predikcije rizika za perzistenciju masa. Nalaze da su kompleksnost, multicističnost i veličina veća od 5 cm udružene s perzistencijom, iako je i takvih tvorbi spontano regresiralo 69% (3). U trudnoći samo veličina ovarijske mase ne može biti predskazatelj zloćudnosti. U jednoj case control studiji srednja veličina benignih tumora jajnika bila je 7,6 cm a zloćudnih tumora 11,5cm. Sve adneksalne mase manje od 6 cm bile su benigne (5). Zanetta i suradnici su predložili sustav trijaže da se utvrdi koje adneksalne mase treba voditi ekspektativno. Kliničko vođenje bazirali su na prisutnosti ili odsutnosti ultrazvučnih morfoloških znakova koji jasno upućuju na malignost. U svojoj prospektivnoj studiji klasificirali su adneksalne mase veće od 3 cm nađene u trudnoći na osnovu ultrazvučnih kriterija: Jednostavne ciste-anehogene ciste bez pregrada i vegetacija; Endometriozi ili žutom tijelu slične: hipoehogeni sadržaj, homogen ili trabekularan, bez papilla; Dermoidu-slične: kombinacija hiperehogenog i hipoehogenog sadržaja, zasjenjenja; Kompleksne benign: pregrade, gust sadžaj ali bez papilla; Borderline-slične: glatka kapsula, prisutnost intracističnih papila, odsutnost velikih solidnih dijelova; Sumnjive: solidni dijelovi, nepravilna kapsula ili obrub, ascites(>100ml), iregularna vaskularizacija (4,5). Sumnjive adneksalne mase, kao i one koje su uz morfologiju pokazivale ubrzani rast (>20%) operirane su tijekom trudnoće, dok su ostale praćene i ukoliko nisu imale akutnih simptoma operirane su nakon poroda. Način dovršenja poroda ovisio je o opstetričkoj indikaciji. Ultrazvučni znakovi koji upućuju na tumor granične malignosti, a bez

progresije rasta tumora nisu odmah indikacija za kiruško liječenje, već o tome treba raspravljati (4,5). Treba imati na umu da se bez kiruškog razrješenja i bez dugotrajnog praćenja i nadzora ne može potvrditi niti odbaciti benigna priroda adneksalnih masa (3). Većina masa u trudnoći su funkcionalne, benigne mase koje odražavaju fiziološke procese reprodukcije ili su rezultat visoke razine endogenih ili egzogenih hormona povezanih s trudnoćom i s nekim stanjima u trudnoći. Većinom su to ciste žutog tijela, folikularne ciste te teka-luteinske ciste koje u trudnoći nastaju zbog stimulacije teka stanica jajnika ekstremno visokim razinama korionskog gonadotropina (gestacijska trofoblastička bolest, višepodna trudnoća). Ove su ciste obično multilokularne, tanke stijenke i tankih pregrada. Ako nema komplikacija (torzija) nema indikacija za kiruško liječenje jer ciste poslije poroda spontano nestaju. Luteom u trudnoći je obično veličine od par milimetara do 2-3 cm, međutim opisani su luteomi u trudnoći i do 20 cm u promjeru. Građeni su od dobro ograničenih čvorova i u 30% slučajeva su obostrani. Povišene vrijednosti testosterona mogu biti uzrok virilizacije i hirzuitizma majki u drugoj polovini trudnoće. Štoviše oko 70% ženske novorođenčadi maskuliniziranih majki pokazuje znakove virilizacije. Po porodu luteom spontano regredira. Benigne neoplazme koje se slučajno dijagnosticiraju u trudnoći su najčešće zreli cistični teratomi, cistadenomi i endometriomi kao i fibromi, cistadenofibromi, Brennerov tumor, paratubarne ciste, hidrosalpinksi, miomi na peteljci te peritonealne ciste kao posljedica priraslica. Ovi entiteti generalno perzistiraju tijekom trudnoće bez značajnih promjena. Jedini prepoznati izuzetak je decidualizacija endometrioma koja može oponašati ultrazvučnu sliku maligne lezije. Treba misliti i na heterotopičnu trudnoću (3,6).

### *Tumorski biljezi*

CA 125, AFP, hCG, LDH nisu od osobite pomoći u procjeni malignosti adneksalnih masa u trudnoći. Razina serumskog CA 125 može biti povišena u trudnica kao i u premenopausalnih pacijentica s benignim tumorima adneksa. Tumorski biljezi se moraju odrediti prije svega radi potencijalnog praćenja malignog tumora jajnika, a mogu pripomoći i u procjeni vrste tumora. Važno je naglasiti, za svaku životnu dob značajan je određeni tumorski biljeg. U juvenilnoj i adolescentnoj dobi određuju se tumorski biljezi (LDH, AFP, hCG) karakteristični za tumore zametnog epitela koji su u ovoj životnoj dobi najčešći (disgerminom, nezreli teratom, koriokarcinom, tumor žumanjčane vreće). U reprodukcijskoj dobi treba odrediti CEA, CA 19-9 i CA 125, iako su ova dva posljednja uglavnom visoko osjetljivi a nisko specifični. Ipak, vrlo visoke vrijednosti CA 125 i CA 19-9 upućuju na ozbiljnu sumnju u maligni prirodu tumora jajnika (7). Serumski tumor marker CA-125 u pravilu je povišen tijekom prvog tromjesečja, ali može biti koristan kasnije u procjeni ili za praćenje zloćudnih novotvorina. Postoje izvještaji o značajnom povećanju AFP u serumu u nekim trudnoćama s endodermalnim sinus tumorom

ili miješanim tumorom zametnog epitela jajnika. Alfa fetoprotein treba određivati kada postoji sumnja na osnovu kliničkog i ultrazvučnog nalaza na tumor zametnog epitela (8).

### *Ostalo*

Magnetska rezonancija (MRI) je sigurna i ultrazvuku komplementarna metoda za procjenu adneksalnih masa u trudnoći osobito kod nejasnih ultrazvučnih nalaza solidnih tumora adneksa i mioma. Daje trodimenzionalnu planarnu sliku, ocrta ravnine tkiva, i daje karakteristike tkivnog sastava (5).

Color Doppler može biti samo dopunska metoda morfološkoj ultrazvučnoj procjeni adneksalnih masa u diferencijaciji benignih od malignih tvorbi (5).

### *Komplikacije*

#### *Torzija*

Procjenjuje se da će 0%-7% adneksalnih masa u trudnoći biti izloženo torziji (2). Iako je ukupna incidencija ove komplikacije stvarno niska, ona je najčešća indikacija za kiruršku intervenciju (3). Za preventivnu kiruršku intervenciju nema opravdanja (3). Na rizik torzije adneksa utječe veličina adneksalne mase. Značajno je veći rizik za torziju u adneksalnih masa promjera između 6 i 8 cm. Čak 60% torzija događa se između 10. i 17. tjedna trudnoće, a nakon 20. tjedna trudnoće dešava se samo 5,9% torzija (9).

#### *Zloćudnost*

Zloćudni tumori jajnika rijetki su u trudnoći. Kada su prisutni, obično su u ranom stupnju i imaju povoljan ishod. S obzirom na dob pacijentica najčešće zloćudne novotvorine u trudnoći su porijekla zametnog epitela (disgerminom, embrionalni karcinom, nezreli teratom i sinus endodermalni tumor). Danas nemamo čvrstih dokaza (evidence based medicine) o štetnom ili favorizirajućem utjecaju trudnoće na promociju i širenje malignih bolesti (6). Oko 10% adneksalnih masa koje perzistiraju tijekom trudnoće je maligno (8). Incidencija malignih tumora jajnika u trudnoći je 3,4% dok je incidencija karcinoma 2,3% (9) Leiserowitz i suradnici su među 4 846 605 žena našli njih 9 375 s ovarijskim tumorom u trudnoći (0,19%). Od tih 9375 žena njih 87 (0,93%) je imalo karcinom jajnika, a 115 (1,2%) tumor niskog malignog potencijala (LMP). Ukupna incidencija zloćudnih tumora jajnika u trudnoći bila je **2,1%**. Stopa učestalosti karcinoma bila je 0,93% ili 0,0179 na 1000 poroda. Od naštenih 87 karcinoma trideset i četiri su bili tumori zametnog epitela; 65,5% su bili u I stupnju, 6,9% u II

stupnju, 23% su imali udaljene metastaze, dok je 4,5% bilo nepoznatog stupnja. Tumori niskog malignog potencijala bili su 81,7% u I stupnju, 7,8% u II stupnju, 4,4% s udaljenim metastazama a 6,1% bilo je nepoznatog stupnja. U trudnica s malignim tumorom jajnika češće je porod završen carskim rezom, veća je učestalost histerektomija, transfuzija i dulji je boravak u bolnici u odnosu na kontrolnu skupinu trudnica, no njihova novorođenčad nema nepovoljniji ishod (10). Većina malignoma ovarija dijagnosticiranih u trudnoći su epitelni tumori i bitni dio njih su tumori niskog malignog potencijala. Ovaj odnos je vezan s dobi ovih žena, što objašnjava i raspodjelu stupnjeva (većina je u prvom stupnju) i veliki postotak učestalosti tumora zametnog epitela. Stoga, većina karcinoma ovarija otkrivenih u trudnoći ima povoljnu prognozu (8). Treba imati na umu da je incidencija malignog tumora jajnika u žena mlađih od 40 godina iznimno niska (samo 1,1% karcinoma ovarija dijagnosticirano je u žena mlađih od 25 godina) (4). Povećani rizik za zloćudnost adneksalne mase vezan je uz promjer adneksalne mase kao i uz brzinu rasta tumora. Tako tumori promjera  $\geq 10$  cm pri otkrivanju kao i oni u kojih je stopa rasta  $\geq 3.5$  cm/tjedno imaju značajno veći rizik za malignost od onih manjeg promjera i sporijeg rasta (9).

### *Postupnik*

Dva su najčešća pristupa u vođenju adneksalnih masa u trudnoći, ekspektativni i kirurški. Operacija je nužna u 3 situacije: sumnja na zloćudnost, postojanje akutne komplikacije (torzija, ruptura), te kad je veličina tumora takva da uzrokuje poteškoće (8). Primjenom manje strogih kriterija (samo ciste s papilama i solidnim dijelovima) moguće je smanjiti ispod 10% broj kirurških operacija adneksalnih masa u trudnoći (4). Konzervativno se mogu pratiti jednostavne asimptomatske ciste i dermoidne ciste  $< 6$  cm. Ako perzistiraju i nakon poroda, operirati ih treba nakon babinja. U trudnoći treba operirati nakon 16. tjedna trudnoće, a izbjegavati operacije prije 7. tjedna i nakon 24. tjedna trudnoće. Laparoskopiju kao kiruršku metodu treba preferirati u odnosu na laparotomiju (11,12). Kirurško rješavanje u prvom tromjesečju trudnoće preporučuje se ograničiti na adneksalne mase s komplikacijama (torzija ili ruptura). Također je potrebno operirati adneksalne mase koje perzistiraju nakon 18. tjedna trudnoće i imaju ultrazvučne znakove malignosti (kompleksne, s papilama, obostrane, i veće su od 5-6 cm) (11); jednostavne ciste promjera  $> 10$  cm (6); one koje se povećavaju 30-50% (6) te ako postoje simptomi komplikacija. Takve tvorbe treba operirati odmah bez obzira na gestacijsku dob (11,5). Laparoskopija kao kirurška metoda prihvaćena je kao najučinkovitija metoda u rješavanju benignih tumora adneksa. Brojni prikazi slučaja potvrdili su provedivost laparoskopije tijekom trudnoće. Prednosti za trudnicu su brži oporavak, kraća hospitalizacija

te smanjenje poslijeoperacijske boli i opasnosti od tromboembolije (12). U pacijentica s ovarijskim tumorom koji nema ultrazvučnih znakova malignosti u prvom i drugom tromjesečju laparoskopija kao kirurška metoda ima prednost (5). Postoje mnogi prikazi slučajeva punkcija i aspiracija simptomatskih jednostavnih unilokularnih cista kako bi se izbjegao veći kirurški zahvat ili omogućilo stavljanje ciste u endoskopsku vreću. Punkciju i aspiraciju kompleksnih cista treba izbjegavati, zbog opasnosti od rasapa potencijalno malignog sadržaja, a time i smanjenja stope preživljenja (5). Ovarijske mase sumnjive na karcinom treba odstraniti laparotomijom intaktne s adekvatnim kirurškim stagingom. Kirurški staging karcinoma ovarija prema FIGO (The Federation of International Gynecology and Obstetrics) uključuje: uzimanje ispirka zdjelišta za citološku pretragu, biopsiju kontralateralnog jajnika, zdjeličnu i paraaortalnu limfadenektomiju, omentektomiju, uzimanje brojnih biopsija peritoneuma, što je u trudnoći ponekad problem zbog velikog uterusa a i opasnosti od krvarenja iz mjesta biopsije (4,6). Konzervativno kirurški liječene žene s invazivnim ovarijskim karcinomom stadija I i II koji su histološki adenokarcinomi gradusa I i II imaju petogodišnju stopu preživljenja 93-100%, i petogodišnje razdoblje bez recidiva u 92-97% slučajeva (1). U prvom tromjesečju trudnoće kemoterapiju kao pomoćno liječenje malignoma jajnika treba izbjegavati zbog potencijalnog teratogenog djelovanja. Postoje ograničena iskustva u primjeni kemoterapije u trudnoći. U II i III tromjesečju trudnoće primjena kemoterapije izgleda da je sigurna. Intrauterini zastoj rasta, prijevremeni porod i spontani pobačaj moguće su komplikacije primjene kemoterapije u II tromjesečju trudnoće. Neutropenija i trombocitopenija trudnice kao posljedica kemoterapije povećavaju rizik pri samom porođaju. Cisplatina ima prednost pred carboplatinom u trudnoći zbog manje incidencije trombocitopenije i manjeg transplacentalnog prijelaza (1,13). Elektivni kirurški zahvat najbolje je izvesti u drugom tromjesečju trudnoće (18-23. tjedan trudnoće). Whitecar je našao da je ishod trudnoće znakovito bolji odnosno manje je prijevremenih poroda i fetalnih gubitaka ako se laparotomija učini prije 23. tjedna trudnoće. Laparotomija u trećem tromjesečju trudnoće povezana je s 50% rizikom prijevremenog poroda (14,5). Ako se kirurški zahvat izvodi između 24. i 34. tjedna trudnoće uputno bi bilo dati profilaktičku dozu kortikosteroida za sazrijevanje pluća ploda (5).

## Zaključak

Upotreba ultrazvuka u ranoj trudnoći dovela je do povećanja incidencije adneksalnih masa u trudnoći. Na sreću, većina adneksalnih masa u trudnoći su benigne i spontano regresiraju do 16-18. tjedna trudnoće. U odsutnosti simptoma ili ultrazvučne slike koja upućuje na malignost adneksalne mase, pacijenticu treba voditi ekpektativno, pratiti nakon poroda i potom u babinju ili nakon babinja operirati. Ako je kirurška intervencija nužna u trudnoći, laparoskopija je sigurna i izvediva a ishod za majku i plod su povoljni. Maligni tumori dijagnosticirani u trudnica su većinom karcinomi u ranom stupnju i tumori niskog malignog potencijala, tumori zametnog epitela. Laparotomija je metoda izbora za maligne tumore adneksa u trudnoći, a s obzirom na staging te su pacijentice kandidatkinje za poštednu kirurgiju i očuvanje fertilitnosti. Definitivni staging i operacija slijede nakon poroda.

## Literatura:

1. Nick AM, Schmeler K. Adnexal Masses in pregnancy. *Perinatology* 2010;1:13-19
2. Schmeler KM, Mayo-Smith WE, Peipert JF, Weitzen S, Manuel MD, Gordinier ME. Adnexal Masses in pregnancy: Surgery Compared with Observation. *Obstet Gynecol* 2005;105:1098-1103.
3. Schwartz N, Timor-Tritsch IE, Wang E. Adnexal Masses in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52(4):570-85.
4. Zannetta G, Mariani E, Lissoni A, Ceruti P, Trio D, Strobelti N, Mariani S. A prospective study of the role of ultrasound in the management of adnexal masses in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:578-583.
5. Ghidini A, Vergani P. Benign Gynecologic Condition in Pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR (eds.). *Maternal-fetal medicine principles and practice*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2009:1135-1146.
6. DiSaia PJ, Creasman WT. Cancer in pregnancy. In: DiSaia PJ, Creasman WT (eds). *Clinical gynecologic oncology*. St. Louis: Mosby, 1997:444-482.
7. El-Shawarby SA, Henderson AF, Moss MA. Ovarian cyst during pregnancy: Dilemmas in diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol* 2005;25(7):669-675.
8. Hoffman MS, Sayer RA. Adnexal masses in pregnancy. *OBG Management* 2007;19:28-44.
9. Yen CF, Lin SL, Murk W, Wang CJ, Lee CL, Soong YK, Arici A. Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1895-902.
10. Leiserowitz GS, Xing G, Cress R, Brahmbhatt B, Dalrymple JL, Smith LH. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol*. 2006;101(2):315-21.
11. Knudsen UB, Tabor A, Mosgaard B, Andersen S, Kjer JJ, Hahn-Pedersen S, Toftager-Larsen K, Mogensen O. Management of ovarian cysts. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1112-1121.
12. Yuen PM, Ng PS, Leung PI, Rogers MS. Outcome in laparoscopic management of persistent adnexal mass during the second trimester of pregnancy. *Surg Endosc*, 2004;18:1354-1357.

13. Leiserowitz GS. Managing ovarian masses during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61(7):463-70.
14. Whitecar P, Turner S, Higby K. Adnexal masses in pregnancy: A review of 130 cases undergoing surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1999;81:19-24.