

Gäller för: Verksamhet Gynekologi och reproduktionsmedicin, Verksamhet Onkologi,
Verksamhet Neurosjukvård, Område 1
Innehållsansvar: Caroline Stadelmann, (carst36), Specialistläkare
Granskad av: Flera granskare finns - se eftersättsblad
Godkänd av: Åsa Lundgren Nilsson, (asalu3), Verksamhetschef

Giltig från: 2024-05-23

Giltig till: 2026-05-23

Gliom omhändertagande vid graviditet, fertilitetsbehandling och preventivmedelsrådgivning

Syfte

Rutinen syftar till att säkerställa att kvinnor med känt gliom erhåller information om risker vid graviditet och fertilitetsbehandling samt att säkerställa uppföljning och omhändertagande vid konstaterad graviditet.

Kvinnor med andra typer av tumör i hjärnan, hjärnhinnor och ryggmärg än gliom omfattas ej men bör handläggas likartat avseende ansvarsfördelning men med medicinsk bedömning anpassad efter tumörtyp.

Revideringar sedan föregående version

Innehållsansvarig har bytts sedan föregående version. Rutinen är genomgången av innehållsansvarig och granskare.

Litteraturgenomgången som gjordes 2018 tvärprofessionellt av en grupp bestående av både gynekologer neurologer och onkologer har inte uppdaterats i denna version.

Arbetsbeskrivning

För bakgrund och sammanfattande rekommendationer hänvisas till bilaga Graviditet och hormonell behandling vid gliom samt till Nationellt vårdprogram tumörer i hjärna och ryggmärg, kapitel 13 Sexualitet, fertilitet och graviditet (www.cancercentrum.se).

Vid önskan om graviditet

För de kvinnor med känt gliom där graviditet bedöms vara eller kan komma att bli aktuell bör kvinnan erbjudas samtal med patientansvarig neurolog. Hon får information om risker avseende graviditetens påverkan på tumörsjukdomens förlopp och risker under graviditet för kvinna och foster. Samtliga professioner inom berörda specialiteter bör vara lyhörda för tankar och frågor kring graviditetsplaner och graviditetsönskemål och uppmärksamma behov av läkarsamtal. Inledande rådgivning med skriftlig patientinformation kan med fördel ges av annan profession än läkare. Utöver de medicinska risker som kan finnas vid graviditet bör även tumörsjukdomens obotliga natur och angränsande existentiella frågor beröras.

Inför fertilitetsbehandling

I de fall fertilitetsbehandling är aktuell bör kvinnan, utöver ovanstående frågor inför graviditet, även ges information om de risker som kan förekomma vid hormonell behandling. Rådgivning bör ges av både neurolog och gynekolog vid Reproduktionsmedicin, SU/Sahlgrenska.

Samtal med patientansvarig neurolog bör även erbjudas till män med gliom, vilka önskar påbörja fertilitetsbehandling samt till män med gravida partners.

Uppföljning inför och under graviditet

Vid aktiva graviditetsplaner ansvarar patientansvarig neurolog, med hänseende till kvinnans individuella sjukhistoria och riskfaktorer, för planering av radiologisk och neurologisk uppföljning inför och under graviditet. Med fördel genomförs kontroll med MR-undersökning när patienten informerar om graviditetsplaner, för att erhålla aktuell radiologisk bild inför fortsatt uppföljning.

Ansvarig neurolog ser över kvinnans läkemedel när kvinnan planerar graviditet och byter, om möjligt, till preparat utan teratogen eller annan negativ effekt på fostret. Vid tvekan samråd med obstetriker vid specialist-MVC, SU/Östra.

Kvinnan som planerar graviditet rekommenderas också avhållsamhet från alkohol och tobak samt att påbörja profylax med 400-500 μ g folsyra dagligen. För kvinnor med epilepsi bör den högre dosen 1000-1500 μ g folsyra rekommenderas då merparten av dessa patienter har antiepileptisk behandling.

Diskussion avseende radiologisk uppföljning under graviditet i relation till eventuella behandlingsmöjligheter bör ske vid multidisciplinär rond (neuro-onkologiska rondan).

Diskussion avseende behandling vid konstaterad tumörprogress under graviditet bör ske vid multidisciplinär rond (neuro-onkologiska rondan).

Vid konstaterad graviditet remitteras kvinnan omgående till specialist-MVC vid Obstetrikenheten, SU/Östra, där hela graviditeten handläggs.

Kvinnor skrivs således inte in vid vanlig barnmorskemottagning.

Uppföljning av tumörsjukdomen och relaterade symtom handläggs av patientansvarig neurolog.

Vid epilepsi

Avseende särskilda aspekter vid förekomst av epilepsi hänvisas till separat rutin *Epilepsi – rådgivning för fertila kvinnor*.

Preventivmedelsrådgivning

Kvinnor med gliom får preventivmedelsrådgivning av gynekolog i samråd med ansvarig neurolog. Efter förlossning är det ansvarig obstetriker som förskriver preventivmedel. För kvinna som inte är gravid kontaktas gynekologmottagning, SU/Östra.

Risker med hormonella preventivmedel för kvinnor med gliom är ej studerade. Prekliniska studier tyder på att progesteron kan stimulera tumörtillväxt medan östrogen kan ha en hämmande effekt. I första hand rekommenderas icke hormonella preventivmedel. Hormonella preventivmedel bör endast förskrivas i särskilda situationer efter individuell bedömning och information till patient. Vid val av preventivmedel kan hänsyn även behöva tas till behandling med epilepsiläkemedel.

Ansvar

Ansvariga chefer på aktuell enhet är ansvariga för att rutinen är känd och följs. Den personal som utför arbetet är ansvariga för att utföra arbetsuppgifter enligt följande rutin. Teamansvarig läkare Hjärntumörteamet Neurologi SU/Sahlgrenska ansvarar för uppdatering. Medicinskt motiverad avvikelser från rutinen dokumenteras i Melior. Övriga avvikelser i MedControl PRO.

Referenser

Peeters S, Pagès M, Gauchotte Get al. Interactions between glioma and pregnancy: insight from a 52-case multicenter series. J Neurosurg. 2018 Jan;128(1):3-13.

Rønning PA, Helseth E, Meling TR et al. The effect of pregnancy on survival in a low-grade glioma cohort. J Neurosurg. 2016 Aug;125(2):393-400.

Daras M, Cone C, Peters KB. Tumor progression and transformation of low-grade glial tumors associated with pregnancy. J Neurooncol. 2014 Jan;116(1):113-7.

Yust-Katz S, de Groot JF, Liu D et al. Pregnancy and glial brain tumors. Neuro Oncol. 2014 Sep;16(9):1289-94.

Zwinkels H, Dörr J, Kloet F et al. Pregnancy in women with gliomas: a case-series and review of the literature. J Neurooncol. 2013 Nov;115(2):293-301

Zong H, Xu H, Geng Z et al. Reproductive factors in relation to risk of brain tumors in women: an updated meta-analysis of 27 independent studies. Tumour Biol. 2014 Nov;35(11):11579-86.

Bilaga

Graviditet och hormonell behandling vid gliom

Graviditet och hormonell behandling vid Gliom

Det vetenskapliga underlaget för rekommendationer avseende graviditet och hormonell behandling vid gliom är begränsat och grundas på fallrapporter, fall-serier, epidemiologiska studier och resultat från experimentella studier. Frånvaron av klar evidens ställer krav på behandlande läkare att i varje enskilt fall med patient föra diskussion och resonemang kring eventuella risker utifrån de individuella förutsättningarna.

Samtal om en eventuell kommande graviditet berör inte enbart medicinska risker och följder utan även existentiella frågor. Det är sjukvårdens uppgift att så långt det är möjligt ge patienten och närstående tillgänglig medicinsk information och att vid behov ge dem stöd att fatta ett väl grundat beslut.

Epidemiologiska studier antyder ett samband mellan hormonella faktorer och risken att insjukna i gliom.

Resultat från fall-serier visar på en möjlig risk för tumörprogress, såväl tillväxt av tumör som transformation till ökad malignitetsgrad, under graviditet hos patient med känt gliom. MR-undersökningar tyder på en ökad tillväxthastighet för låggradiga gliom under graviditet. Något samband mellan graviditet och minskad överlevnad har dock inte påvisats.

Upptäckt av gliom under graviditet kräver ett multidisciplinärt omhändertagande där även obstetrisk och anestesiologisk kompetens bör tillfrågas. Planering av tumörbehandling bör ske utifrån individuella förutsättningar med mål att erbjuda kvinnan adekvat tumörbehandling.

Risker för fostret under graviditet är kopplade till dels behandling av gliom och epilepsi hos modern, och dels till tumörrelaterade tillstånd hos modern såsom intrakraniell tryckstegring och epilepsi med risk för akut försämring och mortalitet både för foster och moder. Av rapporterade fall i litteraturen anges med få undantag att de nyfödda barnen efter förlossning var friska och välmående.

Val av förlossningsmetod får ske efter individuell bedömning och ske i samråd mellan berörda discipliner.

Inga studier finns tillgängliga avseende risker med hormonell behandling vid assisterad befruktning, antikonception, klimakteriebesvär eller könsbekräftande vård.

Reproduktiva och hormonella faktorerers påverkan på risk att utveckla gliom

Incidensen för gliom hos män är cirka 50 % högre än hos kvinnor¹ medan skillnaden inte ses under barndomen vilket tyder på att hormonella faktorer är av betydelse för tumörutveckling där kvinnliga hormoner skulle kunna ha en skyddande effekt alternativt att manliga hormoner medför ökad risk. Experimentella studier har visat att progesteron ger ökad tillväxt och infiltration hos cellinjer med humana astrocyter² och att östrogen hindrar celledelning och leder till ökad celledöd i gliomceller¹⁰. Både normala gliaceller och gliomceller uttrycker receptorer för steroidhormoner¹⁹. Epidemiologiska studier⁸⁻¹⁷ har försökt att kartlägga om det finns ett samband mellan reproduktiva och hormonella faktorer, såsom tidpunkt för menarke och menopaus, graviditet, amning, p-piller och annan hormonell behandling, hos kvinnor och risken att insjukna i gliom. Resultaten är inte entydiga men ger visst stöd för att dessa faktorer kan spela roll för utvecklingen av gliom. Samband har setts mellan ökad risk för gliom och högre ålder för

menarke^{8, 9, 10, 11, 13, 16, 17, 18} samt amning^{14, 18}, medan användning av p-piller och hormonsubstitution vid klimakteriebesvär^{8, 9, 10, 11, 13, 17, 18} samt graviditet^{14, 17} har kopplats till lägre risk. Metaanalyser¹⁹⁻²⁰ har visat överensstämmande resultat där tydligast samband ses mellan ålder för menarke och risk att utveckla gliom.

Påverkan av graviditet på progress och överlevnad vid gliom

Under graviditet produceras hormoner och tillväxtfaktorer. För flera av dessa finns, som nämnts ovan, experimentella studier med belägg för tumörstimulerande effekt vilket således skulle kunna förklara en eventuell ökad tillväxt av gliom under graviditet. Även kvinnans immunförsvar påverkas under en graviditet och ökad immunologisk tolerans skulle kunna var en annan tänkbar förklaring till eventuell tillväxt. Kunskapen om hur graviditet vid gliom påverkar kliniska symtom, tumörtillväxt och överlevnad samt om tumören i sig medför risker och negativa effekter för fostret grundar sig på fallrapporter, fallserier och registerstudier. Inkluderade patienter har varit få till antalet, genomgångarna är retrospektivt utförda och jämförbara kontroller saknas. Detta ger att evidensen är av lägre grad och bör värderas med viss försiktighet.

Den hittills största fallserien med kvinnor som varit gravida och haft ett känt gliom sedan innan graviditet är en fransk retrospektiv genomgång som publicerades april 2017. Studien inkluderar 22 kvinnor med histopatologiskt verifierat gliom grad II-IV från sjukhus i Frankrike². 2 kvinnor rapporteras gravida vid 2 olika tillfällen. Merparten gliom var WHO grad II, 4 fall grad III och 2 fall grad IV. I alla utom 1 graviditet hade kvinnan genomgått kirurgisk resektion och/eller erhållit onkologisk behandling med strålning och/eller cytostatika innan graviditet. Klinisk försämring sågs under 9 graviditeter; 7 fall med epileptiska anfall, 1 fall med neurologiskt bortfallssymtom och 1 fall med intrakraniell tryckstegring.

Studien talar för att tillväxten av gliom ökar under graviditet för att sedan efter graviditet avta och återgå till tidigare tillväxthastighet. Upprepad kvantitativ MR-undersökning med beräkning av tillväxthastighet (Velocity of Diametric Expansion före och under graviditet fanns tillgänglig för 15 graviditeter, 14 fall med gliom grad II och 1 fall grad III.

Vid 8 av dessa graviditeter hade inte någon onkologisk behandling givits innan graviditet och vid 7 graviditeter hade onkologisk behandling givits.

I den första gruppen sågs en ökning från ett medelvärde för VDE innan graviditet på $2,6 \pm 1,4$ mm/år till $13,4 \pm 20,2$ mm/år under graviditet ($p=0,027$) och i den andra gruppen en ökning från $-1,8 \pm 3,3$ mm/år till $6,1 \pm 3,8$ mm/år ($p=0,032$). Även för grupperna tillsammans sågs signifikant ökad tillväxthastighet under graviditet från VDE $1,0 \pm 3,2$ mm/år till $9,7 \pm 14,5$ mm/år ($p<0,001$) innan respektive under graviditet. Uppföljande MR efter 7 av de 15 graviditeterna visade en signifikant minskning i tillväxthastighet jämfört med under graviditet men ingen skillnad i tillväxthastighet mellan innan och efter graviditet. 10 patienter erhöll behandling (operation, strålning, cytostatika eller kombinationer av de tre) efter förlossning under en uppföljningstid av i medel 17 mån \pm 23 mån. Sammanlagd uppföljningstid av patienterna var i medel 70 mån (spridning mellan 24-164) och under denna tid sågs 9 fall med tumörprogress och 2 avlidna patienter.

En amerikansk fallserie publicerad 2014 beskriver 18 kvinnor med känt gliom som blivit gravida efter tumördiagnos, 9 fall grad II och 9 fall grad III⁵. I 8 fall sågs progress av tumör under eller direkt efter graviditet. 4 av dessa opererades och tumören bedömdes då ha transformerat till högre malignitetsgrad. I studien noterar man att de patienter vars gliom progredierade alla hade genomgått biopsi eller partiell resektion medan patienterna med stabil sjukdom hade genomgått total eller subtotal resektion. Av de 8 fallen med tumörprogress sågs under medeltid för uppföljning på 7 år att 3 patienter avled inom 2 år efter förlossning och 1 patient efter 9 år. Av de 10 patienter med stabil tumörsjukdom under graviditet sågs fortsatt stabil sjukdom hos 7 patienter under uppföljning med mediantid 8,2 år (2,6-19,4). 3 patienter avled 4, 10 respektive 14 år efter förlossning.

En mindre amerikansk fallrapport från 2014 redogör för 3 fall med histopatologiskt verifierad transformation från låggradigt gliom till höggradigt gliom under graviditet⁴.

2013 publicerades en mindre holländsk fall-serie som beskriver 9 graviditeter hos 7 kvinnor med sedan tidigare känt låggradigt gliom⁶. 2 graviditeter avslutades med abort under första trimestern på grund av tumörprogress och efterföljande behandling. I övriga fall anges stabil radiologisk bild men förekomst av epileptiska anfall under graviditet hos 3 kvinnor. I samma publikation görs även en genomgång av litteraturen 1980-2012. Man beskriver 28 publicerade fall med graviditet hos kvinnor med sedan tidigare känt gliom, 20 fall med låggradigt gliom och 8 fall höggradigt. I de 19 fall där graviditeten beskrivs vara planerad anges stabil tumörsjukdom under graviditet i 16 fall. Övriga graviditeter anges ha upptäckts under pågående onkologisk behandling, varav 6 fall med

höggradigt gliom. I 6 fall avbröts behandlingen och graviditeten fortlöpte komplikationsfritt. Klinisk försämring med ökad frekvens av epileptiska anfall eller debut av epileptiskt anfall angavs i 7 fall.

En norsk registerstudie³ från 2016 har inte kunnat visa något samband mellan överlevnad hos kvinnor i fertil ålder med låggradigt gliom och paritet (antal födda barn) efter gliomdiagnos. Man identifierade 65 kvinnor med låggradigt gliom som fött mellan 1 till 3 barn efter diagnos och jämförde med 281 kvinnor med låggradigt gliom som ej fött barn efter diagnos.

Sammantaget beskriver flera fallrapporter förekomst av tumörprogress under graviditet.

Avsaknaden av kontrollgrupper gör det svårt att värdera om progress sker hos högre andel av gravida patienter än icke-gravida patienter med gliom.

En studie har mätt tumörens tillväxthastighet före, under och efter graviditet där merparten av tumörerna var gliom grad II. Resultatet ger en bild av att tillväxthastigheten ökar under graviditet för att därefter återgå till i nivå med innan graviditet. Avsaknaden av kontrollgrupp försvårar skattningen av resultatet. Det finns beskrivet histopatologisk verifierad transformation av gliom till högre malignitetsgrad under graviditet. Det är oklart om ökad risk för progress av tumör under graviditet också påverkar överlevnaden. En nationell registerstudie har inte visat något samband mellan överlevnad och paritet hos kvinnor med låggradigt gliom som var känt innan graviditet.

Kvinnor med gliom, oavsett malignitetsgrad, som önskar bli gravida bör bli informerade om den osäkra evidensen men att det finns studier som talar för att det föreligger en risk för tumörprogress under graviditet. Inför graviditet bör man utifrån individuella förutsättningarna, såsom histopatologisk diagnos, befintlig tumörvolym, tidigare behandling och behandlingssvar samt eventuell epilepsi, planera för hur uppföljning och eventuell behandling ska ske under den kommande graviditeten.

Gliom med klinisk symtomdebut under graviditet

Utöver möjliga hormonella och immunologiska faktorer som förklaring till progress och symtomdebut av gliom under graviditet framförs också att den vätskeretention och ökade blodvolym som ses under graviditeten spelar roll för utveckling av kliniska symtom från gliom med ökat peritumoralt ödem och intrakraniell masseffekt.

Den ovannämnda franska fall-serien² inkluderar 28 patienter med gliom som diagnosticerats under graviditet. Jämfört med gruppen kvinnor med ett känt gliom som sedan blev gravida sågs en högre andel högmaligna gliom och tumörens tillväxthastighet syntes ej avta efter graviditet. Hälften av fallen var gliom WHO grad II, 10 fall grad III och 4 fall grad IV. Strax över hälften av fallen diagnosticerades under tredje trimestern. Det vanligaste debutsymtomet var epileptiskt anfall men även tecken till intrakraniell tryckstegring och neurologiska bortfallssymtom förekom.

För 4 graviditeter, samtliga gliom grad IV, fanns tillgänglig upprepad kvantitativ MR för beräkning av tillväxthastighet (Velocity of Diametric Expansion) under och efter graviditet. Ingen skillnad sågs i tillväxthastighet. 5 patienter genomgick operation under graviditet (1 biopsi, 4 resektion) varav 1 patient sedan gavs strålbehandling och inför denna genomgick abort i andra trimestern. 4 patienter genomgick planerad förlossning i syfte att påbörja tumörbehandling. Övriga patienter påbörjade behandling (operation, strålning, cytostatika eller kombination av det tre) inom i medel $1,6 \pm 1,6$ mån efter förlossning. 1 patient avböjde behandling. Efter en uppföljning på i medel 34,6 mån (3-175) hade av 7 av de 28 patienterna avlidit och 14 patienter uppvisat tumörprogress.

Den amerikanska fallserien⁵ rapporterar 15 patienter som blev diagnosticerade med gliom under graviditet och till och med 4 veckor efter förlossning. I 6 fall rörde det sig om gliom grad II, i 6 fall grad III och i 3 fall grad IV.

Det mest förekommande debutsymtomet var epileptiskt anfall. 10 patienter genomgick operation, varav 3 biopsi.

1 patient gavs strålbehandling under graviditet medan 5 patienter vare sig genomgick någon operation eller erhöll onkologiskt behandling.

Medianöverlevnaden för patienter med gliom grad III var 4,7 år (0,2-10,9) och för grad IV 4,6 år (0,3-9). Överlevnad för gliom grad II kunde ej anges då 5 av 6 patienter fortfarande levde vid uppföljningstidens slut.

Någon jämförande studie avseende incidens för gliom mellan gravida och icke-gravida kvinnor i fertil ålder föreligger ej. Det är oklart om symtomdebut av gliom sker oftare under graviditet än däremellan. Det vanligaste debutsymtomet tycks vara epileptiskt anfall men även tecken till intrakraniell tryckstegring och neurologiska bortfallssymtom förekommer. Såväl lågradiga som höggradiga gliom kan debutera under graviditet. Av rapporterade fall i litteraturen ses en viss övervikt för höggradiga gliom, cirka 55 %. Flera fall där kvinnan avlidit under graviditet till följd av intrakraniell tryckstegring och status epilepticus finns beskrivna⁶ men senare publicerade fall-serier^{2,5} rapporterar inga

dödsfall under graviditet. Det är oklart om patienter med gliom som debuterat under graviditet har sämre prognos än icke-gravida patienter som diagnosticerats med gliom. Upptäckt av gliom under graviditet kräver ett multidisciplinärt omhändertagande där även obstetrisk och anestesilogisk kompetens bör tillfrågas. Planering av tumörbehandling bör ske utifrån individuella förutsättningar med mål att erbjuda kvinnan adekvat tumörbehandling med hänsyn till hennes önskemål och påverkan av foster.

Radiologi under graviditet

Var god se Nationellt vårdprogram Tumörer i hjärna och ryggmärg (<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/hjarna-och-hypofys/hjarna/vardprogram/>)

DT hjärna

Generellt gäller att exponering för joniserande strålning om möjligt ska undvikas under graviditet och nyttan med en röntgenundersökning bör vägas not potentiella risker. DT av hjärnan ger dock en obetydlig stråldos till fostret och utförs när välgrundad indikation föreligger.

Intravenöst jodkontrastmedel kan ges om detta är nödvändigt för beslut om behandling under pågående graviditet. Det finns inga hållpunkter för reproduktionstoxikologiska effekter av jodkontrastmedel på människa men erfarenheterna är begränsade. Upprepade jodkontrastmedelsinjektioner skulle kunna påverka fostrets thyroidea. Det räcker att thyroideafunktionen hos det nyfödda barnet kontrolleras i den rutinmässiga screening som utförs på alla nyfödda.

MR hjärna

Inga teratogena eller andra skadliga effekter har påvisats på foster efter MR-undersökning av modern under pågående graviditet. Vad gäller skador på det ofödda barnets hörsel har studier inte kunnat påvisa att ljudet från magnetkameran är skadligt²⁴. Dock används försiktighetsprincipen och MR-undersökning utförs under graviditet på välgrundad indikation när det är av stor vikt för val av behandling av den gravida kvinnan.

Det finns inga data från användningen av gadoliniumbaserade kontrastmedel i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid upprepade höga doser. Gadoliniumbaserade kontrastmedel skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Vid radiologisk diagnostik och uppföljning av hjärntumör hos gravid kvinna används i första hand MR utan kontrastmedel. Om information om kontrastuppladdning är absolut nödvändig för handläggning av den gravida kvinnan görs i första hand DT med kontrastmedel. Om detta inte ger tillräcklig information, kan i undantagsfall MR med kontrastmedel utföras.

Onkologisk behandling under graviditet

Var god se Nationellt vårdprogram Tumörer i hjärna och ryggmärg (<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/hjarna-och-hypofys/hjarna/vardprogram/>)

Strålbehandling mot intrakraniella tumörer har beskrivits och kan ges. Allmänna rekommendationer för strålbehandling rekommenderar inte generellt abort om man kan hålla fosterdosen under 0,1 Gy. Konventionell 3D konform teknik kan vara att föredra framför IMRT. Oavsett teknik kommer fostret att exponeras för små stråldoser och har en ökad risk för leukemi och annan cancerutveckling, samt för missbildningar, men risken är sannolikt låg vid dessa dosnivåer.

Cytostatikabehandling har hög risk för teratogen effekt och fosterdöd. Detta gäller särskilt alkyliserande cytostatika, och framförallt i första trimestern. Risken för missbildning ligger generellt för cytostatika upp mot 25 %, beroende på preparat och ev. kombination av flera preparat. Efter första trimestern har inte ökad missbildningsfrekvens beskrivits och barnets hälsa på lång sikt verkar inte försämrats även om det kan förekomma intrauterin tillväxthämning. För patienter med gliom finns otillräcklig evidens. Djurstudier har visat risk för missbildning och fosterdöd med temozolomid under graviditet. En fallserie beskriver sex patienter där fostret exponerats för temozolomid och PCV i första trimestern, och alla barnen föddes fullgångna och friska.

Patienter som tidigare i livet behandlats för cancer med strålbehandling och/eller cytostatika har sämre fertilitet pga sin cancerbehandling. Detta gäller särskilt vid strålbehandling mot huvudet och vid höga kumulativa doser av alkyliserande cytostatika. Tillgängliga data talar för att risken för missbildningar inte är större än normalt om graviditeten startar > 12 månader efter avslutad behandling. För patienter med gliom måste man särskilt ta hänsyn till risken för framtida tumörprogress.

Neurokirurgisk behandling under graviditet

Var god se Nationellt vårdprogram Tumörer i hjärna och ryggmärg (<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/hjarna-och-hypofys/hjarna/vardprogram/>)

Operationsindikationen hos gravida med gliom måste bedömas från fall till fall beroende på tumörens lokalisering och närhet till funktionsbärande områden, storlek, ev. tillväxt och kontrastladdning. Kirurgi rekommenderas framför allt under andra trimestern (vecka 18 – vecka 28) då narkosrisken för mamman och risken för fostret är lägst. Mammans sjukdom prioriteras framför fostret och operation sker oftast utan fosterövervakning.

Eventuella risker för fosterpåverkan och missfall vid gliom

I den franska fall-serien² med 52 graviditeter rapporteras 50 födselar och 2 aborter på grund av strålbehandling respektive fetal orsak ej relaterad till gliom. Medelvärde för graviditetens längd anges till $38,4 \pm 2,9$ veckor. 4 planerade förlossningar hos kvinnor med nydiagnostiserat gliom genomfördes innan fullgången tid (medel $32,7 \pm 2,8$ veckor) och 5 förlossningar skedde spontant innan fullgången tid. För 39 av de födda barnen fanns tillgängliga uppgifter om barnets utveckling som i samtliga fall angavs vara normal med ett medelvärde för uppföljning på $39,5 \pm 48,3$ mån.

Den amerikanska fall-serien⁵ rapporterar att alla barn som föddes var friska utom 1 barn som föddes med neuralrörsdefekt och cerebral pares där modern under graviditet behandlats med temozolomid och valproat. 1 barn förlöstes i vecka 32 på grund av med intrauterin tillväxthämning. 1 fall av spontan abort rapporteras.

I den holländska fall-serien⁶ anges 7 födselar av friska barn med normal utveckling. 1 graviditet upptäcktes i tredje trimestern under pågående behandling med temozolomid där barnet sedan efter förlossning angavs vara friskt. 1 barn erhöll diagnos ADHD vid 4 års ålder. I den efterföljande litteraturgenomgången ses en påtaglig skillnad i rapporterade komplikationer under graviditet mellan kvinnor med känt gliom och kvinnor med gliom diagnostiserat under graviditeten. I den förstnämnda gruppen anges samtliga nyfödda varit friska medan det i den sistnämnda gruppen föddes 54 friska barn och 8 dödfödda till följd av moderns död samt anges förekomst av 1 spontan abort. Flera barn föddes för tidigt till följd av planerad förlossning inför start av behandling av tumör hos modern.

Risker för fostret kan dels vara kopplade till behandling av gliom och epilepsi hos modern, och dels vara kopplade till tumörrelaterade tillstånd hos modern såsom intrakraniell tryckstegring och epilepsi med risk för akut försämring och mortalitet både för foster och moder. Behandling kan leda till läkemedelsbiverkan med ökad risk för fostermissbildning. Behov av operation och onkologisk behandling kan leda till att fostret föds innan fullgången graviditet. Hastig tumörprogress hos modern och status epilepticus kan leda till akuta komplikationer och kräva operation och intensivvård. Samverkan mellan neurolog, onkolog, neurokirurg och mödrahälsovård, obstetriker rekommenderas för att förebygga akuta situationer och minska komplikationsrisk för foster och moder.

Metod för förlossning

I den franska fall-serien² med 52 graviditeter rapporteras förlossningsmetod för 16 födslar hos kvinnor med nydiagnostiserat gliom under graviditet och 18 födslar hos kvinnor med känt gliom sedan tidigare. För den förstnämnda gruppen anges att 50 % vardera förlöstes vaginalt respektive med kejsarsnitt och för den sistnämnda gruppen anges att 44 % förlöstes vaginalt respektive 56 % med kejsarsnitt.

Den amerikanska fallserien⁵ anges förlossningsmetod endast för de fall av gliom som upptäcktes under graviditet. Av 13 kvinnor förlöstes 3 vaginalt och 7 med kejsarsnitt. Okänd förlossningsmetod i 3 fall.

Den holländska fall-serien⁶ med 7 rapporterade födslar hos kvinnor med känt låggradigt gliom anger 5 vaginala förlossningar och 2 kejsarsnitt. I den efterföljande litteraturgenomgången anges att av 20 graviditeter hos kvinnor med känt låggradigt gliom förlöstes 11 vaginalt och med kejsarsnitt i 8 fall. För 1 fall var förlossningsmetoden okänd. För de 8 graviditeterna hos kvinnor med höggradigt gliom förlöstes 5 vaginalt och 3 med kejsarsnitt. 75 fall av nydiagnostiserat gliom hos gravida kvinnor rapporterades, 33 låggradiga och 42 höggradiga gliom. I den första gruppen förlöstes 12 kvinnor vaginalt och 13 med kejsarsnitt och i gruppen höggradiga förlöstes 8 vaginalt och 25 med kejsarsnitt.

Såväl vaginal förlossning som förlossning med kejsarsnitt rapporteras utan någon entydig övervikt för enskild metod. Någon generell riktlinje kan inte ges utan beslut får grundas på individuell bedömning och samråd mellan berörda discipliner, inkluderande obstetriker och anestesilog. Val av förlossningsmetod påverkas av tumörrelaterade faktorer som förekomst eller avsaknad av synlig intrakraniell tumörvolym med eventuell masseffekt och intrakraniell tryckstegring, epilepsi eller neurologiska bortfallssymtom.

Epilepsi och graviditet

Utöver de eventuella risker som tumörsjukdomen i sig för med sig vid graviditet bör även förekomst av epilepsi hos patienter med gliom uppmärksammas inför graviditet. Behandling av epilepsi vid hjärntumör under graviditet bör följa samma behandlingsprinciper som för epilepsi av annan genes under graviditet. Antiepileptisk behandling ökar risken för fostermissbildning i varierande utsträckning beroende på preparat. Detta gäller särskilt valproat vilket helt bör undvikas. Generellt eftersträvas monoterapi i så låg dos som möjligt och behandlingen bör vara välinställd innan graviditet konstateras. Detta kräver ingående kunskap om epilepsi och antiepileptisk behandling under graviditet och bör handläggas av neurolog. För vidare behandlingsråd hänvisas till lokala rutiner och riktlinjer.

Assisterad befruktning

Ofrivillig barnlöshet orsakas av flertalet olika tillstånd. De tekniker och behandlingsprotokoll som används för behandling av ofrivillig barnlöshet, medför oftast hormonell behandling för kvinnan som planeras bli gravid.

Den hormonella behandlingen, som ges i syfte att stimulera produktion och mognad av ägg i äggstockarna och att främja att det befruktade ägget fäster i livmoderslemhinnan vid återinförandet, ger kvinnan förändrade nivåer av könshormoner och dess reglerande hormoner från hypofys och hypothalamus, med bland annat höga nivåer av östrogen och progesteron²¹.

Studier som har undersökt effekten av hormonell behandling vid assisterad befruktning hos patienter med känt gliom avseende progress och överlevnad har inte gått att identifiera.

Några generella råd kan därför inte ges utan individuell bedömning får ske i varje enskilt fall. Det får anses vara okänt vilken effekt de suprafysiologiska nivåerna av östrogen och progesteron har på risk för tumörprogress och överlevnad på sikt. De experimentella studier som visat stimulerande effekt av progesteron på gliomceller kan tala för att det föreligger risk för kvinnor med gliom att genomgå behandling. Utöver eventuell risk med den hormonella behandlingen vid assisterad befruktning bör även eventuella risker med efterföljande graviditet beaktas.

En publicerad fallrapport⁷ redogör för en kvinna som efter assisterad befruktning med IVF och äggdonation insjuknade med symtom från ett glioblastom i vecka 36 under graviditet. Hon förlöstes med kejsarsnitt

och genomgick 2 dagar senare neurokirurgisk operation. Artikeln berör inte ett eventuellt samband mellan assisterad befruktning och utveckling av gliom.

Etiska aspekter vid gliom och blivande föräldraskap

En inte obetydlig andel av patienter med gliom är i ålder och fas i livet för familjebildning. Samtal om en eventuell kommande graviditet berör inte enbart medicinska risker och följder utan även existentiella frågor. Önskan att få barn är för många en viktig del av livet. Avsaknad av botande behandling vid gliom ger att patienten har en begränsad överlevnad. Föräldraskap med samtidig gliomsjukdom hos en blivande förälder väcker frågor om liv och död i en nära relation till varandra. Ett barn kan födas med vetskap om att risk finns att en förälder inte kommer att vara i livet under hela uppväxten. Det är sjukvårdens uppgift att så långt det är möjligt ge patienten och närstående tillgänglig medicinsk information och att vid behov ge erbjuda psykosocialt stöd för att kunna fatta ett väl grundat beslut utifrån deras individuella situation. Existentiella och etiska frågeställningar kan uppfattas som svåra att hantera och bemöta också för berörd vårdpersonal. Ett teambaserat arbetssätt och gemensam diskussion om uppkomna tankar och känslor samt förhållningssätt inom vårdteamet kan underlätta.

Antikonceptionell hormonell behandling

Studier som har undersökt effekten av hormonell antikonceptionell behandling hos patienter med känt gliom avseende progress och överlevnad har inte gått att identifiera. Ovan nämnda epidemiologiska studier⁸⁻¹⁷ antyder en skyddande effekt av oral antikonceptionell hormonell behandling mot att insjukna i gliom men studierna har inte kunnat visa skillnader mellan olika behandlingsregimer och behandlingstid. Studierna inkluderar ej patienter med känt gliom.

Några generella råd kan därför inte ges utan individuell bedömning får ske i varje enskilt fall. För generell information om antikonceptionell behandling hänvisas till Läkemiddelsverkets behandlingsrekommendation²². De experimentella studier som visat stimulerande effekt av progesteron på gliomceller kan tala för att det föreligger risk för kvinnor med gliom att behandlas med gestageninnehållande läkemedel. Om östrogenkomponenten vid kombinerad hormonell antikonception med östrogen och gestagen ger en skyddande effekt går ej att fastslå. Hormonspiral ger en lokal behandling med gestageneffekt på endometrium och cervix, och medför en

serumnivå av gestagen som är lägre än vid behandling med mini/mellanpiller, implantat eller p-spruta. Om det föreligger en nedre gräns före eventuell tumörstimulerande gestagen effekt är oklart och det går därför inte säkert att ange att hormonspiral skulle vara utan risk för påverkan på tumörtillväxt även om hormonspiral jämfört med övrig hormonell antikonceptionell behandling har mindre systemisk effekt. Eventuell samtidig antiepileptisk behandling och ökad risk för DVT vid tumörsjukdom bör också beaktas vid val av antikonceptionell behandling. Enligt Läkemedelsverkets rekommendation ska patienter med aktiv cancer eller behandling för cancer de senaste 6 månaderna inte behandlas med kombinerad hormonell antikonception.

HRT vid klimakteriebesvär

Substitutionsbehandling (Hormone Replacement Therapy) vid klimakteriebesvär ges både i form av läkemedel med enbart östrogen och östrogen kombinerat med gestagen. Om huvudsakligen urogenitala besvär från atrofiska slemhinnor kan lokal behandling eller peroral lågdos östrogen ges²³. Studier som har undersökt effekten av HRT hos patienter med känt gliom avseende progress och överlevnad har inte gått att identifiera. Ovan nämnda epidemiologiska studier⁸⁻¹⁷ antyder en skyddande effekt av HRT mot att insjukna i gliom men har inte kunnat visa skillnader mellan olika behandlingsregimer eller behandlingstid vid HRT. Studierna inkluderar ej patienter med känt gliom. Några generella råd kan därför inte ges utan individuell bedömning får ske i varje enskilt fall. Man bör överväga alternativa behandlingar, såsom SSRI och SNRI samt icke medicinska behandlingar såsom exempelvis styrketräning²⁵. Avsaknad av evidens vid gliom gäller även för växtbaserade läkemedel med bland annat östrogena substanser från växtriket (fytoöstrogener). I Sverige finns två godkända växtbaserade läkemedel som innehåller extrakt från jordroten av silverläkeax, *cimicifuga racemosa*. Verkningsmekanismen är oklar men betydande östrogen effekt tros inte föreligga. Eventuella risker vid gliom är inte studerade.

Könsdysfori, Könsbekräftande vård

Studier som har undersökt effekten av hormonell behandling vid könsdysfori hos patienter med känt gliom avseende progress och överlevnad har inte gått att identifiera. Några generella råd kan därför inte ges utan individuell bedömning får ske i varje enskilt fall.

Referenser

1. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol.* 2016 Oct 1;18(suppl_5):v1-v75.
2. Peeters S, Pagès M, Gauchotte G, Miquel C, Cartalat-Carel S, Guillamo JS, Capelle L, Delattre JY, Beauchesne P, Debouverie M, Fontaine D, Jouanneau E, Stecken J, Menei P, De Witte O, Colin P, Frappaz D, Lesimple T, Bauchet L, Lopes M, Bozec L, Moyal E, Deroulers C, Varlet P, Zanello M, Chretien F, Oppenheim C, Duffau H, Taillandier L, Pallud J; for the Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie and the Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française. Interactions between glioma and pregnancy: insight from a 52-case multicenter series. *J Neurosurg.* 2018 Jan;128(1):3-13.
3. Rønning PA, Helseth E, Meling TR et al. The effect of pregnancy on survival in a low-grade glioma cohort. *J Neurosurg.* 2016 Aug;125(2):393-400.
4. Daras M, Cone C, Peters KB. Tumor progression and transformation of low-grade glial tumors associated with pregnancy. *J Neurooncol.* 2014 Jan;116(1):113-7.
5. Yust-Katz S, de Groot JF, Liu D et al. Pregnancy and glial brain tumors. *Neuro Oncol.* 2014 Sep;16(9):1289-94.
6. Zwinkels H, Dörr J, Kloet F et al. Pregnancy in women with gliomas: a case-series and review of the literature. *J Neurooncol.* 2013 Nov;115(2):293-301.
7. Mackenzie AP, Levine G, Garry D et al. Glioblastoma multiforme in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 Jan;17(1):81-3.
8. Krishnamachari B, Il'yasova D, Scheurer ME et al. A pooled multisite analysis of the effects of female reproductive hormones on glioma risk. *Cancer Causes Control.* 2014 Aug;25(8):1007-13.
9. Anic GM, Madden MH, Nabors LB et al. Reproductive factors and risk of primary brain tumors in women. *J Neurooncol.* 2014 Jun;118(2):297-304.
10. Wang SS, Hartge P, Yeager M et al. Joint associations between genetic variants and reproductive factors in glioma risk among women. *Am J Epidemiol.* 2011 Oct 15;174(8):901-8.

11. Kabat GC, Park Y, Hollenbeck AR et al. Reproductive factors and exogenous hormone use and risk of adult glioma in women in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer*. 2011 Feb 15;128(4):944-50.
12. Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B, Tjønneland A et al. Reproductive factors and exogenous hormone use in relation to risk of glioma and meningioma in a large European cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Oct;19(10):2562-9.
13. Felini MJ, Olshan AF, Schroeder JC et al. Reproductive factors and hormone use and risk of adult gliomas. *Cancer Causes Control*. 2009 Feb;20(1):87-96.
14. Wigertz A1, Lönn S, Hall P et al. Reproductive factors and risk of meningioma and glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Oct;17(10):2663-70.
15. Benson VS, Pirie K, Green J et al. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer*. 2008 Jul 8;99(1):185-90.
16. Silvera SA¹, Miller AB, Rohan TE. Hormonal and reproductive factors and risk of glioma: a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2006 Mar 1;118(5):1321-4.
17. Hatch EE, Linet MS, Zhang J et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. *Int J Cancer*. 2005 May 1;114(5):797-805.
18. Huang K, Whelan EA, Ruder AM et al. Reproductive factors and risk of glioma in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Oct;13(10):1583-8.
19. Zong H, Xu H, Geng Z et al. Reproductive factors in relation to risk of brain tumors in women: an updated meta-analysis of 27 independent studies. *Tumour Biol*. 2014 Nov;35(11):11579-86.
20. Qi ZY, Shao C, Zhang X et al. Exogenous and endogenous hormones in relation to glioma in women: a meta-analysis of 11 case-control studies. *PLoS One*. 2013 Jul 16;8(7):e68695.
21. Messini CI, Daponte A, Anifandis G et al. Standards of Care in infertility in Europe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Oct 20. pii: S0301-2115(16)30951-4.
22. https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Antikonception_rek.pdf
23. https://lakemedelsboken.se/kapitel/gynekologi/allman_gynekologi.html

24. Neonatal cochlear function: Measurement after Exposure of acoustic noise durin in utero MR imaging, Reeves et al, 2010, Radiology 257: 802-809 och även "Safety of MR imaging at 1,5T in fetuses _ A retrospective case-control study of birth weights and the effects of acoustic noise, Strizek et al, Radiology 2015, 275:530-537

25.

[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512218307618?
via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512218307618?via%3Dihub)

Information om handlingen

Handlingstyp: Rutin

Gäller för: Verksamhet Gynekologi och reproduktionsmedicin,
Verksamhet Onkologi, Verksamhet Neurosjukvård, Område 1

Innehållsansvar: Caroline Stadelmann, (carst36), Specialistläkare

Granskad av: Erica Ginström Ernstad, (erigi2), Sektionschef, Nina
Lagerström, (ninla5), Specialistläkare, Louise Carstam, (louca2),
Överläkare

Godkänd av: Åsa Lundgren Nilsson, (asalu3), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9906-1676734750-17

Version: 6.0

Giltig från: 2024-05-23

Giltig till: 2026-05-23