

Léčba Hodgkinova lymfomu v těhotenství

Lenka Šmardová¹, Martin Huser², Zdeněk Král¹, Igor Crha²

¹Interní hematoonkologická klinika FN a LF MU, Brno

²Gynekologicko-porodnická klinika FN a LF MU, Brno

Lymfomy jsou čtvrtým nejčastějším nádorovým onemocněním diagnostikovaným během těhotenství s incidencí 1:6 000 těhotenství. Počet případů přibývá s pokračujícím trendem plánování rodičovství v pozdějším věku matky. Chemoterapie a radioterapie podávaná během prvního trimestru těhotenství je spojena s vyšším rizikem vzniku kongenitálních malformací. Ve většině případů je proto doporučováno umělé přerušení těhotenství a léčbu zahájit podle standardních protokolů. U nízké rizikových pacientek je možné s léčbou vyčkat až do ukončení embryogeneze v prvním trimestru a pacientky po tuto dobu pouze pozorovat. Ve druhém a třetím trimestru je možné léčit pacientky s lymfomem kombinovanou chemoterapií bez zvýšeného rizika pro plod.

Klíčová slova: lymfom, těhotenství, chemoterapie, malformace.

The treatment of Hodgkin's lymphoma in pregnancy

Lymphoma is the fourth most frequent malignancy diagnosed during pregnancy, occurring in approximately 1:6 000 of deliveries. Its occurrence may increase due to the current trend to postpone pregnancy until later in life. Chemotherapy and radiotherapy during the first trimester are associated with increased risk of congenital malformations. In the vast majority of cases, when lymphoma is diagnosed during the first trimester, treatment with a standard chemotherapy regimen, following pregnancy termination should be recommended. In the rare patients at low risk, therapy can be delayed until the end of the first trimester and of embryogenesis while keeping the patients under close observation. When lymphoma is diagnosed during the second and third trimesters, evidence exists suggesting that full-dose chemotherapy can be administered safely without apparent increased risk of severe fetal outcome.

Key words: lymphoma, pregnancy, chemotherapy, malformations.

Onkologie 2010; 4(3): 162–163

Úvod

Lymfomy jsou čtvrtým nejčastějším nádorovým onemocněním diagnostikovaným během těhotenství (incidence 1:6 000 těhotenství) (1). Počet případů přibývá s pokračujícím trendem plánování rodičovství v pozdějším věku matky. Podstatně častěji se setkáváme s diagnózou Hodgkinova lymfomu, pravděpodobně díky přirozeně vyšší incidenci tohoto onemocnění v reprodukčním věku pacientek. Diagnóza lymfomu během těhotenství vyžaduje odlišný a individuální přístup při plánování sázkových vyšetření a stanovení léčebného plánu.

Diagnostika a určení klinického stadia lymfomů v těhotenství

Diagnostika lymfomu vyžaduje biopsii lymfatické uzliny v místní nebo celkové anestezii. Současné chirurgické a anesteziologické postupy zajišťují bezpečné provedení operačního výkonu dokonce i v prvním trimestru těhotenství.

Četnost jednotlivých histologických podtypů Hodgkinova lymfomu v těhotenství odpovídá stejnému rozložení jako u netěhotných žen mladších 40 let s převahou podtypu nodulární sklerózy.

Určení klinického stadia onemocnění u lymfomů dále standardně zahrnuje provedení radiologických zobrazovacích vyšetření. Provedení

CT vyšetření břicha a malé pánve je spojeno s vyšší expozicí radiačního záření pro plod (více než 0,02 Gy). Tato dávka je sice pod hranicí rizika vzniku závažných kongenitálních malformací, přesto jsou pro vyšetření této oblasti doporučovány jiné vyšetřovací metody (ultrasonografie a nukleární magnetická rezonance) (2). Vyšetření pozitronovou emisní tomografií je během těhotenství kontraindikováno vzhledem k průniku ¹⁸F-fluoro-deoxyglukózy přes placentární bariéru, což způsobuje daleko větší radiační zátěž než běžné CT vyšetření. Kojení je vhodné přerušit na dobu minimálně 24 hod. vzhledem ke kumulaci radionuklidu v mateřském mléce (3).

Obecné principy léčby lymfomů v těhotenství

Léčba chemoterapií v těhotenství

Vzhledem k relativně nízké molekulární hmotnosti cytostatik může většina z nich pronikat přes placentární bariéru a poškodit plod (4). Dále je nutné brát v úvahu fyziologické změny související s těhotenstvím, jako je větší plazmatický objem, větší renální clearance a možnost kumulace látek ve třetím prostoru (amniotické tekutině).

Citlivost plodu k účinku chemoterapie není v průběhu celého těhotenství stejná. Obecně nejhorší prognózu má její působení v průběhu

prvního trimestru těhotenství, ovšem nepřímý efekt má i ve druhém a třetím trimestru. Závažnost postižení závisí na gestačním stáří plodu v době expozice cytotoxickými látkami. Nejzávažnější je plod v období organogeneze, tedy mezi 2. a 8. gestačním týdnem, kdy se zvyšuje riziko spontánního potratu a kongenitálních malformací plodu (výskyt asi v 15 % (5)). Podávání teratogenů v období po ukončení organogeneze již zjevné malformace nevyvolává, může však způsobit skryté poruchy funkce orgánů, které se projeví v pozdějším období (zejména kardiovaskulárního a urogenitálního systému).

Úvaze o podání chemoterapie v těhotenství by mělo předcházet zvážení rizika odkladu léčby na prognózu onemocnění a definitivní rozhodnutí musí zohledňovat též přání pacientky. Pokud to umožní rozsah a biologické chování lymfomu, je vhodné zahájit chemoterapii až po ukončení prvního trimestru. V opačném případě je ženské doporučeno umělé přerušení těhotenství. Není-li ukončení těhotenství pro ženu přijatelné, podává se pouze monoterapie antracyklinovými antibiotiky nebo vinca-alkaloidy a kombinovaná léčba se zahajuje až po ukončení prvního trimestru. Bezpečnost podání výše zmíněných cytostatik se odůvodňuje zvýšenou expresí P-glykoproteinu na endoteliálních buňkách kapilár placenty (mechanismus tzv. multiple drug

resistance), který zamezuje průchod těchto látek směrem k plodu (6).

Léčba radioterapií v těhotenství

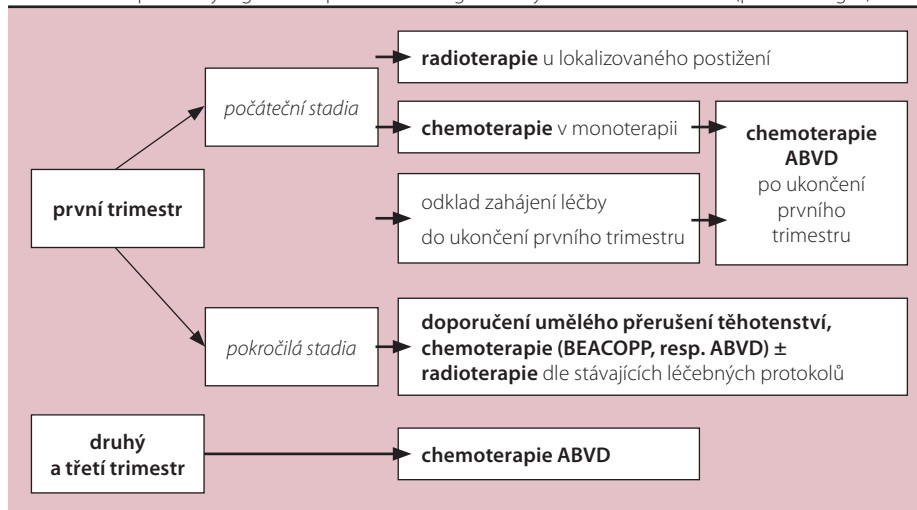
Nežádoucí vliv radioterapie na průběh těhotenství záleží zejména na velikosti dávky, ozařovaném poli a jeho vzdálenosti od plodu. Použití ochranného štítu snižuje množství absorbovaného záření a měl by proto být používán ve všech případech. Radiační dávka větší než 0,1–0,2 Gy podaná během prvního trimestru těhotenství může vést ke vzniku těžkých kongenitálních malformací (7). Expozice radiačnímu záření během druhého a třetího trimestru je považována za kancerogenní a může se podílet na vzniku leukemií a solidních nádorů během první dekády života, popisován je též negativní vliv na duševní vývoj plodu včetně mentální retardace.

Léčba Hodgkinova lymfomu v těhotenství

V současné době jsou všechna klinická stadia klasického Hodgkinova lymfomu léčena chemoterapií, i přesto zůstává radioterapie metodou volby pro léčbu lokalizovaných stadií na oblast krku či axil zejména u těhotných pacientek. Literární údaje o bezpečnosti podání chemoterapie v průběhu těhotenství jsou omezeny pouze na kazuistická sdělení. Z těchto důvodů lze doporučit podání režimu ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin a dacarbazin) až po ukončení prvního trimestru těhotenství (8). Zkušenosti s podáním intenzivnějších režimů Stanford V nebo BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosamid, vincristin, procarbazine a prednison) u těhotných žen zatím nebyly publikovány.

Pacientky v prvním trimestru těhotenství s lokalizovaným onemocněním je možné pouze sledovat a v případě rychlé progresy od druhého trimestru zahájit léčbu kombinovanou chemoterapií ABVD. Možná je i monoterapie antracyklinovými antibiotiky nebo vinca-alkaloidy, i přes možné riziko vzniku chemorezistence. Tento přístup je nabízen pacientkám, které z jakéhokoliv důvodu odmítají nabízené umělé přerušení těhotenství ze zdravotní indikace.

Schéma 1. Doporučený algoritmus pro léčbu Hodgkinova lymfomu v těhotenství (podle Pereg D, et al.)



U pacientek v prvním trimestru těhotenství s pokročilým klinickým stadiem onemocnění by odklad zahájení onkologické léčby znamenal zhoršení celkové prognózy, proto je indikováno umělé přerušení těhotenství a intenzivní léčba Hodgkinova lymfomu dle stávajících léčebných protokolů.

Rozhodovací algoritmus pro léčbu Hodgkinova lymfomu v těhotenství je ve schématu 1.

Diskuze a závěr

Prognóza pacientek s Hodgkinovým lymfomem diagnostikovaným a léčeným v těhotenství je srovnatelná s pacientkami stejného věku, které v době léčby těhotné nebyly (9). Při statistickém srovnání se křivky celkového přežití těchto pacientek také nelišily od těch, které z důvodu své nemoci podstoupily interrupci (10).

U dětí narozených matkám, které byly v těhotenství léčeny chemoterapií, nebyly ani při dlouhodobém sledování pozorovány změny v jejich fyzickém či psychickém vývoji. Také výskyt nádorových onemocnění u těchto dětí se nelišil od běžné populace (11, 12).

Literatura

1. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7: 279–287.
2. Cohen-Kerem R, Nulman I, Abramow-Newerly M, Medina D, Mazel R, Brent RL, et al. Diagnostic radiation in pregnancy: perception versus true risk. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 43–48.

3. Hicks RJ, Binns D, Stabin MG. Pattern of uptake and excretion of (18)F-FDG in the lactating breast. *J Nucl Med* 2001; 42: 1238–1242.
4. Weisz B, Meirou D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Exper Rev Anticancer Ther* 2004; 4: 889–902.
5. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16: 337–346.
6. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, et al. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 698–698.
7. Mazonakis M, Varveris H, Fasoulaki M, et al. Radiotherapy of Hodgkin's disease in early pregnancy: embryo dose measurements. *Radiother Oncol* 2003; 66: 333–339.
8. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica* 2007; 92: 1230–1237.
9. Yahalom J. Treatment options for Hodgkin's disease during pregnancy. *Leuk Lymphoma* 1990; 2: 151–161.
10. Barry RM, Diamond HD, Carver LF. Influence of pregnancy on the course of Hodgkin's disease. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 84: 445–454.
11. Lishner M, Zemlicki D, Degendrofer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and fetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer* 1992; 65: 114–117.
12. Koren G, Weiner L, Lishner M, Zemlicki D, Finegen J. Cancer in Pregnancy: Identification of unanswered questions on maternal and fetal risks. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 519–514.

MUDr. Lenka Šmardová
Interní hematoonkologická klinika
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
lswardova@fnbrno.cz

