

# Onkologická léčba v těhotenství

Vít Drochýtek, Lukáš Rob, Michael J. Halaška

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Incidence nádorových onemocnění v těhotenství stoupá vzhledem ke stárnoucí populaci rodiček. Onkologická prognóza těchto pacientek se neliší oproti netěhotným. Díky aktuálním poznatkům je ve velkém procentu případů možné pokračovat v graviditě a současně zahájit protinádorovou léčbu. Tato práce shrnuje základní fakta týkající se diagnostiky a léčby nádorových onemocnění v těhotenství včetně podávání chemoterapie v graviditě.

**Klíčová slova:** karcinom děložního hrdla, karcinom ovaria, chemoterapie, prognóza.

## Treatment of cancer in pregnancy

With the social trend towards older motherhood, the incidence of cancer diagnosed during pregnancy increases. Oncological prognosis of such patients is no different from the non-pregnant patients diagnosed with cancer. Thanks to the current level of knowledge, many patients are offered the possibility to continue with the pregnancy with concurrent oncological treatment. This article summarizes the basic facts regarding diagnostics and treatment of cancer in pregnancy, including administration of chemotherapy.

**Key words:** cervical carcinoma, ovarian cancer, chemotherapy, prognosis.

## Úvod

Malignity diagnostikované v průběhu těhotenství představují vzácnou skupinu onemocnění, nicméně jejich incidence v posledních desetiletích výrazně narůstá. Příčinou je stoupající věk v populaci těhotných žen. Více než pětina žen dnes rodí ve věku nad 35 let (1).

Vzhledem k narůstajícímu počtu těchto žen je nutné znát aktuální možnosti z hlediska prognózy, diagnostiky a léčby těchto pacientek.

## Epidemiologie

Získat přesné údaje týkající se incidence je obtížné. Několik publikovaných prací využívá propojení dat z národních onkologických registrů a záznamů o porodech. Je zřejmé, že v rámci různých zemí existují určité rozdíly v incidenci jednotlivých malignit - viz tabulka 1. Obecně platí, že v graviditě mezi nejčastěji diagnostikovanou zhoubnou onemocnění patří karcinom hrdla děložního, melanom,

hematologické malignity a karcinom prsu. Souhrnná incidence zhoubných onemocnění v těhotenství je přibližně 21–38 případů/100 000 těhotenství.

Data udávají počet malignit na 100 000 těhotenství během těhotenství a v období po porodu (6 nebo 12 měsíců).

## Diagnostika a staging

Vyšetřovací algoritmus při podezření na zhoubné onemocnění by měl být v zásadě stejný jako u netěhotných s přihlédnutím k omezením, které vyplývají z daného gestačního týdne. Při volbě zobrazovacích metod dáváme přednost ultrazvukovému vyšetření a vyšetření za pomoci magnetické rezonance. Vyšetření magnetickou rezonancí je možné v průběhu celého těhotenství. Při podání gadolinia je třeba vzít v úvahu riziko vzniku nefrogenní fibrózy u plodu (6). Je-li použití kontrastní látky při MRI vyšetření zásadní pro další

diagnostickou rozvahu, je doporučováno podat nižší dávku a volit preparáty, u kterých je riziko nefrogenní fibrózy minimální (Gadobutrol, Gadoterat meglumin, Gadoteridol) (7). Je-li nutné provést vyšetření metodami využívající ionizované záření, je nutná pečlivá indikace a důkladné stínění plodu. Prahová radiační dávka pro plod v těhotenství je 50 mGy. Většina zobrazovacích metod s výjimkou CT pánve a břicha tuto dávku zdaleka nedosahuje – viz tabulka 2. Dávka pro plod při vyšetření radionuklidy závisí na několika faktorech (průchod placentární bariérou, vychytávání plodem, poločas rozpadu radioizotopu). Při většině vyšetření jsou používány radionuklidy s krátkým poločasem rozpadu, jako je např.  $^{99m}\text{Tc}$ , expozici plodu je možné dále snížit dostatečnou hydratací a podporou diurézy matky. Expozice při FDG-PET (radionuklid  $^{18}\text{F}$ ) je nižší než prahová radiační dávka, nicméně vzhledem k nedostatku dat ohledně bezpečnosti není v graviditě



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Michael J. Halaška, Ph.D., mhalaska@seznam.cz

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 00 Praha 5

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(3): 135–137

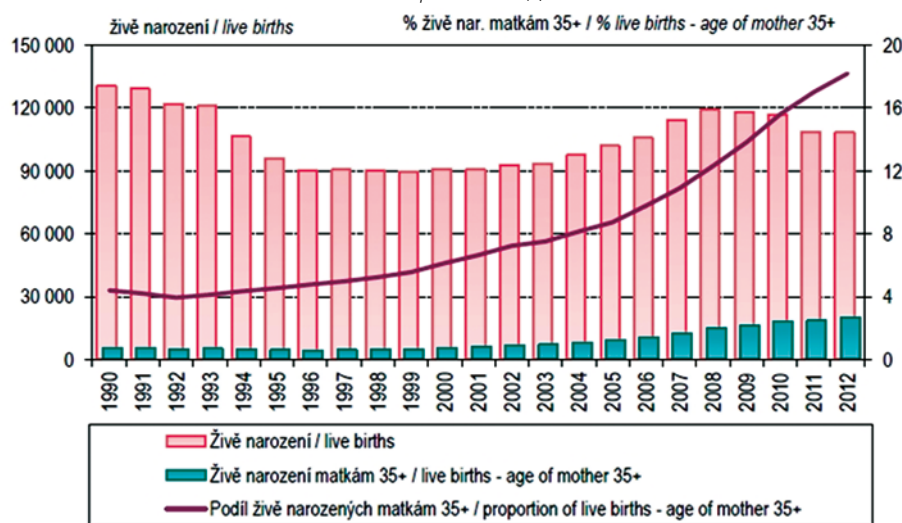
Článek přijat redakcí: 10. 3. 2016

Článek přijat k publikaci: 29. 3. 2016

**Tab. 1.** Incidence jednotlivých diagnóz v dostupných populacích (3–5)

Diagnóza	Austrálie		USA		Dánsko	
	Těhotenství	12 měsíců	Těhotenství	12 měsíců	Těhotenství	12 měsíců
Děložní hrdlo	1,8	6,6	3,6	13,8	4	17,8
Melanom	15,1	30,6	3,1	5,5	5,8	19,2
Hematologie	4	7,5	4,3	6,4		
Prs	7,3	21,5	5,1	13,8	3,7	17,5
Štítná žláza	3,2	14,2	3,3	10,8		
Ovarium	1,5	2,1	2,4	1,7		
Kolorektál	0,8	4	0,6	2,1		
Mozek			1,1	2,2		
Plíce	0,2	1,5	0,2	0,8		
Uropoetické o.	0,2	0,9	0,5	0,8		
Tělo děložní	0,1	0,5				
Vulva						
Celkem	38,1	99,2	27,1	59,6	21,9	89,6

**Obr. 1.** Podíl žen ve věku nad 35 let z hlediska porodnosti (2)



využíváno, vyjma případů kdy je nezbytné pro další terapeutickou rozvahu (8). Detekce sentinelových uzlin pomocí radionuklidů vystavuje plod dávce 0,05 mGy u karcinomu prsu a 0,1 mGy při použití u karcinomu vulvy, tudíž hodnotám, které jsou bezpečně pod prahovou dávkou (9–11). Značení pomocí patentové modři je v těhotenství kontraindikováno pro riziko anafylaktické reakce (12).

## Terapeutické modality v těhotenství

Společná pro všechna maligní onemocnění diagnostikovaná v graviditě je nutnost mezioborové spolupráce při individualizaci léčby u konkrétní pacientky a též důsledné zapojení pacientky a jejích nejbližších do rozhodování o dalším postupu. Ukončení těhotenství z indikace diagnostikované malignity je možné, avšak ve světle současných poznatků by mělo být doporučováno jen ve specifických případech. Je-li rozhodnuto o pokračování gravidity, je hlavním

cílem dosažení co největší zralosti plodu, vzhledem k tomu že iatrogenní prematurita je jedním z hlavních negativních vlivů onkologické léčby u těhotných (14).

## Chirurgická léčba

Hlavní zásady chirurgických výkonů v graviditě byly popsány v řadě prací (15–17). Většina léčiv aplikovaných při anestezii představuje, zejména ve druhém a třetím trimestru, minimální riziko pro plod. Prevencí možných komplikací je poloha těhotné na levém boku, dostatečná hydratace a oxygenace, dostatečná pooperační analgezie a prevence tromboembolické nemoci. Pro laparoskopické výkony v graviditě je doporučeno využít pro vstup do dutiny břišní techniku otevřené laparoskopie a nepřekračovat intraabdominální tlak 12 mmHg a operační čas 90 minut. Bylo popsáno speciální umístění portů v závislosti na gestačním týdnu. Optimální je načasovat chirurgický výkon do druhého trimestru (18, 19).

**Tab. 2.** Dávky na plod při vyšetřeních využívajících ionizované záření (13)

	Střední dávka (mGy)	Maximální dávka (mGy)
<b>Běžná RTG vyšetření</b>		
Břicho	1,4	4,2
Hrudník	< 0,01	< 0,01
Intravenózní urografie	1,7	10
Lumbální páteř	1,7	10
Pánev	1,1	4
Lebka	< 0,01	< 0,01
Hrudní páteř	< 0,01	< 0,01
<b>Skiauskopická vyšetření</b>		
Značená strava	1,1	5,8
Irigografie	6,8	24
CT		
Břicho	8,0	49
Hrudník	0,06	0,96
Hlava	< 0,005	< 0,005
Lumbální páteř	2,4	8,6
Pánev	25	79

## Radioterapie

Využití radioterapie je v současnosti možné v prvním a druhém trimestru s omezením na supradiafragmatickou oblast. Na rozdíl od chirurgické a chemoterapeutické léčby jsou však samozřejmě indikace radioterapie v těhotenství omezené (20). Je-li plod vystaven účinkům ionizujícího záření, pak se v období preimplantačním a implantačním (1.–3. týden) uplatňuje princip „vše nebo nic“. V období organogeneze (4.–8. týden), kdy je plod nejcitlivější, způsobuje záření závažné malformace, později (9.–15. týden) výraznou mentální retardaci. V dalším průběhu těhotenství (28.–40. týden) je kromě mentální retardace zvýšené i riziko rozvoje sekundárních malignit (21, 22).

## Chemoterapie

Řada aktuálních publikací se věnuje aplikaci chemoterapeutik v těhotenství, přínosům i možným rizikům. Důležité jsou fyziologické změny spojené s těhotenstvím, které následně ovlivňují farmakokinetiku podaných léčiv. Jedná se zejména o nárůst plazmatického objemu, objemu celkové tělesné vody, srdečního výdeje a glomerulární filtrace (23). Maximální plazmatická koncentrace je tak u většiny chemoterapeutik snížena (24). Z hlediska transplacentárního přechodu jsou nejdůležitějšími parametry molekulová hmotnost léčiva, liposolubilita, schopnost vazby na plazmatické proteiny a koncentrační gradient (25).

V prvním trimestru může vést aplikace chemoterapeutik ke vzniku závažných malfor-

mací, riziko je oproti běžné populaci zvýšeno o 10–20% v závislosti na podané látce a gestačním týdnem (26). Oproti tomu ve druhém a třetím trimestru jsou hlavními riziky prematurita, intrauterinní růstová retardace, neutropenie a mentální retardace (27). Při dlouhodobém sledování dětí matek, kterým byla v těhotenství podávána chemoterapie, je hlavním zájmem posouzení možného ovlivnění neurokognitivního vývoje. Nejdelší follow-up nabízí skupina 84 dětí, jejichž matkám byla chemoterapie podávána z indikace hematologické malignity. Medián sledování je 18,7 let a nebyly zaznamenány žádné odchylky oproti běžné populaci (28). Ke stejným závěrům dospěli i práce sledující 70, respektive 35 dětí (14, 29). Bylo zjištěno, že hlavním faktorem ovlivňujícím IQ je prematurita.

Pro podávání chemoterapie v těhotenství bylo vypracováno několik zásad. V prvním trimestru je kontraindikována. Při jejím podávání

je součástí pravidelné monitorování plodu, při ultrasonografickém vyšetření se provádí kromě standardních parametrů a sledování růstu plodu i hodnocení maximální systolické průtokové rychlosti (PSV) v arteria cerebri media k vyloučení anémie u plodu (30). Z důvodu rizika myelosuprese u plodu by chemoterapie neměla být podávána po 34. týdnu těhotenství a mezi posledním cyklem a porodem by měl být dodržen odstup 3 týdnů. Stejná doba by měla uplynout i před případným zahájením kojení v případě, že není plánována další protinádorová léčba. Nežádoucí účinky chemoterapeutik jsou obecně v graviditě vyjádřeny méně než u netěhotných. K jejich řešení je možné i v těhotenství využít podpůrnou léčbu. Z antiemetik je bezpečný ondasetron a metoklopramid (31–33). Z kortikoidů je doporučeno podávat prednisolon, vzhledem k tomu že je metabolizován placentou. Ohledně použití faktorů stimulující kolonie

granulocytů není k dispozici dostatek dat (34). Podávání erytropoetinu se zdá být v těhotenství bezpečné s přihlédnutím k možnému zvýšení trombotického rizika (35). Z analgetik je pak v celém těhotenství bezpečný paracetamol, mezi 12. a 32. týdnem je možné použít i NSAID případně tramadol při nedostatečném účinku.

## Závěr

Nádorové onemocnění diagnostikované v těhotenství představuje situaci náročnou jak pro pacientku a celou její rodinu tak i pro ošetřující lékaře. Dobrou zprávou je, že těhotenství obecně nezhoršuje onkologickou prognózu těchto pacientek. Ve většině případů je možné v graviditě pokračovat. Aktuální výsledky ukazují nové možnosti léčby, včetně vybrané chemoterapie. Tak jako u jiných vzácnějších diagnóz je i zde ku prospěchu vytvoření multioborových lékařských týmů a centralizace pacientek.

## LITERATURA

1. EUROSTAT – Live births by mother's age and birth order. <http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/births-fertility-data/database> 2015.
2. Halaska M Jr, Rob L. Epidemiologie malignit diagnostikovaných v těhotenství. Onkologická onemocnění během těhotenství. Praha: Mladá fronta; 2015: 14–9.
3. Eibye S, Kjaer SK, Mellemkjaer L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977–2006. *Obstet Gynecol* 2013 Sep; 122(3): 608–617.
4. 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.
5. Smith LH, Danielsén B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Oct; 189(4): 1128–1135.
6. Shin DS, Ponder L, Courtier J, Naeger DM, Westphalen AC, Coakley FV. CT and MRI of early intrauterine pregnancy. *AJR Am J Roentgenol* 2011 Feb; 196(2): 325–330.
7. Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2013 Feb; 23(2): 307–318.
8. Zanotti-Fregonara P, Champion C, Trebussen R, Maroy R, Devaux JY, Hindie E. Estimation of the beta+ dose to the embryo resulting from 18F-FDG administration during early pregnancy. *J Nucl Med* 2008 Apr; 49(4): 679–682.
9. Amant F, Van CK, Halaska MJ, Beijnen J, Lagae L, Hanssens M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009 May; 19(Suppl 1): S1–12.
10. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1348–1351.
11. Keleher A, Wendt R, Delpassand E, Stachowiak AM, Kueher HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004 Nov; 10(6): 492–495.
12. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001 Oct; 182(4): 393–398.
13. Sharp C, Shrimpton J A, Bury RF. Advice on exposure to ionising radiation during pregnancy: diagnostic medical exposures. National Radiological Protection Board; 1998.
14. Amant F, Van CK, 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.
15. Tharmaratnam U, Balki M. Anesthetic management during labor and delivery: a 21-year review of women with cancer in a tertiary care center. *J Clin Anesth* 2012 Nov; 24(7): 524–530.
16. Pearl J, Price R, Richardson W, Fanelli R. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 2011 Nov; 25(11): 3479–3492.
17. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005 Sep; 190(3): 467–473.
18. Grimm D, Woelber L, Trillsch F, Amsberg G, Mahner S. Clinical management of epithelial ovarian cancer during pregnancy. *Eur J Cancer* 2014 Mar; 50(5): 963–971.
19. Vercellino GF, Koehler C, Erdemoglu E, Mangler M, Ladowska M, Malak AH, et al. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in 32 pregnant patients with cervical cancer: rationale, description of the technique, and outcome. *Int J Gynecol Cancer* 2014 Feb; 24(2): 364–371.
20. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005 May; 6(5): 328–333.
21. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997 Feb; 70: 130–139.
22. Lowe SA. Diagnostic radiography in pregnancy: risks and reality. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004 Jun; 44(3): 191–196.
23. van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N, Halaska M, Heyns L, Van BR, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010 Oct; 89(10): 1338–1345.
24. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl SK, Lok C, Van CK, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014 Mar; 24(3): 394–403.
25. van Calsteren K, Verbesselt R, Devlieger R, De CL, Chai DC, Van BR, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. *Int J Gynecol Cancer* 2010 Dec; 20(9): 1456–1464.
26. Weisz B, Schiff E, Lishner M. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. *Hum Reprod Update* 2001 Jul; 7(4): 384–393.
27. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Gaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010 Jan; 16(1): 76–82.
28. 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.
29. Cardonick EH, Gringlas MB, Hunter K, Greenspan J. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol* 2015 May; 212(5): 658.
30. Halaska MJ, Komar M, Vlk R, Tomek V, Skultety J, Robova H, et al. A pilot study on peak systolic velocity monitoring of fetal anemia after administration of chemotherapy during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014 Mar; 174: 76–79.
31. Pasternak B, Svanstrom H, Molgaard-Nielsen D, Melbye M, Hviid A. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. *JAMA* 2013 Oct 16; 310(15): 1601–1611.
32. Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med* 2013 Feb 28; 368(9): 814–823.
33. Tan PC, Omar SZ. Contemporary approaches to hyperemesis during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011 Apr; 23(2): 87–93.
34. Scarpellini F, Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod* 2009 Nov; 24(11): 2703–2708.
35. Sienas L, Wong T, Collins R, Smith J. Contemporary uses of erythropoietin in pregnancy: a literature review. *Obstet Gynecol Surv* 2013 Aug; 68(8): 594–602.