

Onkologická léčba v těhotenství

Michael Halaška

Gynekologicko-porodnická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. LF UK v Praze

V závislosti na stadiu onemocnění, stádiu těhotenství a přání pacientky ohledně zachování těhotenství je při diagnóze zhoubného onemocnění nutné navrhnout onkologickou terapii. Není cílem ukončit ihned těhotenství, ale naopak provést adekvátní stagingové vyšetření a teprve poté v rámci multidisciplinárního týmu navrhnout možnou strategii, kdy je snaha se vždy co nejvíce řídit standardními postupy. Předoperační vyšetření spolu se specifiky v těhotenství podrobně popisuje předchozí kapitola Diagnostika a staging nádorových onemocnění v těhotenství. Snahou je informovat pacientku vždy spolu s partnerem, protože sociální zázemí hraje často důležitou roli při rozhodování o zachování nebo ukončení těhotenství. V mnoha případech je možné zahájit léčbu i v průběhu těhotenství se zachováním těhotenství. V takovém případě máme k dispozici několik modalit. Nejzajímavější, z hlediska terapeutických možností, je pak II. trimestr, kdy můžeme kombinovat operační léčbu, chemoterapii a v některých případech radioterapii. Vždy se pak snažíme dovést těhotenství co nejdříve k přirozenému termínu porodu, abychom se vyvarovali iatrogenní prematurity.

Klíčová slova: těhotenství, chemoterapie, operační léčba, radioterapie.

Oncological treatment in pregnancy

When a malignant disease is diagnosed in pregnancy, oncological treatment must be considered depending on the stage of the disease, gestational age, and the patient's wish regarding maintaining the pregnancy. The goal is not to terminate pregnancy immediately but, instead, to perform appropriate staging workup and only then to suggest a possible strategy within the context of a multidisciplinary team, with an effort made to follow standard procedures to the greatest extent possible. Preoperative examination as well as specific features of pregnancy are described in detail in the previous chapter called Diagnosis and staging of cancer in pregnancy. An effort is made to always inform the patient along with her partner since social background often plays an important role in determining whether to continue or terminate pregnancy. In many cases, it is possible to initiate treatment even during the course of pregnancy with an effort to maintain the pregnancy. If this is the case, several modalities are available. In terms of therapeutic options, the second trimester is of most interest when surgical treatment, chemotherapy and, in some cases, radiotherapy can be combined. The goal is to always attempt to bring the pregnancy, as much as possible, to full term and not to terminate it prematurely.

Key words: pregnancy, chemotherapy, operating therapy, radiotherapy.

Operační léčba

Chirurgická léčba je základem léčby většiny solidních nádorů. Zároveň se jedná o nejvíce prostudovanou modalitu.

Anesteziologická specifika: v důsledku těhotenství probíhají fyziologické změny, které mají důsledky pro předoperační, peroperační i pooperační péči. Obecně je preferována lokální nebo regionální anestezie. Během těhotenství je zároveň vyšší riziko gastroesofageálního refluxu

a aspirace. Vzhledem k délce operace je vhodné sklopit pacientku na bok (preferenčně nalevo), čímž se sníží spotřeba vazoaktivních látek, kromě toho předcházíme riziku komprese dolní duté žíly, která přímo ohrožuje perfuzi dělohy. Zároveň je nutné se v průběhu operace vyvarovat hypotenzi, protože placentární oběh není schopný kompenzovat výkyvy tlaku (1).

Chirurgická specifika: ideální je plánovat operační výkon po I. trimestru. Pokud je v plánu

zákrok v břišní dutině, pak je nejvhodnější časný II. trimestr, protože v pozdním II. a III. trimestru může zvětšená děloha představovat překážku pro adekvátní operaci (obrázek 1). Pokud je to technicky možné, je vhodné použít peroperační kardiokografické monitorování. Zároveň by měl být předem připraven plán, jak postupovat v případě základních komplikací, jako je závažná peroperační hemoragie (možnosti provedení akutního císařského řezu) nebo známky



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Michael Halaška, Ph.D., michael.halaska@fnkv.cz
Gynekologicko-porodnická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. LF UK
Škrobárova 1150/50, 100 34 Praha 1

Cit. zkr. Onkologie 2020; 14(2): 82–84
Článek přijat redakcí: 11. 2. 2020
Článek přijat k publikaci: 19. 3. 2020

Obr. 1. Zvětšená děloha v 19. týdnu těhotenství

akutního ohrožení plodu (možnost parciálního ukončení/přerušení výkonu) (2). V případě laparotomie používáme dolní střední laparotomii, snažíme se minimalizovat traumatizaci dělohy omezením jejích doteků, používáním vlhkých roušek a provádíme důslednou hemostázu.

Laparoskopický přístup v těhotenství je možný, ale je nutné vzít v úvahu gestační stáří, zkušenost operátora, typ operace a příslušný cílový orgán. Studie srovnávající laparoskopický a laparotomický přístup ukázala, že laparoskopie je spojena s menšími negativními účinky na plod, kratším operačním časem a kratším pobytem v nemocnici (3). Jiná studie s pacientkami s nádory ovárií ukázala na častější výskyt kontrakční činnosti dělohy při otevřené operaci ve srovnání s laparotomií (4). Je důležité mít na mysli, že laparoskopický výkon může způsobit hyperkapnii, přináší riziko poranění dělohy a dochází ke snížení průtoku krve v důsledku zvýšeného intraabdominálního tlaku. Proto je doporučeno, aby laparoskopický výkon v těhotenství, pokud je možný, nebyl delší než 90–120 min., intraabdominální tlak byl co nejnižší, bylo použito open laparoscopy přístupu a provedení operace náleží jen nejzkušenějším operátorům.

Pooperační specifika: po operačním výkonu je nutné dodržet adekvátní analgezii (paracetamol, nesteroidní antirevmatika, tramadol a morfin) a antiemetika (metoklopramid, alizaprid a ondansetron). Podání NSA preferujeme jen v I. a II. trimestru, protože ve III. trimestru těhotenství

může být podání NSA spojené s předčasným uzavěrem ductus arteriosus a možnou plicní hypertenzí u novorozenců. Zároveň je nutná důsledná profylaxe nízkomolekulárním heparinem.

Systémová terapie

Během I. trimestru je podání chemoterapie kontraindikováno, zejména pak v období organogeneze (2.–8. týden těhotenství), kdy je riziko závažných malformací 10–20 %. V následujících týdnech jsou nejvíce ohroženy orgány jako jsou oči, genitál, hematopoetický systém a zejména centrální nervový systém (5). V období II. a III. trimestru patří mezi nejčastější negativní efekt na těhotenství a plod riziko **předčasného porodu, intrauterinní růstové retardace, mentální retardace a neutropenie**. Podle Cardonick et al. je riziko růstové retardace přibližně 8 % (6). Po 14.–16. gestačním týdnu je možné aplikovat řadu chemoterapeutik včetně taxanů, platinových derivátů, antracyklinů, etoposidu a bleomycinu relativně bezpečně (7). Dávkování chemoterapie se řídí aktuální vahou, výškou, eventuálně aktuálními ledvinovými funkcemi. Podání se snažíme limitovat do 35. gestačního týdne, tak abychom předešli novorozenecké myelosupresi, která by nastala v případě porodu krátce (do 3 týdnů) po poslední chemoterapii, protože novorozenci nemají kompletně dotvořené enzymy metabolizující cytostatika. Pokud užíváme týdenní režimy, není doporučeno podávat chemoterapii po 37. gestačním týdnu.

Každé cytostatikum má jiný prostup transplacentární membránou. Prostup závisí na molekulární hmotnosti, ionizační konstantě látky, schopnosti vazby na proteiny a dalších faktorech. Cisplatina má transplacentární prostup kolem 60 %, karboplatina přibližně 57 %, paclitaxel jen kolem 1,5 %. To má pak vliv na možný rozvoj vedlejších účinků. Sledování hematotoxicity u plodu je popsáno v kapitole Perinatologický management a follow-up dětí vystavených protinádorové léčbě in utero. Kromě krátkodobých účinků je nutné kontrolovat také dlouhodobý efekt, zejména pak neuropsychomotorický vývoj (8, 9).

Chemoterapeutika

Nejčastěji užívaná cytostatika v těhotenství jsou **alkylační látky**. **Cyklofosamid** byl aplikován ve více než 119 případech s minimální toxicitou. **Cisplatina a karboplatina** byla souhrnně popsána ve více než 50 případech (10). Zejména u cisplatiny existují obavy z potenciálně ototoxicity, proto je nutné zajistit adekvátní sledování sluchu těchto dětí. **Busulfan a dakarbazin** byly popsány ve více než 30 případech s dvěma případy malformací (stenóza pyloru a renální ageneze). Narůstají počty případů s podáním **ifosfamid** v těhotenství. Kromě jednoho případu komplikovaného disseminovanou intravaskulární koagulopatií byl vývoj dětí bez abnormalit.

Antracykliny jsou užívané u pacientek s karcinomem prsu, plic, leukémií a lymfomů. Nejvíce dat máme o **doxorubicinu a daunorubicinu**. Publikováno bylo více než 160 případů shrnujících podání antracyklinů. Obecně je známá kardiotoxicita antracyklinů, efekt na vyvíjející se plod se zdá však nesignifikantní (11).

Etoposid byl popsán ve 25 případech bez výskytu kongenitálních malformací. Nutné je mít na paměti riziko vzniku sekundárních malignit.

Vinca alkaloidy: vincristin a vinblastin jsou většinou součástí chemoterapie například u neepiteliálních nádorů ovaria, kdy byl publikován jen jeden případ závažného hydrocefalu, jeden rozštěp patra a jeden spontánní potrat z přibližně 100 pacientů.

Taxany: paclitaxel a docetaxel byly popsány ve více než 40 případech s jedním případem ventrikulomegalie a jedním případem stenózy pyloru (12). Nepravidelně lze pozorovat vyšší dráždivost dělohy těsně po aplikaci taxanů během gravidity.

Antimetabolity: **methotrexát** je nejvíce teratogenní cytostatikum, které je spojováno s malformacemi jako jsou opožděná osifikace skeletu, hypertelorismus, ušní abnormality, potraty a další. Oproti tomu **5-fluorouracil** byl použit ve více než 100 případech s dvěma úmrtími plodu a šesti případy růstové restrikce a je běžně používaným cytostatikem.

Monoklonální protilátky a hormonální léčba

Dat ohledně podání monoklonálních protilátek je poměrně málo. Jasně kontraindikován je Trastuzumab, který má kardiotoxický účinek a zároveň způsobuje anhydramnion potažmo odúmrť úmrť plodu. Pokud byl Trastuzumab použit pouze během I. trimestru, nebyl paradoxně žádný negativní účinek pozorován. U Rituximabu se popisuje prolongovaná těžká neutropenie. Bevacizumab vede k časné embryonální ztrátě, ve II. trimestru je teratogenní v důsledku blokády neoangiogeneze (13).

Tamoxifen způsobuje téměř ve 30 % malformace genitourinárního traktu. Doporučuje se tedy u pacientek léčených dlouhodobě Tamoxifenem vysadit s odstupem minimálně dvou měsíců před plánovanou koncepcí. Během těhotenství je pak aplikace striktně kontraindikována.

Podpůrná terapie

Při potřebě **antiemetické terapie** je bezpečné podání ondansetronu a metoklopramidu. Při podání glukokortikoidů preferujeme prednison, který na rozdíl od dexametazonu minimálně

prochází placentární bariérou (14). **Erythropoetin**, vzhledem ke své molekulární velikosti, neprochází placentární bariérou, nicméně zvyšuje trombogenní riziko. **Granulocyty stimulující faktory** placentární membránou prostupují nicméně retrospektivní analýzy zatím neprokázaly žádný negativní efekt na vyvíjející se plod, proto se dá zvážit jejich aplikace. Z hlediska **analgetik** preferujeme paracetamol v průběhu celého těhotenství, nesteroidní antirevmatika (NSA) v období mezi 12. a 32. týdnem těhotenství či tramadol v případě nutnosti vyššího efektu (14).

Radioterapie

Ionizující záření může vést ke karcinogenním účinkům v závislosti na gestačním stáří a dávce. Účinky záření rozdělujeme na deterministické a stochastické. Deterministické mají prahovou dávku, kdy nad určitou prahovou hodnotu roste poškození s dávkou přibližně lineárně (teratogeneze). Stochastické, bezprahové účinky nejsou závislé na dávce, ale zvyšuje se pravděpodobnost jeho výskytu (karcinogeneze), kdy neexistuje jasný klinický obraz. Při užití radioterapie během těhotenství pro nádorová onemocnění v oblasti pánve dochází k potratu plodu, proto ji lze užít jen pro supradiafragmaticky lokalizované nádory během I. a II. trimestru (karcinom prsu, lymfomy) (15). Při plánování léčby musí být s použitím fantomu odhadnuta očekávaná dávka záření pro zárodek/plod včetně rozptýlené složky (16). Současná radioterapie se rozděluje na dvě hlavní modalit – zevní radioterapii a brachyterapii. Nejčastějšími zdroji pro zevní radioterapii jsou lineární urychlovače, brachyterapie využívá

umělé radionuklidy. V léčbě těhotných pacientek s nádorovým onemocněním se využívá spíše zevní radioterapie a nejčastěji elektromagnetické a elektronové záření. Z hlediska gynekologických nádorů je nejčastější indikací karcinom děložního hrdla, kdy ovšem aplikace iradiace není slučitelná se zachováním těhotenství. Problematickým bodem bývá otázka, zda začít ozařování s plodem in utero, nebo zda provést nejdříve evakuaci dutiny děložní (zpravidla formou Sectio minor). Výhodou předřazení evakuace je možnost definitivního plánování. Navíc je pro pacientku ponechání plodu in utero a čekání na spontánní potrat psychologicky náročnější varianta. Další nejčastěji indikovanou malignitou je karcinom prsu. Na tuto oblast je radioterapie možná během I. a II. trimestru. Při plánování prs zachovávající operace, lze ozaření odložit o 6 i více měsíců, ale se zvýšeným rizikem vzniku lokální recidivy.

Závěr

Onkologická léčba v těhotenství balancuje mezi životy dvou jedinců, a proto vyžaduje fungující multidisciplinární přístup. V případě těhotenství zachovávajícího postupu lze kombinovat již běžně užívanou operační léčbu, chemoterapii, která je však stále experimentální, a v některých případech radioterapii. Do portfolia je nutné zařadit také správné naplánování porodu. Jde však o poměrně vzácné případy, a proto by měly být koncentrovány do několika málo dedikovaných center s perinatologickým zázemím.

Práce byla podpořena výzkumným projektem

Progres Q 28 a Progres Q 34.

LITERATURA

1. 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.
2. Webb K, Sakhel K, Chauhan S, Abuhamad A. Adnexal mass during pregnancy: a review. *Am J Perinatol* 2015; 32(11): 1010–1016.
3. 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.
4. Shigemori D, Aso S, Matsui H, et al. Safety of laparoscopic surgery for benign diseases during pregnancy: a nationwide retrospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol* 2019; 26(3): 501–506.
5. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004 May; 5(5): 283–291.
6. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010 Jan; 16(1): 76–82.

7. Cardonick E. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004 May; 5(5): 283–291.
8. Aviles A, az-Maqueo JC, Talavera A, Guzman R, Garcia EL. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991 Apr; 36(4): 243–248.
9. 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.e1–8.
10. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Goldwasser F. Use of platinum derivatives during pregnancy. *Cancer* 2008 Dec 1; 113(11): 3069–3074.
11. Mir O, Berrada N, Domont J, Cioffi A, Boulet B, Terrier P, et al. Doxorubicin and ifosfamide for high-grade sarcoma during pregnancy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012 Feb;

69(2): 357–367.

12. Berveiller P, Vinot C, Mir O, Broutin S, Deroussent A, Seck A, et al. Comparative transplacental transfer of taxanes using the human perfused cotyledon placental model. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Dec; 207(6): 514–517.
13. Sarno MA, Mancari R, Azim HA, Colombo N, Peccatori FA. Are monoclonal antibodies a safe treatment for cancer during pregnancy? *Immunotherapy* 2013 Jul; 5(7): 733–741.
14. Halaška MJ, Rob L a kolektiv. Onkologická onemocnění během těhotenství. Mladá fronta: Praha, 2015: 232s.
15. Pregnancy and Medical Radiation. ICRP Publication 84. *Ann ICRP* 2000; 30: 1.
16. Frigren S. European commission: Radiation protection 100. Guidance for protection of unborn children and infants radiated due to parental medial exposures. http://ec.europa.eu/energy/nuclear/radiation_protection/doc/publication/100_en.pdf 1998