

Perinatologický management a follow-up dětí vystavených protinádorové léčbě in utero

Vít Drochýtek

Gynekologicko-porodnická klinika FNKV a 3. LF UK v Praze

Diagnóza zhoubného onemocnění v graviditě představuje ohrožení hned dvou životů současně. Pro naprostou většinu pacientek platí, že samotné těhotenství jejich prognózu nezhoršuje. Při rozhodování o podávání protinádorové léčby v těhotenství hraje roli snaha neohrozit pacientku přílišným odkladem léčby a současně úsilí vyhnout se předčasnému porodu, vzhledem k tomu, že prematurita významně ovlivňuje novorozeneckou mortalitu a morbiditu. Díky prohlubujícím se poznatkům o protinádorové léčbě v těhotenství stoupá i počet dětí, které jsou jí vystaveny in utero. Zejména při podávání chemoterapie je sledování stavu nenarozeného dítěte a zajištění optimální porodnické péče velmi důležité. I přes dosavadní dobré výsledky těchto dětí je po narození vhodný jejich follow-up až do dospělosti.

Klíčová slova: těhotenství, chemoterapie, flowmetrie, prematurita, neurokognitivní vývoj.

Prenatal and postnatal management of children exposed to cancer treatment in utero

Malignancy diagnosed during pregnancy poses a threat to both maternal and fetal life. For the vast majority of patients pregnancy itself does not worsen their prognosis. When considering cancer treatment in pregnancy we avoid jeopardizing patients' survival by delay of treatment while simultaneously aiming for on-term delivery since prematurity is a major driver of neonatal mortality and morbidity. Thanks to growing evidence regarding the safety of such treatment more children are exposed to cancer treatment in utero. Administration of chemotherapy, in particular, requires careful fetal surveillance and optimal obstetric management. Despite the generally good outcome of these children, postnatal follow-up till adulthood is recommended.

Key words: pregnancy, chemotherapy, flowmetry, prematurity, neurocognitive development.

Vliv protinádorové léčby na plod

S přibývajícími důkazy ohledně nezhoršené prognózy zhoubných onemocnění v graviditě roste počet pacientek, které se rozhodnou v těhotenství pokračovat a u kterých současně povaha jejich diagnózy nedovoluje odklad terapie do období po porodu. Spolu se stoupající incidencí těchto onemocnění se tak zvyšuje i počet dětí, které jsou vystaveny protinádorové léčbě in utero. Vzhledem k tomu, že rizika operační léčby v graviditě jsou obecně nízká, jsou-li splněny podmínky bezpečnosti plynoucí z anatomických a fyziologických změn v těhotenství a vzhledem k tomu, že radioterapie je

v případě pokračujícího těhotenství využívána pouze ve vybraných případech v supradiametrické lokalizaci, je z pohledu možného ovlivnění plodu nejvýznamnější léčebnou modalitou chemoterapie.

Ačkoliv je podání chemoterapie ve II. a III. trimestru již v současnosti obecně považováno za relativně bezpečné pro plod, vždy je nutno uvážit poměr rizik a přínosu této léčby pro danou pacientku stejně jako její osobní preference. Riziky jsou v tomto případě zejména předčasný porod, růstová restrikce plodu, nitroděložní úmrtí, myelosuprese a sepse (1, 2). Tak jako se liší molekulární hmotnost a liposolubilita jednotlivých chemoterapeu-

tik, existující výrazné rozdíly v hodnotách transplacentárního transferu. Ten je např. u taxanů pouze okolo 2 % na rozdíl od platinových derivátů, kde dosahuje až 60 % (3). Stejně tak byla pozorovaná různá míra rizika ovlivnění růstu plodu pro jednotlivá chemoterapeutika (4, 5). V největší sledované kohortě (955 dětí matek, u kterých byla zjištěna malignita v těhotenství) byl podíl plodů s menší porodní hmotností (pod 10. percentil) dvojnásobný (21 %) oproti běžné populaci. Ovlivnění růstu plodu je však kromě samotné léčby způsobeno i dalšími faktory jako je stav nutrice a matěského metabolismu u agresivních nádorů a případný podíl anémie či psychického stre-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Vít Drochýtek, vit.drochytek@fnkv.cz

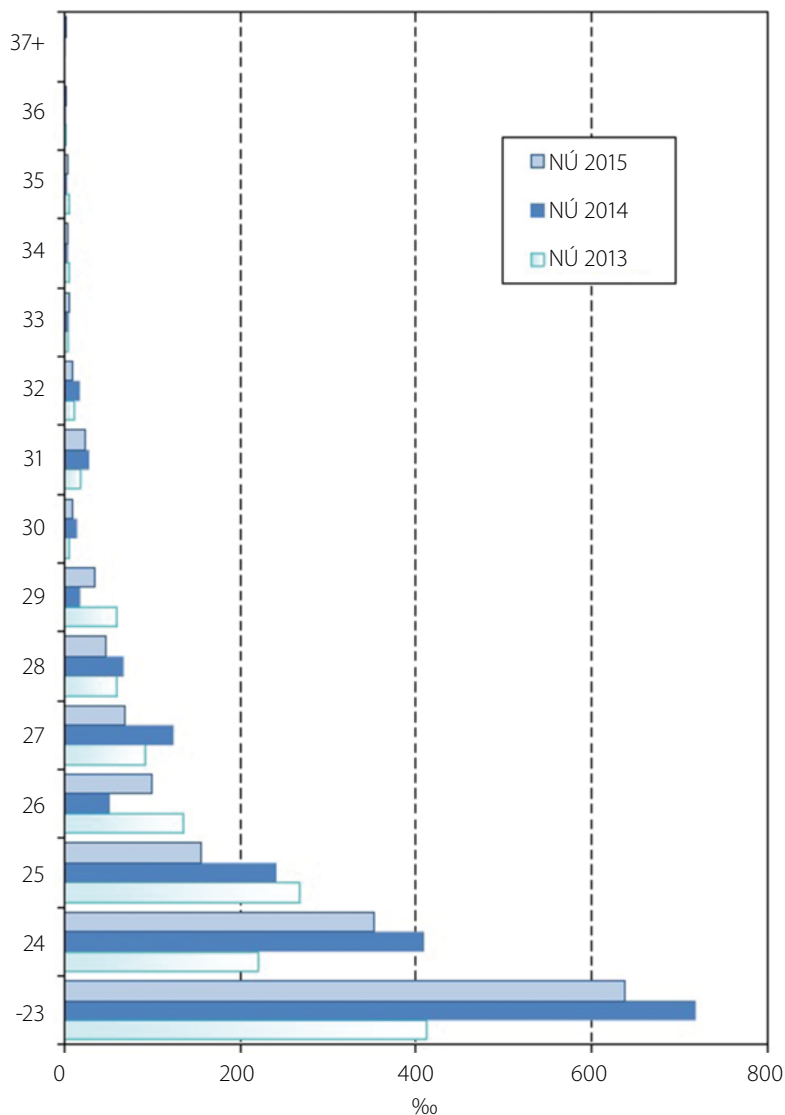
Gynekologicko-porodnická klinika FNKV a 3. LF UK, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(2): 85–87

Článek přijat redakcí: 18. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 21. 3. 2020

Obr. 1. Specifická novorozenecká úmrtnost podle gestačního stáří (‰), ČR, 2013–2015, ÚZIS ČR



su. Důležité ujištění pro pacientky znamená fakt, že incidence vrozených vývojových vad ve skupině léčených po I. trimestru a zdravých těhotných se neliší (3, 6).

Významné riziko pro plod představuje prematurita (porod před 37. týdnem těhotenství) a to jak ze spontánních, tak iatrogenních příčin (porodnické indikace, obavy o stav plodu, plánování další onkologické léčby). Gestační stáří při porodu zásadně ovlivňuje nejen perinatální mortalitu a morbiditu u všech novorozenců, ale v rámci sledování dětí vystavených chemoterapii byla v tomto souboru i v souboru zdravých kontrol patrná korelace mezi úrovní kognitivních funkcí, resp. IQ a gestačním týdnem při porodu. Konkrétně se jednalo o rozdíl 11,6 bodů IQ za každé další 4 týdny intrauterinního vývoje (7). V souboru 1 170 pacientek s malignitou v těhotenství byl podíl předčasných porodů (48 %) výrazně vyšší než v běžné populaci (7–8 %), a to

i u pacientek, které v těhotenství nepodstoupily onkologickou léčbu (4).

Co se týká možného dlouhodobého ovlivnění vývoje dětí vystavených chemoterapii in utero, jsou dostupné výsledky optimistické. Při vyšetření srdečních funkcí v souboru 81 dětí a dospělých (věk 9–29 let, medián 17 let) (8) i 50 dětí (věk 1–18 let, medián 22 měsíců) (7) se výsledky EKG a klinického vyšetření, resp. EKG a echokardiografického vyšetření nelišily od zdravých kontrol. Stejně tak výsledky vyšetření neurologických a kognitivních funkcí byly bez signifikantních odchylek v souborech 84 dětí a dospělých (věk 6–29 let, medián 18 let) (9) i 96 dětí (věk 12–42 měsíců, medián 22 měsíců) (6). Kromě sledování možné kardiotoxicity (zejména při léčbě antracykliny) a neurotoxicity, by do budoucna mělo přibývat i více dat ohledně možné ototoxicity (zejména při léčbě cisplatinou). Nicméně i dosavadní výsledky ze souboru 22 dětí jsou uspokojivé (7).

Perinatologický management

Při péči o těhotné, kterým bylo diagnostikováno nádorové onemocnění, je vhodná mezioborová spolupráce gynekologa, onkogynekologa, onkologa a perinatologa a neonatologa. Z toho důvodu je vhodná centralizace péče, aby poté co je stanovena diagnóza, bylo toto rizikové těhotenství nadále sledováno na pracovišti, které má s těmito pacientkami zkušenosti. Při iniciálním plánování strategie léčby je nutné zhodnotit dosavadní průběh těhotenství, dle gestačního stáří pomocí ultrazvuku zhodnotit délku trvání gravidity, resp. vyloučit přítomnost malformací či růstové restrikce ještě před zahájením samotné léčby. V případě, že je indikováno podávání chemoterapie, je u těhotné provedeno vyšetření pomocí EKG a echokardiografie, u plodu pak také provedeno echokardiografické vyšetření dětským kardiologem. Během podávání chemoterapie je pro nás ultrazvukové vyšetření rychlosti průtoku krve (PSV) v arteria cerebri media (MCA) u plodu nástrojem k odhalení možné anémie plodu (10). Tato komplikace, při které je nutno další cyklus chemoterapie odložit, snížit dávkování, korigovat vzniklou anémii pomocí intrauterinní transfúze nebo případně směřovat k těhotnou k porodu, je naštěstí vzácná. Měření PSV MCA provádíme vždy před podáním dalšího cyklu a poté 10. den po podání. Ultrazvukové vyšetření velikosti plodu a množství plodové vody spolu s vyšetřením průtokových parametrů v cévách matky a plodu umožňuje odhalit případnou rozvíjející se růstovou restrikci plodu, při které je v závislosti na jejím stupni a gestačním stáří na místě buď zvýšená monitorace stavu plodu či směřování k porodu. Pravidelné palpační vaginální vyšetření spolu s měřením délky děložního hrdla (cervikometrie) je velmi důležité pro posouzení rizika předčasného porodu. Z literatury i naší vlastní zkušenosti je známý vedlejší účinek chemoterapie působící děložní kontrakce (11, 12). Jsme proto během aplikace chemoterapeutik pozorní k příznakům děložní činnosti a případně ihned zahajujeme podávání magnesia či, v závažnějších případech, tokylytik. Načasování a způsob porodu jsou ovlivněny řadou faktorů, ať už jde o indikace čistě porodnické či faktory týkající se nádorového onemocnění a případné léčby. I v tomto případě postupujeme individuálně a rozhodnutí konzultujeme nejen v rámci multioborového týmu, ale i s poučenými rodiči. Obecně nicméně

platí, že je naší snahou vést porod vaginálně po dokončeném 37. týdnu, tedy родit donošeného novorozence. Taktéž se vždy snažíme o dodržení odstupu 3 týdnů mezi podáním posledního cyklu chemoterapie a porodem. Je tak sníženo riziko projevů hematotoxicity pro matku i novorozence, který po narození eliminuje cytostatika hůře než při zachovalé placentární cirkulaci in utero. Optimální je tedy podání posledního cyklu v 34.–35. týdnu, vždy ovšem s přihlédnutím k aktuálnímu gynekologickému nálezu stran rizika předčasného porodu. Z uvedeného vyplývá, že se i při maximální snaze se někdy nevyhneme porodům v pásmu lehké nezralosti (mezi 34. a 37. týdnem). Ačkoliv nejsou tyto děti ohroženy výrazněji zvýšenou mortalitou, nelze k iatrogenní prematuritě přistupovat lehkomyslně. Problémem je u těchto dětí dlouhodobá morbidita, teplotní nestabilita, rozvoj syndromu dechové tísně (RDS), riziko většího váhového úbytku nebo závažného ikteru (13). Morbidita je přibližně dvojnásobná s každým jednotlivým gestačním týdnem před 38. týdnem těhotenství. Dále je prematurita dávana do souvislosti například s poruchami soustředění a horšími školními výsledky (14, 15). V pásmu extrémní a těžké nezralosti (22.–28. týden) mortalita dramaticky klesá s každým dokončeným týdnem, jak je patrné na recentních datech z ČR – 77 % ve 22. týdnu, 50 % ve 23. až 24. gestačním týdnu, 26 % ve 25. gestačním týdnu, 8 % ve 26. gestačním týdnu a pouze 4 % ve 27. gestačním týdnu (16). Stejný trend je zobrazen i na grafu specifické novorozenecké úmrtnosti z dat dostupných v registru ÚZIS. Co se týká způsobu porodu, platí, že vaginální porod má neoddiskutovatelné benefity jak z hlediska časné adaptace novoro-

zence, tak i z hlediska dlouhodobých výsledků dítěte. Výhody vaginálního porodu pro matku mají rovněž značný význam u pacientek, u kterých je nutné protinádorovou léčbu zahájit či v ní pokračovat časně po porodu. Ve srovnání s císařským řezem je spontánní porod spojen se signifikantně menší krevní ztrátou, nižším výskytem infekčních komplikací, kratší dobou hojení i hospitalizace (17). Vyjma obvyklých porodnických indikací je císařský řez indikován u pacientek s karcinomem děložního hrdla (riziko lymfovaskulárního šíření nádoru, nadměrného krvácení, obstrukce porodních cest, lacerace cervixu a implantace maligních buněk do místa porodního poranění) a karcinomem vulvy po rozsáhlejší operační zákroku (riziko dehiscence sutury). Císařský řez je též indikován při nálezu metastáz v pánvi (riziko patologické fraktury) a u primárních tumorů či metastáz v CNS (riziko nitrolebního krvácení). Další skupinou jsou případy, které vyžadují provedení intraabdominálního restagingu, eventuálně radikální operační léčbou – např. provedením radikální hysterektomie spolu s císařským řezem v jedné době u karcinomu děložního hrdla. Po porodu je placenta odesílána na histopatologické vyšetření k vyloučení metastatického postižení, které je nejčastější u melanomu a hematologických malignit. Onkologická léčba může být zahájena okamžitě po vaginálně vedeném porodu a přibližně týden po nekomplikovaném císařském řezu.

Sledování dětí vystavených protinádorové léčbě

Z uvedeného vyplývá, že ačkoliv lze říct, že naprostá většina dětí matek s malignitou

diagnostikovou v těhotenství se bude vyvíjet stejně jako jejich vrstevníci, je vhodný jejich dlouhodobý follow-up. Kromě cenných dat sloužících k optimalizaci managementu těchto pacientek v budoucnosti, jsou tato vyšetření i uklidněním pro rodiče, kteří si prošli těžkou zkouškou spojenou se závažnou diagnózou. Bezprostředně po narození následuje pečlivé klinické vyšetření neonatologem doplněné laboratorními vyšetřeními krevního obrazu a biochemie, pokud byla podávána v těhotenství chemoterapie. S odstupem je doplněno vyšetření hematologické, imunologické, kardiologické a komplexní neurologické vyšetření. Další neurologické a kardiologické vyšetření probíhá v 18. měsících, 3 letech a poté vždy jednou za 3 roky. V těchto intervalech je též pomoci s využitím standardizovaných mezinárodních testů a dotazníků hodnocena klinickým psychologem úroveň inteligence, učení, paměti, pozornosti, exekutivních a motorických funkcí.

Závěr

Výsledky dětí vystavených protinádorové léčbě in utero jsou dobré. Hlavní rizika představuje předčasný porod a růstová restrikce plodu. Důležitá je spolupráce perinatologa a neonatologa při monitorování plodu a plánování onkologické léčby. U většiny pacientek se snažíme o vaginální porod po 37. týdnu, vzhledem k tomu že gestační stáří při porodu je zásadní pro outcome novorozence. Optimální je centralizace péče umožňující dlouhodobé sledování dětí.

Práce byla podpořena výzkumným projektem Progres Q 28 a Progres Q 34.

LITERATURA

- Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283–291.
- Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: *poena magna, not anymore*. *Eur J Cancer* 2006; 42: 126–140.
- Calsteren KV, Verbesselt R, Devlieger R, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 1456–1464.
- de Haan J, Verheeecke M, Van Calsteren K, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 2018; 19: 337–346.
- Calsteren KV, Verbesselt R, Beijnen J, et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxycyclophosphamide in a baboon model. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 594–600.
- Amant F, Vandenbroucke T, Verheeecke M, et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 373: 1824–1834.
- Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, 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; 13: 256–264.
- Avilés A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol* 2006; 17: 286–288.
- Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2: 173–177.
- Halaska MJ, Komar M, Vlk R, 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; 174: 76–79.
- Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, et al. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol*.
- Ye X, He Q, Zhou X. Study on the adverse effects following chemotherapy for breast cancer diagnosis during pregnancy: The first case report in China. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(46): e8582.
- Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114(2): 372–376.
- Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010; 304(4): 419–425.
- Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17(3): 120–125.
- Smisek J, Plavka R. Výsledky péče o extrémně nezralé novorozence v České neonatologické síti, Čes-slov Pediat 2018; 73(1): 5–9.
- Sandall J, Tribe RM, Avery L, et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet*. 2018; 392(10155): 1349–1357.