

Vpliv sistemske terapije glede na gestacijsko starost ploda

Andreja Gornjec

Vpliv sistemskega zdravljenja na plod je odvisen od vrste uporabljenega sistemskega zdravila in gestacijske starosti ploda v času zdravljenja.

Sistemsko zdravljenje rakave bolezni ni sestavljeno samo iz kemoterapevtikov, v zadnjih letih so se mu pridružili že uveljavljeno hormonsko zdravljenje, tarčna zdravila in imunoterapija.

Plod je izpostavljen tistim zdravilom, ki lahko prehajajo čez posteljico, to pa je odvisno od topnosti zdravila v maščobi, ionizacije, molekularne teže in vezanosti zdravila na beljakovine v krvi. Zdravila z nizko molekularno težo (< 500 g/mol), topna v maščobah in nevezana na beljakovine, z večjo verjetnostjo prehajajo posteljico.

Zdravljenje s kemoterapijo v prvem trimesečju starosti ploda povzroča visoko tveganje za nastanek prirojenih nepravilnosti ploda. Po zdravljenju s kemoterapijo v drugem in/ali tretjem trimesečju je verjetnost nastanka razvojnih nepravilnosti ploda veliko manjša. V prvih dveh tednih po spočetju lahko ob zdravljenju s kemoterapijo pride do spontanega splava. Od 2. do 8. gestacijskega tedna poteka organogeneza. V teh času je največja verjetnost za nastanek večjih nepravilnosti v razvoju ploda. Po 8. tednu gestacije in do konca prvega trimesečja so za večje prirojene nepravilnosti še zelo občutljivi centralni živčni sistem, oči, spolovila in hematopoetski sistem. Po podatkih v literaturi znaša pojavnost prirojenih malformacij ploda po

izpostavljenosti kateremukoli kemoterapevtiku v prvem trimesečju 14 odstotkov. Prevalenca prirojenih malformacij ploda v splošni populaciji znaša 3 odstotke.

Kemoterapevtiki, ki najpogosteje povzročajo prirojene nepravilnosti v prvem trimesečju, so opisani v tabeli 1.

Kemoterapevtiki, ki spadajo v določene skupine z enakim ali podobnim načinom delovanja, povzročajo tudi enake prirojene nepravilnosti pri plodu.

Tabela 1: Razvojne nepravilnosti, ki jih povzročajo podani kemoterapevtiki v prvem, drugem in tretjem trimesečju

KEMOTERAPEVTIK	PRVO TRIMESEČJE – RAZVOJNE NEPRAVILNOSTI PLODA	DRUGO IN TRETJE TRIMESEČJE
Vinblastine	razcep mehkega neba, traheozofagealna fistula, atrezija požiralnika (32 %)	clubfoot, sindaktilija (5 %)
5-fluorouracil	mikrocefalija, hipertelorizem, ventrikulomegalija, skeletne nepravilnosti roke, mikrognatija, ena umbilikalna arterija, displazija ledvic, hipoplastična aorta, atrezija anusa (31 %)	hemihipertrofija spodnje ekstremitete, 'club foot' (2 %)
Cisplatin	blefarofimoza, hidrocefalus in mikrocefalija (20 %)	ventrikulomegalija in cerebralna atrofija, dedna sferocitoza, nevrofibromatoza in naglušnost (4 %)
Ciklofosamid	kranialne in skeletne deformacije, atrezija anusa, rektovaginalna fistula, mikrocefalija, ventrikulomegalija, atrezija požiralnika, malformacije ledvic, večjih žil, sindaktilija in polidaktilija (18 %)	stenoza pilorusa, 'club foot', Downov sindrom, pulmonarna fistula (1 %)
Metotreksat	mikrocefalija, hipertelorizem, nizko	kožna in kostna sindaktilija,

	položena ušesa, mikrognatija (13 %)	mikrognatija (2 %)
Dokсорubicin	skeletne nepravilnosti, atrijski defekt septuma, atrezija anusa, rektovaginalna fistula, mikrocefalija, hidrocefalus (4 %)	'club foot', stenoza pilorusa, pulmonarna fistula, sindaktilija prstov
Paklitaksel	ni podatkov	stenoza pilorusa (3 %)
Karboplatin	ni podatkov	gastroshiza (6 %)

Tveganje za nastanek večjih nepravilnosti ploda po zdravljenje s kemoterapijo v drugem in tretjem trimesečju je 3-odstotno. Torej enako kot v splošni populaciji.

Najpogostejše prirojene nepravilnosti pri plodu v tem obdobju so zapisane v tabeli 1.

Kemoterapija ni povezana s spontanim prezgodnjim porodom. Delež spontanih smrti ploda v maternici in prisotnosti oligohidramnija je enak kot v splošni populaciji (13 in 2,9 odstotka), nekoliko se poveča delež intrauterinega zastoja rasti ploda.

V drugem in tretjem trimesečju se nosečnica lahko zdravi s kemoterapijo. Iatrogeni prezgodnji porod se odsvetuje do 37. tedna gestacije, če je to mogoče. Prekinitev zdravljenja s kemoterapijo se priporoča tri tedne pred predvidenim porodom.

Zdravljenje s tarčnimi zdravili in imunoterapijo se je uveljavilo v zadnjih letih kot del systemskega zdravljenja rakavih bolezni. Hormonsko zdravljenje je prisotno že več let. O varnem predpisovanju teh zdravil v nosečnosti pa imamo malo podatkov.

Za omenjena zdravila ne veljajo enaka priporočila kot za zdravljenje s kemoterapijo in se ne uporabljajo samo v drugem in

tretjem trimesečju. Imajo namreč drugačne lastnosti in drugačno farmakokinetiko kot kemoterapevtiki. Razvojne nepravilnosti in priporočila so podani v tabeli 2.

Tabela 2: Razvojne nepravilnosti po trimesečjih, ki jih povzročajo tarčna in hormonska zdravila ter imunoterapija

ZDRAVILO	PRVO TRIMESEČJE – RAZVOJNE NEPRAVILNOSTI PLODA	DRUGO IN TRETJE TRIMESEČJE	PRIPOROČILA V NOSEČNOSTI
Trastuzumab	ni podatkov	oligohidramnij, prezgodnji porod, neonatalna smrt	se ne uporablja
Rituksimab	ni podatkov	citopenija, zmanjšanje koncentracije B-celic ob rojstvu, brez posledic	se lahko uporablja v posebnih primerih
Imatinib	skeletne in/ali urogenitalne nepravilnosti	brez večjih nepravilnosti	se lahko uporablja v drugem in tretjem trimesečju
ATRA	spontani splavi	nenormalna srčna funkcija	se lahko uporablja v drugem trimesečju
IFN- α	rojen en plod z razvojnimi nepravilnostmi	brez večjih nepravilnosti	se uporablja
Tamoksifen	genitalni defekti, kraniofacialne nepravilnosti, Goldenharjev in Pierrjev Robinov sindrom	ni podatkov oziroma jih je zelo malo	se ne uporablja
Iplimumab	ni podatkov	ni podatkov	se ne uporablja
Nivolumab/ pembrolizumab	ni podatkov	ni podatkov	se ne uporablja

Legenda: ATRA – vse transretinoične kisline (angl. all-transretinoic acid), IFN- α – interferon α

Literatura:

1. Kembra L., Howdeshell P, Shelby M D P, Walker VR,Thayer K A, . NTP Monograph Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated With Cancer Chemotherapy Use During Pregnancy. 2013;(May).
2. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O,Kaufman B, Kuhl C M, Denkert G et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. JAMA Oncol. 2019;1(8):1145–53.
3. Peccatori FA, Jr HAA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V et al. Clinical practice guidelines Cancer, pregnancy and fertility : ESMO Clinical Practice clinical practice guidelines. 2013;24(June).