

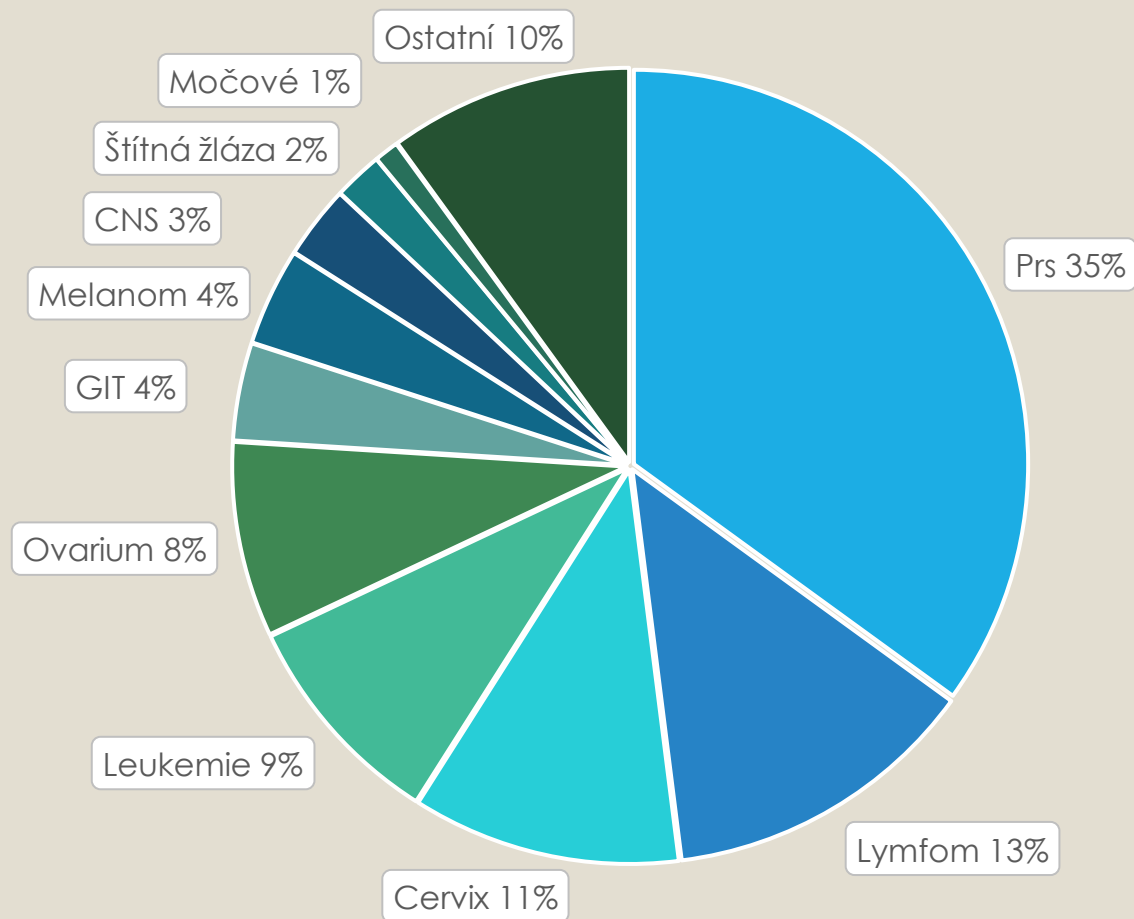
PRENATÁLNÍ A POSTNATÁLNÍ SLEDOVÁNÍ DĚTÍ VYSTAVENÝCH ONKOLOGICKÉ LÉČBĚ IN UTERO

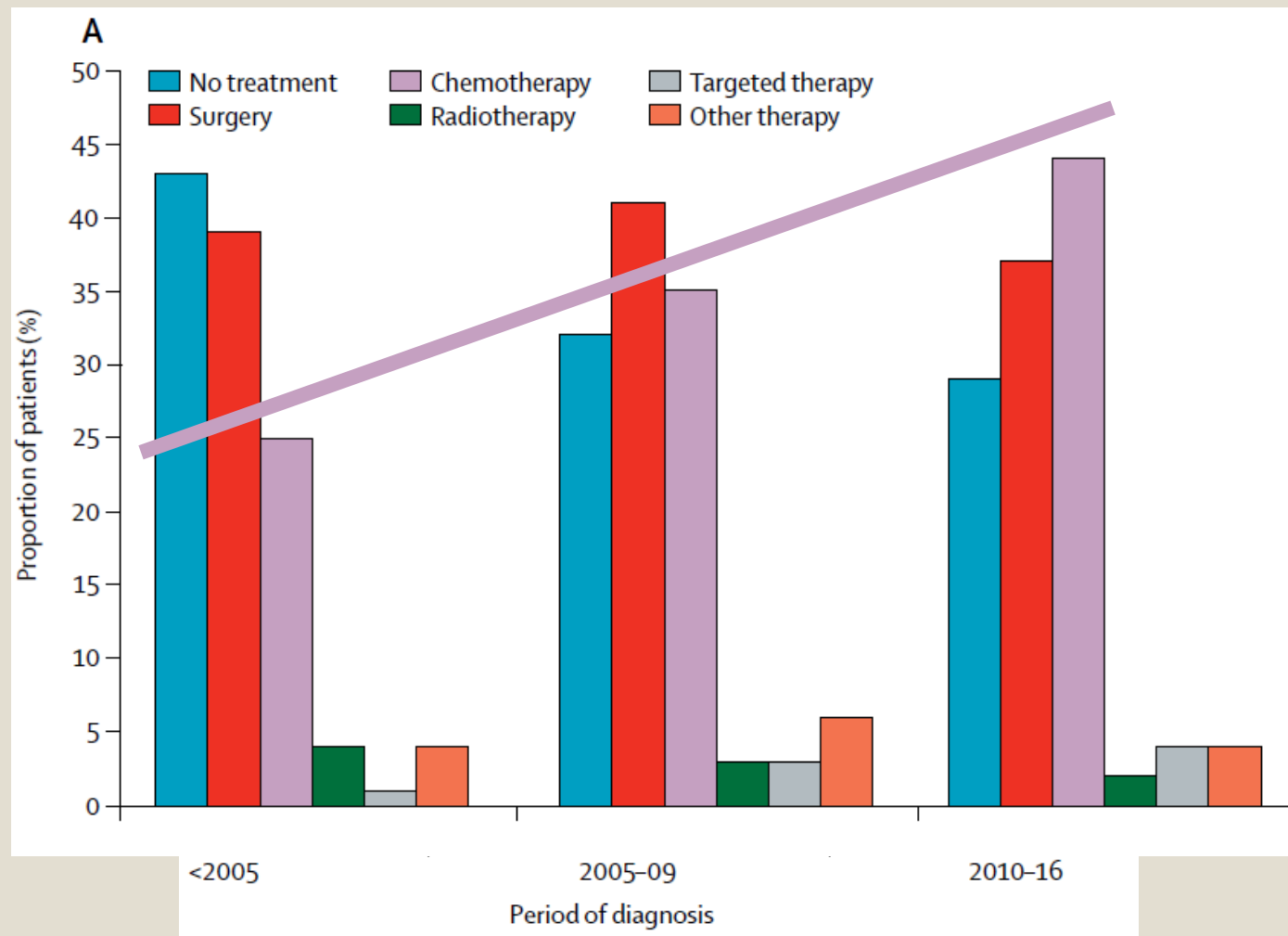
Vít Drochýtek, Michael Halaška, Anna Babková, Lukáš Rob
PragueONCO 30.01.2020



Prohlašuji, že v souvislosti s příspěvkem, jehož jsem autorem, nejsem v žádném střetu zájmů

> 1 600 pacientek





de Haan J, Verheecke 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;19:337-46.

chemoterapie v graviditě

- kontraindikována v I. trimestru
- bezpečná od **17.tt**

	12-14 tt	15-16tt	17-18tt	19-20tt	21-24tt	≥25tt	Celkem
	N=35/37	N=22	N=25/26	N=33/35	N=42/44	N=69	226/233
půměr.por.hm	2171g	2537g	2560g	2763g	2587g	2755g	2588g
předčasný porod	31.43%	36.36%	20.0%	9.68%	14.29%	17.39%	20.09%
růstová restrikce	17.6%	4.5%	10.71%	3.33%	6.12%	5.88%	7.79%

vliv gravidity na chemoterapii

Fyziologické změny	Farmakokinetika
↑ objem extracelulární tekutiny	↑ distribuční objem
↑ renální funkce a glomerulární filtrace	↑ renální vylučování
změny v koncentracích proteinů v plasmě	změny v koncentracích volných cytostatik v plasmě
↑ objem tukové tkáně	↑ distribuční objem
snížená GIT motilita	opožděná, ale vyšší absorpce
amniotická tekutina může fungovat jako 3. prostor	prodloužená expozice cytostatikům
změněné jaterní funkce	↑ nebo ↓ metabolismus

van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, *et al.* Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol* 2014;25:2059–65.

podpůrná medikace

- ondansetron, metoklopramid
- paracetamol, tramadol, NSAID do II. trimestru
- erythropoetin
- methylprednisolon
 - ne: dexametazon, betametazon (prochází placentou)

chemoterapie v graviditě

CHT	Transplacentární transfer
karboplatina, cisplatina	±60%
cyklofosfamid	±20%
5-fluorouracil	±28%
epirubicin, doxorubicin	<10%
paklitaxel, docetaxel	±2%
vinblastin	±20%

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;20:1456–64.

Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, *et al.* Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxycyclophosphamide in a baboon model. *Gynecol Oncol* 2010;119:594–600.

Boike GM, Deppe G, Young JD, *et al.* Chemotherapy in a pregnant rat model. 2.5-fluorouracil: nonlinear kinetics and placental transfer. *Gynecol Oncol* 1989;34:191–4.

rizika při podání CHT v graviditě

- růstová restrikce
- předčasný porod (spontánní i iatrogenní)

- intrauterinní smrt
- myelosuprese
- novorozenecká seps

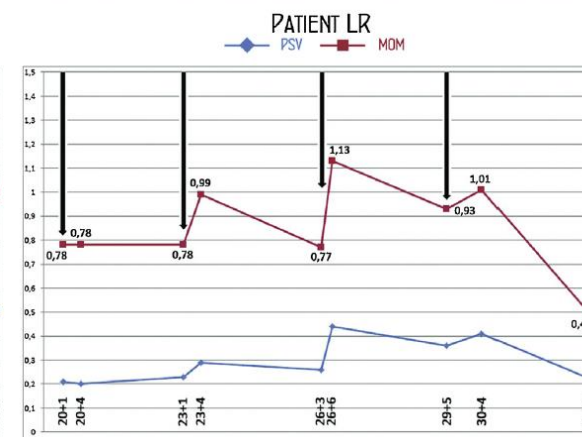
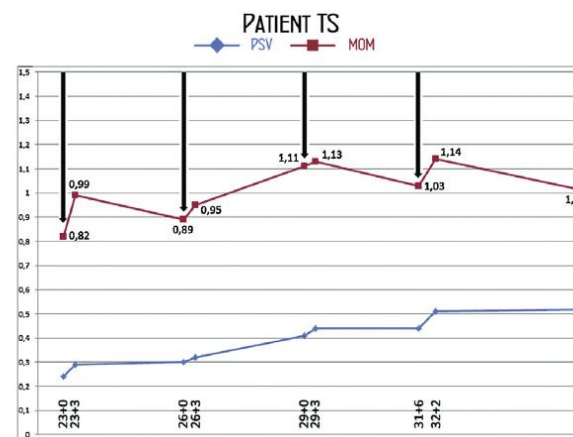
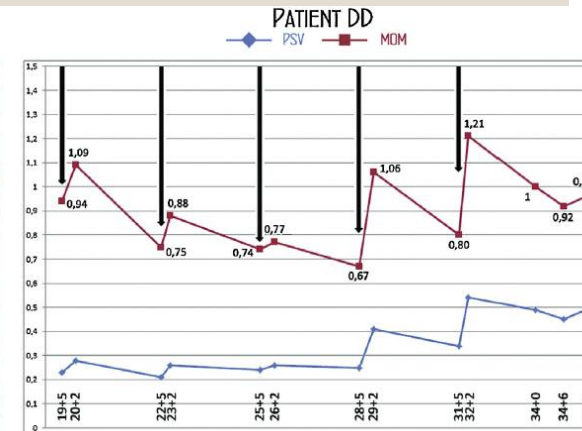
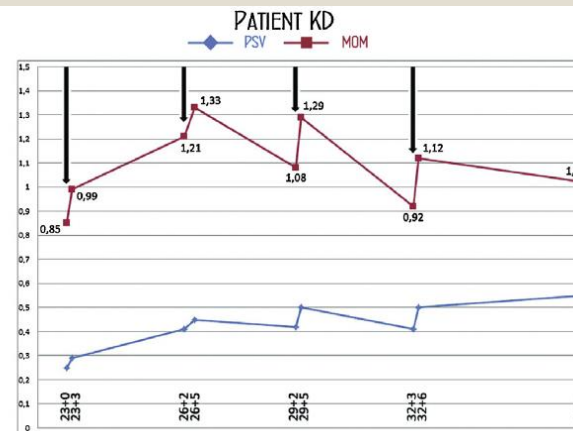
vliv chemoterapie na graviditu

CHT	T-placentární transf.	Riziko ovlivnění růstu (OR)	Riziko hosp. neoJIP (OR)
karboplatina, cisplatina	±60%	3,12	1,66
cyklofosfamid	±20%	2,08	0,88
5-fluorouracil	±28%	1,24	1,03
epirubicin, doxorubicin	<10%	0,50	1,21
paklitaxel, docetaxel	±2%	2,07	2,37
vinblastin	±20%	2,34	1,63

porodnický management

- **rizikové těhotenství, vhodná centralizace péče**
- UZ datace těhotenství, UZ vyloučení VVV
- UZ biometrie + množství vody plodové
- UZ flowmetrie (a. umbilicalis, a. cerebri media)
- UZ cervikometrie + vaginální vyšetření

- **odstup 3 týdny od poslední chemoterapie**
- **snaha o spontánní porod po 37.tt**
- císařský řez z porodnické či onkologické indikace (cervix, kostní meta...)
- vyšetření placenty k vyloučení meta (melanom, hematologické malignity...)



krátkodobý outcome

- multifaktoriální: malignita, léčba, nutrice, anemie, stres...
- vrozené vývojové vady jako v běžné populaci ~ 4%
- SGA (nižší porodní hmotnost) 21% x 10% v běžné populaci
- předčasný porod (<37tt)
 - 61% (při léčbě v graviditě) x 7-8% v běžné populaci
 - 48% (celkově u pac. s malignitou v těh.)
- hospitalizace na NICU 41% (z toho 84% pro prematuritu)
- myelosuprese (riziko zejména u hematologických malignit)

de Haan J, Verheecke 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;19:337–46.

Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA, *et al.* Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987;5:1098–106.

dlouhodobý outcome

- kardiotoxicita (antracykliny)
 - 81 dětí (9-29 let, medián 17 let), EKG a klinické vyšetření v normě
 - **50 dětí (1-18 let, medián 22 měsíců), EKG a ECHO jako zdravé kontroly**
- ototoxicita (cisplatina)
 - **21 dětí (6-18 let), 3x postižení sluchu (1x chronické otitidy+ dvojčata 32+5)**
- neurotoxicita
 - 84 dětí (6-29 let, medián 18 let), normální neurologické vyš. a vyšetření kognitivních funkcí
 - **96 dětí (12-42 měsíců, medián 22 měsíců), normální vyšetření kognitivních funkcí**

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;13:256–64.

Avilés A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol* 2006;17:286–8.

Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2:173–7.

Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 2015;373:1824–34.

sledování dětí

- vyšetření dětským neurologem, dotazník o zdraví dítěte
- EKG + ECHOkardio + vyšetření sluchu u dětí vystavených chemoterapii
- inteligence, učení, paměť, pozornost, exekutivní funkce, motorické funkce, chování...

1,5r

- Bayley Scale of Infant and Toddler Development (BSID)
- Child Behavior Checklist (CBCL) - rodiče

3r

- Bayley Scale of Infant and Toddler Development (BSID)
- Child Behavior Checklist (CBCL), Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) - rodiče

6r

- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)
- Amsterdam Neuropsychological Tasks (ANT)
- Children Memory Scale (CMS)
- Child Behavior Checklist (CBCL), Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) - rodiče

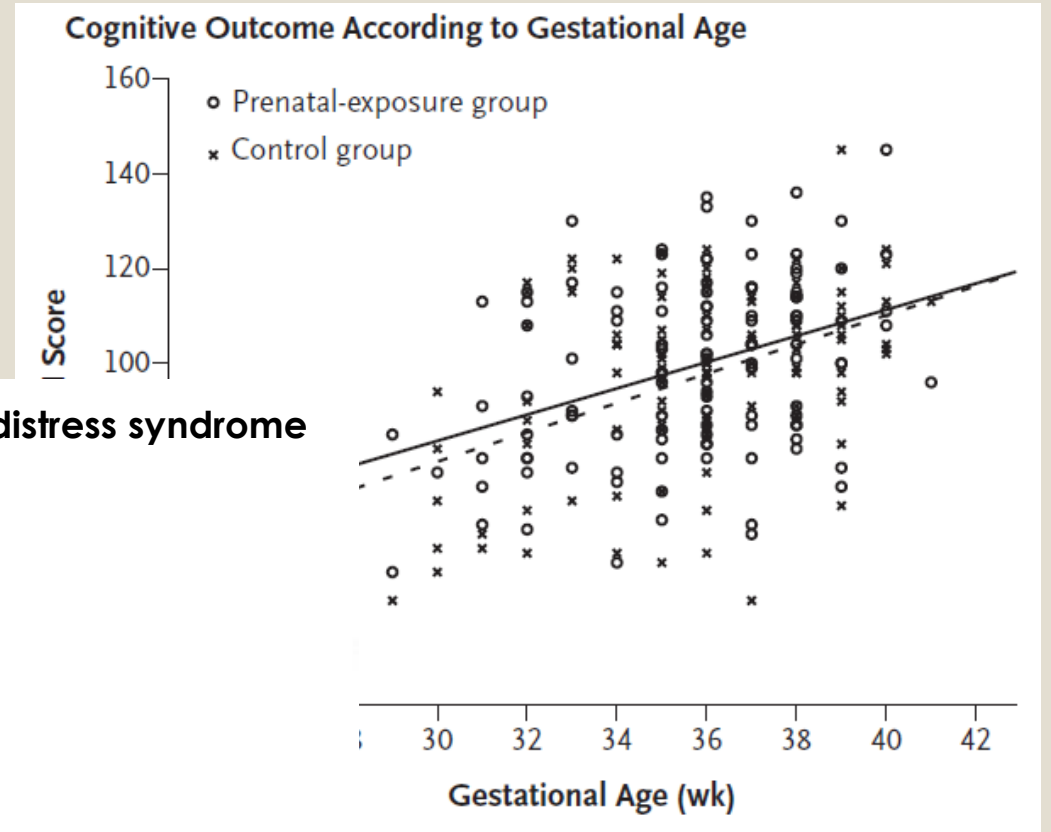
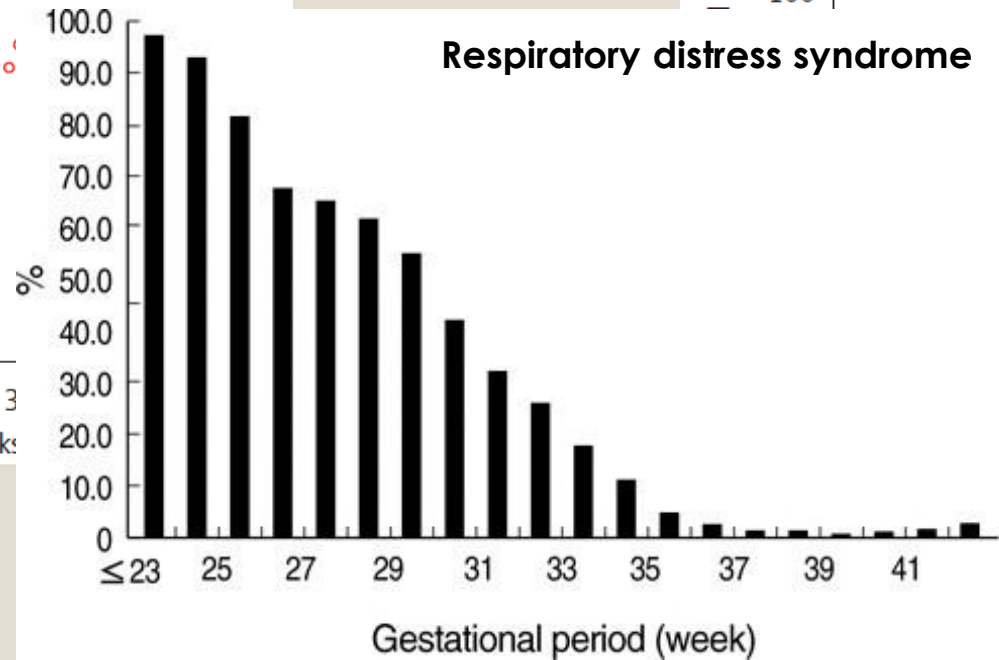
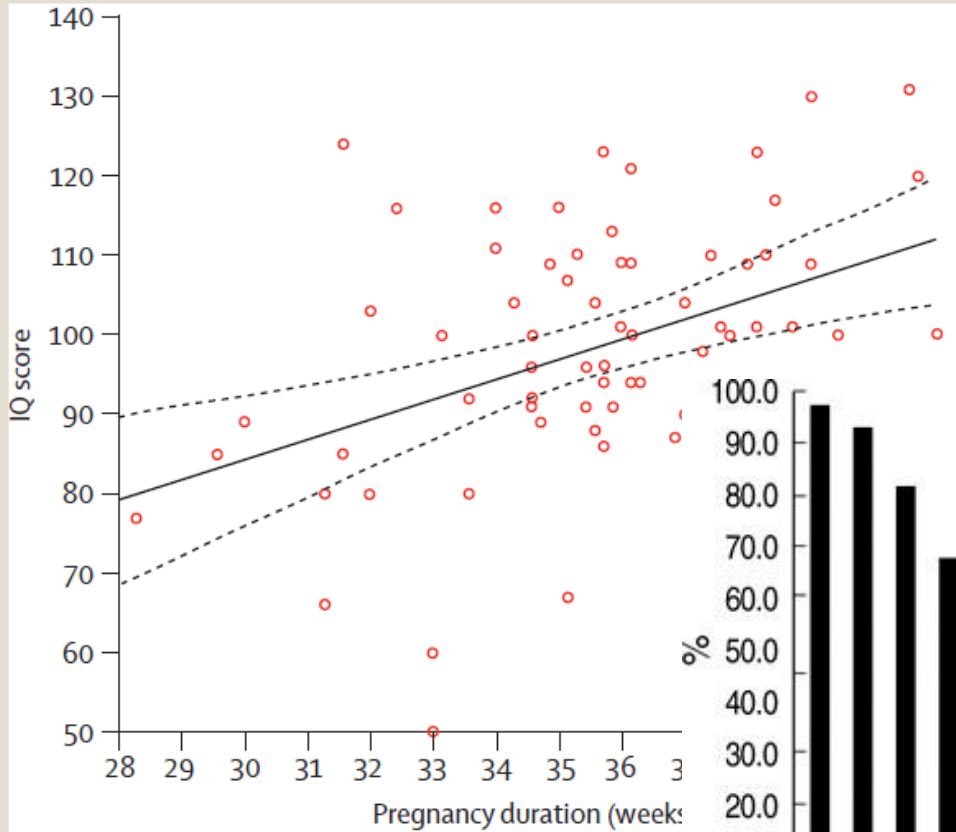
9r,12r,15r,18r

- Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) / Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)
- Auditory Verbal Learning Test (AVLT)
- +úkoly z 6r

po 18r á 5 let

- dotazník o zdraví
- Adult Self Report (ASR)

vliv prematurity



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;13:256–64.d q

Bae CW, Hahn WH. Surfactant Therapy for Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Review of Korean Experiences over 17 Years. *J Korean Med Sci.* 2009 Dec;24(6):1110-1118.

závěr

- výsledky dětí vystavených protinádorové léčbě in utero jsou dobré
- zahájení chemoterapie optimálně po 17. týdnu těhotenství
- perinatálně zejména riziko růstové restrikce a **předčasného porodu**
- dlouhodobé výsledky neprokazují ovlivnění psychomotorického vývoje
- zásadní pro outcome je **gestační stáří při porodu**
- koncentrace pacientek, zajištěný follow-up matek a dětí
- nutný dialog **gynekolog – onkogynekolog – onkolog – perinatolog**

poučená rodina

```
graph TD; G[gynekolog] <--> R[poučená rodina]; OG[onkogynekolog] <--> R; O[onkolog] <--> R; P[perinatolog] <--> R;
```