


Chemoterapia v tehotenstve

 Vyšší vek možno považovať za jeden z viacerých rizikových faktorov pre vznik nádorového ochorenia. V súčasnosti v rozvinutých krajinách možno pozorovať zvyšujúci sa vek prvoroďičiek. Tento trend je viditeľný aj na Slovensku.

■ Z údajov Štatistického úradu Slovenskej republiky – Hlavné trendy populačného vývoja v SR v roku 2017, je jasne vidieť stúpajúci trend priemerného veku prvoroďičiek. Rovnako aj stúpajúci trend priemerného veku všetkých rodičiek. V roku 1993 bol na Slovensku priemerný vek prvoroďičiek 22,5 roka, rodičiek 25,2 rokov.

■ V roku 2017 bol už priemerný vek prvoroďičiek 27,8 rokov (nárast o 5,4 roka), rodičiek 29,6 rokov (nárast o 4,4 roka).⁽¹⁾ Obdobný vývoj je zreteľný aj zo štatistík Národného centra zdravotníckych informácií – Starostlivosť o rodičku a novorodenca v SR 2016. Vo vekovej skupine 20 – 24 ročných bolo v roku 2007 11 057 rodičiek. V rovnakej vekovej skupine bolo v roku 2016 iba 8 895 rodičiek. Naopak, vo vekovej skupine 35 – 39 ročných žien došlo k zdvojnásobeniu pôrodov v porovnaní s rokmi 2007 (4090 rodičiek) a 2016 (8314 rodičiek). Rovnaký vývoj je aj vo vekovej kategórii rodičiek medzi 40 a 44 v rokoch 2007 (717 rodičiek) a 2016 (1473 rodičiek).⁽²⁾

■ **Na tisíc rodičiek pripadá jedna rodička s nádorovým ochorením.** Veľmi detailne má štatistiku spracovanú Veľká Británia. V rokoch 2012 až 2014 bolo v Anglicku 2 503 174 tehotných žien vo veku od 15 do 44 rokov. Nádorovým ochorením trpelo 3272 žien (poznámka autora: v šta-

tistikách sú zahrnuté tehotné ženy, ale aj ženy, ktoré otehotneli alebo porodili do 1 roku od výskytu nádorového ochorenia). Zo štatistiky publikovanej Public health England vyplýva, že pri prepočte na 100-tisíc žien sa vyskytovali nádorové ochorenia najčastejšie vo vekovej skupine 40 až 44 ročných.⁽³⁾

Farmakokinetika liekov u tehotných žien

■ **Srdcový výdaj sa počas tehotenstva zvyšuje.** Maximum dosahuje v 16. týždni tehotenstva (približne 7 l/min, normálny 5 l/min) a ostáva zvýšený až do pôrodu. **Objem plazmy sa zvyšuje približne o 42 %**, taktiež dochádza k zvýšeniu objemu vody v tele ženy. Zvýšený objem vody v tele zvyšuje distribučný objem pre hydrofilné liečivá, čo vedie k nižším plazmatickým koncentráciám. **Väzbovosť na plazmatické proteíny sa znižuje**, pretože dochádza k zníženiu koncentrácie proteínov v plazme. Koncentrácie albumínu sú v 32. týždni tehotenstva nižšie o 13 %. Znížená väzba liečiva na proteíny plazmy vedie k zvýšenej koncentrácii voľného liečiva. Z cytostatík príkladom liečiv s vysokou väzbovosťou na proteíny plazmy sú **vinka alkaloidy** (99 %), *docetaxel* (95 %) alebo *cisplatina* (90 %).⁽⁴⁾

■ **Počas tehotenstva sa mení aktivita izoforiem cytochrómu P450.** Izoformy CYP3A4 (príklady cytostatik metabolizovaných touto izoformou: *docetaxel*, *trabectedin*, *vinorelbín*, *trabectedin*), CYP2A6, CYP2D6 a CYP2C9 majú vyššiu aktivitu. K zníženiu enzymatickej aktivity dochádza napríklad u izoforiem CYP1A2 (*dakarbazín* je touto izoformou aktivovaný; *pixantrón* metabolizovaný) a CYP2C19. Tieto enzýmy sú zodpovedné za metabolické reakcie I. fázy. K enzýmom podieľajúcim sa na druhej fáze metabolizmu patrí enzým uridín 5,5-difosfát glukuronozyltransferáza, ktorej aktivita sa zvyšuje počas prvého trimestra dvojnásobne a počas druhého a tretieho trimestra trojnásobne.⁽⁴⁾

■ **Glomerulárna filtrácia je počas tehotenstva zvýšená** od prvého trimestra a rastie až do posledného týždňa tehotenstva.⁽⁴⁾

Chemoterapia

■ Medzi najčastejšie vyskytujúce sa nádorové ochorenia v tehotenstve patrí karcinóm prsníka, hematologické malignity, karcinóm krčka maternice, karcinóm vaječníka alebo nádory štítnej žľazy.⁽⁵⁾

■ **Terapeutické modality** liečby karcinómu prsníka zahŕňajú rádioterapiu počas tehotenstva (od prvého až do skoršej fázy druhého trimestra, ale ak

je to možné, odporúča sa odklad na obdobie po pôrode) a chemoterapiu založenú na taxánoch (*paklitaxel* alebo *docetaxel*). V pokročilejších štádiách alebo pri metastatickom ochorení sa môžu zvoliť **antracyklínové režimy** (*daunorubicín*, *doxorubicín*, *epirubicín* alebo *idarubicín*), aj taxány sú liekom voľby. Operácia prsníka je možná počas tehotenstva.^(5, 6)

■ Pri hematologických malignitách závisí zvolený režim od diagnózy. Pri Hodgkinovom lymfóme sa môže použiť *vinkristín* v monoterapii až do pôrodu, poprípade v kombinácii s *doxorubicínom*, *bleomycínom* alebo *dakarbazínom*. Pri indolentnom (pomaly rastúcom) non-Hodgkinovom lymfóme sú liekmi voľby *chloramabucil* v monoterapii alebo v kombinácii s *cyklofosfamidom*, *vinkristínom* a *prednizónom* s/bez *rituximabu*.⁽⁵⁾

■ Invazívny karcinóm krčka maternice sa môže liečiť **analógmi platiny** (*cisplatina*, *karboplatina*). Na liečbu karcinómu vaječníkov sa predpisujú analógy platiny s/bez taxánov. Nádory štítnej žľazy sa zvyčajne v tehotenstve liečia operatívne a s hormonálnou terapiou.⁽⁵⁾

■ **Alkylačné látky.** *Cyklofosfamid* je cytochrómami P450 aktivovaný na aktívnu formu 4-hydroxycyklofosfamid. Je distribuovaný do celého tela vrátane materského mlieka.⁽⁷⁾ U *cyklofosfamidu* bol pozorovaný transplacentárny prestup a bol detekovateľný v plodovej vode 1 h po aplikácii.⁽⁸⁾ *Cisplatina* taktiež preniká do materského mlieka. Na viaceré zvieracie modely pôsobil teratogénne. Literatúra (Malone a kol.) uvádza príklad 28-ročnej ženy, ktorej bol v 16. týždni tehotenstva diagnostikovaný karcinóm vaječníkov. Pacientke bola podávaná kombinácia *cisplatiny* a *cyklofosfamidu*. Novorodenec nemal žiadne orgánové abnormality.⁽⁹⁾

■ **Antimetabolity.** *5-fluórouracil* po metabolizácii narúša funkciu bunky inkorporovaním sa do DNA a RNA. Distribučný objem *5-fluórouracilu* je 9 l/m² a v tehotenstve dochádza k jeho zväčšeniu. Užívanie v prvom trimestri je kontraindikované nakoľko je teratogénny.⁽⁸⁾ *Metotrexát* je distribuovaný do telových tekutín vrátane plodovej tekutiny. Pri *me-*

totrexáte je v prvom trimestri potvrdená teratogenita. Môže dochádzať k malformáciám ako sú abnormality na lebke, chýbanie čelovej kosti, nadmerná vzdialenosť očných štrbín (hypertelorizmus) alebo defekty srdca.⁽¹⁰⁾

■ **Taxány** a ich transplacentárny prenos je nízky na úrovni 1 – 2 %. Hlavným metabolizačným enzýmom taxánov je CYP3A4, ktorý nie je exprimovaný v pečeni plodu. V praxi u tehotných sa používa hlavne *paklitaxel* od druhého trimestra.⁽⁸⁾

■ **Monoklonové protilátky** majú veľké molekuly. K transplacentárne-mu prenosu dochádza od 16. týždňa tehotenstva pomocou špecifických receptorov, a preto sa predpokladá, že nespôsobujú v prvom trimestri závažnejšie malformácie.⁽⁸⁾

■ *Trastuzumab* je monoklonová protilátka typu IgG1, ktorá inhibuje proliferáciu ľudských nádorových buniek s nadmernou expresiou receptora HER2 (ľudský epidermálny rastový faktor 2). Pri vývoji plodu HER2 zohráva úlohu pri organogéneze srdca alebo nervového systému. Pri podaní v druhom trimestri a neskôr je vyššie riziko nedostatku plodovej tekutiny v amniotickom vaku (hydramnión).⁽⁷⁾ SPC lieku Herceptin neodporúča podávanie *trastuzumabu* počas laktácie, pretože ľudský IgG1 prechádza do materského mlieka a u ľudí nie sú známe negatívne účinky na dieťa.⁽¹¹⁾

■ *Bevacizumab* inhibuje vaskulogenézu a angiogenézu väzbou na VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor). VEGF je taktiež dôležitý pre plod pri vývoji svalov, ciev a ovplyvňuje permeabilitu plodových membrán.⁽⁷⁾ V štúdiách po registrácii lieku Avastin boli zaznamenané prípady tehotných žien s abnormalitami u plodu, ktorým bol *bevacizumab* aplikovaný a preto je kontraindikovaný.⁽¹²⁾

Podanie cytostatík v tehotenstve predstavuje etický aj medicínsky problém vzhľadom na nedostatok informácií o ich použití v tehotenstve. Vo všeobecnosti sa neodporúča podávanie chemoterapie v prvom trimestri, keď je riziko malformácií plodu až potratu vysoké.⁽⁹⁾ Literatúra odporúča odklad chemoterapie do druhého trimestra alebo neskôr.⁽⁸⁾ Taktiež sa neodporúčajú vysoké dávky cytostatík a lieky s dlhým polčasom eliminácie. Ak je to možné, treba sa vyhnúť alkylačným látkam a antimetabolitom, u ktorých je známy teratogénny účinok. Neodporúčajú sa perorálne formy aplikácie, keďže v tehotenstve môže dôjsť k zmenám absorpcie. Medzi poslednou dávkou chemoterapie a pôrodom je vhodný časový odstup, aby došlo k normalizácii krvného obrazu.⁽⁷⁾

Bibliografia:

1. Podmanická Zuzana, F. N. (2018). ŠTATISTIKA V SÚVISLOSTIACH Hlavné trendy populačného vývoja v SR v roku 2017. Ústredie ŠÚ SR.
2. Národné centrum zdravotníckych informácií. (5. Apríl 2018). Dostupné na Internete: <http://www.nczisk.sk/Aktuality/Pages/Starostlivosť-o-rodicku-a-novorodena-v-SR-2016.aspx>
3. National Cancer Registration and Analysis Service. (Jún 2018). Dostupné na Internete: https://www.google.com.vn/url?sa=t&rc=t=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2a-hUKEwik8LbsOp_sAHVC8xQKHROLD-UQFJA-AegQIAhAC&url=http%3A%2F%2Fwww.ncin.org.uk%2Fview%3Frid%3D3708&usg=AOvVaw3E-TZdZvBONT5673j24qXaY
4. Feghali Maisa, V. R. (28. Marec 2016). PubMed. Dostupné na Internete: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4809631/>
5. Esposito Susanna, T. R. (12. Apríl 2016). PubMed. Dostupné na Internete: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27661036/>
6. Lobil S, S. A. (November 2015). JAMA network. Dostupné na Internete: Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: [- nals/jamaoncology/article-abstract/2422119#:~:text=%20At%20a%20Glance%20%201%20The%20treatment,after%20the%20first%20trimester.%20Standard%20adjuvant%2Fneoadjuvant...%20More%20
 7. Leslie K Kimberly, K. C. \(2005\). PubMed. Dostupné na Internete: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16310676/>
 8. Shingo Miyamoto, M. Y. \(31. August 2016\). Japanese Journal of Oncology. Dostupné na Internete: <https://academic.oup.com/jjco/article/46/9/795/2218778>
 9. Valerie J. Wiebe, P. E. \(2. Apríl 1994\). ScienceDirect. Dostupné na Internete: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S095926889400434>
 10. Calsteren, K. V. \(2010\). PubMed. Dostupné na Internete: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086012/>
 11. European Medicines Agency. \(dátum neznámy\). Dostupné na Internete: Herceptin: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin#product-information-section>
 12. European Medicines Agency. \(dátum neznámy\). Dostupné na Internete: Avastin: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin#product-information-section>](https://jamanetwork.com/jour-</div><div data-bbox=)