

Chłoniak Hodgkina u chorej w ciąży

Hodgkin lymphoma in a pregnant patient

Igor Symonowicz, Ewa Kalinka-Warzocha

Pododdział Diagnostyki i Terapii Onkologicznej, Oddział Chemioterapii,
Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, Łódź

Streszczenie

Występowanie choroby nowotworowej u chorej w ciąży jest rzadkim problemem w onkologii i hematologii. Przedstawiony opis przebiegu klinicznego dotyczy 29-letniej pacjentki w 28. tygodniu ciąży, u której rozpoznano chłoniaka Hodgkina (nodular sclerosis [NS] II). Zaawansowanie określono jako stopień IIA z masą „bulky” według klasyfikacji Ann Arbor. Ze względu na narastającą duszność, spowodowaną limfadenopatią śródpiersia, pierwszy cykl leczenia według schematu EVA (etopozyd, winblastyna, doksorubicyna) podano w 32. tygodniu ciąży. Pacjentka w 35. tygodniu ciąży urodziła zdrową córkę. Po zakończeniu ciąży rozpoczęto leczenie właściwe dla chłoniaka Hodgkina. W badaniach obrazowych po zakończonej terapii stwierdzono całkowitą remisję choroby. Przedstawiony opis przypadku ukazuje liczne problemy diagnostyczne, terapeutyczne oraz etyczne, jakie stawia przed lekarzem współwystępowanie u pacjentki aktywnej choroby nowotworowej i ciąży.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, ciąża, chemioterapia

Hematologia 2014; 5, 1: 89–93

Abstract

The occurrence of cancer in a pregnant patient is a rare problem in oncology and hematology. We present a case report about the 29 years old female pregnant patient with newly diagnosed Hodgkin lymphoma (nodular sclerosis [NS] II). We assess the clinical stage as IIA with bulky mass according to Ann Arbor classification. The first cycle of treatment according to the EVA (etoposide, vinblastine, doxorubicin) schedule was administrated at 32 weeks of gestation, due to the progressive dyspnoea caused by growing mediastinal lymphadenopathy. At 35 weeks of pregnancy the patient gave birth to a healthy daughter. After the end of pregnancy we started standard Hodgkin lymphoma treatment. At the end of treatment the radiological examination showed complete metabolic remission of the disease. The featured case report shows the number of diagnostic, therapeutic and ethical problems related with coexistence of pregnancy and active malignant disease.

Key words: Hodgkin lymphoma, pregnancy, chemotherapy

Hematologia 2014; 5, 1: 89–93

Adres do korespondencji: Igor Symonowicz, Pododdział Diagnostyki i Terapii Onkologicznej, Oddział Chemioterapii, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, ul. Paderewskiego 4, 93–503 Łódź, tel.: 42 689 54 77, faks: 42 689 56 01, e-mail: igorsymonowicz@wp.pl

Wprowadzenie

Chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) jest chorobą wywodzącą się z komórek układu chłonnego charakteryzującą się obecnością w nacieku nowotworowym komórek Hodgkina i Reed-Sternberga. Komórki chłoniakowe wywodzą się z limfocytów B pochodzących z ośrodków rozmnażania lub aktywowanych komórek B albo rzadziej z limfocytów T. Rozpoznanie HL jest stosunkowo rzadkie — stanowi 0,7% wszystkich nowotworów. Obserwuje się dwa szczyty zachorowań na tę chorobę: pierwszy między 15. a 35. rokiem życia i drugi po 50. roku życia. Obie płcie chorują z podobną częstością, ale płęć męska jest czynnikiem złego rokowania [1].

Według różnych opracowań występowanie nowotworu w okresie ciąży dotyczy 0,02–0,1% ciąż. Nie ma dokładnych badań epidemiologicznych dotyczących zachorowania kobiet w ciąży na HL, a pierwszy szczyt zachorowania na tę chorobę pokrywa się z okresem rozrodczym [2]. W skład zespołu terapeutycznego prowadzącego leczenie pacjentki w ciąży ze współistniejącą chorobą nowotworową powinni wchodzić specjaliści w dziedzinie onkologii klinicznej, radioterapii, chirurgii, ginekologii i położnictwa oraz perinatologii. Ta szczególna sytuacja oznacza problemy diagnostyczno-terapeutyczne nie tylko natury medycznej, ale i etycznej oraz emocjonalnej. Trzeba podkreślić, że wybór metody diagnostyki i leczenia musi uwzględniać dobro matki i płodu, ze szczególnym uwzględnieniem woli chorej.

Opis przypadku

W styczniu 2010 roku do Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Łodzi zgłosiła się 29-letnia chora w 28. tygodniu ciąży w celu diagnostyki szybko narastającej limfadenopatii nadobojczykowej po lewej stronie. Pacjentka negowała obecność objawów ogólnych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono 7-centymetrowy twardy pakiet węzłów chłonnych w lewej okolicy nadobojczykowej; nie obserwowano innych powiększonych węzłów chłonnych, hepato- ani splenomegalii. Na pierwszej wizycie chora była w dobrym stanie ogólnym (1 wg ECOG [*Eastern Cooperative Oncology Group*]). W badaniach dodatkowych stwierdzono leukocytozę 16,5 G/L, niedokrwistość (stężenie hemoglobiny [Hb] 10,7 g/dl) i odczyn Biernackiego (OB) 90 mm/h. Osoczowe stężenia β_2 -mikroglobuliny i aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) były w granicach normy. W badaniu cytologicznym szpiku kostnego nie

wykazano nacieku komórek chłoniakowych. Ze względu na rozwijający się płód zrezygnowano z wykonania badań tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*), zastępując je badaniem rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) szyi, klatki piersiowej i jamy brzusznej. W MRI szyi i klatki piersiowej zobrazowano guzowaty policykliczny naciek o wymiarach 9 × 14,5 × 6 cm, położony na lewo od tchawicy, pod obojczykiem i pod lewym mięśniem mostkowo-obojczykowo-sutkowym ku przodowi od mięśni pochyłych. Naciek otaczał lewe naczynia podobojczykowe i od lewej strony łuk aorty. Modelował ponadto tchawicę, przesuwając ją o 1 cm ku przodowi. Badanie MRI jamy brzusznej ujawniło niepowiększoną jednorodną wątrobę i śledzionę o prawidłowym sygnale, bez cech adenopatii w przestrzeni zaotrzewnowej. U chorej wykonano biopsję aspiracyjną węzła chłonnego — materiał okazał się niediagnostyczny. Potem pobrano chirurgicznie szyjny węzeł chłonny, na podstawie którego dokonano następującego rozpoznania histopatologicznego: *Hodgkin lymphoma classical type NSII*, CD30+, CD15 w pojedynczych komórkach dodatnie, LCA–. Stopień zaawansowania klinicznego oceniono na IIA z masą „bulky” według klasyfikacji *Ann Arbor*. Na podstawie Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPS, *International Prognostic Score*) chorą zakwalifikowano do grupy niskiego ryzyka (dwa niekorzystne czynniki rokownicze, stężenie albumin < 4,0 g/dl oraz leukocytoza > 15 G/L). Pacjentka pozostawała przez cały czas pod opieką ginekologiczno-położniczą. Ze względu na niski stopień zaawansowania i brak objawów klinicznych miejscowego ucisku masy patologicznej postanowiono odroczyć leczenie onkologiczne do czasu rozwiązania ciąży, czyli do chwili uzyskania wystarczającej dojrzałości płodu.

Chora w 32. tygodniu ciąży zgłosiła się na oddział z narastającą dusznością i dysfagią. W badaniu przedmiotowym stwierdzono twardy pakiet nadobojczykowych węzłów chłonnych po lewej stronie, o wielkości 10 cm, bez innych istotnych odchyżeń od normy. Ze względu na narastającą adenopatię, powodującą objawy kliniczne zagrażające życiu matki, zdecydowano o włączeniu leczenia systemowego według schematu EVA (6 mg/m² winblastyny 1. dnia, 50 mg/m² doksorubicyny 1. dnia, 100 mg/m² etopozyny w dniach 1.–3.), które przebiegło bez istotnych objawów niepożądanych. Po podaniu cytostatyków obserwowano stopniowe zmniejszanie się duszności.

Ze względu na obawę wystąpienia toksyczności hematologicznej leczenia, która mogła się

pojawić zarówno u matki, jak i u dziecka, termin porodu ustalono co najmniej 3 tygodnie po podaniu cytostatyków. Chora w 35. tygodniu ciąży urodziła zdrową córkę poprzez cesarskie cięcie. Okres okołoporodowy przebiegał bez powikłań u matki i noworodka.

Pacjentka zgłosiła się na oddział 3 tygodnie po porodzie, w bardzo dobrym stanie ogólnym ze znaczną poprawą kliniczną. Ze względu na wyjściowo niskie ryzyko choroby według IPS (2/7) chorą zakwalifikowano do podania 6 cykli według schematu ABVD (25 mg/m² doksorubicyny w dniach 1. i 15., 10 mg/m² bleomycyny w dniach 1. i 15., 6 mg/m² winblastyny w dniach 1. i 15., 375 mg/m² dakarbazyny w dniach 1. i 15.) i następczej radioterapii miejsc pierwotnie zajętych (IFRT, *involved-field radiotherapy*) z jednoczesną pierwotną profilaktyką neutropenii za pomocą rekombinowanego czynnika wzrostu dla granulocytów. Po 3. cyklu leczenia ABVD wykonano badania obrazowe, które wykazały regresję zmian w śródpiersiu. Ze względu na pojawiające się okresowo zaburzenia rytmu serca, co nasunęło podejrzenie narastającej toksyczności leczenia, zdecydowano o zakończeniu chemioterapii po 5. cyklu według schematu ABVD.

Chorą skierowano do zakładu teleradioterapii w celu przeprowadzenia leczenia uzupełniającego; przeprowadzono radioterapię radykalną fotonami 6MV i 15MV na obszar śródpiersia, okolic podi nadobojczykowych po lewej i prawej stronie, lewego dołu pachowego, węzłów chłonnych szyi po obu stronach do dawki 27,0 Gy we frakcjach po 1,8 Gy oraz na obszar zmian resztkowych w śródpiersiu po lewej stronie do dawki sumarycznej 36,0 Gy we frakcjach po 1,8 Gy.

W badaniu PET-CT, wykonanym po zakończonym leczeniu, stwierdzono całkowitą remisję metaboliczną. Pacjentka pozostaje pod opieką poradni onkologicznej; w badaniach CT do dziś obserwuje się chorobę resztkową w śródpiersiu, bez cech nawrotu. Cóрка pacjentki rozwija się prawidłowo; przez cały okres noworodkowy i niemowlęcy pacjentka karmiła dziecko mlekiem zastępczym ze względu na możliwość przenikania cytostatyków do mleka matki.

Dyskusja

Chłoniak Hodgkina w okresie ciąży stanowi duże wyzwanie kliniczne, w tym diagnostyczne i terapeutyczne. Ciąża nie jest przeciwwskazaniem do biopsji chirurgicznej węzła chłonnego, ale istnieją ograniczenia dotyczące wykorzystania niektórych diagnostycznych metod obrazowych.

Znany jest teratogeny wpływ promieniowania jonizującego na płód. Należy unikać badań CT, choć w niektórych lokalizacjach zmian oraz w szczególnych sytuacjach klinicznych (m.in. takich, jak zatorowość płucna) badanie to ma wartość unikatową. Podczas badania PET-CT płód jest narażony nie tylko na promieniowanie jonizujące pochodzące z CT, ale i promieniowanie beta i gamma pochodzące z radiofarmaceutyków [3–8]. Badanie MRI jest bezpieczne dla płodu i może być bezpiecznie stosowane w diagnostyce u kobiet w ciąży. Innym badaniem o udowodnionym bezpieczeństwie dla płodu jest badanie ultrasonograficzne [9–11].

Ciąża u pacjentki z HL utrudnia także prawidłowe określenie niektórych czynników rokowniczych. O ile płeć, wiek, stopień zaawansowania czy niektóre wartości laboratoryjne nie zależą od ciąży, o tyle niedokrwistość i podwyższona leukocytoza są dość często spotykanymi nieprawidłowościami w niektórych okresach ciąży. Podczas ciąży dochodzi do zwiększenia objętości krwi i jej rozcieńczenia, co powoduje, że stężenie Hb czy hematokryt ulegają zmniejszeniu, co prowadzi do względnej niedokrwistości. Na ten proces mogą się nałożyć niedobory żelaza, które są spowodowane zbyt małą podażą tego pierwiastka w stosunku do wzrastającego zapotrzebowania. Rzadziej niedokrwistość potęgują niedobory witaminy B₁₂ czy kwasu foliowego, co również jest związane z zapotrzebowaniem wzrastającego płodu. Proces ten ma największe nasilenie w II trymestrze ciąży.

Decyzje terapeutyczne u chorych na HL zależą głównie od okresu ciąży, w jakim chorobę rozpoznano, oraz od zaawansowania choroby. W I trymestrze decyzja o włączeniu chemioterapii czy radioterapii musi uwzględniać decyzję matki dotyczącą woli utrzymania ciąży. Istnieją doniesienia wskazujące, że we wczesnym stadium choroby o lokalizacji nadprzeponowej radioterapia w małej dawce 25 Gy z użyciem specjalnych osłon jest metodą skuteczną w leczeniu choroby podstawowej, a przy tym minimalnie szkodliwą czy wręcz bezpieczną dla płodu [12]. W I trymestrze ciąży przy konieczności włączenia leczenia można zastosować winblastynę w monoterapii, w dawce 6 mg/m² co 2 tygodnie [13]. Winblastyna jest lekiem, który zazwyczaj stosowany w czasie ciąży nie wpływa szkodliwie na rozwój płodu, choć są opisywane przypadki kliniczne, w których odnotowano teratogeny wpływ na płód oraz poronienia związane z podawaniem tego cytostatyku [14, 15]. Należy także rozważyć podanie kortykosteroidów, które nie tylko wykazują wpływ przeciwchłoniakowy, ale również przyspieszają dojrzewanie płodu [13]. Cyklofosfamid

podawany w I trymestrze może powodować liczne malformacje płodu [15–17]. Stosowanie doksorubicyny w I trymestrze może powodować zaburzenia rozwoju płodu; opisywane są malformacje szczególnie przewodu pokarmowego oraz narządów rozrodczych [15, 18, 19].

Od II trymestru ciąży, jeżeli to możliwe, powinno się przyjąć strategię wyczekującą. W przypadkach, w których konieczne jest wdrożenie leczenia, oprócz wspomnianej wcześniej radioterapii można bezpiecznie zastosować zarówno schemat ABVD, jak i EVA [13, 19]. Bleomycyna podawana w II i III trymestrze nie wpływa szkodliwie na rozwijający się płód [10, 19, 20, 21]. Cyklofosfamid stosowany w tych samych okresach ciąży może powodować zaburzenia wzrastania płodu oraz pancytopenie [15–17]. Etopozyd podawany w II trymestrze nie powoduje istotnych zaburzeń rozwoju płodu, choć z piśmiennictwa znane są przypadki występowania atrofii mózgowia u płodu po podawaniu tego cytostatyku [15, 22].

W każdym przypadku należy dążyć do rozwiązania ciąży, w miarę szybkiego i bezpiecznego, oraz wdrożenia terapii właściwej dla zasadniczej choroby nowotworowej [13]. Trzeba pamiętać o właściwym planowaniu terminu porodu i sposobów jego przeprowadzenia. Schemat EVA stosuje się co 3 tygodnie, a schemat ABVD co 2 tygodnie. Najczęstszym sposobem rozwiązania ciąży u tych chorych jest cesarskie cięcie, choć nie ma przekonujących danych, że ten sposób rozwiązania przewyższa poród drogami i siłami natury, jednak przy każdej takiej procedurze wymagana jest odpowiednia przerwa od chemioterapii — zarówno przed, jak i po porodzie — co się wiąże zarówno z potencjalnym zaburzeniem gojenia, jak i możliwością występowania powikłań hematologicznych u noworodka czy ciężarnej w okresie nadiru po podaniu cytostatyków [13, 23–25].

Podsumowanie

Przedstawiony opis przypadku ukazuje wiele problemów diagnostycznych, terapeutycznych oraz etycznych, jakie stawia przed lekarzem współwystępowanie u pacjentki aktywnej choroby nowotworowej i ciąży. Obecnie istnieją wystarczające dowody medyczne wskazujące na bezpieczeństwo stosowania różnych metod terapeutycznych w okresie ciąży, w tym systemowej chemioterapii w oparciu o standardowy schemat ABVD po uzyskaniu odpowiedniej dojrzałości płodu. Schemat EVA może być dobrą i sprawdzoną alternatywą, która — tak jak w przedstawionym przypadku — może pomóc

we wstępnym opanowaniu choroby i bezpiecznym doprowadzeniu ciąży do rozwiązania.

Piśmiennictwo

1. Juszczyński P., Czyż J., Kalinka E., Warzocha K. Klasyfikacja histopatologiczna i czynniki prognostyczne w chłoniaku Hodgkina. *Acta Haematol. Pol.* 2003; 34: 433–446.
2. Jagielska I., Janicki R., Kazdepka-Ziemińska A. i wsp. Ciężkie powikłane nowotworem złośliwym w latach 2000–2009 w materiale własnym. *Perinatol. Neonatol. Ginekol.* 2010; 3: 48–52.
3. Russell J.R., Stabin M.G., Sparks R.B. Placental transfer of radiopharmaceuticals and dosimetry in pregnancy. *Health Phys.* 1997; 73: 747–755.
4. Stabin M.G. Proposed addendum to previously published fetal dose estimate tables for 18F-FDG. *J. Nucl. Med.* 2004; 45: 634–635.
5. Zanotti-Fregonara P., Jan S., Taieb D. i wsp. Absorbed 18F-FDG dose to the fetus during Elary pregnancy. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 803–805.
6. Wu T.H., Huang Y.H., Lee J.J. i wsp. Radiation exposure during transmission measurements: comparison between CT and germanium-based techniques with a current PET scanner. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2004; 31: 38–43.
7. Hsieh T.C., Wu Y.C., Sun S.S. i wsp. FDG PET-CT of a late-term pregnant woman with breast cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2012; 37: 489–491.
8. Takalkar A.M., Khandelwal A., Lokitz S. i wsp. 18F-FDG PET in pregnancy and fetal radiation dose estimates. *J. Nucl. Med.* 2011; 52: 1035–1040.
9. Hove Ten C.H., Zijlstra-Baalbergen J.M., Comans E.F.I., Elburg Van R.M. An unusual hotspot in a young woman with Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2008; 93: e14–e15.
10. Anselmo A.P., Cavalieri E., Enrici R.M. i wsp. Hodgkin's disease during pregnancy. Diagnostic and therapeutic management. *Fetal Diagn. Ther.* 1999; 14: 102–105.
11. Chen M.M., Coakley F.V., Kaimal A., Laros R.K. Jr. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112: 333–340.
12. Kal H.B., Struikamans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fictions. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 328–333.
13. Krzakowski M., Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 rok. *Via Medica, Gdańsk* 2013: 981–990.
14. Shilyski R.L., Lewis B.J., Sherins R.J. i wsp. Gonadal dysfunction patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 109–114.
15. Kimberly K., Leslie M.D., Koil C. i wsp. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2005; 32: 627–640.
16. Anns G.M., Roeder E., Chan R.T. i wsp. Apparent cyclophosphamide (cytatan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am. J. Med. Genet.* 1999; 86: 237–241.
17. Pizzuto J., Aviles A., Noriega E.L. i wsp. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat. Rep.* 1980; 64: 679–683.
18. Egan P.C., Costanza M.E., Dodion P. i wsp. Doxorubicin and cisplatin excretion into human milk. *Cancer Treat. Rep.* 1985; 1387–1389.
19. Meyer-Wittkopf M., Barth H., Emons G. i wsp. Fetal cardiac effects of doxorubicin therapy for carcinoma of the breast during

- pregnancy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001; 18: 62–66.
20. Aviles Q., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin. Lymphoma* 2001; 2: 173–177.
21. Otega J. Multiple agent chemotherapy including bleomycin of non-Hodgkin's lymphoma during pregnancy. *Cancer* 1977; 40: 2829–2835.
22. Elit L., Bocking A., Kenyon C. i wsp. An endodermal sinus tumor diagnosed in pregnancy: case report and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 1999; 72: 123–127.
23. Moran B.J., Yano H., Zahir N., Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 536–544.
24. Doubek R., Petrovová D., Kalvodová J., Doubek M. Hematologic malignancies in pregnancy. *Ceska Gynekol.* 2009; 74: 138–143.
25. Azim H., Peccatori F. Leczenie nowotworów złośliwych u kobiet w ciąży: na jakich danych naukowych można się oprzeć? *Med. Prakt. Onkol.* 2011; 25: 49.