

NEPREPOZNATA TRUDNOĆA I HEMIOTERAPIJA

Dragan Lončar

Teratogenost citostatika direktno je zavisna od stadijuma trudnoće u kojem se koriste. Bez ikakve nedoumice, najveća teratogenost dokazana je u I tromesečju trudnoće, posebno pri primeni polihemioterapije i to u rasponu od 10% do 16%, od čega oko 3% otpada na velike anomalije koje zahvate fetus. U II i III tromesečju primena ovih lekova može biti razlog zastoja u razvoju in utero, zatim nedonešenosti i neurotoksičnosti. Svakako je najkontroverznije područje primene hemioterapije u II trimestru trudnoće, jer tada prekid trudnoće predstavlja izuzetno psihološko i etičko opterećenje za roditelje i lekara. Ukoliko se donese odluka za nastavak terapije citostaticima, ona se može primeniti uz obavezno informisanje roditelja o potencijalnim rizicima za fetus. U III trimestru, čini se, ipak, da je prihvatljivo odložiti aplikaciju citostatika do posle porođaja. Cilj rada bio je prikazati slučaj neprepoznate trudnoće u 24. gestacijskoj nedelji kod žene nakon operacije zbog karcinoma kolona, sa verifikovanim metastazama u jetri, hemioterapijom u toku, kod koje je trudnoća slučajno otkrivena nakon prikaza skeleta pri kontrolnom nativnom Rentgen snimanju abdomena u KC Kragujevac. Trudnoća se za vreme hemioterapije nikako ne preporučuje. Srećom, rak se znatno ređe javlja kod mladih žena sposobnih za rađanje. Kod primene hemioterapije mora se voditi računa ne samo o budućoj majci nego i o plodu koji treba da se razvije pod takvim okolnostima. Citostatici deluju dvostruko. Prvo, direktno oštećuju plod, a zatim, oštećujući jajne ćelije, kod neke kasnije trudnoće mogu dovesti do rađanja dece sa genetskim anomalijama. Zato, kod otpočinjanja hemioterapije, već prisutnu trudnoću u prvom trimestru treba okončati, ako je hemioterapija neophodna za preživljavanje majke. Prema tome, trebalo bi strogo voditi računa da žena ne zatrudni u toku hemioterapije i bar još šest meseci nakon njenog sprovođenja. I kasnije, u slučaju trudnoće, trebalo bi sprovesti genetsko ispitivanje plodove vode kao i druge metode. *Acta Medica Medianae 2009;48(1):63-65.*

Ključne reči: karcinom kolona, hemioterapija, trudnoća

Ginekološko akušerska klinika KC Kragujevac

Kontakt: Dragan Lončar
Vojislava Kalanovića IA/3
34000 Kragujevac
Email drloncar@sezampro.yu
Tel.: +38134365424

Uvod

Učestalost karcinoma kolona u razvijenim zemljama iznosi više od 50/100.000 (1). Iako se karcinom kolona u 75% slučajeva javlja bez poznatog uzroka, postoje neki rizični faktori, kao na primer starost iznad 50 godina, hronične crevne bolesti, kao što su ulcerozni kolitis Crohnova bolest, a posebno pojava polipa, koja u nekim slučajevima može biti i nasledna (2). Pet najčešćih lokacija raka kod žena čine rak dojke (24%), rak tela materice (7%), rak kolona (7%), rak želuca (6%) i rak bronhija i pluća (6%). Gledano prema godinama starosti, najčešća lokacija raka kod žena u dobu između 20 - 29 godina su rak grlića materice, limfomi i rak štitaste žlezde (3). U dobu između 30 - 39 godina najčešći su rak dojke, rak grlića materice i rak štitaste žlezde. Između 40 - 49 godina najčešće nastaju rak dojke, rak grlića materice i rak jajnika. Teratogenost citostatika direktno je zavisna od stadijuma trudnoće u kojem su aplicirani (4).

Prikaz bolesnika

Bolesnica M.Z. stara 40 godina, po zanimanju domaćica, upućuje se u GAK KC Kragujevac zbog prekida odmakle, neprepoznate trudnoće zbog aktivne maligne bolesti sa metastatskim promenama na jetri, te završenoj hemioterapiji, a koja je incidentno otkrivena Rentgen dijagnostikom na kontrolnom snimku prikazom fetalnog skeleta.

Hemioterapija je sprovedena u periodu rane organogeneze ploda u nadležnom onkološkom centru po protokolu predloženom odlukom konzilijuma.

Bolesnica je primljena u Ginekološko-akušerskoj klinici Kliničkog centra u Kragujevcu sa sledećim dijagnozom:

Graviditas ml VI. St post op pp Ca colonis et CHT, Meta in hepate, St post metastasectomiam, Progresio morbi, CHT paliativa in cursu.

Per anamnesis:

- bolesnica više puta operisana zbog osnovne bolesti, lečena citostaticima
- ne zna datum poslednjeg menstrualnog ciklusa
- porođaja dva, dvoje dece

Ultrasonografski pregled:

Prednjaci karlica, BPD 55 mm, HC2 216 mm, AC 163 mm, FL 42 mm, plodova voda normalna, srčana akcija ploda registrovana, placenta na prednjem zidu-homogena, NG po UZ HBd 23,1.

Laboratorijske analize:

Le $12 \times 10^9/l$; Hgb 98 g/l; Plt $204 \times 10^9/l$
fibrinogen 6,34g/l; aPTT25,0s; INR 10,0s; FVIII
201; FIX115; FII 115%.

Krvna grupa bolesnice: A RhD+.

Biohemija:

AST 18 U/l; ALT 19 U/l; LDH 745 U/l; glc
4,3 mmol/l; urea 2,0 mmol/l; kreatinin 53
mmol/l; albumin 34 g/l.

Slučaj bolesnice prikazan Etičkom komitetu
KC Kragujevac koji je dao saglasnost za prekid
trudnoće zbog medicinskih indikacija.

Pre izvršenja procedure indukcije pobačaja i
feticida obezbeđena je konsultativna transfuziološka
podrška s obzirom na parametre koagulacionog
statusa bolesnice.

Na odeljenju Kontrole fertiliteta urađen je
feticid procedurom kardiocenteze aplikacijom 5 ml
7,4% KCl, te indukcije pobačaja intraamnijskom
aplikacijom 400 ml 20% natrii chloride infundibule,
pod kontrolom ultrazvuka.

Bolesnica ubrzo pobacuje plod koji se šalje
na patohistološki pregled.

Makroskopski plod bez vidljivih malformacija.

Postintervencijski tok kod bolesnice protiče
uredno, bez komplikacija.

Tretirana po principima protokola koji se
sprovodi nakon prekida odmakle trudnoće.

HP nalaz: *Foetus masculinus ml VI in utero
maceratus. Oedema funiculi umbilici, gradus medio-
cris. Infarcti anaemici placentae. Chorioamnionitis
fibrinosopurulenta acuta.*

Nakon sedam dana hospitalne nege, bolesnica
je otpuštena na dalje lečenje, u zadovoljavajućem
opštem stanju.

Diskusija

U opštoj populaciji reproduktivno sposobnih
žena, njih 3-5%, ima rizik da rodi dete sa različitim
defektima. Primena hemioterapije značajno
povećava taj rizik. Kombinacija ove terapije sa
hirurškim i radiološkim tretmanom značajno je
unapredila mogućnost izlječenja bolesnika obolelih
od malignih bolesti (5). Istovremeno je povećan
rizik za rađanje malformisanih plodova kako u
tekućoj trudnoći tako i u budućim trudnoćama.
Uzrok ovih pojava je u neselektivnom delovanju
ovih lekova kako na rast i razvoj ćelija embriona
i/ili fetusa u toku aktuelne trudnoće tako i
neselektivan uticaj na ćelije reproduktivnog
sistema obolele osobe. Uticaj hemioterapije na
genom je nepredvidljiv i sa aspekta kvaliteta i
kvantiteta. Negativan efekat ispoljava se i u
domenu imunološkog statusa tretirane osobe (6).
Nezahvalno je davati bilo kakve prognoze u vezi
sa vremenskim periodom neophodnim da se
ponovo uspostavi homeostaza kod bolesnika na
hemioterapiji. Reparirajući mehanizmi takođe
nemaju neograničene mogućnosti i individualno
su zavisni. U literaturi nalazimo mali broj saopštenja
koja se bave ovim problemom. Bez ikakve
nedoumice, najveća teratogenost dokazana je u I
tromesečju trudnoće, posebno pri primeni polihe-

mioterapije i to u rasponu od 10% do 16%, od
čega oko 3% otpada na velike anomalije koje
zahvata fetus. Efekti vezani za fetus su zavisni od
doba trudnoće, visine doze i sinergizma sa drugim
lekovima, kao i o individualnim reakcijama na lek.
Nedoumice izaziva uloga placentarne »barijere«. Dok za neke antineoplastične lekove ona može predstavljati jaku biološku barijeru, većina njih ipak brzo prodire kroz nju sa direktnim uticajem na embrion. U II i III tromesečju primena ovih lekova može biti razlog zastoja u razvoju in utero, zatim nedonešenosti i neurotoksičnosti. Svakako je najkontroverznije područje primene hemioterapije u II trimestru trudnoće, jer tada prekid trudnoće predstavlja izuzetno psihološko i etičko opterećenje za roditelje i lekara. Ukoliko se donese odluka za nastavak terapije citostaticima, ona se može primeniti uz obavezno informisanje roditelja o potencijalnim rizicima za fetus. U III trimestru, čini se, ipak, da je prihvatljivo odložiti aplikaciju citostatika do posle porođaja (7). Lekovi se na različite načine klasifikuju prema njihovom štetnom uticaju na fetus. Tako su hemioterapeutici, nažalost, grupa lekova koji bez izuzetka ulaze u tzv. grupu »D«, a tu spadaju preparati od kojih se može očekivati povišena učestalost malformacija ili ireverzibilnih oštećenja fetusa, a gotovo nema neškodljivih citostatika za fetus u trudnoći (8). Hemioterapija je kontraindikovana za vreme dojenja zbog prelaza citostatika u mleko majke, zbog čega dojenje obično treba prekinuti zbog uticaja na imunološki sistem deteta. Po literaturnim podacima neophodno je višemesečno odlaganje trudnoće nakon prethodne primene hemioterapije zbog pomenutog uticaja na reproduktivne ćelije (9). Budućim očevima kod kojih je neophodna primena hemioterapije savetuje se deponovanje sperme pre početka terapije (10). Svaka trudnoća koja se ostvari posle primene hemioterapije smatra se velikim rizikom i neophodno je pratiti je kao trudnoću visokog rizika, kako za plod tako i za majku.

Zaključak

Trudnoća se za vreme hemioterapije nikako ne preporučuje. Srećom, rak se znatno ređe javlja kod mladih žena sposobnih za rađanje. Kod primene hemioterapije mora se voditi računa ne samo o budućoj majci nego i o plodu, koji treba da se razvije pod takvim okolnostima. Citostatici deluju dvostruko. Prvo, direktno oštećuju plod, a zatim, oštećujući jajne ćelije, i neke kasnije trudnoće mogu dovesti do rađanja dece sa genetskim anomalijama. Zato, kod otpočinjanja hemioterapije, već prisutnu trudnoću u prvom trimestru treba okončati, ako je hemioterapija neophodna za preživljavanje majke. Prema tome, treba strogo voditi računa da žena ne zatrudni u toku hemioterapije i bar još šest meseci nakon njenog sprovođenja. I kasnije, u slučaju trudnoće, treba sprovesti genetsko ispitivanje metodama prenatalnog skrininga.

Literatura

1. Miller A, Gerska M, Bassett M. Proximal shift of colorectal cancer in the Australian Capital Territory over 20 years. *Aust N Z J Med* 2000; 30:221-5.
2. De Marco MF, Janssen-Heijnen ML, Van Der Heijden LH. Comorbidity and colorectal cancer according to subsite and stage: a population-based study. *Eur J Cancer* 2000; 36:95-9.
3. Mensink PB, Kolkman JJ. Change in anatomic distribution and incidence of colorectal carcinoma over a period of 15 years: clinical considerations. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:1393-6.
4. Balmer CM, Valley AW. Cancer treatment and chemotherapy. In Dipiro JT, editor. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc.; 2002.
5. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):855-61.
6. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemo-therapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5:283-91.
7. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2002.
8. Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruyman FB, et al. Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003; 21(4):716-21.
9. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001; 19(13):3163-72.
10. Sausville EA, Longo DL. Principles of cancer treatment. In Braunwald E, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2001.

UNRECOGNIZED PREGNANCY AND CHEMOTHERAPY

Dragan Loncar

Teratogenic potential of cytostatics is directly dependent on pregnancy stage in which they are applied. Without any doubt, teratogenic potential was proved to be the highest in the 1st pregnancy trimester, especially during treatment by polychemotherapy, in range of 10% to 16%, 3% of which goes to large anomalies which attack fetus. The effects related to fetus depend on pregnancy stage, dose quantity and synergism with other medications, as well as on individual reactions to the medication. The role of placental »barrier« causes certain doubts. In the 2nd and 3rd trimester the application of these medications can be the reason of setback in the development in utero, premature birth and neurotoxicity. The area of chemotherapy application in the 2nd pregnancy trimester is definitely the most controversial, because at that moment the termination of pregnancy represents enormous psychological and ethical burden both for the parents and the doctor. If the decision is made to continue the therapy by cytostatics, it can be applied with obligatory informing of parents on potential risks for the fetus. In the 3rd trimester, however, it seems that it is acceptable to postpone the application of cytostatics till after the child is born. The aim of this paper was to present the case of unrecognized pregnancy of the woman in the 24th gestation week after the operation due to colon carcinoma, with verified metastases in the liver and ongoing chemotherapy, whose pregnancy was established accidentally after detection of the skeleton at control native x-ray screening of abdomen in the Clinical Centre Kragujevac. *Acta Medica Medianae* 2009;48(1):63-65.

Key words: *colon carcinoma, chemotherapy, pregnancy*