

Kemoterápiás lehetőségek terhesség alatt kialakult emlőrák esetén

Dr. Bánhidy Ferenc



Emlőrák

- Várandósság alatt az emlőrák az egyik leggyakoribb rosszindulatú daganattípus.
- Pregnancy associated breast cancer (PABC)- a terhesség alatt és a postpartum első évben diagnosztizált emlőrák.
- A nők a fejlődő országokban egyre későbbi életkorban vállalnak terhességet, ezért mivel az incidencia emelkedik az életkorral, az emlőrák terhesség alatti előfordulásával is gyakrabban fogunk találkozni.



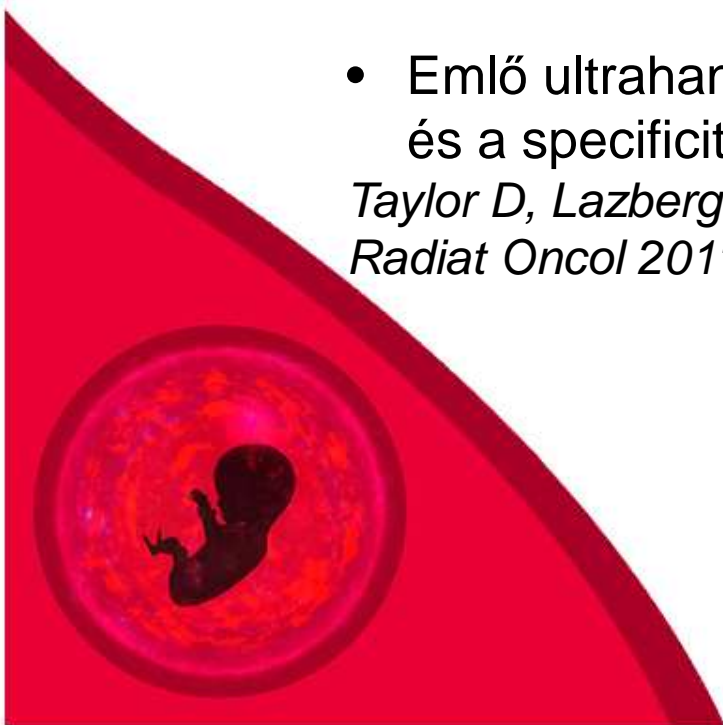
Pregnancy associated breast cancer (PABC)

- Nem ismert specifikus rizikófaktor.
- Általában előrehaladottabb stádiumban kerül felismerésre, mint a nem terhes populációban.
- Ebből következik, hogy az 5 éves metasztázismentes és összesített túlélés rosszabb, mint a normál populációban. A rosszabb eredményekhez a kevésbé standardizált terápia is hozzájárul.



Diagnózis

- Általában fájdalomtalan csomóként jelentkeznek. A terhesség alatti fiziológiás változások miatt megítélése nehéz.
- A diagnózis terhesség alatt 1-2 hónappal később születik meg.
Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, et al., Int J Cancer 1997;
- Emlő ultrahang az első választandó, magas a szenzitivitása és a specificitása.
Taylor D, Lazberger J, Ives A, Wylie E, Saunders C. J Med Imaging Radiat Oncol 2011;



Diagnózis

- Mammographia biztonsággal használható. Megfelelően végezve 0,5 μ Gy terhelést jelent, 100mGy mellett van 1% esély malformatio kialakulására.
- MRI végzése nem javasolt, a Gadolinium alapú kontrasztanyagok potenciális toxikus hatása miatt.
- Szövetteni diagnózis céljából core-biopszia végzése javasolt, FNAB nem ajánlott terhesség alatt. Fals pozitív és fals negatív esetek a hyperproliferatív változások miatt
Frédéric Amand, Sibylle Loibl et al.: Lancet 2012.



Terápia

- A kezelésnek a lehető legjobban követni kell a nem-terhes betegek esetében alkalmazott kezelési protokollokat. Az anyai prognózist nem szabad kockáztatni a bizonytalan magzati kockázat miatt.
- Az emlő sebészeti beavatkozásai a terhesség bármely fázisában biztonsággal alkalmazhatóak és nem különböznek a nem-terhes populációtól.
- A terhesség esetleges befejezése (interruptio) nem javítja az anyai esélyeket.
- A sugárterápia alkalmazása az első és második trimeszterben megfontolandó.



Kemoterápia

- A legtöbb kemoterápiás szer az FDA (U.S. Food and Drug Administration) „D” kategóriába tartozik.
- A súlyos komplikációk incidenciája cytotoxikus szerek in utero alkalmazása esetén 3% körüli, ami alig magasabb, mint a nem terhes populáció 2-3%-os értéke.

Kalter H, Warkany J. N Engl J Med 1983.

- A teratogén hatást befolyásolja az alkalmazás ideje és az alkalmazott szer.
- Az első trimeszterben adott kemoterápia fokozza a spontán vetélés, a magzati halál és a durva torzképződés kockázatát.



Kemoterápia

- A teratogenitás függ az alkalmazás
 - időzítéstől
 - dózistól
 - placentán való átjutás jellemzőitől
 - magas lipidoldékonyság
 - alacsony molekulasúly
 - plazma fehérjékhez való laza kötődés
 - kedveznek a materno-fetalis transportnak
- Az emlősökben eltérő a teratogenitás iránti genetikai hajlam
- Az emberek ugyanazon szerre különböző fogékonyságot mutatnak
- Az állatkísérletek értékelhetősége nem lineáris



Kemoterápia

- A magzat felettébb sérülékeny a szervfejlődés idején.
- A szív, a velőcső és a végtagok előbb károsodnak mint a szájpadrólás és a fül.
- Az organogenezis után a szem, a nemiszervek, a haemopoetikus rendszer és a központi idegrendszer továbbra is érzékeny a kemoterápiára
- A második és harmadik trimeszterben fokozódik az IUGR előfordulása

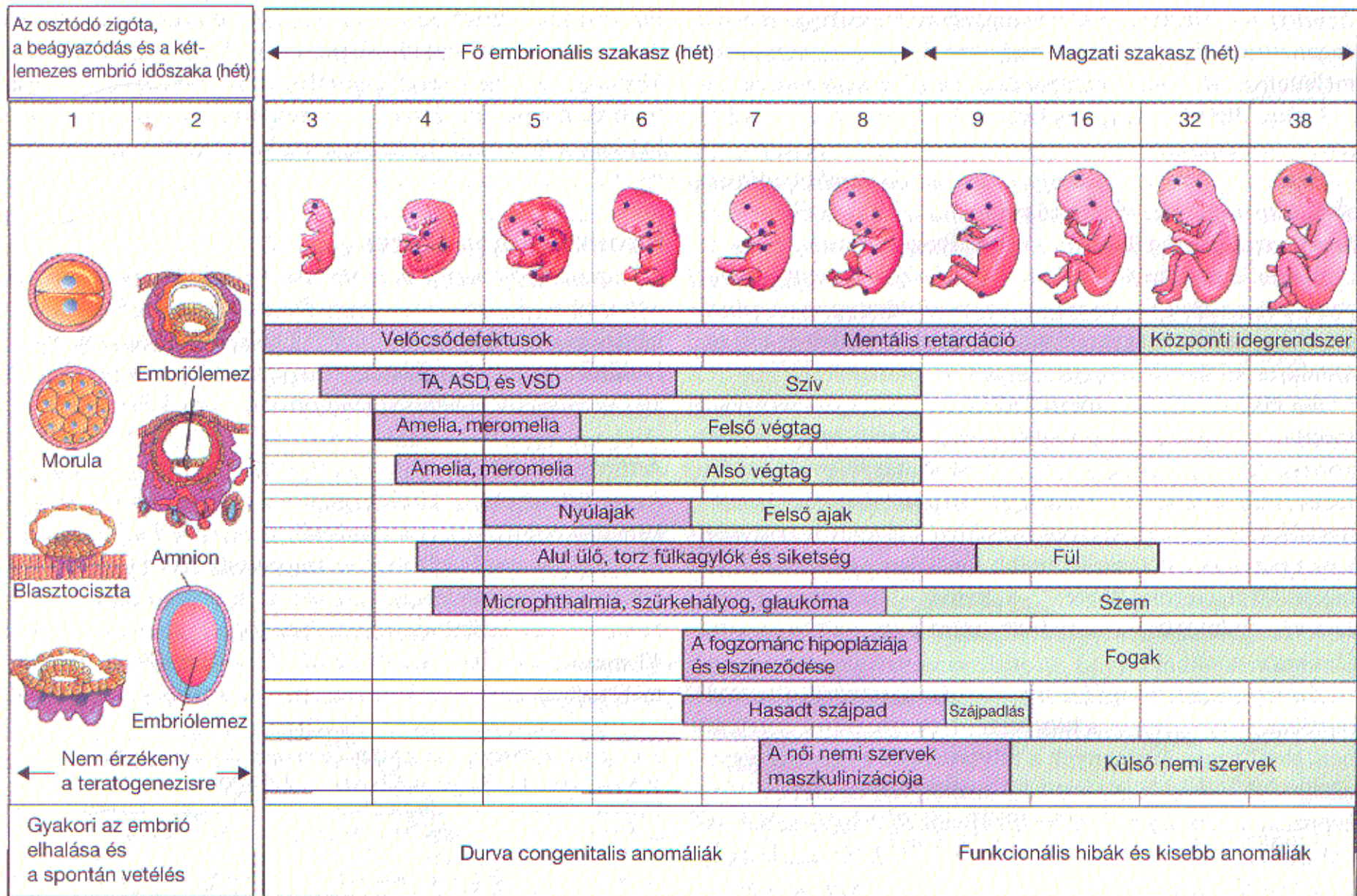


Kemoterápia

- Adjuváns vagy neoadjuváns alkalmazás.
- A hosszú nyomonkövetéses vizsgálatok nem igazoltak szellemi retardációt, haematológiai és immunológiai eltéréseket
- A magzat védelme érdekében a kemoterápia kontraindikált az első trimeszterben.

Frédéric Amand, Sibylle Loibl et al.: Lancet 2012.



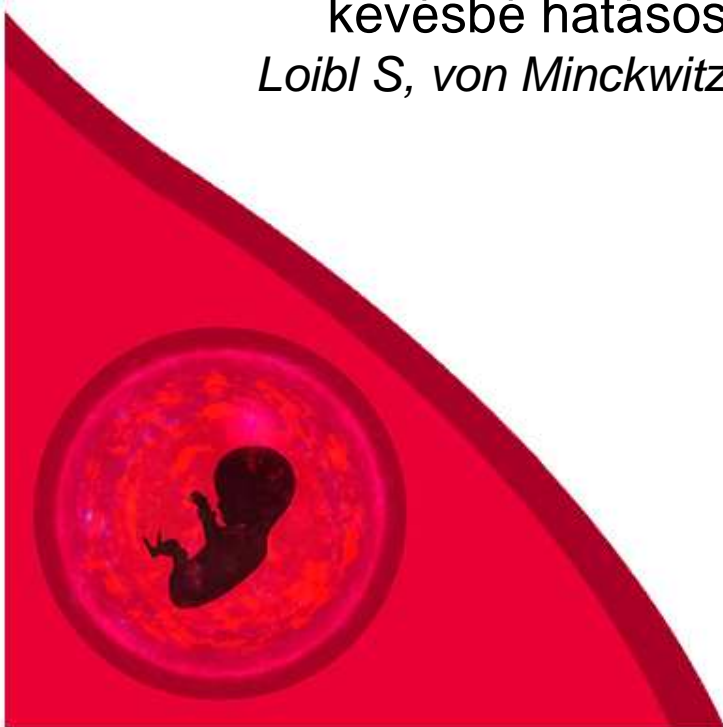


1. ábra A prae-natalis fejlődés sorsdöntő időszakai. A fejlődő magzatra rajzolt pontok a teratogének gyakori hatáshelyeit mutatják. A vízszintes sávok a magzati fejlődés egy nagyon érzékeny (bíbor szín) és egy kevésbé érzékeny (zöld szín) időszakát jelzik. TA = truncus arteriosus; ASD = pitvari (atrial) septumdefektus; VSD = ventricularis septumdefektus. Engedéllyel közölve: Moore P, ed. *The developing human*, 6th edition, 1998

Kemoterápia

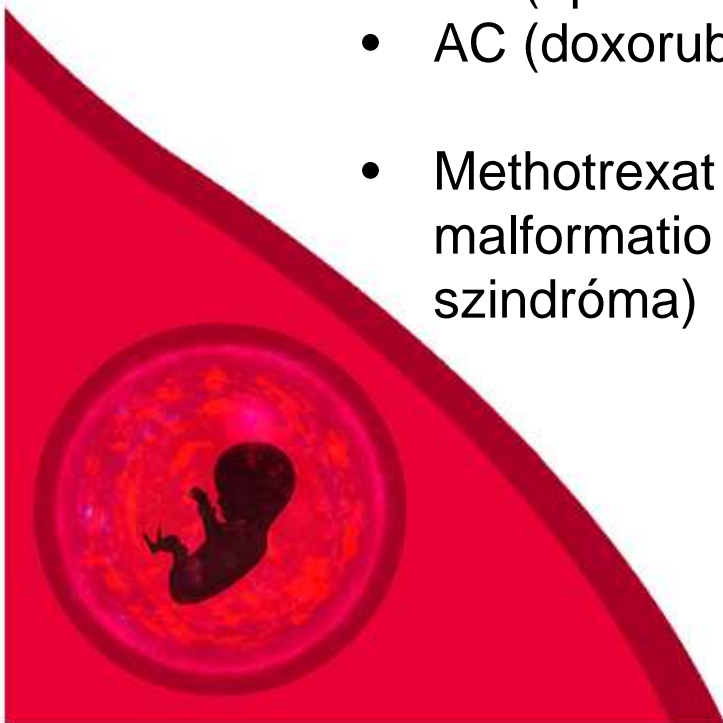
- Terhesség alatti ismert élettani változások (plazmavolumen növekedése, GFR növekedése) felvetik a kérdést, vajon ugyanazok a kombinációk hatásosak-e, mint a nem-terhes populációban. Mivel egyértelmű adat nem támasztja alá, hogy kevésbé hatásos, ugyanazokat a dózisokat kell alkalmazni.

Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Cancer 2006.



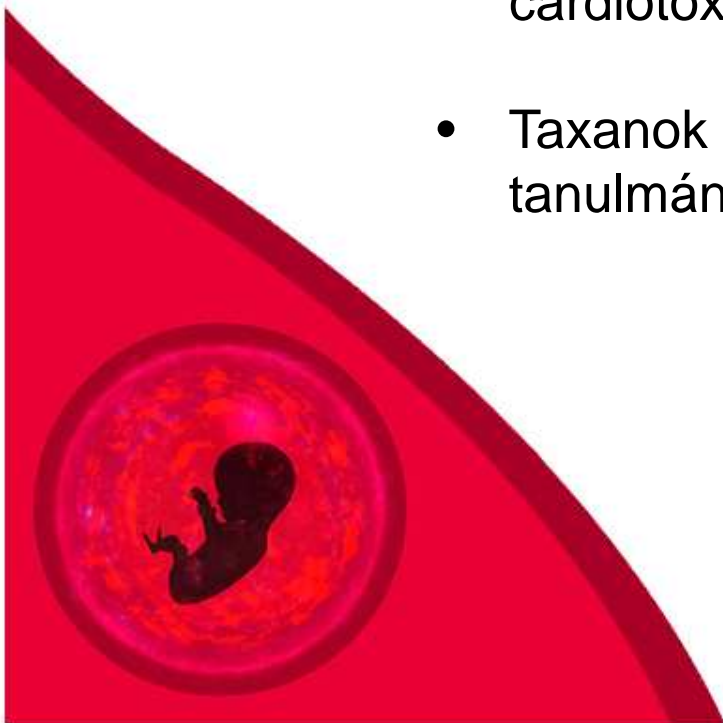
Kemoterápia

- Antraciklinek relatív biztonságosak, bár átjutnak a placentán és kiválasztódnak az anyatejbe.
- FEC (5-fluoruracil, epirubicin, cyclophosphamid)
- FAC (5-fluoruracil, doxorubicin, cyclophosphamid)
- EC (epirubicin, cyclophosphamid)
- AC (doxorubicin, cyclophosphamid)
- Methotrexat kontraindikált terhesség alatt, mert súlyos malformatio kialakulását okozhatja (pl. aminopterin-szindróma)



Kemoterápia

- Idarubicin kontraindikált, mivel cardiotoxikus hatást tulajdonítanak neki, in utero és neonatális halálozással hozták összefüggésbe. Lipofil karaktere kedvez a placentáris transzfernek.
- Doxorubicin és cyclophosphamid alkalmazása során a magzat szoros monitorozása mellett sem találtak cardiotoxikus hatást.
- Taxanok szerepe még nem egyértelmű. Több tanulmány szerint használható.



Célzott kezelés

- Trametuzumab alkalmazása HER2 pozitív tumorokban terhesség alatt nem ajánlott, mivel a HER2 igen erősen expresszálódik a magzati vese-epitheliumban, több esetben fordult elő veseelégtelenség, intrauterin elhalás. Más esetekben oligohydramnion és anhydramnion alakult ki. A súlyosság összefüggésben van az alkalmazás időtartamával. A szülésig érdemes kerülni az alkalmazását.

H.A. Azim et al. The Breast 2011.



- Tamoxifen nem ajánlott a szülésig, mivel a genitális traktus fejlődési rendellenességeivel hozták összefüggésbe.

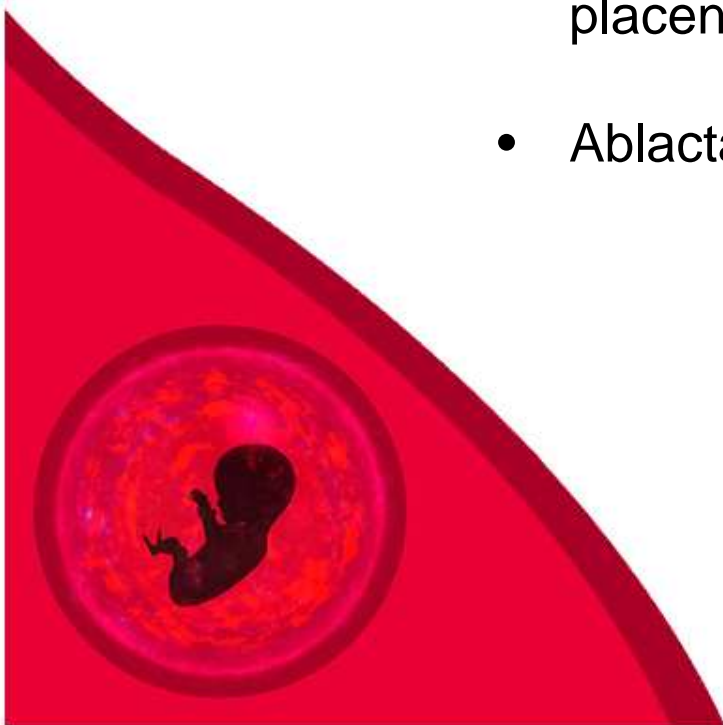
Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Gynecol Oncol 2001.



- Szülés módjának megválasztásakor szülészeti szempontok a döntőek. Amennyiben szülés után a kemoterápia folytatására van szükség, a hüvelyi szülés kedvezőbb, hiszen kisebb az esély az esetleges terápia késésre.
- Amennyiben lehetőség van rá, az utolsó kemoterápiás kezelés 3 héttel előzze meg a várható szülés időpontját. A 35. terhességi hét után ezért már nem ajánlott a kemoterápia alkalmazása. Ezzel minimalizálja a neutropénia kialakulását a szülés időpontjában.



- Hüvelyi szülés után szinte azonnal, komplikációmentes császármetszést követően 1 héttel a kemoterápia újraindítható.
- Minden esetben ajánlott a placenta szövettani feldolgozása az esetlegesen előforduló placentaris metasztázisok kizárása céljából.
- Ablactatio javasolt.



Köszönöm a figyelmet!

