

Wyniki leczenia ciężarnych chorych na chłoniaka Hodgkina w materiale Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii-Instytutu w latach 1990-2020.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, ciąża, dzieci

Praca doktorska opiera się na analizie trzydziestoletniego, prospektywnie gromadzonego materiału Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie (do 2021 roku Centrum Onkologii - Instytut), dotyczącego diagnostyki i leczenia kobiet w ciąży z rozpoznanym chłoniakiem Hodgkina, jak również przebiegu ciąży i stanu zdrowia dzieci urodzonych przez te pacjentki.

Badanie obejmowało 162 pacjentki zdiagnozowane z chłoniakiem Hodgkina podczas ciąży oraz 124 dzieci urodzone przez te kobiety. Analiza obejmowała wyłącznie pacjentki, które po raz pierwszy zdiagnozowano i leczono z chłoniakiem Hodgkina podczas ciąży.

Głównymi celami pracy były:

1. Charakterystyka pacjentek z rozpoznanym chłoniakiem Hodgkina współistniejącym z ciążą, na podstawie analizy epidemiologii, diagnostyki, leczenia i rokowania tych kobiet.

2. Ocena wpływu rozpoznania chłoniaka Hodgkina u matki oraz jego leczenia na przebieg ciąży, porodu oraz parametry urodzeniowe noworodków.

Do analiz zastosowano pakiet statystyczny R (R version 4.1.0 (2021-05-18) — "Camp Pontanezen", Copyright © 2021 The R Foundation for Statistical Computing).

Większość leczonych pacjentek to kobiety poniżej 30 roku życia, stanowiące 69,1% przypadków. Z tych, 35,8% to kobiety poniżej 25 roku życia, a 9,9% to kobiety powyżej 35 roku życia. Średni wiek pacjentek w dniu rejestracji wynosił 26,8 lat (mediana 27 lat). Pacjentki zgłaszały się do Instytutu średnio po około miesiącu od rozpoznania HL (średnia 28,8 dnia, mediana 18,5 dnia).

Wśród pacjentek w ciąży z rozpoznanym chłoniakiem Hodgkina, 73 (45,1%) zostało zdiagnozowanych w I trymestrze ciąży. Średni wiek ciąży wynosił 21,5 tygodnia (mediana 19 tygodni), trymestry ciąży w momencie zgłoszenia się pacjentek były reprezentowane równomiernie. W grupie analizowanej przeważały chore, które były w ciąży po raz pierwszy – 110 pacjentek (67,9%). U 114 pacjentek (70,4%) stwierdzono występowanie objawów związanych z chłoniakiem Hodgkina przez okres powyżej 3 miesięcy. U 40 pacjentek (24,7%) występowały choroby towarzyszące.

W diagnostyce stosowano standardowy panel badań diagnostycznych krwi obwodowej u 99,4% pacjentek. W grupie analizowanej, standardowe badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej wykonano u 156 pacjentek (96,3%), a badanie USG oceniające stan ciąży u 145 pacjentek (89,5%).

Badania immunohistochemiczne przeprowadzono na 104 przypadkach materiału diagnostycznego, co stanowi 64,2% ogółu przypadków. Ponadto, w 160 przypadkach (98,8%) określono podtyp chłoniaka Hodgkina. Najczęściej obserwowanym podtypem było stwardnienie guzkowe (NS) u 83,9% pacjentów. Objawy B występowały u 58% pacjentów, cecha E była obserwowana u 26,5%, a cecha X występowała u 59,3% pacjentów. Zajęcie szpiku kostnego odnotowano u 5,6% pacjentów, a węzłów chłonnych w postaci "bulky" zaobserwowano u 80,2% pacjentów. Wczesne (I-II stopień) kliniczne zaawansowanie chłoniaka Hodgkina stwierdzono u 80,9% pacjentów, głównie z lokalizacją nad przeponą w 77,2%. Ocena stanu sprawności każdego pacjenta została przeprowadzona przy użyciu skali ECOG, a następnie poddana szczegółowej analizie statystycznej.

W analizowanej grupie 162 ciężarnych, 13 (8,0%) pacjentek wykonało aborcję, a u 25 pacjentek (15,5%) wystąpiło poronienie samoistne. W dwóch przypadkach raportowano zapłodnienie in vitro. Nie stwierdzono ciąży bliźniaczych. Sto dwadzieścia cztery (76,5%) pacjentki donosiły ciążę i

urodziły dziecko. W 53,7% przypadków poród indukowano. Cięcie cesarskie wykonano w 49,2% przypadkach, a w 50,8% rozwiązanie ciąży nastąpiło siłami natury. Średni wiek ciąży w chwili porodu wynosił 36,8 tygodnia (mediana 37,0 tygodni). Urodzono 124 dzieci: 50,0% dziewczynek i 50,0% chłopców. Żyje 123 dzieci. Zanotowano jeden przypadek zgonu dziecka, które zmarło w 10 dniu życia z powodu zespołu zaburzeń oddychania.

W 103 (83,1%) przypadkach przeprowadzono badanie histopatologiczne łożyska, które nie wykazało obecności komórek chłoniaka. Jedynie w 5 (4,1%) przypadkach stwierdzono nieprawidłowości w postaci przedwczesnego starzenia się i nasilonych zmian martwiczych.

Badanie krwi pępowinowej w celu wykrycia obecności komórek chłoniaka przeprowadzono tylko u 44 (3,8%) dzieci. U 24 (19,5%) pacjentek stwierdzono choroby towarzyszące w czasie ciąży, które mogły wpłynąć na jej przebieg, a u 10 (8,1%) wystąpiły powikłania porodowe i okołoporodowe.

Ponadto, oprócz danych dotyczących płci, liczby porodów i chorób współistniejących w ciąży, zebrano informacje o wadze i długości urodzeniowej noworodków oraz punktacji Apgar w pierwszej minucie życia.

U 14 (11,3%) dzieci stwierdzono wagę poniżej 2500 g, u 110 (88,7%) wagę wynoszącą co najmniej 2500 g, przy średniej wadze urodzeniowej 3152 g (mediana 3200 g). Dzieci urodzone w wyniku porodu indukowanego lub zakończonego cięciem cesarskim miały niższą wagę urodzeniową niż dzieci urodzone o czasie, siłami natury. Rodzaj leczenia, zwłaszcza stosowanie chemioterapii w ciąży przez matkę, wpływał na wagę urodzeniową noworodków. Średnia długość dzieci wynosiła 51,5 cm (mediana 51 cm). W pierwszej minucie życia ocena stanu dziecka na podstawie skali Apgar wynosiła 10 u 65,3% dzieci, podczas gdy 3,2% dzieci otrzymało najniższą ocenę 6-7 punktów według skali Apgar.

W grupie dziewczynek, w przypadku wagi urodzeniowej, rozkład był równomierny w zakresach 10-50 centyla i 50-90 centyla, natomiast długości urodzeniowe zdecydowanie przeważały w zakresie 50-90 centyla. W grupie chłopców zarówno waga urodzeniowa, jak i długość urodzeniowa zdecydowanie mieściły się w zakresie 50-90 centyla.

W grupie 162 pacjentek, leczenie w ciąży zostało podjęte u 124 (76,5%) chorych, z czego u 53 (32,7%) pacjentek przyjęto postawę wyczekującą. W analizowanej grupie, leczenie chłoniaka Hodgkina w ciąży było zastosowane u 71 pacjentek (43,8%). Po zakończeniu ciąży kontynuowano leczenie u 147 pacjentek (90,7%). Najczęściej stosowaną metodą było leczenie skojarzone (chemio-radioterapia) - 94 chore (58,0%), samodzielna chemioterapia - 32 pacjentki (19,7%) i samodzielna radioterapia - 21 chorych (13,0%). Chemioterapię w ciąży otrzymały 53 pacjentki (32,7%) z zastosowaniem schematu EVA. Chemioterapię stosowano w drugim i trzecim trymestrze ciąży, przy czym 77,4% (41 chorych) otrzymało leczenie systemowe w drugim trymestrze. Spośród 138 pacjentek z rozpoznaniem HL, 115 (83,3%) z nich poddano radioterapii po zakończeniu ciąży, a łącznie 23 (16,7%) pacjentki napromieniano w ciąży.

Analiza przeprowadzona w grupie 162 pacjentek potwierdziła znaczącą skuteczność leczenia pierwszego rzutu. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 149 pacjentek, co stanowiło 92,0% całej grupy. Tylko u 2 pacjentek (1,2%) stwierdzono progresję choroby (PD). Zatem 98,8% pacjentek wykazało dobrą odpowiedź kliniczną. Dodatkowo, u 124 pacjentek (76,5%) nie zaobserwowano nawrotu choroby po terapii. W przypadku 32 pacjentek (19,7%) wystąpił nawrót choroby, który wymagał kolejnych rzutów leczenia systemowego. Spośród tych 32 pacjentek, 12 (7,4%) miało wczesny nawrót choroby.

Analiza wykazała istnienie statystycznych związków między kilkoma czynnikami a skutecznością leczenia. Stopień sprawności według skali ECOG, stopień zaawansowania klinicznego, lokalizacja pierwotnych zmian oraz cechy E i X miały istotny wpływ na efekty terapii.

Analiza przeżycia wolnego od progresji (PFS) przeprowadzona na grupie badanej potwierdziła istotne statystycznie czynniki wpływające na odpowiedź na leczenie u ciężarnych pacjentek

leczonych z powodu chłoniaka Hodgkina (HL). Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi wpływającymi na PFS były stopień sprawności oceniany według skali ECOG oraz stopień zaawansowania klinicznego choroby. W przeprowadzonej analizie średni czas przeżycia wolnego od nawrotu wynosił 23,6 lat. Obserwowane wskaźniki 2-, 5- i 15-letniego przeżycia wynosiły odpowiednio 86,4%, 79,8% i 72,6%. Wykazano, że ryzyko niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych, takich jak progresja, nawrót lub zgon, było największe w ciągu pierwszych 2 lat, a następnie zmniejszało się do 5 roku po rozpoznaniu. Po upływie 5 lat ryzyko nawrotu choroby było bardzo niskie. Analiza danych jednoznacznie wykazała istotny wpływ stopnia sprawności ocenianego według skali ECOG, stopnia zaawansowania klinicznego, wystąpienia objawów ogólnych, cech E i X oraz lokalizacji zmian chorobowych na przeżycie wolne od nawrotu. W analizie wieloczynnikowej najważniejszym czynnikiem rokowniczym okazał się stopień sprawności oceniany według skali ECOG, który silnie korelował z zaawansowaniem klinicznym i innymi czynnikami rokowniczymi odpowiedzi na leczenie (CR).

Okres obserwacji pacjentek w przedstawionej grupie wynosił od 3 miesięcy do 31,4 lat, ze średnią wynoszącą 13,4 lat (mediana 12,65 lat). Zmarło 15 chorych z powodu chłoniaka Hodgkina, a 4 pacjentki zmarły z innych przyczyn, podczas gdy 143 (88,3%) pacjentki żyją. Zgony z powodu chłoniaka Hodgkina były głównie obserwowane w ciągu pierwszych 5 lat po rozpoznaniu, natomiast po 10 latach obserwacji nie odnotowano żadnego zgonu z powodu nawrotu choroby podstawowej.

Podsumowując, leczenie chłoniaka Hodgkina u kobiet w ciąży stanowi wyzwanie, które wymaga indywidualnego podejścia i uwzględnienia różnych czynników, takich jak stopień zaawansowania choroby, różne aspekty zarówno medyczne matki, jak i dziecka. Przedstawione dane sugerują, że możliwe jest osiągnięcie pozytywnych wyników zarówno dla matki, jak i dziecka, gdy leczenie jest odpowiednio dostosowane i monitorowane. Ważne jest również zachowanie staranności w ocenie i kontroli zaawansowania choroby oraz zastosowanie bezpiecznych terapii, z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.

Wnioski:

1.1. Podtyp histopatologiczny i stopień zaawansowania klinicznego chłoniaka Hodgkina u kobiet w ciąży nie różnią się od HL u pacjentek nieciężarnych. Ciąża nie determinuje tych czynników.

1.2. W przypadku ciężarnej pacjentki z chłoniakiem Hodgkina konieczność ochrony płodu ogranicza stosowanie nowoczesnych metod obrazowania, takich jak tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny i pozytonowa tomografia emisyjna, które pozwalają na precyzyjną ocenę zaawansowania choroby. W takiej sytuacji najważniejszym czynnikiem determinującym postępowanie terapeutyczne jest stopień sprawności pacjentki w określonym okresie ciąży.

1.3. Ciąża nie stanowi przeciwwskazania do stosowania skutecznej i spersonalizowanej terapii przeciwnowotworowej, uwzględniającej bezpieczeństwo matki i dziecka. Leczenie nie powinno być odrzucane i konieczne prowadzone przez odpowiednio wykwalifikowany zespół medyczny w ośrodku referencyjnym, z uwzględnieniem zaawansowania nowotworu i trymestru ciąży.

1.4. Leczenie onkologiczne u ciężarnych pacjentek z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina, jeśli jest przeprowadzone optymalnie, zapewnia porównywalne wyniki w postaci przeżycia wolnego od progresji oraz wieloletniego przeżycia całkowitego w porównaniu do pacjentek nieciężarnych. Rokowanie u pacjentek w ciąży nie różni się istotnie od rokowania w ogólnej populacji chorych na chłoniaka Hodgkina.

2.1. Kluczowym czynnikiem minimalizującym ryzyko wystąpienia zaburzeń rozwoju wewnątrzmacicznego płodu, wad wrodzonych oraz problemów rozwoju psychicznego i fizycznego dziecka w okresie po porodzie jest prawidłowy przebieg ciąży oraz donoszenie

dziecka, skupiając się na jego prawidłowym rozwoju zarówno wewnątrzmacicznym, jak i po narodzinach.

2.2. Chemioterapia w trakcie ciąży niesie istotne ryzyko dla prawidłowego wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, zwłaszcza w kontekście jego wagi urodzeniowej. Jednakże, w ocenianej grupie chorych nie wykazano wpływu zastosowanej chemioterapii u ciężarnych na występowanie wad wrodzonych u noworodków. Decyzja o podjęciu agresywnego leczenia powinna być wnikliwie przemyślana, uwzględniając korzyści dla matki oraz ryzyko dla płodu.

2.3. W celu zapewnienia prawidłowego rozwoju dziecka, zaleca się poród siłami natury o czasie, przeprowadzany w wysokospecjalistycznym ośrodku z dostępem do opieki neonatologicznej. W przypadku współistnienia chłoniaka Hodgkina w ciąży, nie ma konieczności wywoływania porodu przedwczesnego ani wykonywania cięcia cesarskiego.

2.4. Współpraca z wysoko wykwalifikowanymi zespołami ginekologiczno-neonatologicznymi odgrywa kluczową rolę w leczeniu chłoniaka Hodgkina u kobiet w ciąży, umożliwiając monitorowanie rozwoju ciąży na każdym etapie terapii matki. Dzięki optymalnemu podejściu multidyscyplinarnemu i ścisłej współpracy między onkologami, ginekologami i neonatologami, nowoczesne leczenie chłoniaka Hodgkina jest skuteczne i bezpieczne zarówno dla pacjentek w ciąży, jak i dla ich dzieci.