Izlaganje sa znanstvenog skupa
DOI: 10.21857/moxpjhzr4m Prihvaćeno za tisak: 30. kolovoza 2024.

MOŽEMO LI DAVATI KEMOTERAPIJU ZA RAK DOJKE TIJEKOM TRUDNOĆE?

Martina Bašić Koretić[1]

[1] Odjel onkologije i radioterapije, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Sažetak

Karcinom dojke u trudnoći nije česta pojava, ali incidencija raste zbog rasta incidencije malignih bolesti u mlađoj dobi kao i sve kasnijoj dobi ostvarivanja trudnoće. Jedan od glavnih izazova je optimalno kemoterapijsko liječenje koje će biti učinkovito a istovremeno sigurno kako za majku tako i za dijete. Kemoterapija se ne smije aplicirati u prvom tromjesečju, za vrijeme najosjetljivijeg gestacijskog vremena organogeneze zbog visokog rizika nastanka komplikacija trudnoće kao i kongenitalnim malformacija. Kemoterapija se prema dostupnim podatcima može aplicirati u trudnica s karcinomom dojke, u standardnim dozama i prema standardnim, optimalnim protokolima u drugom i trećem tromjesečju uz redovito praćenje zdravstvenog stanje majke i djeteta.

Ključne riječi: karcinom dojke, kemoterapija, trudnoća

Maligne bolesti koje se javljaju u reproduktivnoj dobi žene najčešće uključuju karcinom dojke, karcinom cerviksa, leukemije i limfome, te karcinom pluća. Rak dojke u trudnoći je relativno rijedak, iako se zadnjih godina povećava incidencija ove maligne bolesti u mlađih žena, dok istovremeno raste prosječna dob ostvarivanja trudnoće. Obzirom na fiziološke promjene dojki, postavljanje dijagnoze bolesti je teže i češće u uznapredovalom stadiju, a rutinske kontrole dojki nisu još uvijek standardni dio opstetričkog praćenja.

Karcinom dojke u trudnoći je po definiciji onaj koji se dijagnosticira tijekom trudnoće i unutar godine dana od porođaja. Vrlo je malo kliničkih studija (tek 0.2%) u koje su uključene trudnice s rakom dojke, dapače trudnoća je isključni kriterij za gotovo sve studije, uključujući čak i bihevioralne. Stoga postoji velika praznina u znanju o optimalnom liječenju ove skupine pacijentica, a današnje se terapijske smjernice zasnivaju na mišljenju i dogovoru stručnjaka, s time da je u odluke o liječenju dodatno važno uključiti pacijentice i njihove obitelji.

Indikacije za sistemsku terapiju su podjednake, neovisno o trudnoći. Čimbenici koje uzimamo u obzir kod donošenja odluke o potrebi kemoterapije ovise o opsegu i podtipu bolesti, vremenu postavljanja dijagnoze, zdravlju majke, zdravlju djeteta i

gestacijskoj dobi kod postavljanja dijagnoze. U odnosu na pacijentice iste dobi koje nisu trudne, karcinom dojke je češće dijagnosticiran u uznapredovalijem stadiju, većeg volumena, nižeg stupnja diferencijacije, češće su zahvaćeni limfni čvorovi i češće se radi o hormonski neovisnim karcinomima dojke. Cilj je terapije podjednak - postići lokalnu kontrolu i spriječiti ili smanjiti rizik povrata bolesti i diseminacije, te spriječiti prolaz tumorskih stanica kroz placentu - što je izrazito rijetka pojava no opisana je u prikazima slučajeva, prvenstveno ipak kod limfoma.

Ishodi liječenja karcinoma dojke prema nekim analizama bili su lošiji u odnosu na netrudnu populaciju (studija na 234 pacijentice, odnos rizika HR: 1.70; meta analiza na 76 studija s odnosom rizika od 1.46). Detaljnijom analizom pokazalo se da dio trudnica nije bio adekvatno liječen, te da su neke od studija uključile i pacijentice kod kojih je postavljena dijagnoza karcinoma dojke i do godinu dana nakon poroda. Najveća analiza uključila je 113 pacijentica kod kojih je karcinom dijagnosticiran u trudnoći, a u usporedbi s pacijenticama iste dobi, istih karakteristika bolesti i jednakim terapijskim pristupom, pokazala je jednako ukupno preživljenje, s odnosom rizika od 1.06. Podjednak rezultat preživljenja je pokazala studija na 58 trudnih pacijentica s trostruko negativnim karcinomom dojke, u odnosu na 92 pacijentice istih karakteristika bolesti. Smatra se stoga da trudnoća sama po sebi nije rizik lošijeg ishoda, te su stope preživljenja i prognoze, uz odgovarajuću terapiju podjednake kao i kod netrudnih pacijentica, nakon uravnoteženja karakteristika bolesti.

Lijekovi u trudnoći se često moraju aplicirati zbog niza zdravstvenih tegoba. Lijekovi koji prolaze posteljicu u dovoljnoj koncentraciji mogu imati potencijalnu toksičnost ili teratogenost. Lijekovi koji ne prolaze posteljicu također mogu imati teratogeni učinak drugim mehanizmima - učinkom na krvne žile posteljice kompromitirajući oksigenaciju i prehranu ploda, učinak na tonus maternice i anoksiju ploda, izazivanje preranog poroda. Korist od bilo koje terapije koju dajemo u trudnoći mora nadmašiti potencijalne štetne učinke liječenja, a u ovim posebnim okolnostima moramo paziti i na majku i na dijete. Kada govorimo o terapiji u tijeku trudnoće općenito, moramo paziti na nekoliko karakteristika lijeka - prolazi li kroz posteljicu ili se u posteljici metabolizira, postoje li podaci iz stvarne kliničke prakse i retrospektivne analize u uporabi tog lijeka ili skupine lijekova u trudnoći, djeluje li lijek teratogeno u životinja (prema smjernicama u dozama koje su ≤ 10 puta niže od doze u ljudi).

Teratogeni lijekovi mogu dovesti do strukturnih i fizioloških malformacija, zastoja rasta ploda, promjenu razvoja ili dovesti do smrti ploda. Mora se naglasiti da izlaganje lijeku za koji se zna da je teratogen ne znači nužno da će doći do loših ishoda, već da raste rizik ovisno o dozi lijeka, trajanju uzimanja lijeka, gestacijskoj dobi u trenutku uzimanja lijeka i kumulativnoj izloženosti teratogenoj tvari.

Najpoznatija kategorizacija prema teratogenom riziku je američke Uprave za hranu i lijekove, i dijeli lijekove na šest kategorija.

Američka Uprava za hranu i lijekove: kategorizacija lijekova prema riziku u trudnoći	
Kategorija A	Kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za plod
Kategorija B	Studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za plod, no nema kontroliranih studija na ženama
Kategorija C	Studije na životinjama su pokazale teratogeni učinak, nema kontroliranih studija na ženama Lijek se smije dati samo ako potencijalna korist nadmašuje mogući rizik za plod
Kategorija D	Postoji dokaz rizika za plod, korist od lijeka moguće opravdava rizik (u posebnim situacijama, životno ugrožavajućim, kad je bolest majke teška i bez drugih terapijskih opcija), a sama bolest nosi rizik malformacija (npr. hipertireoza).
Kategorija X	Studije na životinjama ili ženama pokazale su teratogeni učinak ili je učinak potvrđen iz iskustva. Rizik ne opravdava uzimanje lijeka, kontraindicirani su u trudnica ili žena generativne dobi.
Kategorija N	FDA nije kategorizirala lijek

Toksični učinak lijekova na dijete ovisi o puno čimbenika, a jedan od najvažnijih je gestacijska dob. Ukoliko je dijete izloženo toksičnoj tvari unutar prvih 20-tak dana od začeća, lijek ima učinak "sve ili ništa" (ili je bez negativnog utjecaja, ili će rezultirati smrću embrija), a teratogeneza nije vjerojatna u tom razdoblju. Najranjivije razdoblje je između 20. i 56. dana nakon začeća, tijekom organogeneze: najveći je rizik nastanka kongenitalnih malformacija, velikih anatomskih grešaka u razvoju, spontanih pobačaja te rizika razvoja malignoma u djeteta (prvenstveno opisano kod aplikacije radioaktivnog joda za karcinom štitnjače). U drugom i trećem tromjesečju rizik teratogenog učinka lijekova se značajno smanjuje, organogeneza je završena, a i metabolička funkcija posteljice se uspostavlja.

Ukupna stopa velikih kongenitalnih malformacija u općoj populaciji je oko 3%, uslijed genetskih i/ili okolišnih čimbenika, često neprepoznatog uzroka. Studija na više od 5000 slučajeva malformacija, u tek oko 20% se jasno znao uzrok, a manje od 1% uzrok su bili lijekovi.

U obzir treba uzeti i anatomske i fiziološke promjene tijekom trudnoće koje mogu mijenjati učinak i farmakokinetiku apliciranih lijekova i mogu dovesti do smanjene koncentracije lijeka u plazmi, promjene apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja lijekova. Promjene u koncentraciji proteina plazme, glomerularne filtracije, protoka kroz jetru kao i enzima koji metaboliziraju ili sudjeluju u transportu lijekova mogu utjecati na izloženost lijeku kao i njegovoj eliminaciji.

Promjene u farmakokinetici viđene su kod taksana, doksorubicina, epirubicina te cisplatine. Međutim, te promjene nisu se, prema dosadašnjim podatcima prelile u lošije preživljenje, kada se uravnoteže ostale karakteristike bolesti uspoređujući ih s pacijenticama koje nisu trudne. U trudnoći se povećava srčani volumen, povećava se volumen krvi i ukupna količina vode u organizmu, smanjena je koncentracija serumskog albumina. Posljedično se povećava volumen distribucije hidrofilnih lijekova i smanjuje njihova vršna koncentracija. Povećan je protok krvi kroz bubrege, povećana se stopa glomerularne filtracije i povećano je izlučivanje lijekova kroz bubreg. Od strane probavnog sustava, otežano je pražnjenje sadržaja želuca, smanjuje se kiselost želučanog soka, produžuje je prolaz sadržaja kroz tanko crijevo, često se javlja mučnina i povraćanje što može dovesti do smanjenja apsorpcije i vrijednosti vršnih koncentracija lijekova koji se uzimaju peroralno. Kroz jetru se povećava protok krvi s promjenom aktivnosti enzima jetre - povećava se izlučivanje lijekova kroz jetru, mijenja se metabolizam lijekova. Očekuje se pad koncentracije lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2D6, CY3A4 ,CYP2A6, UG1A4, UGT2B7 tijekom trudnoće, dok se povećava koncentracija lijekova koji se metaboliziraju kroz sustav CYP1A2 i CYP2C19. Reduciran je hematokrit, manja je koncentracija albumina i alfa-1 glikoproteina što povećava koncentraciju slobodnog lijeka u plazmi i brže izlučivanje. Hematokrit u trudnoći u prosjeku je manji do 5% do 31. tjedna trudnoće. Koncentracija albumina postepeno se smanjuje tijekom trudnoće, postoji i fiziološka leukocitoza. Posteljica također ima važnu ulogu u učinku sistemske terapije na plod i riziku aplikacije lijeka. Transplacentarni prijenos primarno se dešava kako pasivna difuzija, te djelomično aktivnim transportima i enzimima posteljice koji metaboliziraju lijekove. Tvari u majčinoj krvi koji su male molekularne mase (ispod 500 Da), i liposolubilni lako prolaze kroz placentu pasivnim trasportom. Dio lijekova prolazi i aktivnim transportima putem P-glikoproteina. Podataka iz humanih studija nema puno, no na životinjskim modelima potvrđen je prolaz kemoterapijskih lijekova.

Kemoterapija za karcinom dojke u trudnoći prema svih dostupnim podatcima može se aplicirati uz pažljivo praćenje zdravlja majke i djeteta. Terapija se daje u standardnim dozama uz standardnu premedikaciju, a trudnoća sama po sebi nije razlog za redukciju doze lijekova.

Prvi korak je postavljanje indikacije za primjenu sistemske terapije, kemoterapije. Drugi korak je odluka o vremenu početka liječenja, i ono se u pravilu počinje nakon završetka prvog tromjesečja gestacije, nakon što je završena organogeneza. Najosjetljivije razdoblje je između 2. i 10. tjedna gestacije. Prema studiji objavljenoj prije više godina, rizik malformacija uzrokovanih kemoterapijom apliciranom u prvom tromjesečju bio je između 7 i 17% ako je korišten jedan lijek, a rastao je i do 25% ukoliko je korišteno više lijekova. Mnogi lijekovi koji se koriste u liječenju onkoloških bolesti prolaze pasivnom difuzijom kroz posteljicu jer su liposolubilni i male molekularne težine, no ipak u plazmi djeteta su koncentracije lijekova značajno ma-

nje od očekivanih, svakako značajno manje nego u majke zahvaljujući transportnim proteinima (od engl. multidrug-resistant proteins), P-glikoproteinu... koji reguliraju ulaz i izlaz lijeka u fetalnom krvotoku. Generalno su koncentracije kemoterapeutika u djeteta niske. Prema podatcima na primatima, postoje značajne razlike ovisno o kojem se lijeku radi: tako je za paklitaksel prolaz kroz placentu izrazito nizak (0-1%), mali za antracikline (5-7%) dok je za karboplatinu visok (oko 60%). Izloženost kemoterapiji tijekom trudnoće prvi put se opisuje još davne 1948. godine, kada je opisan slučaj liječenja trudnice s kroničnom mijeloičnom leukemijom.

Prema smjernicama kemoterapija je kontraindicirana u prvom tromjesečju gestacije, kada je u tijeku organogeneza ploda. Ovo je doba izuzetno osjetljivo i odluka o liječenju majke mora biti u ravnoteži s rizikom bolesti i rizikom oštećenja ploda. Odgoda terapije do drugog tromjesečja mora se uravnotežiti s rizikom progresije bolesti majke. Nakon 12.-14. tjedna trudnoće, kemoterapija se može aplicirati. Nakon 35. tjedna gestacije ne preporuča se trotjedna aplikacija terapije, kako bi se mogao bolje planirati porod i pauza prije poroda, te omogućio oporavak, odnosno spriječilo iscrpljivanje koštane srži. Tjednim aplikacijama lijeka lakše se može planirati termin poroda, tjedne doze lijekova su niže i manji je rizik razvoja neutropenije, anemije ili trombocitopenije. Preporuča se prekinuti terapiju okvirno tri tjedna prije poroda. Doza kemoterapije se računa kao i inače, prema tjelesnoj težini i visini i daje se u standardnim dozama. Farmakodinamika kemoterapijskih lijekova se mijenja tijekom trudnoće, s nižim vrijednostima, posebno taksana, no nema podataka da to ima utjecaja na sam učinak lijekova, pa se pretpostavlja da je zanemariv, ukoliko uopće postoji. Studije su pokazale da je stopa potpunog patološkog odgovora nakon neoadjuvantne kemoterapije usporediva kod trudnih i netrudnih bolesnica. U velikim serijama pacijentica povezanih s trudnoćom, onkološki ishodi bili su podjednaki. Doza lijekova stoga mora biti jednaka kao i kod netrudnih žena, prema visini i težini. Preferirana opcija terapije je započeti s antraciklinima, četiri ciklusa, a potom kombinacija tjedne aplikacije paklitaksela, eventualno karboplatine do poroda.

Kemoterapijski lijekovi koji se mogu aplicirati u trudnoći s relativnom sigurnosti, i s do sada dovoljno podataka iz stvarne kliničke prakse, a dio su standardne terapije za karcinom dojke, su antraciklini i taksani.

Antraciklini (epirubicin, doksorubicin) pokazali su nisku stopu prolaska kroz posteljicu (1-10%). Doksorubicin je najčešće korišten antraciklin, i retrospektivni podatci pokazuju da ne povećava rizik malformacija ploda te se može aplicirati nakon prvog tromjesečja. Ne preporučuje se koristiti idarubicin ili daunorubicin zbog veće liposolubilnosti i dužeg poluživota, te potencijalno veće stope prolaza kroz placentu. Izloženost epirubicinu bila je povezana s kongenitalnim malformacijama u 5% trudnoća (prvenstveno promjene koštanog sustava). No kada se razlučilo vrijeme aplikacije terapije, incidencija je bila čak 20% u prvom tromjesečju trudnoće, (iako na uzorku od 5 pacijentica), a oko 3% ako je aplicirana od drugog tromjesečja, što

se poklapa s incidencijom malformacija u općoj populaciji koja iznosi između 2-4%. Studija objavljena 2014. godina pokazala je podatke na uzorku od 81 trudnice koje su od drugog tromjesečja trudnoće primale kemoterapiju FAC protokola. S medijanom praćenja od 7 godina, većina djece nije imalo teškoća tijekom rasta, bilo je bez znakova toksičnosti lijeka ili bilo kakvih zdravstvenih tegoba. Troje djece je imalo kongenitalne mane (oko 3%). Opisani su slučajevi mikrocefalije, hidrocefalusa, blefarofimoze, promjena koštanog sustava, neperforiranog anusa i rektovaginalne fistule, te intrauterinog zastoja rasta. Doksorubicin se nakuplja u posteljici, a lijek kao i njegovi metaboliti nađeni su u mnogim tkivima fetusa, ne i u plodnoj vodi. Doksorubicin je sigurniji od ostalih antraciklina, posebno iod idarubicina kod kojeg je dokazana povezanost sa smanjenjem kardijalne funkcije djeteta. Iako i doksorubicin i epirubicin imaju i kumulativnu kardiotoksičnost, ne postoje čvrsti dokazi o kardiotoksičnom učinku na fetus.

Taksani su dio standardne kemoterapije za karcinom dojke, kao i za druge maligne bolesti. Prolaz kroz posteljicu je nizak, iznosi od 0-2%. Ipak, usprkos niskom prolasku, dugotrajna izloženost lijeku nosi rizik odlaganja i u fetalna tkiva. U odnosu na antracikline, podataka je nešto manje, no generalno nema većeg rizika nastanka malformacija u odnosu na opću populaciju. Docetaksel je pokazao međutim veći tkivni afinitet, s potencijalno većim nuspojavama obzirom da CYP3A4 koji metabolizira taksane nije prisutan u fetalnoj jetri. Postoje podatci o izloženosti docetakselu u drugom i trećem tromjesečju i pojavom stenoze pilorusa. Obzirom na navedeno i zbog lakše kontrole nad nuspojavama, nižeg rizika neutropenije, danas je optimalna terapijska opcija tjedni paklitaksel.

Izloženost ciklofosfamidu tijekom trudnoće indicirana je tijekom liječenja malignih bolesti, no zabilježena je i kod liječenja autoimunih bolesti, s djelomičnim prolazom kroz placentu - u plodnoj se vodi nalazio u koncentraciji od okvirno 25%. Neovisno o indikaciji primjene ciklofosfamida, opisane su iste malformacije, prvenstveno u koštanom sustavu: nedostatak ili hipoplazija kostiju ruku i nogu, sindaktilja, malformacije lubanje - stanja koje zovemo tzv. ciklofosfamidni sindrom. Druge opisane malformacije bile su ventrikulomegalija, atrezija jednjaka, rektovaginalna fistrula, mikroencefalija i stenoza pilorusa. Incidencija malformacija bila je 18% ukoliko je terapija aplicirana u prvom tromjesečju, no iznosila je samo 1% ukoliko je aplicirana u drugom ili trećem tromjesečju.

Metotreksat je također indiciran u liječenju malignih bolesti, prvenstveno hematoloških bolesti i karcinoma dojke, ali i reumatoidnog artritisa. Primjena metotreksata i prije trudnoće (u primjeru reumatoidnog artritisa), može dovesti do tzv. fetalnog aminopterinskog sindroma (zastoj u rastu, dizmorfija lica i lubanje, defekti udova, defekti neuralne cijevi). Ne treba ga primijeniti u trudnoći ukoliko nije nužno potrebno.

Iako se za karboplatinu smatra da je aplikacija sigurna, posebno u tjednim dozama, studije na životinjskim modelima, babunima, pokazali su veliki prolaz karboplatine kroz posteljicu, s izloženošću ploda od 60% doze u odnosu na majčinu. Na modelima miša, koncentracije u fetalnoj plazmi bile su i više nego u plazmi majke. Studije na ljudima pokazale su da su doze u krvi pupčane vrpce bile između 31 i 65% koncentracije u krvi majke. Klinički podatci za karboplatinu ne pokazuju veću učestalost kongenitalnih malformacija kod pacijentica liječenih tijekom trudnoće, pod uvjetom da je terapija aplicirana u drugom i trećem tromjesečju, dok je izloženost cisplatini u nekim istraživanjima povezana s rizikom oštećenja sluha.

Vinorelbin je lijek za kojeg su podaci oskudni. Ukupna stopa malformacija bila je 7% u ako je apliciran u prvom tromjesečju - opisuju se rascjepi nepca i usnice, atrezija jednjaka, traheoezofagealna fistula. U drugom i trećem tromjesečju izloženosti, nije opisano malformacija, no podataka je za ovaj lijek je zapravo malo.

5-fluorouracil apliciran tijekom prvog tromjesečja trudnoće povezan je s rizikom nastanka malformacija u 31%, prvenstveno se radilo o promjenama koštanog sustava, te povećanom riziku spontanog pobačaja. Ukoliko je terapija dana tijekom drugog ili trećeg tromjesečja, incidencija malformacija je bila oko 1%.

Pojavnost kongenitalnih malformacija ovisno i vremenu gestacije		
LIJEK	1. TROMJESEČJE	2. i 3. TROMJESEČJE
DOKSORUBICIN	13% (5/39)	2% (6/383)
EPIRUBICIN	20% (1/5)	5% (3/58)
PAKLITAKSEL	-	3% (1/38)
DOCETAKSEL	0% (0/2)	11% (1/19)
KARBOPLATINA	-	6% (1/17)
VINORELBIN	1/1	0/14
METOTREKSAT	4% (1/24)	2% (1/58)
CIKLOFOSFAMID	18% (7/40)	1% (5/366)
5-FU	31% (4/13)	2% (3/161)

Osim same kemoterapije, važno je da je i sva ostala suportivna terapija koju dajemo uz kemoterapiju sigurna za majku i dijete. Osim same terapije maligne bolesti, i visoke razine hormona tijekom trudnoće mogu usporiti gastrointestinalni

motilitet te uzrokovati ili pogoršati simptome dispepsije, izazvati mučninu i povraćanje - iako se mučnine javljaju uglavnom u prvom tromjesečju, kada je aplikacija kemoterapije u načelu kontraindicirana. Kod blažih simptoma preporučuje se promijeniti navike, uzimati više manjih obroka na dan, izbjegavati masnu i začinjenu hranu i spavati na povišenom uzglavlju. Za dispeptične tegobe ponajprije se preporuča primjena antacida. Sljedeća terapijska opcija su antagonisti H2 receptora (cimetidin, famotidin, ranitidin) koji smanjuju aciditet želuca smanjujući stvaranje želučane kiseline. Koriste se često u liječenju dispepsije i refluksa, simptomi koji se učestalije javljaju u trudnoći generalno, te u prevenciji nastanka želučanog vrijeda ili vrijeda dvanaestnika. Na podatcima na više od 4600 trudnoća, najviše je podataka za ranitidin (oko 1500), manje za ostale lijekove iz skupine. Ne postoje podatci o općenito višem riziku kongenitalnih malformacija nakon izlaganja H2 antagonistima. Meta analiza pokazala je malo povećanje rizika preranog poroda, no bez potpuno utvrđene uzročno-posljedične veze. Inhibitori protonske pumpe (omeprazol, lanzoprazol, esomeprazol, pantoprazol i rabeprazol), često se koriste u liječenju refluksa, dispeptičnih tegoba ili vrijeda. Postoji velika meta analiza koja je pokazala da postoji rizik razvoja malformacija kod trudnica koje su koristile inhibitore protonske pumpe, ukoliko su aplicirani u prvom tromjesečju trudnoće. No druge studije nisu potvrdile veći rizik. Najviše podataka postoji za omeprazol, dok je podataka za ostale inhibitore protonske pumpe manje, i ti rezultati ne pokazuju povećani rizik malformacija. Za mučninu tijekom trudnoće može se uz dijetalne mjere preporučiti primjena vitamina B6 (piridoksin). Sporootpuštajuća kombinacija doksilamin-sukcinata i piridoksina (vitamin B6), preporučena je prva linija liječenja mučnine i povraćanja u trudnoći općenito, a može se dati i kod kemoterapije, posebno obzirom da imaju stabilne koncentracije u plazmi. Velike retrospektivne studije i meta analize pokazale su da se antiemetici, kod izraženije mučnine i povraćanja, mogu sigurno primjenjivati u trudnica, bez rizika teratogeneze: antihistaminici (antagonisti H1 receptora - prometazin, ciklizin, cinarizin, piridoksin-doksilamin, dimenhidrinat), fenotijazini poput prokloperazina ili klorpromazina, te antagonisti dopamina poput metoklopramida i domperidona. Metoklopramid je terapija koju često propisujemo za mučninu i povraćanje, pa tako i u trudnoći. No, obzirom na rizik ekstrapiramidnog sindroma majke, preporučuje se dati ga u drugoj liniji. Preporuča se uzimati ga kratkoročno, maksimalno u dozi od 30 mg dnevno, i ne duže od pet dana. Velika meta analiza na 33000 trudnica koje su primale metoklopramid u prvom tromjesečju trudnoće u odnosu na 37000 žena u kontrolnoj skupini, nije pokazala veću incidenciju velikih kongenitalnih malformacija. Uporaba ondasetrona u liječenju mučnine i povraćanja općenito u trudnoći sve je češće i sve je veći broj podataka o sigurnosti i učinkovitosti lijeka. Randomizirane studije su pokazale da je terapija ondasetronom učinkovitija od kombinacije doksilamina/piridoksina u smanjenju incidencije mučnine i povraćanja, a jednaka terapiji metoklopramidom

s napomenom da je imao manje nuspojava (prvenstveno opstipacija). Kod teške mučnine terapija ondasetronom je učinkovitija i od metoklopramida. Podatci velikih epidemioloških studija međutim nisu jednoznačni, a neke od studija pokazuju nešto povećani rizik orofacijalnog rascjepa (0.03%) i defekta septuma klijetke srčanog mišića (0.3%), pa se ne preporuča aplikacija u prvom tromjesečju trudnoće, no pravih dokaza za ili protiv nema dovoljno. Analizom dvadeset studija, uključujući više od 97000 trudnoća s ondasetronom apliciranom u prvom tromjesečju, nije se dokazao povećani rizik malformacija, većina podataka dobivena je iz dvije meta analize. Jedna studija je pokazala značajan rizik defekta srčanog mišića, no veća studija, s većim brojem ispitanica, to nije potvrdila nakon uravnoteženja drugih rizičnih čimbenika. Kako je međutim incidencija orofacijalnog rascjepa mala, već i mali broj novonastalih slučajeva mogu činiti značajnost. Prema ovim podatcima incidencija je rascjepa bila 14 slučajeva na 10000 poroda u odnosu na 11/10000 poroda, ukoliko se ondasetron nije uzimao. Ponovo se mora naglasiti da je većina trudnica primala ondasetron u prvom tromjesečju. Podatci o drugim 5-HT3 antagonistima su oskudniji. Kortikosteroidi su učinkovita antiemetska terapija, široko u uporabi u prevenciji mučnine i povraćanja, posebno kod izraženijih simptoma. U trudnoći kortikosteroidi bi se trebali iskoristiti kad drugi načini antiemetske terapije nisu dovoljni. Glukokortikoidi mogu povećati rizik rascjepa nepca ukoliko se koriste unutar prvih 10 tjedana gestacije, prije nego se u potpunosti formira nepce. Svakako se ne preporuča aplicirati deksametazon ili betametazon, obzirom da 100% prolaze kroz posteljicu, i trebaju biti zamijenjeni steroidima koji se metaboliziraju u placenti poput metilprednizolona, prednizolona ili hidrokortizona. Uz primjenu kortikosteroida veže se i veći rizik razvoja preeklampsije, gestacijskog dijabetesa, prijevremenog porođaja, te novorođenačke insuficijencije nadbubrežnih žlijezda. Za NK-1 antagoniste tijekom trudnoće nema puno podataka, Aprepitant je okarakteriziran u kategoriju B, a parenteralni pripravak sadrži etanol, te se ne preporuča primjena. Olanzapin koji se također koristi kao antiemetik, nosi rizik nastanka septalnog defekta, te se ne preporučuje uzimanje tijekom trudnoće osim ako nije apsolutno potrebno. Drugi benzodiazepini posebno diazepam mogu se preporučiti u malim dozama, kao monoterapija i u što kraćem vremenu, uvijek uzimajući u obzir korist od terapije i moguću štetnost.

Kod trudnih pacijentica se dodatno mora paziti na ravnotežu elektrolita i dovoljan unos tekućine. Posebno je bitno da tijekom trudnoće pacijentice unose dovoljno tiamina (vitamina B1). Manjak vitamina B1 nosi rizik razvoja encefalopatije Wernicke koja se prezentira promjenama vida, nestabilnosti u hodu, konfuzijom, često i s nistagmusom, oftalmoplegijom, promjenom refleksa, hodom na širokoj osnovi. Potencijalno je fatalna, te se kod rehidracije treba posebno paziti da se unosi i vitamin B1, te da se nadoknada tekućine ne bude 5% glukozom. Opisuje se smrtni ishod trudnica u čak 5% slučajeva ukoliko se encefalopatija pojavi, u 65% neurološke tego-

be su postale kronične, a u 50% slučajeva dolazi i do gubitka trudnoće. Parenteralna nadoknada tekućine u pravilu uključuje fiziološku otopinu uz dodatak kalija ovisno o njegovim vrijednostima u plazmi. Pacijentice s izraženom mučninom i povraćanjem imaju veći rizik gubitka na tjelesnoj težini uz veći rizik prijevremenog poroda i novorođenčeta niske porođajne težine. Infuzije glukoze međutim smiju se aplicirati u trećem tromjesečju u svrhu prevencije ketoze uslijed mučnine, inapetencije i slabog unosa hrane.

Preporučena antiemetska terapija u trudnoći	
Prva linija	doksilamin-piridoksin ciklizin proklorperazin prometazin klorpromazin
Druga linija	metoklopramid domperidon ondasetron
Treća linija	hidrokortizon prednizolon metilprednizolon

Čimbenici rasta granulocitno-makrofagne loze mogu se aplicirati ukoliko postoji indikacija. U više studija dokazan je njihov prolaz kroz posteljicu. Korišteni su kod prevencije neutropenije u liječenju onkoloških trudnih pacijentice kao i neonkoloških trudnica za liječenje kronične neutropenije. Opservacijske studije nisu pokazale veću pojavnost smrti djeteta ili kongenitalnih malformacija, bilo da se radilo o kratko- ili dugodjelujućim čimbenicima rasta. Zabilježena je prolazna viša razina neutrofila u odnosu na kontrolnu skupinu novorođenčadi. Treba napomenuti da čimbenike rasta treba aplicirati kad je indicirano, npr. ne daju se preventivno prije poroda. Rizik neutropenije je moguće niži zbog prirodne blaže leukocitoze u trudnoći, većem volumenu plazme i bržem izlučivanju lijekova što rezultira nižim vršnim vrijednostima terapije. S primjenom čimbenika rasta postoji naznaka rizika razvoja sekundarnih hematoloških malignih bolesti - francuska studija na uzorku od više od 120000 pacijentica s karcinomom dojke koje su primale kemoterapiju i čimbenike rasta, pokazala je nešto veći rizik razvoja AML, te MDS , a značajno veći ALL. Rizik je bio veći s većim brojem apliciranih čimbenika rasta granulocita. Čimbenici rasta granulocita mogu u trudnoći koja je već hiperkoagulabilno stanje, dodatno povećati rizik tromboze.

Kemoterapija se prema dostupnim podatcima može aplicirati u trudnica s karcinomom dojke, u standardnim dozama i prema standardnim, optimalnim protokolima. Trudnoća ne bi trebala biti razlog redukcije doze terapije. Pritom moramo pažljivo pratiti istovremeno zdravstveno stanje majke i djeteta. Majci pružiti optimalnu suportivnu terapiju kako bi nuspojave bile što rjeđe i manjeg intenziteta čime štitimo i zdravlje djeteta. Kemoterapija se ne smije aplicirati prije drugog tromjesečja trudnoće, osim iznimno, kada završi organogeneza. Amanti i suradnici proveli su prospektivnu studiju na uzorku 81 pacijentice kod koje je praćeno zdravstveno stanje djece izložene kemoterapiji tijekom trudnoće. Ishodi nakon 1,5 i 3 godine nisu pokazali promjene u razvoju djece, kognitivnim i fizičkim sposobnostima, promjenama kardiološkog statusa. Mora se napomenuti da je praćenje relativno kratko, te da je svakako potrebno opsežnije i duže praćenje takve djece. Multidisciplinarnost je važna u liječenju onkoloških bolesnika, a u liječenju trudnica s malignom bolesti je obavezna i neizostavna, uz obaveznu aktivnu i informiranu uključenost pacijentice i njezine obitelji, kako bi se postigli optimalni učinci terapije s minimalnim nuspojavama i izbjegla toksičnost i teratogenost terapije.

Literatura

1. Litton JK, Warneke CL, et al. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breastcancer. Oncologist. 2013;18:369–376.
2. Ebert U, Loffler H, Kirck W.Cytotoxic therapy and pregnancy.Pharmacol Ther1997;74:207–220.
3. Murthy RK, Theriault RL, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. Breast Cancer Res. 2014 Dec 30;16(6):500
4. Mohammad M Iqbal, Esha Aneja. (2024). Safety Profile of Benzodiazepines During Pregnancy. Psychiatry and Psychological Disorders.
5. Tolar J, Neglia JP. Transplacental and other routes of cancer transmission between individuals. J Pediatr Hematol Oncol. 2003 Jun;25(6):430-4.
6. Cardonick E, Irfan F. at al. "The Use of Neupogen (Filgrastim) or Neulasta (Pegfilgrastim) during Pregnancy When Chemotherapy Is Indicated for Maternal Cancer reatment,"Journal of Cancer Therapy, Vol. 3 No. 2, 2012, pp. 157-161.
7. Schedin P. Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. NatRev Cancer. 2006;6:281-291.3.
8. Azim HA Jr, Santoro L, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer:a meta-analysis of 30 studies. Cancer Treat Rev. 2012;38:834-842.
9. Shao C, Yu Z, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis. BMC Cancer. 2020;20:746.
10. Cottreau CM, Dashevsky I, et al. Pregnancy-associated cancer: a U.S. population-based study. J Womens Health.2019;28:250-257.
11. Parazzini F, Franchi M, et al. Frequency of pregnancy related cancer: a population based linkage study inLombardy, Italy. Int J Gynecol Cancer. 2017;27:613-619.

12. Cardonick E, Gilmandyar D, Somer RA.Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy.Obstet Gynecol2012;120:1267–1272
13. Amant F, Vandenbroucke T,et al.Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy.N Engl J Med2015;373:1824–1834
14. Dalmartello M, Negri E, et al. Frequency of pregnancy-associated cancer: a systematic review of population-basedstudies. Cancers. 2020;12:1356.
15. Loibl S, Azim HA Jr, et al. ESMO expert consensusstatements on the management of breast cancer during pregnancy(PrBC). Ann Oncol. 2023;34:849-866.
16. Mir O, Berveiller P, et al. Taxanes for breast cancer duringpregnancy: a systematic review. Ann Oncol. 2010;21:425-426.
17. Amant F, Lefrère H, et al. The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer beused. Lancet Oncol. 2021;22:753-754.
18. Murthy RK, Theriault RL, et al. Outcomes of childrenexposed in utero to chemotherapy for breast cancer. Breast CancerRes. 2014;16:500.
19. Poggio F, Tagliamento M, et al. Adding a platinum agent toneoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: theend of the debate. Ann Oncol. 2022;33:347-349
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Peto R, DaviesC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term out-come among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet.2012;379:432-444.
21. Azim HA Jr, Brohée S, et al. Biology of breast cancer during pregnancy using genomic profiling. Endocr Relat Cancer.2014;21:545-554.
22. Cardonick EH, Gringlas MB, et al.Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls.Am J Obstet Gynecol2015;212:658.e1-8.
23. Matikas A, Foukakis T, Bergh J. Dose intense, dose dense and tai-lored dose adjuvant chemotherapy for early breast cancer: an evolution of concepts. Acta Oncol. 2017;56:1143-1151.
24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000women from 86 randomised trials. Lancet. 2023;401:1277-1292.
25. Papakonstantinou A, Hedayati E, et al. Neutropenic complications in the PANTHER phase III study of adjuvant tailored dose-dense chemotherapy in early breast cancer. Acta Oncol.2020;59:75-81.
26. Berends C, Maggen C, et al. Maternal and neonatal out-come after the use of G-CSF for cancer treatment during pregnancy. Cancers. 2021;13:1214.
27. de Haan J, Verheecke M, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohortstudy of 1170 patients. Lancet Oncol. 2018;19:337-346.
28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Increasing thedose intensity of chemotherapy by more frequent administrationor sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298women with early breast cancer in 26 randomised trials. Lancet.2019;393:1440-1452.

29. Metcalfe A, Stephenson N, et al. Exclusion of pregnant and lactating persons from-breast cancer clinical trials: a review of active trials registered onClinicalTrials.gov. Acta Obstet Gynecol Scand. 2023.
30. Jiang X, Ye Z, et al. Chemotherapy for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review and meta-analysis ofcase reports and series. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47:3425-3436.
31. Hudson RE, Metz TD, et al. Drug exposure during pregnancy: current understanding and approaches to measure materna-fetal drug exposure. Front. Pharmacol.2023; 14:1111601.
32. Esposito S, Tenconi R et al. Chemotherapy against cancer during pregnancy. Medicine (Baltimore). 2016; 95 (38):: e4899.
33. Callaway MK, Dos Santos CO. Gestational Breast Cancer - a Review of Outcomes, Pathophysiology, and Model Systems. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2023 Jul 14;28(1):16.
34. van Hasselt J.G., van Calsteren K., Heyns L., Han S., Mhallem Gziri M., Schellens J.H., Beijnen J.H., Huitema A.D., Amant F. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: Pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel.Ann. Oncol.2014;25:2059–2065
35. Jabagi M.J., Vey N., Goncalves A., Le Tri T., Zureik M., Dray-Spira R. Risk of secondary hematologic malignancies associated with breast cancer chemotherapy and G-CSF support: A nationwide population-based cohort.Int. J. Cancer.2020;148:375–384.