

## Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące leczenia nowotworów układu chłonnego i krwiotwórczego u kobiet ciężarnych

Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society concerning the treatment of lymphatic and hematopoietic system neoplasms in pregnant women

Рекомендации Польского общества онкологической гинекологии по лечению рака лимфатической и кровообразующей системы у беременных женщин

<sup>1</sup> Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Sławomira Kyrz-Krzemień

<sup>2</sup> Oddział Ginekologii Onkologicznej, Ogólnej i Położnictwa, SP ZOZ Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach. Kierownik: dr hab. n. med. Bogdan Michalski

Correspondence to:

<sup>1</sup> Prof. dr hab. n. med. Sławomira Kyrz-Krzemień, Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Henryka Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice, tel.: +48 32 259 12 81, e-mail: klinhem@sum.edu.pl

<sup>2</sup> Dr hab. n. med. Bogdan Michalski, Oddział Ginekologii Onkologicznej, Ogólnej i Położnictwa, SP ZOZ Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach, ul. Panewnicka 65, 40-760 Katowice, tel.: +48 32 605 35 66, e-mail: bogdan@proloc.com.pl

Source of financing: Department own sources

Powikłanie ciąży chorobą nowotworową układu chłonnego i krwiotwórczego jest bardzo rzadkie, niemniej inwazyjna diagnostyka, leczenie chemiczne (CTH), radioterapia (RTH) oraz zastosowanie nowych leków w terapii celowanej sprawiają wiele problemów, nie tylko medycznych, ale przede wszystkim natury etycznej. Diagnostyka i leczenie kobiet na nowotwory w okresie ciąży są utrudnione i często znacznie opóźnione, co wynika z niecharakterystycznych objawów nowotworu, nakładających się na dolegliwości i symptomy związane z ciążą<sup>(1)</sup>. Decyzje dotyczące dalszego postępowania powinny być podejmowane przez ginekologa onkologa wspólnie z hematologiem w celu zapewnienia optymalnego leczenia kobiety ciężarnej, a także zachowania prawidłowego rozwoju płodu. Wymaga to przestrzegania następujących zasad:

- podejmowanie optymalnego leczenia nowotworu i ratowanie życia matki;
- stosowanie chemioterapii jedynie w przypadku nowotworów chemiowrażliwych i chemiowyleczalnych;
- dążenie do maksymalnej ochrony płodu;
- dążenie do zachowania zdolności rozrodczych matki w przyszłości<sup>(1)</sup>.

Pregnancies complicated with a neoplastic disease of the lymphatic and hematopoietic systems are very rare; however, invasive diagnostic procedures, chemotherapy (CTH), radiotherapy (RTH) and using new drugs for targeted therapy cause many problems, not only medical, but also ethical in nature.

Diagnosis and treatment of neoplastic diseases in pregnant women is difficult and often significantly delayed due to the non-specific symptoms of the disease that overlap the complaints and symptoms associated with pregnancy<sup>(1)</sup>. Decisions on further treatment should be made by a gynecologic oncologist in cooperation with a hematologist in order to provide the pregnant woman with optimal treatment and ensure normal development of the fetus. This requires acting according to the following principles:

- introducing optimal antineoplastic treatment and saving the mother's life;
- administering chemotherapy only in the case of neoplasms which are responsive to and treatable by chemotherapy;
- striving for the maximum protection of the fetus;
- aiming at preserving the mother's fertility in the future<sup>(1)</sup>.

## KLASYFIKACJA I EPIDEMIOLOGIA NOWOTWORÓW UKŁADU CHŁONNEGO I KRWIOTWÓRCZEGO

Nowotwory układu krwiotwórczego zakwalifikowane są do dwóch zasadniczych grup: **chłoniaki** (*lymphoma*) oraz **białaczki** (*leukemia*).

Nowotwory układu chłonnego – chłoniaki złośliwe – to grupa chorób rozrostowych limfocytów, obejmująca ziarnicę złośliwą, szpiczaka plazmocytozowego, białaczki limfoidalne oraz chłoniaki niezziarnicze. Zgodnie z szacowaną zachorowalnością na chłoniaki, wynoszącą 14–18/100 000 osób, estymowana liczba nowych zachorowań kobiet na chłoniaki w Polsce powinna wynosić około 2500–2800 przypadków rocznie. Chłoniaki (szczególnie chłoniak Hodgkina) u ciężarnych występują z częstością 1/1000–6000 ciąż. Dane epidemiologiczne na temat chłoniaków złośliwych w Polsce nie są pełne z powodu znacznego niedorejestrowania. Obserwowany wzrost zachorowalności na chłoniaki w grupie kobiet ciężarnych ściśle wiąże się z opóźnionym czasem prokreacji – po 35. roku życia. Częstość występowania poszczególnych podtypów chłoniaków według ICD-10 przedstawia tabela 1.

Chłoniaki występują jako wyraźne lite guzy zbudowane z komórek wyglądających jak prymitywne limfocyty albo przypominających limfocyty, plazmocyty lub histiocyty, najczęściej w węzłach chłonnych, śledzionie lub innych lokalizacjach, w których prawidłowo obecne są komórki limfatyczno-siateczkowe. Mogą zajmować inne narządy lub objawiać się jako białaczka. Aktualna klasyfikacja nowotworów chłoniakowych według WHO bazuje na klasyfikacji **Revised European-American Lymphoma (REAL)** i skutecznie zastępuje starsze schematy, oparte wyłącznie na morfologii guzów.

**Białaczki** są chorobami nowotworowymi szpiku kostnego spowodowanymi postępującą proliferacją patologicznych leukocytów spotykanych w tkance hemopoetycznej, innych narządów i zwykle we krwi, występujących w zwiększonej liczbie. W ich przebiegu dochodzi do powstawania w szpiku bardzo dużych ilości mniej lub bardziej podobnych do siebie komórek mających nieprawidłowy wygląd i upośledzoną funkcję. Białaczki dzielimy, w zależności od przebiegu klinicznego, na ostre i przewlekłe:

- AML (*acute myelogenous leukemia* – ostra białaczka szpikowa);
- ALL (*acute lymphocytic leukemia* – ostra białaczka limfatyczna);
- CLL (*chronic lymphocytic leukemia* – przewlekła białaczka limfatyczna);
- CML (*chronic myeloid leukemia* – przewlekła białaczka szpikowa).

Często stosuje się jeszcze klasyfikację białaczek, która została ogłoszona przez francusko-amerykańsko-angielską grupę badaczy (French-American-British classification, FAB) w drugiej połowie lat 70. ubiegłego stulecia<sup>(2)</sup>.

## CLASSIFICATION AND EPIDEMIOLOGY OF LYMPHATIC AND HEMATOPOIETIC SYSTEM NEOPLASMS

Neoplasms of the hematopoietic system belong to two main groups: **lymphomas** and **leukemias**.

Neoplasms of the lymphatic system – malignant lymphomas – are a group of proliferative diseases of lymphocytes including lymphogranuloma, plasma cell myeloma, lymphoid leukemias and non-Hodgkin lymphomas. Based on the estimated incidence of lymphomas of 14–18/100 000 people the estimated number of new cases of lymphomas among women in Poland should be approximately 2500–2800 a year. Lymphomas (particularly Hodgkin's lymphoma) in pregnant women occur with the prevalence of 1/1000–6000 pregnancies. Epidemiological data on malignant lymphomas in Poland are incomplete because of significant underreporting. The observed increase of the incidence of lymphomas in pregnant women is closely associated with the delayed time of reproduction – after 35 years of age. The prevalence of the individual subtypes of lymphomas according to ICD-10 is presented in table 1.

Lymphomas occur as distinct solid tumors built of cells which look like primitive lymphocytes or resemble lymphocytes, plasma cells or histiocytes; they are usually found in lymph nodes, the spleen or other locations, in which lymphoreticular cells are normally present. Lymphomas can occupy other organs or manifest themselves as leukemia. The current classification of lymphoid neoplasms according to WHO is based upon the **Revised European-American Lymphoma Classification (REAL)** and replaces older systems effectively, which were based exclusively on tumor morphology.

ICD-10	Rodzaj chłoniaka <i>Type of lymphoma</i>	%
C81	Hodgkina <i>Hodgkin's</i>	15
C82	Grudkowy <i>Nodular</i>	4
C83	Rozlany <i>Diffuse</i>	14
C84	Z limfocytów T <i>T-cell</i>	2
C90	Szpiczak plazmocytozowy <i>Plasma cell myeloma</i>	19
C91	Przewlekła białaczka limfatyczna <i>Chronic lymphocytic leukemia</i>	24
C85	Inne i nieokreślone <i>Other and unspecified</i>	21
C88	Złośliwe rozrosty układu immunologicznego <i>Malignant immunoproliferative diseases</i>	
C96	Inne rozrosty układu krwiotwórczego <i>Other neoplasms of the hematopoietic system</i>	

Tabela 1. Zarejestrowana zachorowalność na chłoniaki w Polsce  
Table 1. Registered incidence of lymphomas in Poland

Białaczki u kobiet ciężarnych występują z częstością 1/75 000–1/1 000 000 ciąż. Najczęściej rozpoznaje się ostre białaczki szpikowe (66%) oraz przewlekłe białaczki szpikowe (około 10% wszystkich rozpoznań). Przewlekłe białaczki limfatyczne występują u ciężarnych sporadycznie<sup>(1)</sup>.

### BIAŁACZKI

Nie poznano dotychczas przyczyn białaczek, niemniej zwraca się uwagę na pewne czynniki ryzyka, najczęściej związane ze środowiskiem, takie jak: benzen, toluen, ksylen, promieniowanie jonizujące, barwniki anilinowe, pochodne chlorowe węglowodorów. Za istotny czynnik uważa się także czynnik genetyczny, zwłaszcza w przewlekłej białaczce szpikowej.

#### Ostra białaczka szpikowa

W przypadku ostrej białaczki leczenie musi być rozpoczęte w chwili rozpoznania, niezależnie od czasu trwania ciąży. W większości opisywanych przypadków terapię rozpoczyna się w II i III trymestrze ciąży, co w znacznym stopniu zmniejszyło teratogeny wpływ stosowanych leków na rozwijający się płód<sup>(3)</sup>. Według danych z piśmiennictwa u ciężarnych z tym typem białaczki stosowane są różne warianty polichemioterapii indukującej remisję, opartej na kombinacji antracykliny (daunorubicyna w dawce 45–60 mg/m<sup>2</sup>p.c. lub idarubicyna w dawce <12 mg/m<sup>2</sup>/dobę), podawanej przez 3 dni, i arabinozydu cytozyny (Ara-C; 100–200 mg/m<sup>2</sup>p.c./dobę c.i.), stosowanego przez 7 dni<sup>(3)</sup>. Powyższy schemat lekowy zastosowano u 24-letniej ciężarnej z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej w 23. tygodniu ciąży z bardzo dobrym efektem terapeutycznym. Objawy białaczki w tym przypadku wystąpiły w formie zespołu HELLP<sup>(4)</sup>.

#### Przewlekła białaczka szpikowa

Przewlekła białaczka szpikowa stanowi 10% wszystkich białaczek rozpoznawanych u kobiet w ciąży. Częstość jest szacowana na około 1/100 000 ciąż/rok<sup>(5)</sup>. Uważa się, że gdy liczba leukocytów nie przekracza 100 G/l, a liczba płytek 500 G/l, pacjentka nie wymaga leczenia. W przypadku konieczności wprowadzenia terapii cytoredukcyjnej lekiem z wyboru jest interferon  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ). Nie stwierdzono teratogenności leku, a wieloletnie stosowanie INF- $\alpha$  u ciężarnych potwierdza jego bezpieczeństwo<sup>(5)</sup>. Przełomem w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej było wprowadzenie inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 (imatinib, nilotinib, dasatinib), które hamują nie tylko kinazę BCR-ABL1, ale także receptor dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR)  $\alpha$  i  $\beta$ , kinazę tyrozynową Arg, c-Kit oraz kinazę Src. Wymienione kinazy są silnymi lekami teratogennymi, zwłaszcza w I trymestrze ciąży; wpływają na płodność mężczyzn i kobiet, zatem okres planowanej ciąży powinien przypadać na 2 lata po zakończeniu terapii.

**Leukemias** are neoplastic diseases of the bone marrow caused by progressive proliferation of pathological leukocytes found in increased numbers in the hematopoietic tissue and that of other organs and usually in the blood. In the course of leukemias large amounts of cells similar to one another to a higher or lesser extent of abnormal appearance and function are formed in the bone marrow. Leukemias are divided into acute and chronic, depending on the clinical course of the disease:

- AML (acute myelogenous leukemia);
- ALL (acute lymphocytic leukemia);
- CLL (chronic lymphocytic leukemia);
- CML (chronic myeloid leukemia).

A leukemia classification published in the second half of the '70s by a group of French, American and British researchers (French-American-British classification, FAB) is also frequently used<sup>(2)</sup>.

Leukemias occur in pregnant women at a rate of 1/75 000–1/1 000 000 pregnancies. Acute myeloid leukemias (66% of all diagnoses) and chronic myeloid leukemias (approximately 10%) are diagnosed most frequently. Chronic lymphocytic leukemias rarely occur in pregnant women<sup>(1)</sup>.

### LEUKEMIAS

The causes of leukemias have not yet been discovered; however, some risk factors are pointed to, which are usually associated with the environment, such as benzene, toluene, xylene, ionizing radiation, aniline dyes and chlorine derivatives of hydrocarbons. The genetic factor is also considered important, especially in chronic myeloid leukemia.

#### Acute myelogenous leukemia

In the case of acute leukemia treatment must be introduced upon diagnosis, irrespective of the duration of pregnancy. In most of the cases reported the therapy was started in the second and third trimester of pregnancy, which significantly reduced the teratogenic influence of the drugs used on the developing fetus<sup>(3)</sup>. According to the data in the literature in pregnant women with this type of leukemia various variants of remission-inducing polychemotherapy are used based on an anthracycline (daunorubicin at the dose of 45–60 mg/m<sup>2</sup>p.c. or idarubicin at the dose of <12 mg/m<sup>2</sup> daily) administered for 3 days, combined with cytosine arabinoside (Ara-C; 100–200 mg/m<sup>2</sup>p.c. daily c.i.) administered for 7 days<sup>(3)</sup>. This drug regimen was used in a 24-year-old pregnant woman diagnosed with acute myeloid leukemia in the 23<sup>rd</sup> week of pregnancy with a good therapeutic effect. The symptoms of leukemia in this case manifested themselves as the HELLP syndrome<sup>(4)</sup>.

#### Chronic myeloid leukemia

Chronic myeloid leukemia accounts for 10% of all leukemias diagnosed in pregnant women. Their prevalence

Przewlekła białaczka szpikowa nie wymaga tak agresywnego leczenia jak białaczka ostra, dlatego poza interferonem  $\alpha$  można z dobrym skutkiem stosować hydroksymocznik<sup>(6)</sup>. Hydroksymocznik, jako inhibitor reduktazy rybonukleotydowej, hamuje syntezę DNA i może wykazywać działanie teratogenne. Wybór interferonu  $\alpha$ , który nie wpływa na proces syntezy kwasów nukleinowych, wydaje się więc bardziej uzasadniony<sup>(7)</sup>.

### Ostra białaczka limfatyczna

Ostra białaczka szpikowa stanowi 60% wszystkich białaczek występujących u kobiet ciężarnych, podczas gdy ostra białaczka limfatyczna – 28% wszystkich zachorowań w tej grupie nowotworów układu krwiotwórczego. Rozpoznanie jest bardzo trudne ze względu na niespecyficzne objawy, do których należą: znużenie, ogólna słabość, gorączka, wychudzenie, krwawienia, niespecyficzne bóle brzucha spowodowane splenomegalią oraz nawracające infekcje. Zadawalające wyniki terapii są widoczne w przypadkach rozpoczęcia leczenia pełnymi dawkami leków i radioterapii natychmiast po rozpoznaniu choroby. W związku z tym należy spodziewać się częstego występowania poronień, porodu przedwczesnego oraz wad płodu, a także jego zgonów wewnątrzmacicznych i poporodowych<sup>(8)</sup>.

## CHŁONIAKI

Chłoniaki dość często występują u kobiet w ciąży. Szczególnie dotyczy to ziarnicy złośliwej. Współistnienie chłoniaków niezziarnicznych z ciążą jest rzadsze, co wiąże się z ich częstszym występowaniem około 40. roku życia (ziarnicę złośliwą częściej rozpoznaje się u młodszych kobiet)<sup>(1)</sup>.

Ciąża nie ma niekorzystnego wpływu na przebieg chłoniaków i rokowanie. Leczenie zależy od obrazu klinicznego, typu histologicznego oraz okresu ciąży i powinno być prowadzone z uwzględnieniem zasady, że napromienianie nadprzeponowe stosuje się w I trymestrze ciąży, a chemioterapię w II i III trymestrze<sup>(1)</sup>.

Badanie wpływu czynników hormonalnych i prokreacyjnych na ryzyko zachorowania na chłoniaki potwierdziło protekcyjny wpływ wielodietności oraz znaczenie antykoncepcji w procesie nowotworzenia<sup>(9)</sup>.

Chłoniaki złośliwe, przez swoją długotrwałość i złożoność procesu leczniczego, przysparzają wielu problemów medycznych oraz etycznych zarówno zespołom terapeutycznym, jak i rodzinie chorego. W toku diagnostyki i leczenia chłoniaków powinniśmy kierować się głównymi zasadami etycznymi, takimi jak: autonomia chorego, korzyści dla pacjenta, nieszkodzenie choremu oraz sprawiedliwy rozdział sił i środków<sup>(10)</sup>.

Diagnostyka chłoniaków w ciąży nie nastręcza problemów i bez ryzyka dla płodu w każdym trymestrze ciąży można przeprowadzić: badanie przedmiotowe, biopsję podejrzanych węzłów chłonnych, badanie krwi i szpiku,

is estimated at approximately 1/100 000 pregnancies/year<sup>(5)</sup>. It is thought that if the leukocyte count does not exceed 100 G/L, and the platelet count does not exceed 500 G/L, the patient does not require treatment. If cytoreductive therapy is necessary, the drug of choice is interferon  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ). No teratogenic effect related to INF- $\alpha$  was found and its use in pregnant women for many years confirms its safety<sup>(5)</sup>.

The introduction of BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors (imatinib, nilotinib, dasatinib) was a breakthrough. They inhibit not only the BCR-ABL1 kinase, but also the platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)  $\alpha$  and  $\beta$ , Arg tyrosine kinase, c-Kit and Src kinase. These kinases have a strong teratogenic effect, especially in the first trimester of pregnancy and they influence male and female fertility. Therefore, pregnancy should be planned for 2 years after the end of therapy.

Chronic myeloid leukemia does not require as aggressive treatment as acute leukemia, therefore apart from interferon  $\alpha$ , hydroxyurea can be used to good effect<sup>(6)</sup>. Hydroxyurea, as a ribonucleotide reductase inhibitor, inhibits DNA synthesis and may display a teratogenic effect. Therefore, the choice of interferon  $\alpha$ , which does not influence the process of nucleic acid synthesis, seems to be more justified<sup>(7)</sup>.

### Acute lymphocytic leukemia

Acute myeloid leukemia accounts for 60% of all leukemias in pregnant women, while the share of acute lymphocytic leukemia in this group of hematopoietic system neoplasms is 28%. Diagnosis is very difficult due to non-specific symptoms, such as fatigue, general weakness, fever, emaciation, hemorrhages, non-specific abdominal pain caused by splenomegaly as well as recurrent infections. Satisfactory results of the therapy are evident in cases in which treatment with full doses of drugs and radiotherapy is introduced immediately after diagnosis. As a result one may expect frequent cases of miscarriages, premature labor, fetal defects and intrauterine death of the fetus or its death post-delivery<sup>(8)</sup>.

## LYMPHOMAS

Lymphomas are fairly common in pregnant women. This applies particularly to lymphogranuloma. The coexistence of non-Hodgkin lymphomas and pregnancy is less common, which is due to their greater prevalence around 40 years of age (lymphogranuloma is more commonly found in younger women)<sup>(1)</sup>.

Pregnancy does not have unfavorable influence on the course or prognosis of lymphomas. The treatment depends on the clinical picture, histological type of the lymphoma, and the stage of the pregnancy and should be conducted according to the principle that supradiaphragmatic radiotherapy is used in the first trimester of

badanie immunologiczne krwi, cytometrię przepływową, RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i miednicy mniejszej oraz, w szczególnych przypadkach, badanie rezonansem magnetycznym.

### Chłoniaki ziarnicze

**Leczenie w I trymestrze ciąży** – jeżeli jest to możliwe, termin rozpoczęcia leczenia powinien się przesunąć na okres II trymestru ciąży. W przypadkach nowotworów charakteryzujących się znaczną proliferacją i szybką progresją należy wdrożyć leczenie, pamiętając o rozpoczęciu radioterapii powyżej przepony. W razie konieczności zastosowania chemioterapii najbezpieczniej jest rozpocząć ją od winblastyny, która nie wykazuje teratogenicznego wpływu na płód. Ten alkaloid dimeryczny uzyskiwany z barwinka różowego zatrzymuje mitozę w metafazie i działa antymetabolicznie poprzez blokowanie układu mikrotubuli w komórkach nowotworowych.

**Leczenie w II trymestrze ciąży** – możliwe jest wdrożenie leczenia wielolekowego według różnych uznanych schematów. Opisano przypadki skutecznej i bezpiecznej dla płodu CTH według schematu EVA (doksorubicyna, winblastyna, etopozyd), ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna), CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) oraz CHOP w połączeniu z rytuksymabem. Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak również na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie obserwuje się go na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Nie opisano teratogenicznego wpływu rytuksymabu na rozwijający się płód oraz stan pourodzeniowy noworodków, co wskazuje na możliwość bezpiecznego zastosowania tego przeciwciała monoklonalnego w schematach wielolekowych w leczeniu chłoniaków w ciąży<sup>(11,12)</sup>.

**Leczenie w III trymestrze ciąży** – jeżeli jest to możliwe, należy rozpocząć leczenie po porodzie, którego termin ustalamy zaraz po uzyskaniu dojrzałości płuc płodu. Jeśli sytuacja onkologiczna wymaga natychmiastowego wdrożenia terapii wielolekowej, postępujemy tak jak w przypadku leczenia chłoniaków w II trymestrze<sup>(13)</sup>.

### Chłoniaki nieziarnicze

Z klinicznego punktu widzenia chłoniaki dzielimy na trzy podstawowe grupy:

- **chłoniaki o powolnym przebiegu** – charakteryzują się wieloletnim przebiegiem, niemniej około 80% przypadków rozpoznawanych jest w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania; w tej grupie chłoniaków najczęściej rozpoznajemy B-CLL (*B-cell chronic lymphocytic*

pregnancy and chemotherapy is used in the second and third trimester of pregnancy<sup>(1)</sup>.

The research on the influence of hormonal and reproductive factors on the risk of developing lymphomas has confirmed the protective effect of multiple births and the influence of contraception on neoplasia<sup>(9)</sup>.

Malignant lymphomas cause many medical and ethical difficulties both for the therapeutic teams and the patient's family due to their duration and the complexity of the treatment process. In the course of diagnosis and treatment of lymphomas main ethical principles should be applied, such as patient autonomy, patient benefit, avoidance of harm to the patient and a fair distribution of capacities and resources<sup>(10)</sup>.

The diagnosis of lymphomas during pregnancy is not difficult and the following procedures can be conducted during pregnancy with no risk to the fetus: physical examination, biopsy of suspicious lymph nodes, blood and bone marrow tests, immunological blood test, flow cytometry, chest radiograph, abdominal and pelvic ultrasound examination and, in special cases, magnetic resonance imaging.

### Hodgkin's lymphomas

**Treatment during the first trimester of pregnancy** – if it is possible, the start of treatment should be postponed until the second trimester of pregnancy. In the case of neoplasms with significant proliferation and rapid progression treatment should be introduced, bearing in mind that radiotherapy should be started above the diaphragm. If chemotherapy is necessary, the safest option to begin with is vinblastine, which does not show any teratogenic effect on the fetus. This dimeric alkaloid obtained from *Catharanthus roseus* stops mitosis in the metaphase stage and has an antimetabolic effect by blocking the system of microtubules in the neoplastic cells.

**Treatment during the second trimester of pregnancy** – it is possible to introduce multidrug treatment according to various recognized regimens. Cases of effective CTH safe for the fetus have been reported and they included the EVA regimen (doxorubicin, vinblastine, etoposide), ABVD regimen (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine), CHOP regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) and CHOP combined with rituximab. Rituximab binds specifically to the transmembrane antigen CD20, which is a non-glycosylated phosphoprotein, found on pre-B lymphocytes and on mature B lymphocytes. The CD20 antigen is found in >95% of cases of all non-Hodgkin lymphomas (NHL) originating from B-cells. The CD20 antigen is found on normal B lymphocytes as well as on cancerous B-cells. However, it is not found on the hematopoietic stem cells, early pro-B cells, normal plasma cells or on the cells of other healthy tissues. A teratogenic effect of rituximab on the developing fetus and on the postnatal state of the newborn has not been reported, which points

*leukemia* – przewlekła białaczka limfatyczna z komórek B), MCL (*mantle cell lymphoma* – chłoniak z komórek płaszczą), MZBL (*marginal zone B-cell lymphoma* – chłoniak strefy brzeżnej);

- **chłoniaki o agresywnym przebiegu** – charakteryzują się bardzo szybkim tempem wzrostu, wysoką frakcją wzrostową komórek, tendencją do ekspansywnego wzrostu, m.in. w śródpiersiu, ośrodkowym układzie nerwowym, jamie brzusznej i miednicy mniejszej, oraz wtórną opornością na leczenie; w tej grupie najczęściej rozpoznajemy DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma* – rozlany chłoniak wielkokomórkowy linii B) oraz PTCL (*peripheral T-cell lymphoma* – obwodowy chłoniak T-komórkowy);
- **chłoniaki o bardzo agresywnym przebiegu** – występują u młodych dorosłych i charakteryzują się burzliwym przebiegiem z szybkim zajęciem śródpiersia oraz centralnego układu nerwowego. W grupie tej najczęściej rozpoznajemy chłoniaki limfoblastyczne.

Informacje dotyczące przebiegu chłoniaków niezziarnicznych w ciąży pochodzą z opisów pojedynczych przypadków i tym samym trudno o ustalenie standardowych schematów leczenia w poszczególnych typach chłoniaków<sup>(14,15)</sup>.

Objawy choroby w ciąży są niespecyficzne i często kojarzone jako typowe u ciężarnych, np. stany podgorączkowe, ogólne zmęczenie, osłabienie, duszność, nocne poty, obrzęki, gigantomastia, wysypka, świąd skóry, żółtaczka, dysfagia, powiększenie piersi czy bóle w klatce piersiowej, kaszel, nawracające infekcje. Dlatego lekarz prowadzący powinien wykazać się zwiększoną czujnością, zwłaszcza w przypadku ciężarnych z nawracającymi infekcjami, opornymi na leczenie przeciwwzapalne.

Do ogólnych zasad leczenia chłoniaków niezziarnicznych należy prowadzenie terapii w ośrodkach specjalistycznych. Podstawową metodą leczenia jest CHT. Chłoniaki o powolnym przebiegu mogą być napromieniane miejscowo w skojarzeniu z CHT (monoterapia – steroidy, chlorambucyl, cyklofosfamid, konwencjonalna terapia – COP, CVP, LOP, 2-CDA, fludarabina). W przypadku chłoniaków o agresywnym przebiegu podstawową terapię stanowi CHT wielolekowa z założeniem uzyskania całkowitej remisji (CHOP). Zaleca się programy wielolekowe CHT w chłoniakach o bardzo agresywnym przebiegu z RTH ośrodkowego układu nerwowego.

\*\*\*

Ciąża powikłana chorobą nowotworową układu limfatycznego i krwionośnego to rzadkie zjawisko, a wczesne objawy choroby bardzo często utożsamiane są z typowymi dolegliwościami ciążowymi, dlatego wymagana jest wzmożona czujność u lekarzy ginekologów w trudnych przypadkach powikłań ciąży, ze szczególnym zwróceniem uwagi na nawracające objawy różnych chorób, zwłaszcza infekcji, mimo wdrożenia w powszechnej opinii skutecznego leczenia. Potwierdzenie rozpoznania, diagnostyka oraz zaplanowanie i wdrożenie terapii

to the possibility of safe use of this monoclonal antibody in multidrug regimens for the treatment of lymphomas during pregnancy<sup>(11,12)</sup>.

**Treatment during the third trimester of pregnancy** – if it is possible, treatment should be started after delivery, whose date is determined immediately after the fetus' lungs have reached maturity. If the oncological situation requires immediate introduction of multidrug therapy, the course of action is the same as in the case of treating lymphomas in the second trimester<sup>(13)</sup>.

### Non-Hodgkin lymphomas

From the clinical point of view lymphomas are divided into three basic groups:

- **slowly progressing lymphomas** – these lymphomas are characterized by many years of development; however, approximately 80% of cases are diagnosed in clinical stage III and IV of the disease. In this group of lymphomas the following types are most commonly diagnosed: B-CLL (B-cell chronic lymphocytic leukemia), MCL (mantle cell lymphoma) and MZBL (marginal zone B-cell lymphoma);
- **aggressive lymphomas** – these lymphomas are characterized by a very fast rate of growth, high growth fraction, a tendency towards expansive growth in the mediastinum, central nervous system, abdominal cavity, and the pelvis minor, among other locations, as well as secondary resistance to treatment; the following types are most commonly diagnosed in this group: DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma) and PTCL (peripheral T-cell lymphoma);
- **very aggressive lymphomas** – these lymphomas are found in young adults and are characterized by a turbulent course with rapid colonization of the mediastinum and the central nervous system. In this group lymphoblastic lymphomas are most commonly found. The information on the course of non-Hodgkin lymphomas come from individual case reports and for this reason it is difficult to determine standard treatment regimens for the different types of lymphomas<sup>(14,15)</sup>.

The symptoms of the disease during pregnancy are non-specific and are often seen as typical for pregnant women, e.g. mild fever, general fatigue, weakness, dyspnea, night sweating, edema, gigantomastia, rash, skin pruritus, jaundice, dysphagia, enlarged breasts or chest pain, cough and recurrent infections. Therefore, the attending physician should be extra vigilant, especially in the case of pregnant women with recurrent infections resistant to anti-inflammatory treatment.

One of the general principles of non-Hodgkin lymphomas treatment is conducting the therapy in specialist centers. The basic method of treatment is CHT. Slowly progressing lymphomas may be locally radiated in conjunction with CHT (monotherapy – steroids, chlorambucil, cyclophosphamide, conventional therapy – COP, CVP, LOP, 2-CDA, fludarabine). In the case of

powinny być prowadzone w specjalistycznych oddziałach ginekologii onkologicznej w ścisłej współpracy z regionalnymi oddziałami hematologicznymi. Taki schemat postępowania pozwoli na prawidłowe przeprowadzenie kobiety ciężarnej przez okres leczenia onkologicznego i urodzenie zdrowego dziecka w większości przypadków<sup>(16)</sup>.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Rubach M., Litwiniuk M., Mądry R., Welnicka-Jaśkiewicz M.: Nowotwory u kobiet w ciąży. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Tom I, Via Medica, Gdańsk 2013: 497–510.
2. Cieślak A.: Epidemiologia białaczek w Polsce. *Studia Med.* 2011; 21: 53–60.
3. Krekora M., Biesiada L., Kędzińska A. i wsp.: Przebieg ciąży i porodu u pacjentki z ostrą białaczką szpikową. *Opis przypadku. Przegl. Menopauz.* 2011; 6: 500–503.
4. Biener D.M., Gossing G., Kuehnl A. i wsp.: Diagnosis and treatment of maternal acute myeloid leukemia during pregnancy imitating HELLP syndrome. *J. Perinat. Med.* 2009; 37: 713–714.
5. Góra-Tybor J.: Terapia przewlekłej białaczki szpikowej u kobiet w ciąży. *Hematologia* 2011; 2: 57–62.
6. Celiloglu M., Altunyurt S., Undar B.: Hydroxyurea treatment for chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000; 79: 803–804.
7. Góra-Tybor J., Budzko W., Wiszniewska-Gauer E., Chojnowski K.: Przewlekła białaczka szpikowa u ciężarnej – problemy terapeutyczne. *Opis przypadku. Acta Haematol. Pol.* 2000; 31: 201–204.
8. Greenlund L.J.S., Letendre L., Tefferi A.: Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. *Leuk. Lymphoma* 2001; 41: 571–577.
9. Costas L., Casabonne D., Benavente Y. i wsp.: Reproductive factors and lymphoid neoplasms in Europe: findings from Epi-Lymph case-control study. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 195–206.
10. Sułek K.: Etyczne aspekty w leczeniu chłoniaków złośliwych. *Onkol. Prakt. Klin.* 2011; 7: 254–257.
11. Ringelstein M., Harmel J., Distelmaier F. i wsp.: Neuromyelitis optica and pregnancy during therapeutic B cell depletion:

aggressive lymphomas the basic therapy is multidrug CHT with the assumption of reaching a full remission (CHOP). Multidrug CHT programs with RTH of the central nervous system are recommended for very aggressive lymphomas.

\*\*\*

Pregnancies complicated with a neoplastic disease of the lymphatic and blood circulatory system are rare and early symptoms of the disease are very often mistaken for complaints typical of pregnancy. For this reason, increased vigilance is required from gynecologists in difficult cases of complicated pregnancies. They should pay particular attention to recurrent symptoms of various diseases such as infections despite having introduced what is generally considered to be effective treatment. The confirmation of diagnosis, diagnostic procedures as well as the planning and introduction of therapy should be carried out in specialist gynecological oncology wards in close cooperation with regional hematology wards. This course of action allows for the right care over the pregnant woman for the whole period of oncological treatment and the birth of a healthy child in most cases<sup>(16)</sup>.

infant exposure to anti-AQP4 antibody and prevention of rebound relapses with low-dose rituximab postpartum. *Mult. Scler.* 2013; 19: 1544–1547.

12. Kimby E., Sverrisdottir A., Elinder G.: Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur. J. Haematol.* 2004; 72: 292–295.
13. Majid M.J., Savona S.R., Khan G.Q.: Hodgkin's disease in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 18: 486–487.
14. Świerczewski A., Pasiński J., Estemberg D. i wsp.: Ciąża i poród u pacjentki z chłoniakiem nieziarniczym – opis przypadku. *Ginekol. Pol.* 2012; 83: 57–61.
15. Horowitz N.A., Benyamini N., Wohlfart K. i wsp.: Reproductive organ involvement in non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 275–282.
16. Cohen J.B., Blum K.A.: Evaluation and management of lymphoma and leukemia in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011; 54: 556–566.

## Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „**Current Gynecologic Oncology**” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.