

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Βιβλιογραφική ενημέρωση, ΓΝΑ Ευαγγελισμός

Θ. ΚΑΝΕΛΛΟΠΟΥΛΟΥ

17-10-2013

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

@ 1:6000 περιπτώσεις κακοήθειας
κατά την κύηση / έτος στις ΗΠΑ

● 1:1000 κυήσεις

@ **Λέμφωμα 4^ο σε συχνότητα**

με ~ 1:4000 περιπτώσεις

● Αναμένεται αύξηση ποσοστού

● Τεκνοποίηση σε μεγαλύτερες ηλικίες

● Αύξηση επίπτωσης λοίμωξης από HIV

@ **HL>>>NHL**

ΚΛΙΝΙΚΟ «ΣΕΝΑΡΙΟ»

Γυναίκα 42 ετών

στη 12εβδομάδα κύησης για το πρώτο της παιδί
προσέρχεται στο εξωτερικό αιματολογικό ιατρείο
λόγω ψηλαφητού τραχηλικού λεμφαδένα

Ⓢ Ασυμπτωματική

Ⓢ FNA ύποπτη για διήθηση από λεμφωματικά κύτταρα



Ⓢ Λεμφοζιδιακό Στάδιο 1 --- Λέμφωμα Burkitt Στάδιο IV



Διακοπή κύησης ;;;

Αντιμετώπιση ;;;

Αναμονή τοκετού ;;;

ΔΙΑΓΝΩΣΗ & ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Επιτρέπονται

- Βιοψία λεμφαδένα
- Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία
- **US και MRI**
- Α/Α και CT θώρακα

Απαγορεύονται

- **PET-CT**
- CT πυέλου (?)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ???



R-CHOP

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

☐ Έκθεση εμβρύου έως **0.1-0.2 Gy**

☐ Έκθεση στο 2^ο-3^ο τρίμηνο συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λευχαιμίας και συμπαγών όγκων την 1^η δεκαετία της ζωής

☐ ΠΑΝΤΑ ΚΑΛΥΨΗ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΧΩΡΑΣ !!!

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Ο κίνδυνος τερατογένεσης στους ανθρώπους από τη χορήγηση ΧΜΘ είναι μικρότερος από τα πειραματόζωα
 - *Μικρότερες δόσεις*
- **ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ ΤΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΑ!!!**
- **Μεταφορά μέσω του πλακούντα**
 - λιποδιαλυτότητα, χαμηλό ΜΒ, σύνδεση με τις πρωτεΐνες πλάσματος
- **Χορήγηση στο 1^ο τρίμηνο**
 - ✓ Αυτόματη αποβολή
 - ✓ Εμβρυϊκός θάνατος
 - ✓ 10-20% μείζονες δυσπλασίες
- **Χορήγηση στο 2^ο-3^ο τρίμηνο**
 - ✓ Εμβρυϊκός και νεογνικός θάνατος
 - ✓ Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης
 - ✓ Πρόωρος τοκετός

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

- Το έμβρυο εκτίθεται στο 10% της δόσης της μητέρας
- Πρόωρη ρήξη υμένων
- Αρτηριακή υπέρταση
- Σακχαρώδης διαβήτης της κύησης
- Έλεγχος επινεφριδίων νεογνού και ευπάθειας σε λοιμώξεις

ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

1^ο τρίμηνο

- **Αρχικό Στάδιο**

1. Διακοπή κύησης και ABVD
2. Στενή παρακολούθηση και ABVD στο 2^ο τρίμηνο
3. ΑΚΘ με κάλυψη κοιλίας
4. Μονοθεραπεία με αλκαλοειδή vinca ή ανθρακυκλίνη???

- **Προχωρημένο Στάδιο**

1. Διακοπή κύησης και ΧΜΘ

2^ο-3^ο τρίμηνο

ABVD

- Δεν υπάρχουν αναφορές για MOPP, BEACOPP

NHL χαμηλής κακοήθειας

1^ο τρίμηνο

1. Διακοπή κύησης
2. Στενή παρακολούθηση
3. Rituximab

2^ο – 3^ο τρίμηνο

CHOP

CVP

+/- Rituximab

ΑΠΑΓΟΡΕΥΟΝΤΑΙ

Fludarabine (Σε όλη την κύηση)

Chlorambucil (Στο 1^ο τρίμηνο)

Cyclophosphamide (Στο 1^ο τρίμηνο, μάλλον ασφαλής σε 2^ο-3^ο)

NHL υψηλής κακοήθειας

1^ο τρίμηνο

- Διακοπή κύησης και ΧΜΘ
- Rituximab -
Κορτικοστεροειδή

2^ο – 3^ο τρίμηνο

CHOP
+/- Rituximab

**Η MTX απαγορεύεται σε όλη
τη διάρκεια της κύησης**

Lymphoma Occurring During Pregnancy: Antenatal Therapy, Complications, and Maternal Survival in a Multicenter Analysis

Andrew M. Evens, Ranjana Advani, Oliver W. Press, Izidore S. Lossos, Julie M. Vose, Francisco J. Hernandez-Ilizaliturri, Barrett K. Robinson, Stavroula Otis, Liat Nadav Dagan, Ramsey Abdallah, Aimee Kroll-Desrosiers, Jessica L. Yarber, Jose Sandoval, Kelley Foyil, Linda M. Parker, Leo I. Gordon, Kristie A. Blum, Christopher R. Flowers, John P. Leonard, Thomas M. Habermann, and Nancy L. Bartlett

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

- Να αναλυθούν τα χαρακτηριστικά της μητέρας και του εμβρύου με έμφαση:
 1. Στη **θεραπεία** του λεμφώματος κατά τη διάρκεια της κύησης
 2. Στις προγεννητικές και περιγεννητικές **επιπλοκές**
 3. Στη **νοσηρότητα**
 4. Στους σχετιζόμενους με τη θεραπεία **προγνωστικούς παράγοντες** των μητέρων που επιβίωσαν

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

- Πολυκεντρική – Προοπτική ανάλυση
- 11 ακαδημαϊκά κέντρα
- 1999-2011

- Αποδεδειγμένη Ιστολογική διάγνωση
- Σταδιοποίηση και θεραπεία κατά την κρίση του θεράποντα

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Χαρακτηριστικά ασθενών

Διάρθρωση ηλικία κατά τη διάγνωση

■ **HL** **29 έτη (18-40)**

■ **NHL** **32 έτη (19-44)**

■ B-NHL 29.5 έτη (20-44)

■ T-NHL 34 έτη (19-37)

Table 1. Characteristics of Patients With Non-Hodgkin Lymphoma (n = 50)

Characteristic	No.	%
Disease histology		
DLBCL*	28	56
T-cell lymphoma	10	20
Follicular lymphoma	5	10
Burkitt's lymphoma	4	5
MALT	1	2
Composite (DLBCL and FL)	1	2
Prior pregnancies		
Nulliparous	20	40
1	13	26
> 1	11	22
N/A	2	4
"B" symptoms		
Yes	19	38
No	30	60
N/A	1	2
ECOG PS		
0	29	38
1	10	20
2	6	12
3	3	6
N/A	2	4
Anemia		
Yes	25	50
No	22	44
N/A	3	6
Lactate dehydrogenase		
Increased	21	42
Normal	25	50
N/A	4	8
Albumin		
Decreased	28	56
Normal	17	34
N/A	5	10
Bone marrow involvement		
Yes	8	16
No	39	78
Not performed	18	36
Extranodal disease (nonmarrow)		
Yes†	28*	56
No	21	42
N/A	1	2
Bulky disease		
Yes	3	6
No	45	90
N/A	2	4
Stage‡		
I	11	22
II	13	26
III	5	10
IV	15	30
N/A	1	2

Μαστοί – Γυναικολ. 32%

Abbreviations: DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FL, follicular lymphoma; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; N/A, not available.

*Included two patients with primary CNS lymphoma.

†Thirteen patients had more than one extranodal site: liver, n = 5; breast, n = 4; lung, n = 3; bone, n = 3; vagina, n = 3; soft tissue, n = 3; kidney, n = 3; psoas, n = 2; brain, n = 2; skin, n = 2; ovary, n = 2; epidural, n = 2; nasopharyngeal, n = 2; gastrointestinal, n = 2; thyroid, n = 1; intraocular, n = 1; parotid, n = 1; and cardiac, n = 1.

‡One patient had relapsed disease.

Table 2. Characteristics of Patients with Hodgkin Lymphoma (n = 40)

Characteristic	No.	%
Disease histology		
Nodular sclerosis	35	88
Not otherwise specified	3	7
Mixed cellularity	2	5
Prior pregnancies		
Nulliparous	7	18
1	18	45
> 1	10	25
N/A	5	12
"B" symptoms		
Yes	9	23
No	27	67
N/A	4	10
ECOG PS		
0	28	70
1	7	18
2-4	0	0
N/A	5	12
Anemia		
Yes	26	65
No	10	25
N/A	4	10
Albumin		
Decreased	24	60
Normal	11	28
N/A	5	12
Bone marrow involvement		
Yes	1	3
No	32	80
Not performed	5	12
N/A	2	5
Extranodal disease (nonmarrow)		
Yes*	2*	5
No	37	92
N/A	1	3
Bulky disease		
Yes	2	5
No	38	95
Stage†		
I	2	5
II	28	70
III	8	20
IV	2	5

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; N/A, not available.

*One patient with lung involvement and one patient with lung and liver involvement.

†One patient had relapsed disease.

Χαρακτηριστικά κυήσεων

Διάγνωση

- 24 εβδ. Κύησης (10-38)
 - Όχι διαφορά μεταξύ HL/NHL ή B-NHL/T-NHL
 - Σε 2 ασθενείς προϋπήρχε της κύησης η διάγνωση λεμφοζιδιακού λεμφώματος
 - Σε δύο ασθενείς υποτροπή μετά από 7 και 21 έτη

1° 3μηνο 12% - 2° 3μηνο 50% - 3° 3μηνο 38%

Θεραπεία

- Διάγνωση **30 εβδ. Κύησης** (διάμεση τιμή)
- **Τερματισμός κύησης** σε 6 ασθενείς (**6.7%**)
 - 5/6 στο 1ο τρίμηνο
- **33% έλαβαν θεραπεία μετά τον τοκετό**
 - 32% NHL / 35% HL

Θεραπεία

ORR 82% (CR 64%)

- NHL 71% (50%)
- HL 96% (83%)



Table 3. Therapy Based on Lymphoma Type and Week Therapy Started* (n = 56)

Week Therapy Started	NHL (n = 32)*		HL (n = 24)	
	Therapy	No. of Patients	Therapy	No. of Patients
Second trimester				
13-17	R-CHOP	3	ABVD	4
	CHOP	1	RT	2
	Modified hyper-CVAD†	1	AVD	1
18-22	R-CHOP	4	ABVD	4
	CHOP	1	RT	1
	EPOCH	1		
23-27	R-CHOP	3	ABVD	4
	CHOP	2		
	CHOP + RT	2		
	CHOP/etoposide + RT	1		
	Modified CODOX-M/IVAC [‡]	1		
	RT	1		
Third trimester				
28-30	CHOP	3	ABVD	2
	R-CHOP	2	AVD	2
	R-CHOP + RT with modified CODOX-M/IVAC [‡]	1	RT	1
31-33	R-CHOP	2	ABVD	3
	Modified ESHAP	1		
34-38	Rituximab and steroids	1	—	

Abbreviations: ABVD, doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; AVD, doxorubicin, vinblastine, dacarbazine; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; CODOX-M/IVAC, cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, high-dose cytarabine; EPOCH, etoposide, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, prednisone; ESHAP, etoposide, methylprednisolone, cisplatin, cytarabine; HL, Hodgkin lymphoma; hyper-CVAD, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, dexamethasone, followed by methotrexate and cytarabine; NHL, non-Hodgkin lymphoma; R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; RT, radiotherapy.

*Histologies for patients who received antenatal therapy were diffuse large B-cell lymphoma (n = 21), T-cell lymphoma (n = 7), Burkitt's lymphoma (n = 3), and follicular lymphoma (n = 1); histologies for patients who had therapy deferred to postpartum were diffuse large B-cell lymphoma (n = 5), follicular lymphoma (n = 4), T-cell lymphoma (n = 3), Burkitt's lymphoma (n = 2), and marginal zone lymphoma (n = 1).

†Modified hyper-CVAD regimen.^B

[‡]Without high-dose methotrexate.

Επιπλοκές μητέρας – εμβρύου/νεογνού

44% →

NHL > HL

PROM , Pre-eclampsia
Cesarean section

R-CHOP →

ΣΒ 2.668 g

11% νοσηλεία σε ΜΑΦ
νεογνών (NHL)

Table 4. Maternal and Fetal Complications Based on Lymphoma Type and Therapy (n = 72)

Complication	NHL (n = 41)				HL (n = 31)			
	Antenatal Therapy (n = 28)		No Therapy (n = 13)		Antenatal Therapy (n = 20)		No Therapy (n = 11)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Gestational DM	2	7	0		0		1	9
Pre-eclampsia	3	11	2	15	0		0	
IOL	8	29	4	31	7	35	5	45
PROM	5	18	3	23	0		1	9
Preterm delivery*	17	32	6	40	9	39	5	38
Cesarean section	11	39	7	54	4	20	2	18
Postpartum hemorrhage†	1	4	1	7‡	2	10	0	
NICU admission	5	18	3	23	0		0	
Fetal demise (miscarriage)	1	4	0		0		0	
Malformations	1	4	0		0		0	
Low gestational age§	9	41	1	9	2	10	2	29

Abbreviations: DM, diabetes mellitus; HL, Hodgkin lymphoma; IOL, induction of labor; NHL, non-Hodgkin lymphoma; NICU, neonatal intensive care unit; PROM, premature rupture of membranes.

*For this single category, the denominators for patients with NHL who received therapy v no therapy were n = 32 and n = 15, respectively; the denominators for patients with HL who received therapy v no therapy were n = 24 and n = 13, respectively. In addition, the incidence of spontaneous preterm birth (defined as delivery occurring at < 37 weeks, patients whose membranes ruptured, and/or patients who had spontaneous onset of preterm labor) was six of 23 for patients with NHL v six of 14 for patients with HL.

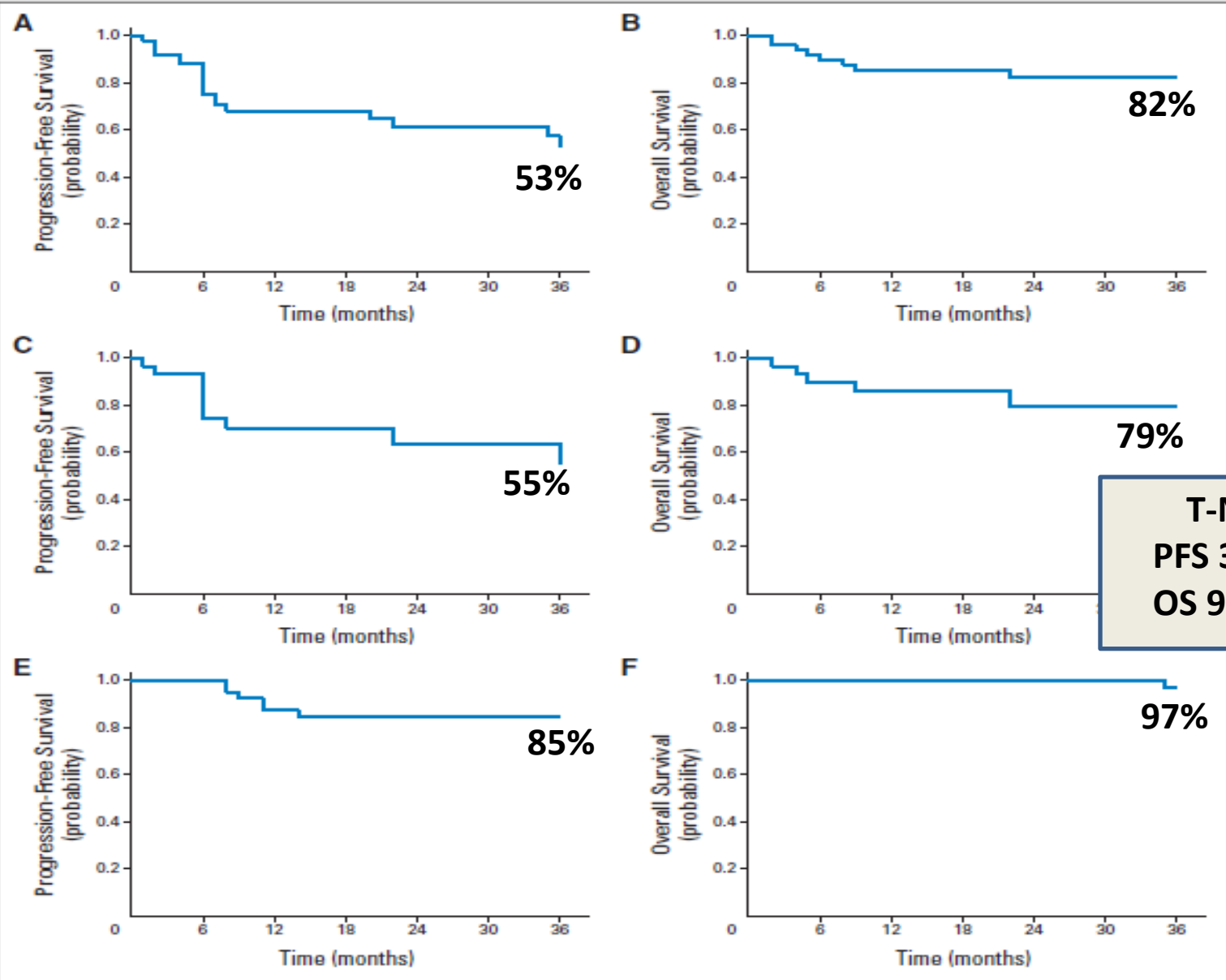
†Between 500 and 1,000 mL (associated with delivery).

‡Not including one patient with HELLP syndrome [hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count] associated with < 500 mL of blood loss.

§Defined as below the 10th percentile by gestational age and sex. Data known for children of 33 patients with NHL (22 were treated during gestation and 11 deferred therapy) and 27 patients with HL (20 were treated during gestation and seven deferred therapy).

Ανάλυση επιβίωσης

NHL



DLBCL

HL

Fig 1. Survival. The 3-year (A) progression-free survival (PFS) and (B) overall survival (OS) in the 50 patients with a diagnosis of non-Hodgkin lymphoma during pregnancy were 53% and 82%, respectively. Kaplan-Meier curves comparing (C) PFS and (D) OS for patients with diffuse large B-cell lymphoma; 3-year PFS and OS were 55% and 79%, respectively. Kaplan-Meier curves of (E) PFS and (F) OS for 40 patients with a diagnosis of Hodgkin lymphoma during pregnancy; 3-year PFS and OS were 85% and 97%, respectively.

Προγνωστικοί παράγοντες και επιβίωση

Table 5. Prognostic Factors With Associated 3-Year Survival Rates From Univariate Analysis

Variable	No. of Patients	3-Year PFS			3-Year OS		
		%	95% CI	<i>P</i>	%	95% CI	<i>P</i>
Non-Hodgkin lymphoma							
Received RT as part of therapy				.001			.88
Yes*	5	0	0 to 0		80	20 to 97	
No	43	65	46 to 79		81	64 to 91	
ECOG PS				.33			.007
0-1	39	54	34 to 71		88	70 to 95	
2-3	9	53	18 to 80		56	20 to 80	
LDH				.29			.008
Normal	21	59	32 to 78		95	72 to 99	
Increased	25	48	22 to 70		62	35 to 80	
Hodgkin lymphoma							
No. of prior pregnancies				.002			.04
Nulliparous	7	57	17 to 84		80	20 to 97	
> 1	28	96	76 to 99		100	100 to 100	
Presence of "B" symptoms				.009			.08
No	27	96	75 to 99		100	100 to 100	
Yes	9	63	23 to 86		83	27 to 97	

NOTE. Three-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) by Kaplan-Meier analysis are reported; variables with *P* < .10 in at least one category (ie, PFS or OS) are included.

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH, lactate dehydrogenase; RT, radiotherapy.

*All patients (*n* = 5) received antenatal RT; two non-Hodgkin lymphoma patients had unknown RT status.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

- Χαμηλά ποσοστά προχωρημένης νόσου
 - ✓ Ελλείματα στη σταδιοποίηση;;;
- Αυξημένη συχνότητα εξωλεμφαδενικής νόσου σε ασυνήθεις θέσεις (πχ.γεννητικό σύστημα)
 - ✓ Αυξημένη αιματική ροή;;;
 - ✓ Αυξημένη έκφραση ορμονικών υποδοχέων;;;
- **Η απόφαση για έναρξη θεραπείας εξατομικεύεται...**

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

- Οι περιγεννητικές επιπλοκές δεν ήταν υψηλότερες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης
- Ο κίνδυνος αυτόματων αποβολών 1.1%
 - ✓ Συγκρίσιμο ποσοστό με της βιβλιογραφίας για το σύνολο των εγκύων με κακοήθεια

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

- Σημαντικό για τις γυναίκες που θα λάβουν θεραπεία να προγραμματιστεί ο τοκετός να μη συμπίπτει με κυτταροπενίες
- Η χημειοθεραπεία κατά την κύηση (2^ο -3^ο τρίμηνο) δε φάνηκε να σχετίζεται με:
 - ✓ Θνητότητα του εμβρύου
 - ✓ Συγγενείς δυσπλασίες
 - ✓ Με κίνδυνο τοξικότητας ή αναπτυξιακές δυσκολίες
- **Ισχυρότερος παράγοντας ο πρόωρος τοκετός**

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

- Τα ποσοστά επιβίωσης δε διαφέρουν από το σύνολο ασθενών με NHL/HL
- Η συσχέτιση της AKT με μείωση του PFS υποδεικνύει τη ΧΜΘ 1^η επιλογή
 - ✓ Όχι επίδραση στο OS!

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Καθιερωμένα ΧΜΘ σχήματα για ΗΛ/ΝΗΛ

(χωρίς αντιμεταβολίτες)

χορηγούμενα το 2^ο-3^ο τρίμηνο της κύησης

(ίσως και από την 13 εβδομάδα)

**σχετίζονται με μικρό κίνδυνο επιπλοκών για τη
μητέρα και το έμβρυο**

***Η θεραπεία στους ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας
λέμφωμα ή χαμηλό φορτίο νόσου θα μπορούσε να
καθυστερήσει μετά τον τοκετό***