

妊娠合并淋巴瘤患者的管理

王慧芳¹ 梁梅英² 江倩¹

¹北京大学人民医院、北京大学血液病研究所 100044; ²北京大学人民医院妇产科 100044

通信作者:江倩, Email:jiangqian@medmail.com.cn; 梁梅英, Email:lmying1129@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.019

Management of patients with lymphoma in pregnancy

Wang Hui Fang¹, Liang Mei Ying², Jiang Qian¹

¹Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqian@medmail.com.cn; Liang Meiying, Email: lmying1129@163.com

淋巴瘤是起源于淋巴结和淋巴组织的恶性肿瘤,其发生大多与免疫应答过程中淋巴细胞增殖分化产生的某种免疫细胞恶变有关。淋巴瘤在妊娠期常见肿瘤中位居第四,患病率约为妊娠女性的1/1000~1/6000,在妊娠期合并癌症中占11%^[1-2]。妊娠期淋巴瘤的管理需要尽可能兼顾母婴安全,平衡孕妇淋巴瘤的疾病控制与淋巴瘤化疗和(或)放疗对胎儿发育的影响,具有挑战性,且可能会引发重大的伦理问题。目前,尚无针对妊娠合并淋巴瘤患者的前瞻性临床研究,关于妊娠期淋巴瘤的数据几乎均来自回顾性临床分析。本文对妊娠期不同类型淋巴瘤的处理及育龄期女性淋巴瘤患者治疗后生育的可能性等方面进行阐述。

一、妊娠期淋巴瘤的诊断

淋巴瘤的诊断和分类依赖组织病理结果,当患者怀疑淋巴瘤时,应及时进行淋巴结或肿物活检。在妊娠的任何时期,这些有创的病理检查均是安全的^[3]。

淋巴瘤的分期依赖影像学检查。怀孕期间,不建议进行计算机断层扫描(CT)和正电子发射断层扫描(PET),在有足够腹部屏蔽的情况下可以进行胸部X线检查,超声检查是安全的。孕早期(妊娠前三个月)应避免磁共振成像(MRI);在孕中期(妊娠中期)和孕晚期(妊娠晚期),如果没有其他检查能够替代,可以进行MRI检查,但只有在评估获益大于风险时才能使用MRI的造影剂钆。怀孕期间,不建议进行放射性核素骨扫描^[2]。

二、妊娠期淋巴瘤的治疗

通常情况下,淋巴瘤的治疗依据公认的指南和推荐,但在妊娠期间,治疗策略的制定受淋巴瘤类型、肿瘤负荷、胎龄、患者及家属意愿等多种因素的影响。妊娠期淋巴瘤的治疗应采取多学科协作的方法,由血液科或肿瘤科医师、产科医师,必要时包括医学伦理学家组成管理团队,与患者及家属协商,共同管理和选择合适的治疗策略。

1. 化疗:化疗是淋巴瘤治疗中最主要的治疗方式,但化疗药物对胎儿的影响不容忽视。受孕后前2周是受精和胚胎植入的时间,此时细胞毒性药物或电离损伤将导致“全或无”现象,即胎儿不受损伤或流产。受孕后2~8周是器官形成阶段,自然流产和致畸作用(心脏、神经管、四肢、上颌和耳)是药物相关的主要不良反应。由于大多数细胞毒性药物相对分子质量为 $(250\sim 400)\times 10^3$,能通过胎盘,脂溶性高和蛋白结合率低的药物更易穿透胎盘向胎儿转移,如果在孕早期接受化疗,畸形发生率可达10%~15%^[4]。因此,在孕早期禁止化疗。随着孕期的增加,上述风险逐渐降低^[5]。在孕中、晚期,尽管重要的器官(如神经系统、眼睛、性腺和造血系统)仍在发育,化疗所致的早产、宫内生长受限、宫内死亡和造血抑制等不良反应相对较少^[4]。因此某些相对安全的化疗是可以进行的^[4]。

一项基于790万出生人群的研究纳入427例妊娠期非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者,研究发现NHL孕妇先兆子痫($OR=1.57, 95\% CI 1.06\sim 2.32$)、剖宫产($OR=1.37, 95\% CI 1.13\sim 1.67$)、产后输血($OR=2.73, 95\% CI 2.10\sim 3.55$)、产后感染($OR=2.81, 95\% CI 1.16\sim 6.79$)和死亡($OR=68.72, 95\% CI 21.94\sim 215.27$)的发生率升高,早产($OR=2.50, 95\% CI 1.94\sim 3.22$)和胎儿宫内死亡($OR=2.71, 95\% CI 1.12\sim 6.55$)增加,而在妊娠呕吐、子痫、妊娠期糖尿病、胎膜早破、绒毛膜炎、胎盘前置、胎盘早剥、先兆早产、引产、器械辅助分娩、产后出血、伤口并发症、静脉血栓、先天异常及宫内生长受限等方面无差异^[6]。基于同一人群的另一项研究纳入638例妊娠期霍奇金淋巴瘤(HL)患者,发现HL孕妇更易出现早产($OR=1.93, 95\% CI 1.53\sim 2.42$)、产后输血($OR=1.38, 95\% CI 1.05\sim 1.82$)和静脉血栓($OR=7.93, 95\% CI 2.97\sim 21.22$)^[7]。

目前,尚缺乏淋巴瘤女性患者妊娠期化疗后生育的下一

代长期结局的可靠数据。一项回顾性研究对 84 例接受化疗的血液肿瘤患者分娩的子代进行长期随访,中位随访时间为 18.7(6~29)年,与同龄儿童相比,身高和体重方面无差异,未观察到癌症、急性白血病以及神经系统发育异常,据学校记录,84 例儿童在学习方面均表现正常^[8]。

妊娠期间的生理变化,如孕妇血浆容量增加、肾脏清除率提高、肝脏代谢增快、白蛋白降低以及羊水形成的第三空间,会导致活性药物浓度降低或升高^[4,9]。迄今为止,尚未在孕妇中进行药代动力学研究。尽管如此,Ng^[9]推荐根据孕妇的实际体重和治疗期间体重变化调整化疗药物剂量。淋巴瘤化疗中常用的药物对胎儿发育的影响见表 1。

2. 放疗:放疗是淋巴瘤治疗的重要组成部分,但放疗产生的电离辐射会对胎儿生长发育造成严重损害,因此,在怀孕期间应尽可能避免放疗^[1]。

3. 针对不同类型淋巴瘤的治疗:

(1)HL:HL 在青年中的发病率较高,与 NHL 相比,在孕妇中更常见^[10]。在所有 HL 中,约 3% 在怀孕期间被诊断,这些患者的预后并不劣于年龄匹配的非妊娠患者^[5,11]。与非妊娠患者相同,治疗的目标是治愈,怀孕不会改变疾病的自然病程、胎儿发育及妊娠结局^[12]。

无显著症状的 I A/B 和 II A 期 HL 患者应密切监测,尽可能推迟至分娩后开始治疗,尤其是孕晚期的患者^[13-14]。孕早期应避免联合化疗;孕中、晚期及以后,推荐使用 ABVD(阿霉素+博来霉素+长春新碱+达卡巴嗪)方案,此前,可使用类固醇激素或长春新碱桥接化疗^[11](表 2)。在极少数情况下,当患者需要立即采取化疗时,建议终止妊娠后开始化疗^[15]。妊娠期间,escBEACOPP(博来霉素+依托泊苷+阿霉素+环磷酰胺+长春新碱+甲基苄胂+泼尼松)方案被认为具有胎儿毒性,MOPP(氮芥+长春新碱+甲基苄胂+泼尼松)方案中的甲基苄胂与胎儿畸形相关,均不建议应用^[11]。

(2)惰性 NHL:惰性 NHL(包括滤泡淋巴瘤、边缘区淋巴瘤及小淋巴细胞淋巴瘤等)是指进展缓慢的一类淋巴瘤,通常主张观察和等待,达到治疗指征时才启动治疗。惰性 NHL 常用的治疗方案包括 R±CHOP(利妥昔单抗+环磷酰

胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)方案、R-CVP(利妥昔单抗+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)方案、R-F(利妥昔单抗+氟达拉滨)方案及苯丁酸氮芥等。惰性 NHL 多为老年发病,因此在怀孕期间很少被描述。原则上,惰性 NHL 在大多数情况下可以采用观察等待直到分娩后再治疗的策略(表 2)。在孕早期,如果情况紧急,类固醇激素可以用作桥接,尽量将化疗推迟到孕中、晚期^[2],或采用利妥昔单抗单药治疗,这是较为安全的策略^[2]。在孕中、晚期,R-CHOP 方案或 R-CVP 方案被认为是安全的^[15]。阿霉素导致胎儿心肌病的风险低,心脏功能障碍通常是可逆的^[15]。以下药物不推荐在妊娠期使用:氟达拉滨易导致胎儿畸形,苯达莫司汀可能引发动物胎儿骨骼、内脏畸形及体重减少,显著增加胚胎和胎儿的致死率,目前尚未评估其在人类妊娠中使用的安全性^[2]。

(3)侵袭性 NHL:侵袭性 NHL 病情进展相对较快,需要尽快开始治疗。妊娠合并的侵袭性 NHL 更易伴结外受累,尤其是生殖器官(如乳房、卵巢、子宫颈和子宫等)^[5]。在孕 2~10 周,联合化疗的不良反应及推迟治疗的风险均难以接受,Gurevich-Shapiro 等^[15]建议立即终止妊娠,开始化疗,方案同非妊娠患者。如在孕早期的后期疾病负荷较低,可等待至孕中期开始化疗,否则,可短期使用类固醇激素或联合环磷酰胺作为桥接。如果在孕中、晚期发病,建议使用 R-CHOP 等方案化疗(表 2)。对于具有中枢神经系统复发高风险的患者,可以预防性使用大剂量甲氨蝶呤(MTX)^[15]。但 MTX 是抗代谢药物,具有致畸性,大剂量 MTX 可以导致氨基蝶呤综合征(包括颅骨发育不全、骨化延迟、玻璃体肥大、鼻梁和耳发育异常)^[10],因此,MTX 在孕 20 周前禁用。尽管随着胎龄的增加,致畸风险逐渐降低^[4],但推荐在整个妊娠期尽量避免使用^[15]。

(4)高度侵袭性 NHL:高度侵袭性 NHL(如淋巴瘤母细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤等)的病情进展急骤促使治疗必须迅速启动。大剂量 MTX 通常是这类淋巴瘤化疗方案的组成部分,如前所述,大剂量 MTX 具有很高的致畸性,因此,孕 20 周前建议立即终止妊娠,然后开始高强度化疗^[15]。孕 20 周后,可以继续妊娠并给予联合化疗,包括使用大剂量 MTX^[14]

表 1 治疗淋巴瘤的常用化疗药物对胎儿发育的影响^[9]

药物	主要应用疾病	不良反应
环磷酰胺	非霍奇金淋巴瘤	孕早期:中枢神经系统、骨骼异常、消化道及血管; 孕中晚期:宫内发育迟缓、早产、低出生体重
博来霉素	霍奇金淋巴瘤	几乎无异常 孕中期:胎儿中性粒细胞减少症 1 例
阿霉素/柔红霉素	非霍奇金淋巴瘤	孕早期:肢体畸形 孕中晚期:宫内发育迟缓、先兆子痫、短暂性骨髓抑制
长春碱	霍奇金淋巴瘤	孕早期:心脏和骨骼异常、低出生体重 孕中晚期:无异常,病例较少
甲氨蝶呤	非霍奇金淋巴瘤	孕早期:氨基蝶呤综合征、自然流产 孕中晚期:氨基蝶呤综合征、宫内发育迟缓、低出生体重儿

(表2)。需要注意的是,尽管在孕中、晚期使用MTX的致畸率可能不高,但会导致严重的胎儿骨髓抑制^[2]。

4. 靶向治疗:

(1)利妥昔单抗:靶向CD20的嵌合单克隆抗体利妥昔单抗多用于B细胞淋巴瘤。利妥昔单抗通过特定受体介导的机制穿越胎盘,胎盘的通过率随着胎龄的增加而增加^[16]。虽然利妥昔单抗尚未获批用于妊娠期淋巴瘤,但有研究报道了其于化疗联合用于妊娠期侵袭性B细胞NHL,并且母体和胎儿均获得良好结局^[17-18]。一项在妊娠前和妊娠期间暴露于利妥昔单抗的回顾性研究报道,在153例已知结局的淋巴瘤孕妇中,90例(59%)活产,其中68例(76%)足月分娩^[16],较普通人群的早产率(24%对10%~12%)升高^[3],先天性畸形的发生率(2.2%)与普通人群一致^[3]。11例新生儿出现一过性B细胞耗竭和中性粒细胞减少,无严重感染^[16]。尽管在妊娠前和妊娠期间使用利妥昔单抗似乎无明显的致畸作用或胚胎毒性,但不建议在孕早期使用利妥昔单抗^[16],可以在孕中、晚期使用^[3]。由于病例数有限,尚不能得出孕期使用利妥昔单抗的安全性。为避免利妥昔单抗对胎儿的不利影响,Chakravarty等^[16]建议避免在使用利妥昔单抗后的12个月内怀孕。

对于新的靶向药物如Blinatumomab、inotuzumab ozogamicin、Polatuzumab vedotin、pembrolizumab和nivolumab等,由于目前尚无胎儿安全性数据,因此不建议在妊娠期给药^[1]。

5. 支持治疗:

(1)止吐药:妊娠期间使用甲氧氯普胺是安全的,昂丹司琼会导致胎儿畸形风险增加,推荐作为二线止吐药物,并且慎用^[15]。阿瑞匹坦不建议在妊娠期间使用^[3]。

(2)重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF):G-CSF能够在孕中、晚期透过胎盘,使用数据有限,目前尚缺乏致畸性报道^[15]。

(3)抗生素:青霉素类、头孢菌素类及红霉素类抗生素对胎儿是安全的,而喹诺酮类、磺酰胺类及四环素类药物具有潜在的致畸性并增加自发流产的风险,在妊娠期应避免使用。两性霉素B是妊娠期间使用较多的抗真菌药物,迄今为止尚未见其致畸的报道^[3,15]。

三、分娩时机

新生儿结局主要与分娩时的胎龄相关,早产是先天性畸形和认知功能障碍的独立危险因素,应尽可能将分娩推迟到孕35周或以后,以减少与早产相关的认知、发育延迟风险^[3]。妊娠的总体目标应是尽可能至足月,避免以产后化疗为目的的医源性早产^[3]。为降低新生儿血细胞减少和感染的风险,分娩应计划在化疗后至少2~3周,即母体和胎儿的造血功能恢复后^[4]。

四、育龄期女性在淋巴瘤治疗后妊娠

结束淋巴瘤治疗的育龄期女性患者常担心妊娠会增加淋巴瘤的复发。一项纳入449例女性HL患者的研究显示,144例(32%)患者在随访期间妊娠,未发现妊娠增加淋巴瘤的复发率^[19]。

育龄期女性淋巴瘤患者的另一个担忧是化疗是否影响生育能力。来自英国的一项回顾性研究纳入了23 201例女性癌症患者(包括962例HL患者和673例NHL患者),结果显示,与同龄非癌症女性相比,淋巴瘤长期生存者首次受孕的可能性下降约33%,而活产率增加3.1%(78.7%对75.6%)^[20]。另一项来自美国的回顾性研究纳入了21 716例女性癌症患者(包括179例HL患者和110例NHL患者),研究显示,非癌症妊娠的早产、低出生体重儿、小于胎龄儿、剖宫产和Apgar评分<7分的发生率分别为11%、7%、10%、33%、7%,HL[现患比(PR)=1.59,95%CI 1.06~2.37]和NHL(PR=2.11,95%CI 1.42~3.13)长期存活者早产的发生率均升高,而在NHL长期生存者中,低出生体重儿的发生率增高(PR=2.41,95%CI 1.58~3.67),但小于胎龄儿、剖宫产和Apgar评分的差异无统计学意义^[21]。Shliakhtitsava等^[22]的系统评价显示,HL和NHL患者活产率分别为66%和67%,低于对照组(70%),早产儿和低出生体重儿的发生率较对照组增加,而在Apgar评分低(<7)、需要进行新生儿复苏、死产、性别比例、出生缺陷、儿童癌症风险等方面的差异无统计学意义。

由于淋巴瘤患者的复发多发生于诊断后的2~3年内,因此专家们建议将妊娠推迟至无病生存2年后,以避免在妊娠期间复发而影响淋巴瘤的诊断及治疗^[1,3]。

五、结论

表2 妊娠期不同类型淋巴瘤患者的处理建议^[14]

疾病类型	妊娠分期	处理建议
霍奇金淋巴瘤	早期	如有可能,推迟治疗至孕中期;否则,终止妊娠,开始治疗
	中晚期	同非妊娠患者
惰性非霍奇金淋巴瘤	早期+中晚期	等待观察,如有症状和(或)疾病进展证据,单抗+化疗;激素可以在孕早期使用,桥接至孕中期
侵袭性非霍奇金淋巴瘤	早期	终止妊娠,开始治疗
	孕中晚期	同非妊娠患者,如R-CHOP方案
高度侵袭性非霍奇金淋巴瘤(需要中枢预防)	≤20周	终止妊娠,开始治疗
	>20周	联合化疗,包括大剂量甲氨蝶呤

注:R-CHOP:利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松

妊娠期淋巴瘤的诊断和治疗很大程度上受到疾病类型、分期、胎龄、患者及其家庭因素的影响,需要多学科医师、患者及家属共同协商决定。基于目前的专家共识和指南,妊娠中晚期合理使用联合化疗对孕妇和胎儿是安全的。由于伦理等方面的限制,研究多为回顾性分析,证据级别有限,未来需要多中心大型队列研究评估放化疗对母体和胎儿的影响。

参考文献

- [1] Pinnix CC, Andraos TY, Milgrom S, et al. The Management of Lymphoma in the Setting of Pregnancy[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2017, 12(3):251-256. DOI: 10.1007/s11899-017-0386-x.
- [2] Mahmoud HK, Samra MA, Fathy GM. Hematologic malignancies during pregnancy: A review[J]. *J Adv Res*, 2016, 7(4):589-596. DOI: 10.1016/j.jare.2016.02.001.
- [3] Amit O, Barzilai M, Avivi I. Management of Hematologic Malignancies: Special Considerations in Pregnant Women [J]. *Drugs*, 2015, 75 (15):1725- 1738. DOI: 10.1007/s40265- 015-0464-0.
- [4] Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy [J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5 (5):283- 291. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01466-4.
- [5] Paydas S. Management of hemopoietic neoplasias during pregnancy [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 104:52- 64. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.05.006.
- [6] El-Messidi A, Patenaude V, Abenhaim HA. Incidence and outcomes of women with non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a population-based study on 7.9 million births[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(4):582-589. DOI: 10.1111/jog.12597.
- [7] El-Messidi A, Patenaude V, Hakeem G, et al. Incidence and outcomes of women with Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a population-based study on 7.9 million births[J]. *J Perinat Med*, 2015, 43(6):683-688. DOI: 10.1515/jpm-2014-0133.
- [8] Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero [J]. *Clin Lymphoma*, 2001, 2(3): 173-177. DOI: 10.3816/clm.2001.n.023.
- [9] Ngu SF, Ngan HY. Chemotherapy in pregnancy[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016, 33:86- 101. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.10.007.
- [10] Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9815):580- 587. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61348-2.
- [11] Moshe Y, Bentur OS, Lishner M, et al. The management of hodgkin lymphomas in pregnancies [J]. *Eur J Haematol*, 2017, 99(5):385-391. DOI: 10.1111/ejh.12956.
- [12] Eyre TA, Lau IJ, Mackillop L, et al. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(5):613-630. DOI: 10.1111/bjh.13327.
- [13] Evens AM, Advani R, Press OW, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(32):4132-4139. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.8220.
- [14] Lishner M, Avivi I, Apperley JF, et al. Hematologic Malignancies in Pregnancy: Management Guidelines From an International Consensus Meeting [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(5):501-508. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4445.
- [15] Gurevich-Shapiro A, Avivi I. Current treatment of lymphoma in pregnancy[J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(6):449-459. DOI: 10.1080/17474086.2019.1615878.
- [16] Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab[J]. *Blood*, 2011, 117 (5):1499-1506. DOI: 10.1182/blood-2010-07-295444.
- [17] Mandal PK, Dolai TK, Bagchi B, et al. B cell suppression in newborn following treatment of pregnant diffuse large B-cell lymphoma patient with rituximab containing regimen[J]. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(10):1092-1094. DOI: 10.1007/s12098-013-1336-9.
- [18] Burnette BL, Jentoft MA, Porrata LF, et al. Single-agent rituximab for primary CNS lymphoma during pregnancy as a bridge to definitive management [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(7):e14-e17. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.6994.
- [19] Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, et al. Pregnancy and the Risk of Relapse in Patients Diagnosed With Hodgkin Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(4):337- 344. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3446.
- [20] Anderson RA, Brewster DH, Wood R, et al. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis [J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(7):1281- 1290. DOI: 10.1093/humrep/dey216.
- [21] Anderson C, Engel SM, Mersereau JE, et al. Birth Outcomes Among Adolescent and Young Adult Cancer Survivors [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(8):1078-1084. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0029.
- [22] Shliakhtsitsava K, Romero S, Dewald SR, et al. Pregnancy and child health outcomes in pediatric and young adult leukemia and lymphoma survivors: a systematic review[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(2):381-397. DOI: 10.1080/10428194.2017.1352097.

(收稿日期:2020-06-27)

(本文编辑:律琦)