

Epidemiologie a prognóza zhoubných nádorů v těhotenství

Martin Hruďa

Gynekologicko-porodnická klinika FNKV, Praha

Incidence malignit v těhotenství byla dlouhodobě okrajovou záležitostí, ale s narůstajícím věkem rodiček v posledních dekadách roste. Maligní onemocnění v těhotenství je komplikací pro přibližně 20–40/100 000 těhotných žen. Mezi nejčastější diagnózy patří rakovina děložního čípku, rakovina prsu, melanom a hematologické malignity. Samotná prognóza zhoubných onemocnění zjištěných během těhotenství se ve většině případů oproti nádorům mimo těhotenství neliší. U mnoha malignit však dochází k zamaskování časných symptomů díky těhotenským změnám a jsou pak diagnostikovány v pozdějším stadiu, zejména u karcinomu prsu či melanomu. Při volbě terapie je nutno myslet na to, že ovlivňujeme dva životy, a proto by se jí měla zabývat centra, která se na tuto problematiku specializují.

Klíčová slova: epidemiologie, prognóza, incidence, malignity, těhotenství.

Epidemiology and prognosis of malignant tumours in pregnancy

The incidence of malignancy in pregnancy has long been a marginal issue; however, in the last decades, its incidence has been growing with the increasing age of expectant mothers. Malignant disease in pregnancy is a complication for approximately 20–40/100,000 pregnant women. Cervical cancer, breast cancer, melanoma, and haematological malignancies are among the most common diagnoses. In the majority of cases, the prognosis of malignant disease discovered during pregnancy does not differ from that of unpregnant patients. In many malignancies, however, early symptoms may be masked due to pregnancy changes, resulting in them being diagnosed at a later stage, particularly in the case of breast carcinoma or melanoma. When choosing the treatment strategy, it must be kept in mind that two lives are being influenced; therefore, centres specialised in this type of therapy should be in charge of doing that.

Key words: epidemiology, prognosis, incidence, malignancy, pregnancy.

Epidemiologie maligních nádorů v těhotenství uváděná v literatuře se velmi liší. Většina publikovaných prací je založena na údajích z jednoho centra, což vede k nepřesnostem v důsledku předvýběru pacientů. Tato data obvykle prezentují onkologická centra, která se touto problematikou zabývají podrobněji, a setkávají se tedy s vyšší koncentrací těchto pacientů v daných lokalitách. Existuje pouze několik článků, které zmiňují údaje z národních registrů.

Všechny publikace zahrnují jednu společnou skutečnost – počet žen, u kterých je diagnostiko-

váno zhoubné onemocnění během těhotenství nebo krátce po něm, se zvyšuje.

Podíváme-li se blíže na věkové rozložení pacientů s diagnózou onkologického onemocnění, zjistíme, že mezi roky 2000 a 2016 nedochází k významným změnám u žen mladších 50 let (graf 1) (1, 2). Jasně trendy však lze pozorovat ve zvyšování věku těhotných žen (graf 2, 3) (3). Ještě výmluvnější je pak subanalýza skupiny žen nad 35 let, které tvořily v roce 2015 již 21,3 procenta ze všech rodiček, co je třikrát výše než před 15 lety (graf 4) (3). Navíc tento trend zřejmě nekončí a ve vyspělých zemích včetně České republiky

roste věk jak primipar, tak i průměrný věk žen při porodu.

Přesnější údaje o incidenci jednotlivých malignit v těhotenství jsou k dispozici pouze z několika zemí, které mají funkční registr, jako je Norsko, Dánsko, Austrálie a částečně USA. Je předem jasné, že existují významné rozdíly v incidenci malignit mezi rasami a zeměmi.

Australská publikace analyzovala údaje z let 1994–2008, ve kterých byl kromě rostoucího trendu těhotných žen nad 35 let (z 13,2 na 23,6 %) zaznamenána incidence nádorů souvisejících s těhotenstvím (5). Dánský registr



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Hruďa, martin.hrudu@fnkv.cz

Gynekologicko-porodnická klinika FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 5

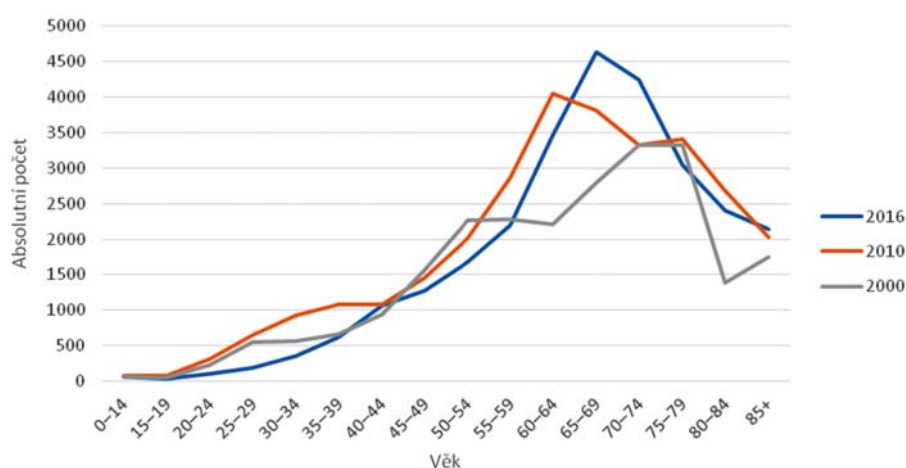
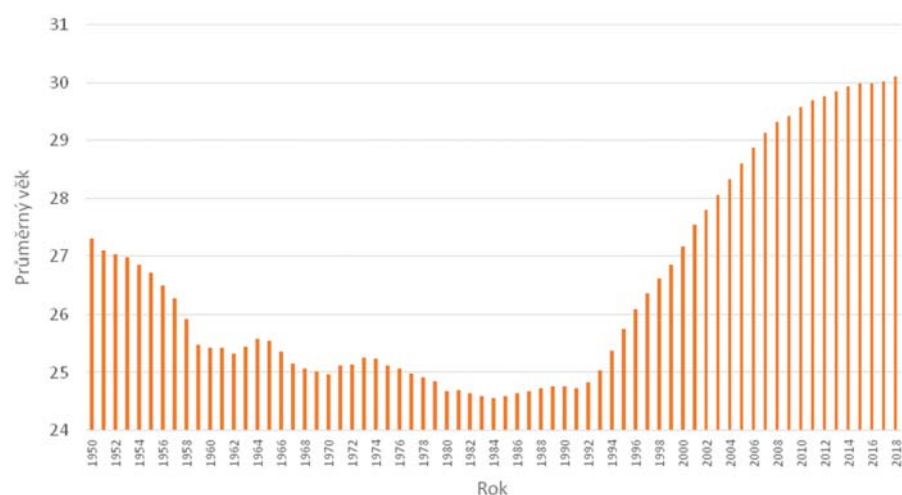
Cit. zkr. Onkologie 2020; 14(2): 74–77

Článek přijat redakcí: 13. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 1. 3. 2020

Tab. 1. Incidence jednotlivých diagnóz v ČR a dostupných populacích/100 000 těhotenství (4)

Diagnóza	ČR		Austrálie		USA		Dánsko		Itálie	
	Grav.	6 m	Grav.	12 m	Grav.	12 m	Grav.	12 m	Grav.	12 m
Děložní hrdlo	5,5	4,77	1,8	6,6	3,6	13,8	4	17,8	1,4	4,1
Melanom	3,05	3,51	15,1	30,6	3,1	5,5	5,8	19,2	1,9	5,2
Hematologie	2,78	3,91	4	7,5	4,3	6,4			3	12,8
Prs	2,58	3,11	7,3	21,5	5,1	13,8	3,7	17,5	7,7	32,2
Štítná žláza	1,66	2,45	3,2	14,2	3,3	10,8			2,3	13,2
Ovarium	1,46	0,8	1,5	2,1	2,4	1,7			1,2	2,6
Kolorektál	1,06	1,92	0,8	4	0,6	2,1			0,7	4,5
Mozek	0,33	1,33			1,1	2,2			1,1	2,6
Plíce	0,2	0,53	0,2	1,5	0,2	0,8			0,2	1,3
Uropoetický trakt	0,2	0,73	0,2	0,9	0,5	0,8			0,2	0,7
Tělo děložní	0,13	0,2	0,1	0,5					0,2	0,5
Vulva	0,07	0,27								
Celkem	19,9	25,4	38,1	99,2	27,1	59,6	21,9	89,6	25	97,9

Obr. 1. Incidence nádorů u žen mimo C44 podle věku (1, 2)**Obr. 2.** Průměrný věk při narození dítěte 1950–2018 (3)

z let 1977–2006 zjistil rostoucí incidenci mezi těmito obdobími – z 5,4 procent nádorů spojených s těhotenstvím v letech 1977–1986 na 8,3 procent v letech 1997–2006 (6). Kalifornský nádorový registr mezi lety 1991–1999 vyhodnoval kromě incidence jednotlivých zhoubných

nádorů asociovaných s těhotenstvím také incidence předčasného porodu, pravděpodobnosti ukončení těhotenství císařským řezem a smrti novorozence (7). Ve skupině žen diagnostikovaných v posledních třech měsících byl častější předčasný porod a císařský řez, pravděpodob-

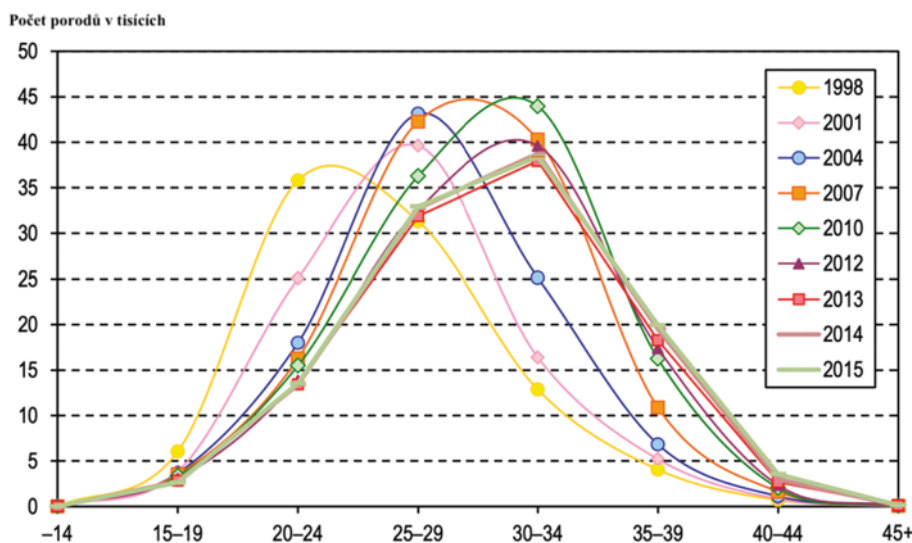
ně kvůli iatrogennímu vlivu. Recentní italská publikace analyzovala data z období 2001–2012 a jejich incidence malignit spojených s těhotenstvím dosáhla hodnot 25/100 000 těhotných žen a neprokázala vzestup postupem času (8). Veškeré dostupná data přehledně shrnuje tabulka 1.

Maligní onemocnění v těhotenství je komplikací pro přibližně 20–40/100 000 těhotných žen. Mezi nejčastější diagnózy patří rakovina děložního čípku, rakovina prsu, melanomu a hematologické malignity a tvoří 60–75 procent všech malignit detekovaných během těhotenství. Rozdíly v incidenci jsou kromě odlišného geografického výskytu malignit způsobeny také rozdílnou věkovou strukturou žen při narození a odlišnou formou sběru dat v jednotlivých zemích. Zatímco rakovina děložního čípku a melanom patří mezi nemoci, kterým můžeme globálně zabránit, hematologické malignity a rakovinu prsu v této věkové skupině lze ovlivnit pouze minimálně.

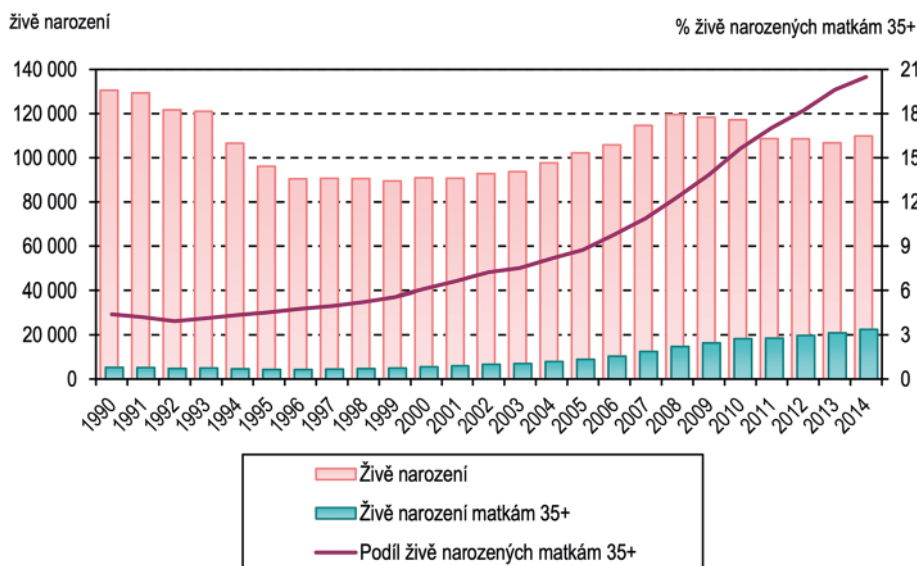
Prognóza zhoubných onemocnění zjištěných během těhotenství je důležitá, protože se jedná o jeden z nejdůležitějších faktorů při volbě terapeutického postupu. Pokud by těhotenství mělo negativní vliv na prognózu ve smyslu nezávislého prognostického faktoru, pak bude u této diagnózy jedním z prvních doporučení urychlené těhotenství ukončit. V případě mnoha malignit dochází k zamaskování časných symptomů díky těhotenským změnám a zhoubné onemocnění je pak diagnostikováno v pozdějším stadiu. Týká se to nejčastěji zhoubných onemocnění jako je karcinom prsu či melanom. Jiné nádory, jako například karcinom děložního hrdla nebo karcinom ovaria, jsou naopak častěji diagnostikovány v časných stadiích. Je to dáno zejména pravidelným vyšetřováním v těhotenství, ať už klinickým, či ultrazvukovým. Informovanost, zvláště gynekologů a praktických lékařů, o možných varovných symptomech, je pak obzvláště důležitá.

Prognózu je možné vyhodnocovat pomocí populačních studií, které využívají registry, kdy přežití žen s malignitou v těhotenství je porovnáváno s netěhotnou populací odpovídajícího věku. Výhodou jsou větší počty pacientek, nevýhodou pak proměnné, které nejsou zohledněny, nebo pro které není prognóza adjustována. Druhou možností je vyhodnocení prognózy

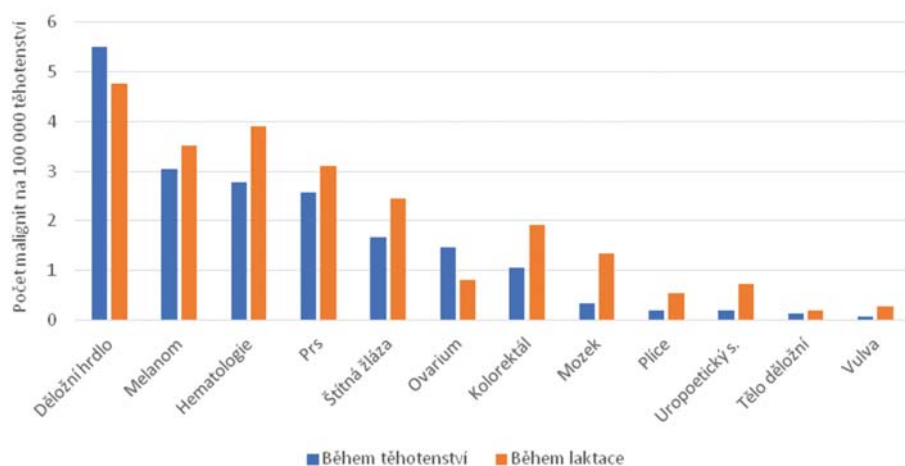
Obr. 3. Věková distribuce žen při porodu v průběhu 17 let (3)



Obr. 4. Podíl žen ve věku nad 35 let z hlediska porodnosti (3)



Obr. 5. Zastoupení jednotlivých diagnóz v ČR na 100 000 těhotenství (4)



s využitím spárování kontrol. Zde je již možné zohlednit více faktorů, nevýhodou je pak vliv selekce vyšetřujících.

Prognóza karcinomu děložního hrdla hodnocená na základě populačních studií, jako je Norský onkologický registr, byla srovnatelná

ná s netěhotnými ženami (HR 0,89, 95 % CI 0,52–1,53) (9). Podobné výsledky ukazují i další publikace, které využívaly spárování těhotných pacientek s netěhotnými, včetně nejnovější a dosud největší multicentrické kohortové studie se souborem 132 pacientek s karcinomem hrdla děložního v těhotenství, na které se významným dílem podílelo i naše pracoviště. Tato studie opět potvrdila, že prognóza pacientek s karcinomem v těhotenství je podobná netěhotným pacientkám (HR 1,17, 95 % CI 0,64–2,13) (10). Je ovšem nutné si uvědomit, že většina publikací je historických a nejsou jednotné v terapeutických postupech, a proto je nutné jejich interpretaci stále brát, i přes velmi příznivé výsledky, opatrně. Rozhodně ale můžeme, zejména pro stadia I a II, zvážit některý z těhotenství zachovávacích postupů, aniž by byla ohrožena prognóza pacientky. Jiná situace je u pokročilých nádorů, kdy je zpravidla terapie se zachováním těhotenství neslučitelná a rozhodne-li se těhotná žena pro pokračování těhotenství, pak je její onkologický výsledek značně nejistý.

V případě karcinomu ovaria se v období mezi 20. a 40. rokem nejčastěji setkáváme s nádory borderline, epiteliálními I. typu a neepiteliálními, které mají poměrně dobrou prognózu při adekvátní léčbě, hlavně u stadia I. Jedna z největších studií využívající národní registry v Norsku nenašla vliv těhotenství na prognózu onemocnění (HR 0,46, 95 % CI 0,17–1,23). Zajímavým nálezem byla ovšem horší prognóza pacientek, u kterých byl karcinom ovaria diagnostikován během laktace (HR 2,23, 95 % CI 1,05–4,73) (9).

Prognóza pacientek s karcinomem prsu není příznivá. Pokud se ale vezme v úvahu srovnání podle věku, velikosti a typu nádoru, v případě case-control studií se pak ukazuje, že prognóza je obdobná jako u netěhotných pacientek srovnatelné skupiny. Metaanalýza třiceti studií zahrnující 3628 PABC pacientek a 37 100 kontrolních pacientek nalezla stejnou prognózu u pacientek diagnostikovaných během gravidity (HR 1,29; 95 % CI 0,74–2,24), zatímco horší prognóza byla nalezena u pacientek diagnostikovaných do jednoho roku po porodu (HR 1,84; 95 % CI 1,28–2,65) (11).

Prognóze maligního melanomu v těhotenství se věnovala dosud největší studie provedená na podkladě norských registrů, která u těhotných žen s touto diagnózou mírně zvýšené

riziko úmrtí (HR 1,52, $P=0,47$), riziko však mohlo být zkresleno zvýšeným výskytem melanomů ve sledované skupině v prognosticky nepříznivých lokalizacích (hlava, krk). Při úpravě rizika dle lokalizace bylo riziko nižší a statisticky nesignifikanční (HR 1,42, 95 % CI, 0,96–2,21) (9). Z dostupných informací a zkušeností lze proto usuzovat, že stejné stadium melanomu má stejnou prognózu u gravidní jako u netěhotné pacientky. Zásadním rozdílem, který však zhoršuje konečnou prognózu těhotných pacientek, je pozdní diagnostika onemocnění v pokročilejších stadiích, kterou má na svědomí hlavně vznik hyperpigmentací

v průběhu těhotenství, a proto menší ostražitost pacientek.

Prognóza pacientek léčených pro Hodgkinův lymfom (HL) v těhotenství se zdá srovnatelná jako u netěhotných žen. V case-control retrospektivní analýze u 33 pacientek léčených pro HL v těhotenství oproti srovnávacímu souboru 67 netěhotných kontrolních žen bylo zaznamenáno srovnatelné celkové přežití 70 procent s následným sledováním 25 let po léčbě (12). V případě NHL je hodnocení prognózy a její srovnání s výsledky u mladších netěhotných pacientů výrazně obtížnější pro značnou

heterogenitu této skupiny onemocnění a velmi omezená publikovaná data.

Epidemiologická data pro zhoubná onemocnění diagnostikovaná v souvislosti s těhotenstvím jsou, jak již bylo zmíněno, ve většině případů nepřesná. Jasně lze však vysledovat trend, kdy stoupá koincidence malignity a těhotenství, hlavně z důvodu narůstajícího věku rodiček, a proto je potřeba této problematice do budoucna věnovat mnohem větší pozornost než doposud.

*Práce byla podpořena výzkumným projektem
Progres Q 28 a Progres Q 34.*

LITERATURA

1. ÚZIS. Novotvary 2000. ČR. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR; 2004.
2. ÚZIS. Novotvary 2016. ČR. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR; 2019.
3. ÚZIS. Rodička a novorozenec 2014–2015. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR; 2017.
4. Halaška M, Rob L, a kol. Onkologická onemocnění během těhotenství. Mladá fronta: Praha, 2015: 232s.
5. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, Stavrou E, Black K, Morris J, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study. *An Int J Obstet and Gynecol* 2012; 119(13): 1572–1582.

6. Eibye S, Kjaer SK, Mellemkjaer L: Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977–2006. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 122(3): 608–617.
7. Smith LH, Danielsens B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4): 1128–1135.
8. Parazzini F, Franchi M, Tavani A, Negri E, Peccatori FA. Frequency of Pregnancy Related Cancer: A Population Based Linkage Study in Lombardy, Italy. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27(3): 613–619.
9. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD: Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during preg-

nancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 45–51.

10. Halaska MJ, Uzan C, Han SN, et al. Characteristics of patients with cervical cancer during pregnancy: a multicenter matched cohort study. An initiative from the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy [published online ahead of print, 2019 Mar 20]. *Int J Gynecol Cancer*. 2019.
11. Azim HA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat review* 2012; 38(7): 834–842.
12. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer* 1992; 65: 114–117.