Diagnostika a staging nádorových onemocnění v těhotenství

Anna Babková

Gynekologicko-porodnická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. LF UK v Praze

Mezi nejčastější nádorová onemocnění v těhotenství patří gynekologické malignity, maligní melanom, hematologické malignity a karcinom štítné žlázy. Vzhledem k tomu, že řada příznaků maligního onemocnění je maskována fyziologickými změnami těhotenství, má diagnostika těchto onemocnění svá specifika a limitace. V rámci diagnostiky a stagingu preferujeme metody, které nevyužívají ionizující záření, a proto v popředí diagnostiky stojí ultrazvukové vyšetření a magnetická rezonance. Využití nádorových markerů v těhotenství je limitováno, protože řada z nich je v těhotenství fyziologicky zvýšená. I přestože tato onemocnění patří mezi poměrně vzácná, je třeba na ně pamatovat a pacientku s podezřením na toto onemocnění odeslat na specializované pracoviště.

Klíčová slova: těhotenství, ionizující záření, magnetická rezonance, ultrazvuk, biopsie.

Diagnosis and staging of cancer in pregnancy

The most common cancer diseases in pregnancy include gynaecological malignancies, malignant melanoma, haematological malignancies, and thyroid carcinoma. Given the fact that a number of malignant disease symptoms are masked by physiological changes in pregnancy, their diagnosis has specific considerations and limitations. For diagnosis and staging, modalities that do not use ionizing radiation are preferred; therefore, ultrasound examination and magnetic resonance imaging are at the forefront of diagnosis. The use of tumour markers in pregnancy is limited since a number of them are increased physiologically during pregnancy. Although relatively rare, these diseases should be kept in mind and a patient in whom this disease is suspected referred to a specialized unit.

Key words: pregnancy, ionizing radiation, magnetic resonance imaging, ultrasound, biopsy.

Úvod

Diagnostika nádorových onemocnění v těhotenství má svá specifika, která v rámci diagnosticko-terapeutického postupu musíme respektovat. Symptomatologie těchto onemocnění je často maskována fyziologickými změnami, které v těhotenství nastávají, což může vést k pozdní diagnostice.

Mezi nejčastější nádory diagnostikované v těhotenství patří gynekologické malignity zahrnující karcinom prsu, karcinom děložního hrdla, ovariální nádory. Mezi nejčastějšími negynekologickými malignitami je to maligní melanom, hematologické malignity, karcinom štítné žlázy. Ostatní nádorová onemocnění jsou v těhotenství spíše vzácnou diagnózou, ale je třeba na ně pamatovat.

Zobrazovací metody a nukleární medicína v těhotenství

Diagnostika nádorových onemocnění je spojena s limitovanou možností použít techniky spojené s ionizujícím zářením a obecně platí, že v těhotenství dáváme přednost zobrazovacím metodám, které ionizující záření nevyužívají. Musíme ovšem splnit pravidlo, kdy neprovedení tohoto vyšetření je spojeno s nižším rizikem, než absence informace, kterou by takové vyšetření přineslo.

Pravidly radiační ochrany ALARA (as low as reasonably achievable) byla stanovena prahová dávka u běžné populace 100 mGy a pro plod 50 mGy (1, 2). Dávka na plod při vyšetření je

různá a závisí na několika faktorech. Mezi ně patří vychytávání a eliminace radionuklidu z těla matky a průchod placentární bariérou. Při větších vyšetření používáme radionuklidy s rychlým poločasem rozpadu a dávku na plod můžeme snížit například zvýšenou hydratací matky či podporou diurézy.

Odhadovaná dávka na plod při skiagramu hrudníku představuje dávku 0,01 mGy, rentgenové vyšetření břicha pak 1,4–4,2 mGy. CT hrudníku představuje střední dávku 0,06–1 mGy, CT břicha pak 8–42 mGy, při PET-CT je 1,1–2,42 mGy. Vždy je třeba posoudit riziko ve vztahu ke gestačnímu stádiu. Obecně platí, že i dávka na 0,1–1 mGy nepředstavuje na konci těhotenství větší riziko, protože orgány plodu jsou již vytvořené. V nižších gestačních týd-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Anna Babková, anna.babkova@fnkv.cz

Gynekologicko-porodnická klinika FNKV a 3. LF UK, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(2): 78–81

Článek přijat redakcí: 18. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 5. 3. 2020

nech je dávka 0,1–0,5 mGy považována za rizikovou a je třeba individuální přístup (2).

Rovněž mapování sentinelové uzliny pomocí radioaktivních materiálů je u některých typů nádorů povoleno. Je tomu tak u karcinomu prsu (3, 4), vulvy či maligního melanomu. V případě karcinomu děložního hrdla je tato metoda kontraindikována a experimentálně se používá indocyaninová zeleň jako alternativní metoda.

V těhotenství obecně dáváme přednost metodám, které nevyužívají ionizující záření. Naprosto dominuje použití ultrazvuku a magnetické rezonance (MRI). Tyto metody lze použít kdykoliv během těhotenství. Slouží ke stanovení velikosti tumoru, zhodnocení invaze a možného postižení lymfatických uzlin. Použití ultrazvukového vyšetření je metodou první volby. Vzhledem k široké dostupnosti a nízké ceně vyšetření, lze toto vyšetření provést prakticky kdekoli a bez jakéhokoliv prodlení, nicméně velkou nevýhodou ultrazvukového vyšetření je závislost na zkušenosti sonografisty. Přesnost vyšetření rovněž závisí na habitu pacientky a střevní náplni. Velkou výhodou je možnost kombinovat intrakavitární a abdominální sondy v rámci jednoho vyšetření, zejména pokud se jedná o patologie malé pánve. I přestože nedávná studie prokázala, že užití gadolinia jako kontrastní látky při magnetické rezonanci není spojeno s vyšším rizikem vrozených malformací, je spojeno s vyšším revmatologickým, zánětlivým či infiltrativním onemocněním kůže a zároveň bylo zaznamenáno vyšší riziko intrauterinního úmrtí či časného neonatálního úmrtí (5). A tak užití gadolinia v těhotenství není doporučováno. Nedávná studie rovněž ukázala, že celotělová magnetická rezonance se zobrazením difuze (DW-MRI) může nahradit použití PET-CT nebo scintigrafii skeletu (6) a může tak být použita ke stagingu nádorových onemocnění v těhotenství. Musíme mít ovšem na paměti, že novější přístroje používají silnější magnety a je třeba se nadále zabývat vlivem těchto vyšetřovacích metod na těhotenství. Jako negativní kontrast při MRI je možné využít ananasový džus, který se jeví jako vhodný k zobrazení adhezí, peritoneálních a intraabdominálních lézí, což využijeme hlavně v diagnostice ovariálních tumorů (7).

Karcinom prsu

Karcinom prsu patří mezi nejčastěji diagnostikované nádorové onemocnění v těhotenství.

Vzhledem k tomu, že prvotní symptomy, ke kterým patří městnání v prsu, hypertrofie prsu, sekrece kolostra z bradavky, jsou často považovány za změny, které provází těhotenství fyziologicky, je toto jedním z důvodů, proč jsou tyto nádory často diagnostikovány až v pozdních stadiích (8). Součástí vyšetření v prvním trimestru těhotenství je proto též klinické zhodnocení prsů těhotné. Každá nejasná rezistence v prsu diagnostikovaná během těhotenství by měla být verifikována. Pokud takovou rezistenci identifikujeme, vyšetřením první volby je ultrazukové vyšetření prsu, které je po celé těhotenství zcela bezpečnou metodou. Snadno rozliší cystickou a solidní lézi, kterou je možné ihned biopsovat pod ultrazukovou kontrolou. Při provedení core-cut biopsie v těhotenství je třeba patologa upozornit, že biopsii provádíme těhotné ženě. Zhruba 80 % biopsií provedených v těhotenství je benigních, nicméně odložení diagnostiky a případné terapie již o měsíc zvyšuje riziko uzlinového postižení až o 1,8 % (9). Nezastupitelnou diagnostickou metodou je mamografie. Při adekvátním odstínění dělohy ji lze bezpečně provádět v průběhu všech trimestrů. Odečet mamografického vyšetření je však v těhotenství komplikovaný vzhledem ke změně denzity tkáně, zvýšenému obsahu vody a sníženému množství tukové tkáně prsu. Je ovšem nezbytnou metodou k zobrazení mikrokalcifikací, asymetrie či multifokálního onemocnění. Negativní mamografické vyšetření není indikací k neprovedení biopsie při hmatné prsní lézi. Histopatologickým vyšetřením nejčastěji zjistíme špatně diferencovaný invazivní duktální karcinom, estrogenové a progesteronové receptory nebývají exprimovány, amplifikace HER2/neu je vyjádřena ve 28–58 procentech (10, 11). Peroperačně pak lze bezpečně použít metodu detekce sentinelových uzlin pomocí Technecia, protože radiační dávka nepřekračuje 0,5 mSv při jednodenním protokolu. Použití patentové modři je spojeno se zvýšeným rizikem anafylaktického šoku, který je spojen s negativními účinky na plod a není proto doporučeno (12). Karcinom prsu metastazuje do plic, jater a kostí. V rámci stagingového vyšetření provádíme u netěhotné pacientky scintigrafii skeletu. Ta je ovšem v těhotenství kontraindikována a toto vyšetření může nahradit celotělová MRI (WB-MRI). Rentgenové vyšetření plic a ultrazukové vyšetření epigastria je zcela bezpečné. Využití

nádorového markeru CA 15–3, který je nejčastěji využívaným markerem při karcinomu prsu, je v těhotenství sporné. Jeho hodnota je v těhotenství po celou dobu zvýšena, nicméně by neměla překročit 35 U/ml. Původ jeho elevace v těhotenství je nejasný. Někteří autoři uvádějí jako zdroj mléčnou žlázu, která se během těhotenství mění a hypertrofuje, jiní autoři uvádějí jako místo produkce trofoblast (13).

Karcinom děložního hrdla

Během těhotenství dochází k záchytu většinou časnějších stadií onemocnění, vzhledem k tomu, že těhotná většinou vyhledá gynekologa a v rámci vyšetření těhotné v prvním trimestru provádíme onkologickou cytologii. Provedení onkologické cytologie nijak neohrožuje těhotenství, a proto je toto vyšetření zcela bezpečné (14). Každou těhotnou s abnormálním cytologickým stěrem odesíláme k expertní kolposkopii k vyloučení známek počínajícího invazivního onemocnění. Jak cytologické, tak zejména pak kolposkopické vyšetření v těhotenství má svá specifika, vzhledem ke změnám, ke kterým v těhotenství dochází. Těmi jsou zvýšená vaskularizace, kongesce, edém hrdla, zvětšení cervixu, epitel je křehčí a častěji může kontaktně krvácet. Pokud kolposkopie připustí možnou invazi, provádíme z místa s největšími změnami biopsii. Provedení biopsie v těhotenství je bezpečné, provázené větším zakrvácením, ale bez negativního dopadu na těhotenství. Shoda expertní kolposkopie a punch biopsie se v literatuře uvádí asi 95 % (15).

Pokud máme podezření na počínající invazi, provádíme konizaci v těhotenství. Smyslem konizace prováděné v těhotenství není vytnutí celé léze, ale vytnutí části s maximem změn. S větším objemem vytnuté tkáně se zvyšuje riziko krvácení, těhotenské ztráty nebo předčasného porodu. Endocervikální kyretáž je v těhotenství kontraindikována. Nejvhodnějším termínem se ukazuje období mezi 12. a 20. týdnem těhotenství (16).

Další stagingová vyšetření probíhají obdobně jako u netěhotné populace. Zahrnují expertní ultrazukové vyšetření a MRI. Pokud je v rámci stagingového vyšetření nutno provést zhodnocení uzlin, je nutné provést lymfadenektomii. Zobrazení pouze sentinelové uzliny pomocí patentové modři a technecia je v těhotenství kontraindikováno, použití indocyaninové zeleně je experimentální metodou.

Využití nádorového markeru SCC je v těhotenství limitováno, vzhledem k jeho nárůstu v těhotenství, kdy ve třetím trimestru vzrůstá až dvojnásobně.

Zhoubné nádory ovaria

Většina diagnostikovaných ovariálních rezistencí bývá náhodným nálezem v rámci ultrazvukového zhodnocení adnexální krajiny v prvním trimestru těhotenství. Klasické symptomy pozdních stadií invazivních karcinomů jako zvětšování objemu břicha, ascites, břišní dyskomfort nejsou v těhotenství typické. Většina pacientek s ovariální rezistencí je asymptomatická. Majorita nálezů v adnexální krajině je benigního charakteru a regredují během několika týdnů, a proto volíme konzervativní postup. Sonografická kritéria malignity jsou stejná jako u netěhotné populace. Specifickým diagnostickým problémem může být decidualizace endometriomu, který může imitovat maligní proces.

Pokud nedojde během několika týdnů k regresi nálezu nebo pomocí ultrazvuku nejsme schopni vyloučit maligní proces, doplňujeme MRI. Při podezření na malignitu je pak nutné histologické ověření nádoru s obligatorním peroperačním vyšetřením. Dle histologického typu nádoru může stagingová operace zahrnovat rovněž pánevní a paraaortální lymfadenektomii, omentektomii, appendektomii a biopsii peritonea (17).

Role nádorových markerů je rovněž omezená. V těhotenství je zvýšená hladina CA 125 a to nejvíce v prvním trimestru, AFP a beta hCG jsou produkovány trofoblastem, a proto je nelze užít jako tumor markery.

Hematologické malignity

Většinu hematologických malignit diagnostikovaných v těhotenství tvoří lymfomy.

Častěji je diagnostikován Hodgkinův lymfom, vzhledem k tomu, že nejvyšší výskyt toho onemocnění spadá do reprodukčního věku žen (18). Diagnostika spočívá ve vyšetření postižené lymfatické uzliny, která je v ideálním případě celá odeslána na histologické, imunohistochemické a případně molekulárně genetické vyšetření. U netěhotné populace je pro určení klinického stadia standardem vyšetření PET-CT, které u těhotných částečně nahrazujeme pomocí celotělové MRI, RTG hrudníku a ultrazvukovým vyšetřením břicha. PET-CT je pak nutné doplnit bezprostředně po ukončení těhotenství.

Karcinom štítné žlázy

Klinicky se karcinom štítné žlázy projevuje jako uzel v parenchymu, jehož růst postupně progreduje. V těhotenství dochází vlivem hormonálních změn ke zvětšení štítné žlázy (19). Pokud dojde k progresi velikosti uzlu v parenchymu štítné žlázy, je takový nález považován za suspektní. V rámci diagnostiky stojí v popředí ultrazvukové vyšetření štítné žlázy a krku a je možné provést FNAB (aspirační biopsie tenkou jehlou), které nám stanoví přesný histologický typ. Doplňujeme laboratorní vyšetření, které zahrnuje TSH, fT4, fT3, TG, antiTG, kalcitonin. Na základě výstupu těchto vyšetření je pak možné rozhodnout o chirurgické léčbě.

Melanom

Diagnostika melanomu v těhotenství může být obtížná vzhledem k tomu, že dochází k hyperpigmentacím, které se fyziologicky vyskytují cca u 50 % těhotných žen a po porodu spontánně regredují. Změny pigmentových névů v těhotenství ovšem fyziologické nejsou. Atypickou lézi by měl být schopen odlišit každý lékař za použití pravidel ABCDE (asymetry, border, color, diameter, evolution) (20). Pokud takovou lézi

odhalíme, je vhodné pacientku odeslat na dermatologii. V ideálním případě by měl vyšetření provádět zkušený dermatolog dermatoskopem. Pokud dojde k odhalení atypii ložiska, je nutné okamžité chirurgické odstranění, na které navazuje histopatologické vyšetření, které určí histopatologický typ melanomu a doplňujeme imunohistochemii. V případě potvrzení diagnózy následují stagingová vyšetření RTG plic, celotělové MRI a ultrazvuk břicha. Rozhodujícím faktorem je včasná diagnostika. Pokud je indikováno mapování sentinelových uzlin, je použití technecia považováno za bezpečné.

Mezi ostatní malignity, které jsou diagnostikovány v těhotenství, patří nádory GIT, nádory močového měchýře a ledvin a intrakraniální nádory. V diagnostice se jako u předchozích malignit uplatňuje ultrazvukové vyšetření a MRI. Při nádorech gastrointestinálního traktu pak lze získat vzorek biopsií při endoskopických metodách.

Závěr

Diagnostika maligních onemocnění v těhotenství může být často obtížná. Důvodů je několik. Na prvním místě stojí maskování příznaků nádorového onemocnění změnami, které imitují fyziologické změny v těhotenství, na druhém místě pak stojí nedostatečné povědomí o možnosti výskytu těchto onemocnění v těhotenství a bagatelizace příznaků pacientkou či ošetřujícím lékařem. V rámci diagnostických metod využíváme stejné zobrazovací a laboratorní metody jako u netěhotných pacientek, jisté limitace jsou pak v oblasti metod využívající ionizující záření. Využití nádorových markerů v těhotenství je rovněž omezené, vzhledem k tomu, že hladiny těchto markerů často i několikanásobně během těhotenství stoupají.

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

LITERATURA

1. Russell JR, Stabin MG, Sparks RB, Watson E. Radiation absorbed dose to the embryo/fetus from radiopharmaceuticals. *Health Phys.* 1997; 73(5): 756–769.
2. Frigen S. European commission: Radiation protection 100. Guidance for protection of unborn children and infants radiated due to parental medical exposures. https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/100_en.pdf.
3. Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(8): 2506–2511.
4. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37(1): 78–83.
5. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park

- AL. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA.* 2016; 316(9): 952–961.
6. Han SN, Amant F, Michielsen K et al. Feasibility of whole-body diffusion-weighted MRI for detection of primary tumour, nodal and distant metastases in women with cancer during pregnancy: a pilot study. *Eur Radiol* 2018; 28(5): 1862–1874.
7. Frisch A, Walter TC, Hamm B, Denecke T. Efficacy of oral contrast agents for upper gastrointestinal signal suppression in MRCP: A systematic review of the literature. *Acta Radiol Open.* 2017; 6(9): 2058460117727315.
8. Amant F, Von minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnan-

- cy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol.* 2013; 31(20): 2532–2539.
9. Nettleton J, Long J, Kuban D, Wu R, Shaeffer J, El-Mahdi A. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol.* 1996; 87(3): 414–418.
10. Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, McGuire WL. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer.* 1993; 71(8): 2499–506.
11. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer.* 2003; 98(5): 1055–1060.
12. Pruthi S, Haakenson C, Brost BC, et al. Pharmacokine-

tics of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer-implications for use in pregnancy. *Am J Surg.* 2011; 201(1): 70–75.

13. Halaška MJ, Rob L. Onkologická onemocnění během těhotenství. Praha: Mladá fronta, 2015: 232 s.

14. Stillson T, Knight AL, Elswick RK. The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy. *J Fam Pract.* 1997; 45(2): 159–163.

15. Economos K, Perez veridiano N, Delke I, Collado ML, Tan-

cer ML. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol.* 1993; 81(6): 915–918.

16. Robova H, Rob L, Pluta M, et al. Squamous intraepithelial lesion-microinvasive carcinoma of the cervix during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005; 26(6): 611–614.

17. Amant F, Berveiller P, Boere IA, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol.* 2019; 30(10):1601–1612.

18. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012; 379(9815): 580–587.

19. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed?. *Cancer* 2017; 123(3): 372–381.

20. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA.* 2004; 292(22): 2771–2776.