

Karcinóm krčka maternice a tehotenstvo: liečebný manažment

MUDr. Igor Lazar, PhD., MUDr. Róbert Tóth, PhD.

Východoslovenský onkologický ústav, a.s., Košice

Konkominantný výskyt tehotenstva a invazívneho karcinómu krčka maternice spôsobuje liečebnú a etickú dilemu. Liečebný algoritmus závisí na gestačnom veku v čase diagnózy, stagingu, veľkosti lézie a želania pacientky na zachovanie tehotenstva a plodnosti. Na základe literárnych údajov sa predpokladá, že tehotenstvo neovplyvňuje prognózu ochorenia.

Kľúčové slová: karcinóm krčka maternice, tehotenstvo, liečebný manažment.

Cervical cancer and pregnancy: treatment management

Pregnancy and cervical carcinoma occurring concomitantly causes therapeutic and ethical dilemmas. The management for this situation will depend on the gestational age at the time of diagnosis, disease staging, size of the lesion and the patient's wish to maintain pregnancy and fertility. Review of the literature suggest that pregnancy does not seem to influence the prognosis of cervical cancer.

Key words: cervical cancer, pregnancy, treatment management.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (5): 269–271

Úvod

Priemerná incidencia karcinómu krčka maternice v Európskej únii je 13,2/100 tis. žien s mortalitou 5,9/100 tis. žien za rok (1). Najmä dôsledkom absencie organizovaného skríningu dosahuje incidencia tohto ochorenia v SR približne 19,1/100 tis. žien. Jedna tretina všetkých karcinómov krčka maternice sa vyskytne počas reprodukčného obdobia ženy (2). Zo všetkých onkologických ochorení je karcinóm krčka maternice druhou najčastejšou príčinou smrti po rakovine prsnej žľazy (3). Približne v 3 % je diagnostikovaný počas tehotenstva, čo predstavuje takmer polovicu všetkých neoplázií diagnostikovaných v gestačnom období s odhadovanou incidenciou 1:1 000 – 5 000 tehotenstiev (4). Pravdepodobnosť, že tehotným ženám bude diagnostikovaný karcinóm krčka maternice v iničiálnom štádiu je v súčasnosti vďaka rutinným prenatalným vyšetreniam trikrát vyššia ako u kontrolnej skupiny netehotných žien (tabuľka 1) (5). Histopatologicky, podobne ako v skupine netehotných žien, 80 % tvorí skvamocelulárny karcinóm, zvyšnú časť dopĺňa adenokarcinóm.

Liečebný manažment

Konkominantný výskyt tehotenstva a invazívneho karcinómu krčka maternice spôsobuje liečebnú a etickú dilemu. Liečebný algoritmus

závisí na gestačnom veku v čase diagnózy, stagingu, veľkosti lézie a želania pacientky na zachovanie tehotenstva a plodnosti. Medikácia steroidmi a surfaktantom počas gravidity dramaticky zlepšila prognózu u predčasne narodených detí, signifikantne sa zlepšili výsledky prežívania aj u extrémne predčasne narodených novorodencov po 24. gestačnom týždni. To spolu so zvyšujúcim sa počtom štúdií poukazujúcich na možnosť oddialenia onkologickej liečby karcinómu krčka maternice až do viability plodu ako bezpečného a zodpovedného prístupu, viedlo aj k revízii názorov na datovanie pôrodu (7).

Preinvazívne lézie (carcinoma in situ)

Incidencia preinvazívnych lézií je v rozmedzí 2 – 8 tis./100 tis. tehotenstiev (8). Prekursorové lézie karcinómu krčka maternice sa počas tehotenstva monitorujú cytologickým a kolposkopickým vyšetrením každé 3 mesiace. Ich interpretácia je pre zväčšený objem cervixu, jeho zvýšenú vaskularizáciu, edém strómy a glandulárnu hyperpláziu omnoho náročnejšia ako u netehotných žien. Šesť až osem týždňov po pôrode treba rovnakými vyšetreniami prehodnotiť nález na krčku maternice. Pri progresii cytologických a kolposkopických náleзов počas tehotenstva je nevyhnutná ich histologická verifikácia. Nízke

riziko tehotenských komplikácií je referovaných pomocou kolposkopu cielených punch biopsii, endocervikálna curettage je kontraindikovaná (9). Podľa Kaplana a spol. dochádza k regresii low-grade lézií v 42 – 62 % prípadov, 29 – 38 % lézií ostáva bez dynamiky. U high-grade lézií dochádza k regresii nálezov v rozmedzí 27 – 34 %, k progresii medzi 2,7 – 9,7 % prípadov (10). Takmer u 40,3 – 63,1 % pacientok vyšetrených po pôrode perzistuje pôvodný nález, preto aj napriek nízkej pravdepodobnosti progresie lézií pacientky s diagnózou karcinómu *in situ* musia byť prísne dispenzarizované (9).

Štádium IA1

U tehotných žien v prípadoch suspektných kolposkopických a cytologických nálezov na vylúčenie invazívneho karcinómu je indikovaná konizácia. Jedine patológ po vyšetrení kónusu môže exaktne stanoviť štádium mikroinvazívneho karcinómu a vylúčiť alebo diagnostikovať invazívny karcinóm. Preferovaná je diagnostická LLETZ (*Large Loop Excision of the Transformation Zone*). Najvhodnejším obdobím na vykonanie konizácie je druhý trimester medzi 14. – 20. gestačným týždňom, keď je ukončená organogenéza, najmä pre zníženie rizika malformácie plodu z dôvodu podania medikamentov súvisiacich s operačným výkonom. Medzi najčastejšie komplikácie operácie na krčku maternice patrí krvácanie, potrat/predčasný pôrod, predčasný odtok plodovej vody a infekcia. Konizácia v I. trimestri tehotenstva môže spôsobiť potrat až v 33 % prípadov (11). Liečebný postup po konizácii pozostáva z observácie, kolposkopického a cytologického vyšetrenia v 22. – 24. týždni te-

Tabuľka 1. Porovnanie FIGO štádia karcinómu krčka maternice v čase stanovenia diagnózy u tehotných a netehotných žien (5, 6).

Štádium	Tehotné ženy	Netehotné ženy
Štádium I	70 – 80 %	42 %
Štádium II	11 – 20 %	35 %
Štádium III	3 – 8 %	21 %
Štádium IV	0 – 3 %	2 %

hotenstva. Ďalšia liečebná stratégia sa odvíja od výsledkov týchto vyšetrení, v zmysle buď ukončenia gravidity s vykonaním všetkých opatrení súvisiacich so životaschopnosťou plodu, alebo pokračovaním tehotenstva do prirodzenej zrelosti plodu s ukončením *per vias naturales* alebo cisárskym rezom. V prípade popôrodnej progresie nálezů nasleduje opakovaná histologická verifikácia a adekvátna okamžitá liečba (7).

Štádium IA2, IB, IIA

Na základe súčasných literárnych údajov sa predpokladá, že tehotenstvo neovplyvňuje akceleráciu a prognózu ochorenia. Navyše *disease-specific survival* je nezávislý na trimestri tehotenstva, v ktorom je stanovená diagnóza (12). Nezhoršujúcu sa prognózu ochorenia potvrdzujú aj štúdie Simcocka a Van Calsterena a spol., v ktorých boli sledované pacientky po 16 týždni tehotenstva s odloženou onkologickou liečbou do viability plodu. V súbore 80 pacientok sa rekurencia ochorenia vyskytla u 5 % pacientok, čo je zhodné s kontrolnou skupinou netehotných žien (2, 13).

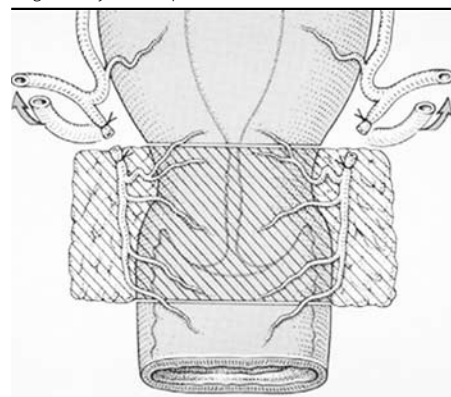
V liečebnom algoritme dôležitú úlohu zohráva dĺžka tehotenstva. U žien vo včasnom štádiu ochorenia diagnostikovanom po 20. týždni tehotenstva môže byť konečná liečba odložená do zrelosti plodu, tehotenstvo ukončené cisárskym rezom s následnou radikálnou hysterektómiou, obojstrannou pelvickou lymfadenektómiou, a pokiaľ je potrebné nasleduje adjuvantná radiačná liečba. Napriek zväčšeniu maternice výsledky operačnej liečby s ohľadom na resekciu parametii, mobilizáciu ureterov a krvných strát nie sú významne odlišné od skupiny netehotných žien (14). Alternatívnym riešením je aj odklad konečnej operačnej liečby o 2 – 6 týždňov po cisárskom reze najmä pre zvýšenú možnosť tromboembolických komplikácií (15). U pacientok so štádiom IB2 je po 20. týždni tehotenstva možné akceptovať odklad onkologickej liečby maximálne o 8 týždňov do medikamentózne akcelerovanej maturácie plodu.

V selektovanej skupine pacientok so želaním o zachovanie plodnosti je alternatívou konvenčnej radikálnej hysterektómie radikálna trachelektómia s laparoskopickou lymfadenektómiou (obrázok 1). Laparoskopická chirurgia nie je počas tehotenstva kontraindikovaná, CO₂ pneumoperitoneum, produkcia CO elektrokoaguláciou a zvýšený tlak v dutine brušnej neohrozujú plod (16). Bazálnymi podmienkami trachelektómie sú výborné prognostické faktory; tumor v najväčšom priemere menší ako 2 cm, bez lymfovaskulárnej propagácie a postihnutia lymfatických uzlín (1).

Súhrn onkologických a pôrodných výsledkov po radikálnej trachelektómii publikovali Ramirez a spol. (17). Tento výkon podstúpilo celkovo 520 pacientok s vekovým priemerom 31 rokov. Histologickým typom bol u 60 % pacientok skvamocelulárny karcinóm u zvyšných 40 % adenokarcinóm, lymfovaskulárna invázia bola zistená u 24 % pacientok, u 88 % pacientok boli nádory menšie ako 2 cm. Medián sledovania bol 48 mesiacov (rozsah 1 – 176), rekurencia ochorenia bola u 4,2 % a mortalita 2,8 % pacientok. Zo 43 % pacientok, ktoré sa po operácii pokúsilo otehotnieť bolo 70 % žien tehotných. V I. trimestri spontánne potratilo 21 %, v II. trimestri 8 %, 21 % žien porodilo v III. trimestri pred 36. týždňom a 50 % porodilo po 36. týždni tehotenstva. Najčastejšími komplikáciami bola dysmenorrhea (24 %), dysplázia v cytologických steroch (24 %), nepravidelné menštruálne krvácanie (17 %), fluor (14 %), stenóza istmu (10 %) a amenorrhea (7 %). Antepartálne vykonaná trachelektómia je spojená s vysokými tehotenskými stratami (11). Van Calsteren a spol. referovali o amputácii krčka maternice s retroperitoneálnou lymfadenektómiou u pacientky s invazívnym endocervikálnym adenokarcinómom v štádiu IB1 v 8. týždni tehotenstva, ktorá preferovala zachovanie tehotenstva. Po prísnom cytologickom a kolposkopickom sledovaní v termíne porodila zdravého chlapca (13).

Silná dilema nastáva pred 20. týždňom tehotenstva, keď si nezrelosť plodu vyžaduje predĺženie tehotenstva s potenciálne negatívnym vplyvom na prežívanie matky. Samozrejmosťou by mal byť individuálny prístup, konzultácia onkológa a pôrodnika s pacientkou aj s jej partnerom.

Obrázok 1. Radikálna trachelektómia – rozsah vaginálnej časti operácie (18).



Tieto pacientky by mali absolvovať kompletné stagingové vyšetrenie zahŕňujúce MRI (bez podania kontrastnej látky gadolínium pre možný teratogénny vplyv) s lymfadenektómiou (ev. laparoskopickou) pred potenciálnym odkladom onkologickej liečby do maturácie plodu. Liečebným štandardom u žien s invazívnym karcinómom krčka maternice so stagingom IB/IIA v 1 – 20. gestačnom týždni je ukončenie tehotenstva a radikálna hysterektómia, chemorádioterapia je indikovaná výlučne na základe histologického nálezů z operačného preparátu. Aj keď Ungar a spol. v roku 2006 referovali o vykonaní piatich radikálnych abdominálnych trachelektómiách v I. aj v II. trimestri s pôrodom dvoch zdravých donosených detí (19). V roku 2008 van de Nieuwenhof a spol. vykonali radikálnu vaginálnu trachelektómiu u pacientky s cervikálnym karcinómom v štádiu IB1 v 16. týždni tehotenstva. Pacientka porodila v 36. týždni gravidity cisárskym rezom, po ktorom

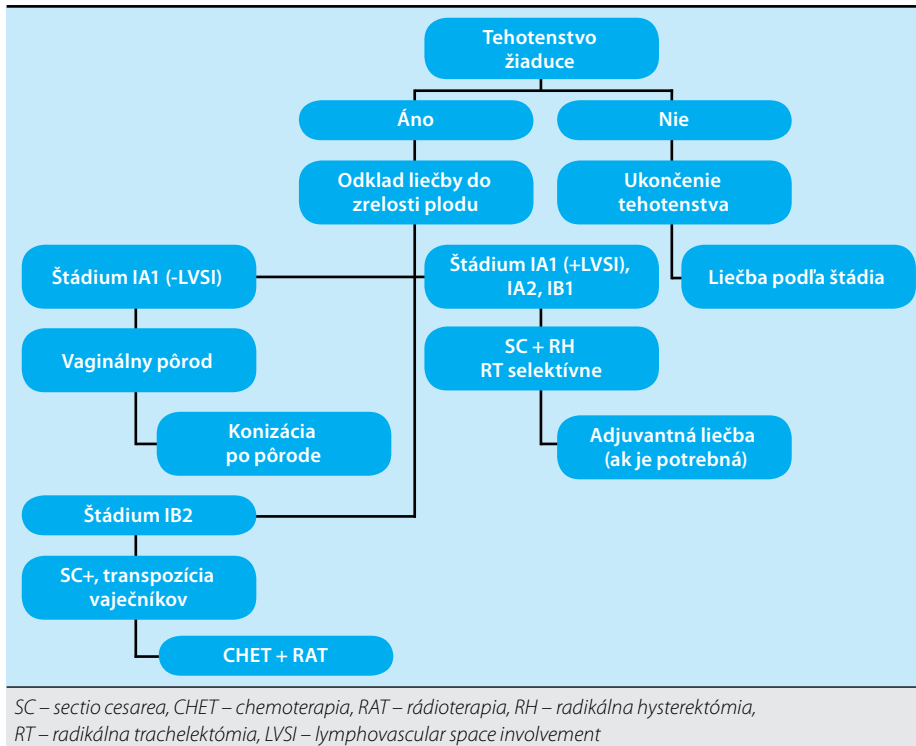
Tabuľka 2. Vplyv chemoterapie na vyvíjajúci sa plod (11).

Gestačné štádium	Embryonálny / fetálny vývoj	Dôsledok
Týždeň 0 – 2	Nediferencovaný mnohobunkový organizmus	Všetko alebo nič (spontánny potrat alebo normálny vývoj)
Týždeň 3 – 12	Organogenéza	Spontánny potrat, veľké vrodené anomálie
Druhý a tretí trimester	Rast a maturácia plodu, pokračujúci vývoj CNS, gonád, podnebia, oči, uši atď.	Funkčné defekty a malé anomálie, rastová retardácia plodu, predčasný pôrod, myelosupresia

Tabuľka 3. Liečebné možnosti karcinómu krčka maternice u tehotných žien (11).

Štádium	I. trimester	II. trimester	III. trimester
Carcinoma in situ	Konizácia po pôrode (ďalšia liečba len pokiaľ je indikovaná)	Konizácia po pôrode (ďalšia liečba len pokiaľ je indikovaná)	Konizácia po pôrode (ďalšia liečba len pokiaľ je indikovaná)
Štádium IA-IB (< 2cm)	Pozri algoritmus	Pozri algoritmus	Pozri algoritmus
Štádium IB (> 2 cm), IIA	RH	RH	SC s následnou RH a TLND
Štádium IIB - IV	CHET + RAT	CHET + RAT	SC s následnou CHET + RAT

SC – sectio cesarea, RH – radikálna hysterektómia, CHET – chemoterapia, RAT – rádioterapia, TLND – treatment lymph node dissection

Obrázok 2. Algoritmus liečby karcinómu krčka maternice u tehotných žien štádium IA – IB (11).

nasledovala radikálna hysterektómia (20). Podľa niektorých autorov je u pacientok s ukončeným 12. týždňom tehotenstva v čase stanovenia diagnózy alternatívnou možnosťou odklad liečby do maturácie plodu (5, 21).

Boli publikované aj kazuistiky, v ktorých boli pacientky s invazívnym karcinóm krčka maternice diagnostikované v II. trimestri tehotenstva liečené do viability plodu chemoterapiou, s následnou konečnou liečbou vykonanou po pôrode. Chemoterapia ale môže zapríčiniť nízku pôrodnú hmotnosť plodu, intrauterinnú rastovú retardáciu, prematuritu aj intrauterinnú smrť plodu (jej vplyv na vyvíjajúci sa plod dokumentuje tabuľka 2). Pre imunosupresiu plodu sa nesmie podávať po 35. týždni tehotenstva.

Bader a spol. referovali o podaní 4 cyklov cisplatinu (50 mg/m²) a vinkristinu (1 mg/m²) každých 21 dní u ženy v 19. týždni tehotenstva s invazívnym karcinómom krčka maternice štádia IIA. V 33. týždni tehotenstva bol vykonaný cisársky rez s radikálnou hysterektómiou a pelvicou lymfadenektómiou. Pre metastázy v lymfatických uzlinách pacientka absolvovala 3 cykly cisplatinu (50 mg/m² deň 1), vinkristinu (1 mg/m² deň 1) a bleomycin (25 mg/m² kontinuálnou infúziou deň 1 – 3) každých 10 dní. Pacientka počas 80 mesiacov sledovania bola bez rekurencie ochorenia (22).

Štádium IIB, III a IV

Karcinóm krčka maternice sa v týchto štádiách počas tehotenstva vyskytuje v ojedinelých prípadoch.

Štandardnou liečbou pacientok v týchto štádiách ochorenia je konkomitantná rádioterapia. Takáto liečba zvyšuje 5 ročné prežitie oproti samotnej rádioterapii o 12 % (7). Pri stanovení diagnózy až v II. trimestri tehotenstva sa niektoré štúdie zaoberali hypotézou o možnosti odkladu liečby do maturácie plodu s následným cisárskym rezom a konkomitantnou rádioterapiou po pôrode. Tento liečebný postup je odporúčaný najmä v termínovej gravidite (2).

Liečebné možnosti karcinómu krčka maternice u tehotných žien sumarizuje tabuľka 3 a obrázok 2.

Záver

Na základe súčasných poznatkov sa predpokladá, že tehotenstvo neovplyvňuje prognózu ochorenia. Výber liečebnej modalit v tehotných žien s karcinómom krčka maternice by sa mal riadiť rovnakými princípmi ako u netehotných žien. Liečba je individuálna na základe štádia ochorenia podľa FIGO (*International Federation of Gynecology*), trimestra tehotenstva a prania pacientok na zachovanie tehotenstva a plodnosti. Štádium ochorenia je možné vykonať invazívnym operačným spôsobom alebo neinvazívne pomocou MRI bez kontrastnej látky.

Literatúra

- Haie-Meder C, Morice P, Castiglione M. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 5): 37-40.
- Simcock B, Shafi M. Invasive cancer of the cervix. Obstet Gynaecol Rep Med 2007; 17(6): 181-187.

3. Lishner M. Cancer in pregnancy. Ann Oncol 2003; 14(Suppl 3): 31-36.

4. Traen K, Svane D, Kryger-Baggensen N a spol. Stage Ib cervical cancer during pregnancy: planned delay in treatment-case report. Eur J Gynaecol Oncol 2006; 27: 615-617.

5. Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2005; 19(4): 611-630.

6. FIGO committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. Int J Gynecol Obstet 2009; 106: 103-104.

7. Goncalves CV, Duarte G, da Costa JSD a spol. Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. Sao Paulo Med J 2009; 127(6): 359-365.

8. Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 3-9.

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

10. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B a spol. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. Cancer 2004; 102(4): 228-232.

11. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ a spol. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): 266-273.

12. Germann N, Haie-Meder C, Morice P a spol. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. Ann Oncol 2005; 16(3): 397-402.

13. Van Calsteren K, Hanssens M, Moerman P a spol. Successful conservative treatment of endocervical adenocarcinoma stage Ib1 diagnosed early in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87: 250-253.

14. Traen K, Svane D, Kryger-Baggensen N a spol. Stage Ib cervical cancer during pregnancy: planned delay in treatment-case report. Eur J Gynaecol Oncol 2006; 27(6): 615-617.

15. Safar P, Uhlir M, Janousek M a spol. Cervical carcinoma during pregnancy. Ceska Gynkol. 2000; 65: 50-52.

16. Jackson H, Granger S, Price R a spol. Diagnosis and laparoscopic treatment of surgical diseases during pregnancy: an evidence-based review. Surg Endosc 2008; 22: 1917-1927.

17. Ramirez PT, Schmeler KM, Soliman PT a spol. Fertility preservation in patients with early cervical cancer: Radical trachelectomy. Gynecol Oncol 2008; 110 (Suppl 1): 25-28.

18. Shepherd JH. Challenging dogma: radical conservation surgery for early stage cervical cancer in order to retain fertility Ann R Coll Surg Engl 2009; 91: 181-187.

19. Ungar L, Smith JR, Palfalvi L a spol. Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility. Obstet Gynecol 2006; 108: 811-814.

20. Van de Nieuwenhof HP, van Ham MA, Lotgering FK a spol. First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient. Int J Gynecol Cancer 2008; 18: 1381-1385.

21. Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K a spol. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. Gynecol Oncol 2002; 87(2): 185-189.

22. Bader AA, Petru E, Winter R. Long-term follow-up after neoadjuvant chemotherapy for high-risk cervical cancer during pregnancy. Gynecol Oncol 2007; 105(1): 269-272.

MUDr. Igor Lazar, PhD.

Východoslovenský onkologický ústav, a.s.

Rastislavova 43, 040 00 Košice

lazar.igor@atk.sk