

# Bilaterálny karcinóm prsníka v gravidite – kazuistika

MUDr. Aneta Krajčiová<sup>1</sup>, MUDr. Ivan Turčan, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Csaba Tóth<sup>1</sup>, MUDr. Zoltán Básti<sup>1</sup>, MUDr. Pavel Mikláš<sup>1</sup>, MUDr. Ingrid Holbayová<sup>2</sup>, MUDr. Mojmir Ducár<sup>3</sup>, Mgr. MUDr. Ján Hruška, PhD., MPH<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Onkochirurgické oddelenie, Mammacentrum sv. Agáty, Svet zdravia Banská Bystrica

<sup>2</sup>Rádiodiagnostické oddelenie, Mammacentrum sv. Agáty, Svet zdravia Banská Bystrica

<sup>3</sup>Diagnostické centrum patológie Banská Bystrica, Unilabs, s. r. o.

<sup>4</sup>Gynekologická ambulancia Ružomberok

**Karcinóm prsníka spojený s tehotenstvom je definovaný ako karcinóm diagnostikovaný v priebehu gravidity alebo dojčenia do roka po pôrode. Karcinóm prsníka diagnostikovaný počas laktácie má odlišnú biologickú povahu a signifikantne horšiu prognózu ako karcinóm prsníka diagnostikovaný v gravidite. Prognóza pacientok s karcinómom prsníka v tehotenstve je podobná ako u netehotných v rovnakom veku a štádiu ochorenia. Deti matiek liečených v tehotenstve pre karcinóm prsníka nevykazujú horší fyzický ani psychický vývoj. Autori prezentujú kazuistiku 32-ročnej pacientky s bilaterálnym karcinómom prsníka diagnostikovaným v 12. týždni gravidity. Na prípade demonštrujú diagnostické a terapeutické postupy, ktoré viedli k úspešnému výsledku liečby. Zdôrazňujú dôležitosť včasnej diagnostiky, liečby a multidisciplinárny prístup k tomuto ochoreniu.**

**Kľúčová slová:** karcinóm prsníka, PABC, tehotenstvo, chirurgická liečba

## Bilateral breast cancer in pregnancy – a case report

**Pregnancy-associated breast cancer is defined as carcinoma diagnosed during pregnancy or breast-feeding, up to a year after giving birth. Breast cancer diagnosed during lactation has different biologic behavior and worse prognosis than when diagnosed during pregnancy. Prognosis of pregnant breast cancer patients is similar to non-pregnant patients. Children of mothers who were treated for breast cancer during pregnancy do not show any worsening of physical and psychical disorders. Authors demonstrate case report of 32-years old patient with bilateral breast cancer diagnosed in the 12th week of pregnancy. In this case we demonstrate dignostical and therapeutical procederes, which lead to succesful treatment. They underline importance of early diagnosis, treatment and multidisciplinary approach to disease.**

**Key words:** breast cancer, pregnancy, PABC, surgery

Slov. chir., 2022;19(2):58-61

## Úvod

Karcinóm prsníka je celosvetovo najčastejšou malignitou u žien. Karcinóm prsníka spojený s graviditou (Pregnancy associated breast cancers – PABCs) je karcinóm prsníka, ktorý sa objaví počas tehotenstva, v priebeh laktácie alebo do jedného roka po pôrode. Incidencia je 1 – 4 prípady na 10 000 tehotenstiev (1). 10 – 20 % karcinómu prsníka u žien do 30 rokov je diagnostikovaných v priebehu tehotenstva (2). Incidencia PABCs stúpa s trendom posunu prvej gravidity do vyššieho veku. Informácie o jeho diagnostike a liečbe získavame z retrospektívnych štúdií a jednotlivých kazuistík. Z meta-analýzy retrospektívnych štúdií vyplýva, že ženy s diagnostikovaným karcinómom prsníka v súvislosti s tehotenstvom majú porovnateľnú prognózu ako ostatné ženy rovnakého veku pri rovnakom rozsahu nádoru (3). V štúdií so 75 tehotnými s karcinómom prsníka, ktoré boli porovnané s netehotnými v rovnakom štádiu ochorenia, bolo päťročné prežívanie do-

konca lepšie (77 % vs. 71 %) rovnako ako doba bez ochorenia – DFS (disease free survival) (72 % vs. 57 %) (4).

## Kazuistika

30-ročná pacientka bola 6 mesiacov sledovaná pre hmatnú rezistenciu v HLQ pravého prsníka. Pri odporúčanom kontrolnom vyšetrení, zaznamenaná progresia rastu indikovaná na biopsiu. V osobnej anamnéze bez závažnejšieho predchorobia, v rodinnej bez pozoruhodností. V gynekologickej anamnéze udáva menarché v 14. r. života, následne s pravidelným 28-dňovým menštruačným cyklom bez ťažkostí, užívala hormonálnu antikoncepciu asi 10 rokov. V roku 2013 konizácia krčka maternice pre multifokálny CIN I v endocervikálnom epiteli. Prvý pôrod v roku 2018, chlapec 3 200 g/48 cm, počas tehotenstva pre eklampsia.

V čase návštevy našej onkochirurgickej ambulancie bola pacientka v 12. týždni gravidity. Klinicky: prsníky

symetrické, veľkosť A, bez ptózy, s hmatnou rezistenciou v HLQ na č. 10 pravého prsníka 10 x 15 mm periareolárne, koža nad negatívna, ľavý prsník palpačne negatívny, axila obojstranne – bez hmatnej lymfadenopatie, supraklavikulárne oblasti negatívne. Vykonaná CCB (core cut biopsy) z oblasti hmatnej rezistencie vpravo so záverom: DCIS G3 sec Van Nuys, prípadnú mikroinváziu nie je možné vylúčiť. ER-, PR-, HER2: pozit 3+, Ki-67: cca 75 – 80 % pozitívnych buniek. Doplnená mamografia (MMG) prsníkov s nálezom semimalígnych mikroakcifikátov (MIK) vpravo v HLQ (horný laterálny kvadrant) na ploche 36 x 20 x 34 mm, vľavo v DMQ (dolný mediálny kvadrant) pod areolou je skupina neuniformných MIK na ploche 3 x 3 mm, tiež v DLQ na ploche 9 mm (obrázok 1 až 4).

Zopakované USG ľavého prsníka na našom pracovisku s nálezom hypoechogénneho zahustenia retroareolárne v DLQ. Vzhľadom na veľkosť ložiska na USG do 5 mm bola indikovaná FNAC so

záverom nízko diferencovaného duktálneho karcinómu IDC G3 v teréne DCIS mammae l. dx. Pacientka prekonzultovaná na multidisciplinárnom seminári so záverom: vľavo bifokálny nález v dvoch rôznych kvadrantoch, vpravo nález DCIS pri prítomnosti patologických mikrokalciфикátov na ploche 30 mm, s nepriaznivým pomerom k veľkosti prsníka A, odporučené vykonať bilaterálnu simplexnú mastektómiu so samplingom LU (lymfatických uzlín) oboch axíl, bez použitia rádiofarmaka aj Patentblau. Pacientka sa s navrhovanou liečbou stotožnila, želala si pokračovať v gravidite.

Pri prijatí bola kardiopulmonálne kompenzovaná, bez kontraindikácie na operáciu v celkovej anestézii. Operačný výkon prebehol bez komplikácií, s minimálnymi krvnými stratami. Peroperačne bolo v rámci samplingu dolnej etáže vyšetrených 7 LU z pravej axily, patológom vyhodnotené ako negatívne. Z ľavej axily bolo peroperačne vyšetrených 6 LU bez nádorového postihnutia. Pooperačný priebeh bez komplikácií, R drény odstránené vľavo 1. pooperačný deň, vpravo 3. pooperačný deň. Pacientka bola prepustená na 3. pooperačný deň do ambulantnej starostlivosti. Operačné rany sa zhojili per primam intentionem, jedenkrát bola potrebná punkcia serómu. Gravidita bola intaktná.

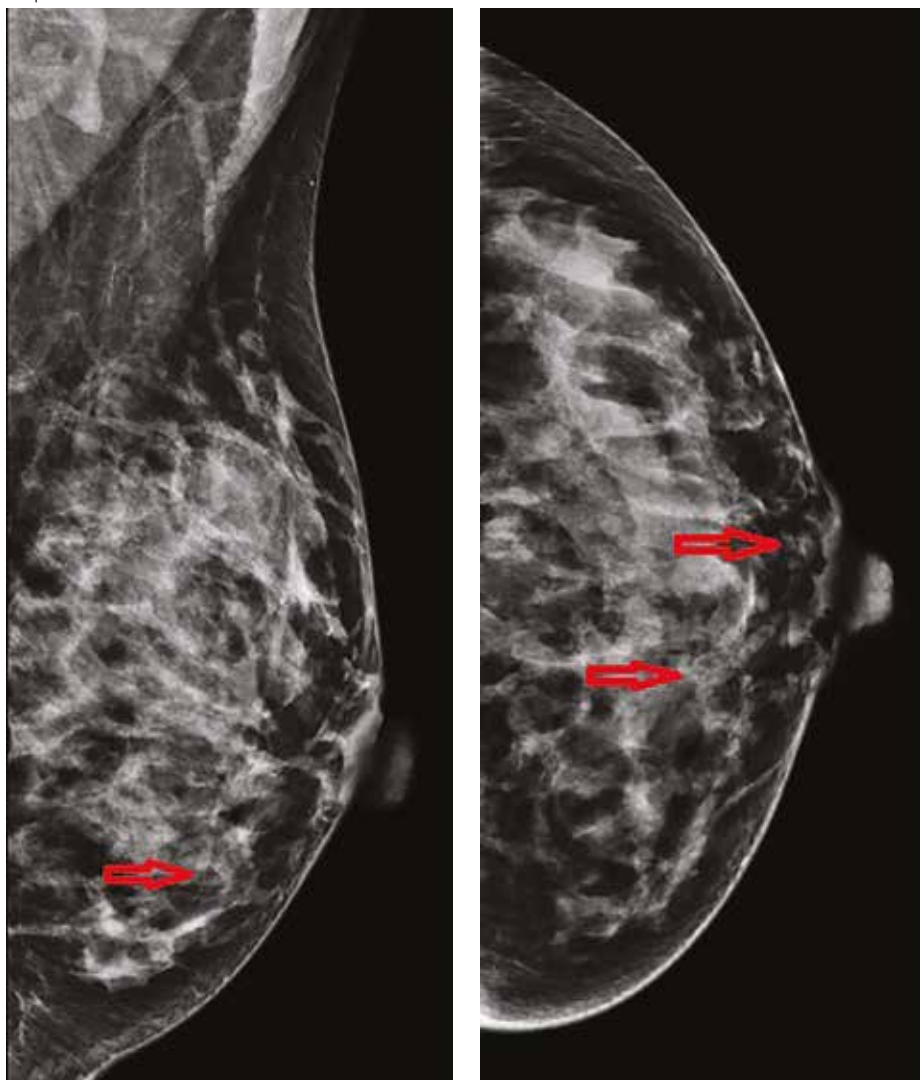
### Záver patológa:

**Pravý prsník** – nádorové ložisko v HLQ veľkosti 21 mm. Dominantnou zložkou nádoru je high-grade DCIS so znakmi invázie do 3 mm. Lymfovaskulárna invázia nebola zachytená, okraje amputátu sú negatívne, 7 LU bez známok nádorového rastu. Imunohistochemické vyšetrenie: ER: negatívny stav, PR: negatívny stav, HER2 (HerceptTest): pozitívny stav (intenzita reakcie 3+), E-cadherin: pozit., Ki-67: cca 75 – 80 % pozitívnych buniek. Patologické štádium pT1a(m) pN0pMX

**Ľavý prsník** – nádorové ložisko v DLQ 9 mm a v DMQ 7 mm priemeru. Nezávislé ložiská high-grade DCIS s okrskami mikroinvázie, okraje amputátu negatívne, 6 LU bez známok nádorového rastu. pT1a(m)pN0pMX.

Po zhojení operačnej rany realizované onkologické konzílium, so záverom

**Obrázok 1 a 2.** Mamografia ľavého prsníka, MLO (mediolaterálna) a CC (kraniokaudálna) projekcia: v DMQ pod areolou je skupina neuniformných MIK na ploche 3 x 3 mm, druhá skupina MIK je v DLQ na ploche 9 mm



pokračovať v gravidite, s doplnením stagingu po pôrode a následne rozhodnutie o eventuálnej adjuvantnej liečbe.

Po operácii bolo doplnené genetické vyšetrenie, ktoré nedokázalo mutáciu BRCA 1, BRCA 2 ani CHEK 2.

Pôrod pacientky bol indukovaný PgE2, vzhľadom na preeklampsiu. Porodila zdravé dieťa 2 850 g/47 cm.

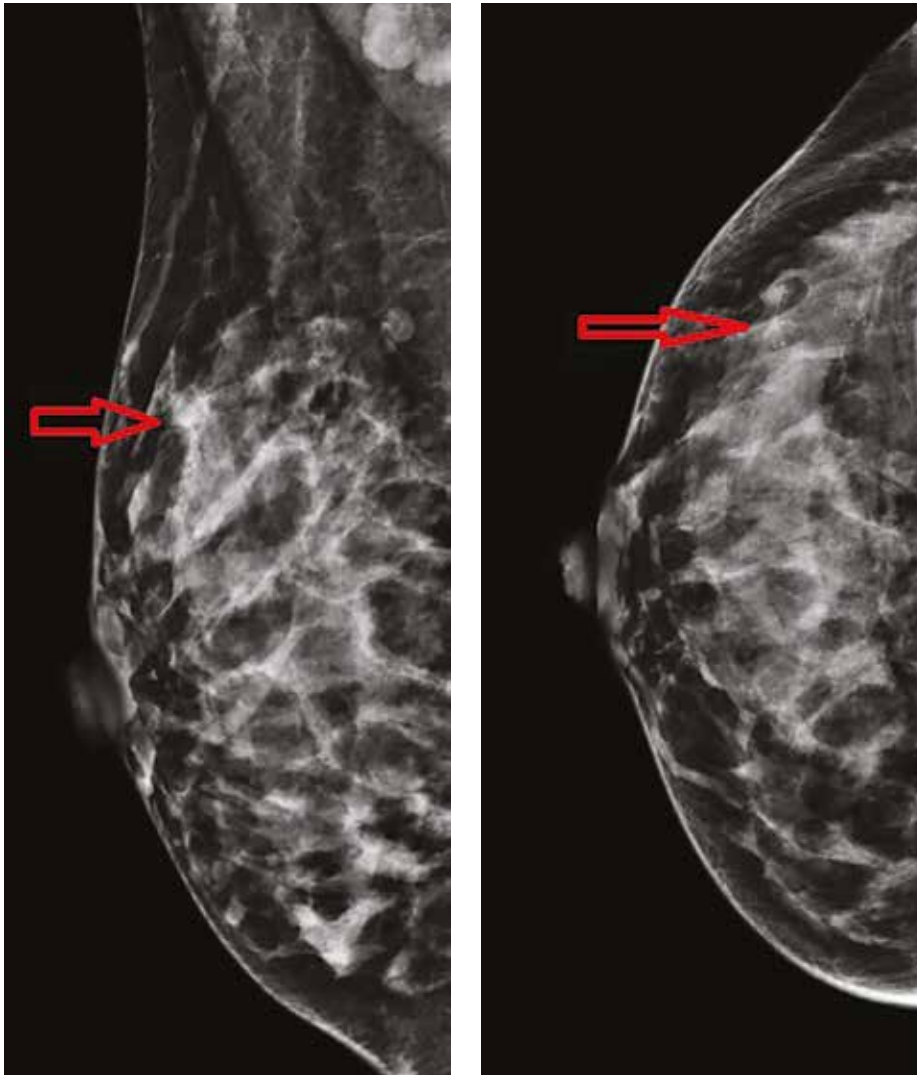
PET CT nepotvrdilo disemináciu ochorenia. Onkologické konzílium navrhlo adjuvantnú liečbu Paclitaxel 12x weekly, s koincidentnou aplikáciou Herceptínu á 3 týždne. V súčasnosti je pacientka z onkologického hľadiska stabilizovaná a dispenzarizovaná onkológom.

### Diskusia

Tehotenstvo je tradične považované za ochranu pred vznikom karcinómu prsníka. Mnoho rokov epi-

miologické štúdie prinášali výsledky, že prvé tehotenstvo dokončené pôrodom v mladom veku je jediný známy faktor, ktorý zníži celoživotné riziko rakoviny prsníka bez ohľadu na rasu alebo etnikum (5, 6). Ženy ktoré nerodili a ženy s dokončenou prvou graviditou po 35. roku života majú vyššie riziko rakoviny prsníka. Ženy, ktoré dokončili prvé tehotenstvo pred 20 rokom života majú o 50 % nižšie riziko vzniku rakoviny prsníka (7). Každé ďalšie tehotenstvo znižuje riziko rakoviny prsníka o 7 % (8). Je dôležité spomenúť, že ochranný efekt tehotenstva nie je okamžitý. V skutočnosti, ženy po pôrode majú zvýšené riziko vzniku rakoviny prsníka, ktoré trvá 5 – 10 rokov (9, 10). Ochranný efekt tehotenstva sa prejaví až po tomto období, preto z včasného tehotenstva profitujú mladšie ženy.

**Obrázok 3 a 4.** Mamografia pravého prsníka, MLO a CC projekcia – semimalígne MIK v oblasti HLQ na ploche 36 x 20 x 34 mm



Výsledky viacerých štúdií dokazujú, že karcinóm prsníka v gravidite a karcinóm prsníka v laktácii a po pôrode, sú pravdepodobne ochorenia s odlišnou biologickou povahou a následne aj s výsledkami liečby. Kým výsledky prežívania pacientok s karcinómom prsníka diagnostikovaným počas laktácie boli takmer dvojnásobne horšie v porovnaní s kontrolami, naproti tomu vplyv karcinómu prsníka v gravidite na prežívanie bol výrazne menej vyjadrený (11, 12, 13). Väčšina zhubných nádorov v tehotenstve má charakter invazívneho duktálneho karcinómu s vyšším gradingom, často inflamatórne. Tumory vzniknuté v období tehotenstva a po pôrode sú prevažne ER/PR-, čo sa vysvetľuje down reguláciou ER/PR receptorov pri vysokých hladinách voľných steroidných hormónov, s horšou prognózou ako u postmenopauzálnych pacientok. Dôvodom

pokročilejšieho štádia je aj neskoršia diagnostika.

Diagnostika a staging PABCs sú ťažšie, pretože tkanivo prsníka je zmenené vplyvom vysokých hladín hormónov v období tehotenstva a laktácie. Každá hmatná rezistencia v prsníku v tomto období, ktorá pretrváva dlhšie ako 2 týždne, by mala byť bioptizovaná, i napriek tomu, že 80 % biopsií je negatívnych (14). Mamografia s abdominálnym clonením nie je v tehotenstve kontraindikovaná, ale jej senzitivita je znížená. V prípade našej pacientky zohrala digitálna mamografia kľúčovú úlohu v odhalení patologických mikrokalcifikátov v ľavom prsníku v dvoch kvadrantoch, čo viedlo k diagnostike multifokálneho postihnutia ľavého prsníka, ktoré USG nedokázalo vizualizovať. MRI bez gadolíniového kontrastu má vyššiu rozlišovaciu schopnosť, ale nemáme dostatok informácií

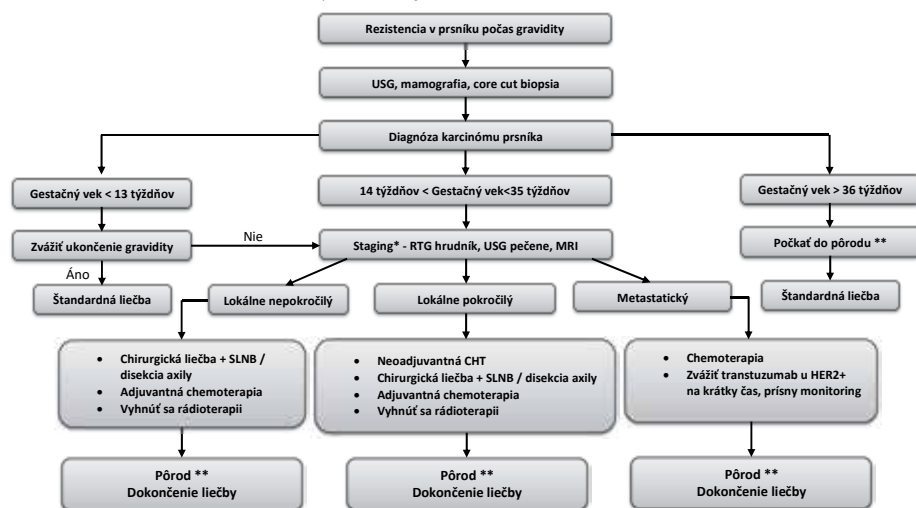
o bezpečnosti tejto metódy, preto sa rutinne nepoužíva. Preferovanou metódou u tehotných je sonografia prsníka a spádových lymfatických uzlín, ktorá určí charakter lézie a zároveň umožňuje core-cut biopsiu. CT vyšetrenie je v rámci stagingu kontraindikované. CT staging, MRI, PET CT by mali byť použité len v prípade, keď riziko metastáz je vysoké a výsledok by zmenil liečebnú stratégiu.

Na diagnostiku nádorového ochorenia u našej pacientky sme použili mamografiu, sonografiu, core-cut biopsiu, FNAC, RTG pľúc, sonografiu dutiny brušnej.

V liečbe počas gravidity je možné použiť základné modalitty: chirurgickú liečbu, chemoterapiu a v niektorých prípadoch aj rádioterapiu.

Chirurgická liečba je bezpečná počas celého tehotenstva. Je možné vykonať prsník záchovný výkon, alebo simplexnú mastektómiu. V druhom a treťom trimestri je možné vykonať prsník záchovný výkon, s adjuvantnou chemoterapiou a s odložením rádioterapie po pôrode. V prvom trimestri je prsník záchovný výkon komplikovanejší, vzhľadom k väčšiemu oneskoreniu rádioterapie, a pacientka má zvýšené riziko lokálnej rekurencie ochorenia. Preto v prvom trimestri je preferovaná mastektómia. To bol prípad i našej pacientky. S biopsiou sentinelovej lymfatickej uzliny (SLNB) v tehotenstve nie sú veľké skúsenosti. Kým ASCO (American Society of Clinical Oncology) neodporúča SLNB u pacientok s PABC (15), podľa ESMO odporučení je možné vykonať biopsiu sentinelovej uzliny axily pri klinicky a sonograficky negatívnej axile, v centrách s rutinnou praxou bez použitia Patentblau. Použitie Patentblau by mohlo vyvolať anafylaktickú reakciu matky s následným ohrozením plodu. Použitie lymfoscintigrafie Technécium-99 sa zdá byť bezpečné. Odporúča sa jednoduchý protokol, aby sa minimalizovala expozícia rádiácii (16). My sme sa rozhodli nepoužiť ani Patentblau ani lymfoscintografiu, aby sme minimalizovali riziká. Rozhodli sme sa pre šetrný sampling axíl, vzhľadom na nízke BMI (body mass index), typickú lokalizáciu sentinelových uzlín, a skúsenosti so SLNB. V prípade klinicky alebo ultrazvukovo suspektných lymfatických

Schéma 1. Manažment karcinómu prsníka v gravidite



\* Indikované len ak ovplyvní manažment liečby  
\*\* Odporúčané je vyhnúť sa predčasnemu pôrodu

uzlín v axile je štandardným postupom biopsia lymfatických uzlín axily.

Rádioterapia nie je počas tehotenstva absolútne kontraindikovaná, ale mala by byť odložená do obdobia po pôrode. Vo všeobecnosti dávka rádiácie pod 0,1 – 0,2 Gy je považovaná za bezpečnú pre plod. Rádioterapia môže viesť k rôznym malformáciám, postihu CNS, zníženiu IQ, mentálnej retardácii a zvýšenému riziku karcinogenézy v budúcnosti. Keď je rádioterapia absolútne indikovaná, mala by byť zvažovaná u vysoko selektovaných pacientok, s redukciami expozície plodu na minimum (17).

Chemoterapia je indikovaná vo väčšine prípadov PABC, buď v adjuvantnom režime alebo v neoadjuvancii. Musí však byť podávaná skúseným onkológom a ukončená 3 – 4 týždne pred plánovaným pôrodom, t. j. v 35. týždni gestačného veku, aby sme sa vyhli indukovanej myelosupresii v čase pôrodu. Chemoterapia je kontraindikovaná v prvom trimestri.

Anti-HER2 cielená liečba je v tehotenstve kontraindikovaná, rovnako aj hormonálna liečba.

Manažment diagnostiky a liečby u pacientok s PABCs je znázornený na schéme 1.

## Záver

Karcinóm prsníka patrí medzi najčastejšie malignity diagnostikované v gravidite. Prognóza závisí od štádia ochorenia v čase diagnózy. Ukončenie tehotenstva nezlepšuje výsledky liečby, a teda ani prognózu pacientky. Dokonca existujú údaje o tom, že prežitie zhoršuje (18). Liečba karcinómu prsníka v tehotenstve by mala byť výsledkom spolupráce skúseného multidisciplinárneho tímu.

Autori čestne vyhlasujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov.

## Literatúra

- Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: An overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:7-14.
- Stensheim H, Moller B, van Dijk, et al. Cause specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27(1):45-51.
- Azim HA jr, Santoro L, Russel-Edu W, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer a metaanalysis od 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2012;38:834-842.
- Litton JK, Warneke CL, Hahn KM, et al. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. *Oncologist*, 2013;18:369.
- Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast cancer Res* 2005;7:131-142.
- Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:907-933.

- Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, et al. Reproductive Behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype:a systematic review and metaanalysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev* 2016;49:65-76.
- Collaborative Group of Hormonal factors in Breast Cancer and breast-feeding: Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without disease. *Lancet* 2002;360(9328):187-195.
- Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the nurses health study. *Am J Epidemiol.* 1994;139(8):819-835.
- Albreksen G, Heuch I, Hansen S, Kvale G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer* 2005;92(1):167-175.
- Azim HA, Peccatori FA, Managing cancer during pregnancy: what evidence do we have? *Pol Arch Med Wewn* 2011;121:29-34.
- Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of Women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: Results from an Internation Collaborative study. *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2532-2538.
- Dujana ME, Harvell JK, Jenean OB, et al. Genomic Signatures of pregnancy-associated breast cancer epithelia and stroma and their regulation by estrogens and progesterone. *Horm Cancer* 2013;4(3):140-153.
- Collins JC, Liao S, Wile AG. Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med* 1995;40:785.
- Lyman GH, Sommerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinician practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2016;35:561-564.
- Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practise Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology (Supl. 6)* 2013;24:160/170.
- Streffler C, Shore R, Konnerman G, Meadows A, Uma PD, preston JW, Holm L, Stather J, Mabuchi K. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 2003;33:5-206.
- Amant F, Von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast diagnosed during pregnancy: result from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013;31:2532.

## MUDr. Aneta Krajčiová

Mammacentrum sv. Agáty,  
Svet zdravia Banská Bystrica  
Tibora Andrašovana 46,  
974 01 Banská Bystrica  
aneta.krajciova@svetzdravia.com

