

Komplikácie diagnostiky pľúcneho karcinómu v gravidite

MUDr. Radka Cahajlová, MUDr. Marián Marták

Oddelenie klinickej onkológie, Klinika pneumológie a ftizeológie I. LF SZU a UNB, Bratislava

Cieľ: Pľúcny karcinóm v gravidite je raritné ochorenie. Častejšie sú diagnostikované karcinóm prsníka, krčka maternice, leukémia a lymfómy. Manažment gravidnej pacientky s podozrením na malígne ochorenie od diagnostiky až po samotnú liečbu je náročný, niekoľkostupňový proces. Cieľom článku je zvýšiť informovanosť o tejto problematike.

Prípád a výsledky: Naša kazuistika opisuje priebeh ochorenia 23-ročnej pacientky, u ktorej bolo podozrenie na malígne pľúcne ochorenie prvýkrát vyslovené v 6. mesiaci gravidity. Nespolupráca zo strany pacientky a strach z indikácie rádiologických vyšetrení počas gravidity viedli k tomu, že diagnóza pokročilého pľúcneho adenokarcinómu (T4N2M0-1a?, EGFR wild type, ALK mutovaný) bola stanovená len pár dní po pôrode. Chemoterapia v zložení cisplatina + pemetrexed sa začala štyri týždne po pôrode. Pre toxicitu liečby a progresiu ochorenia na RTG hrudníka bola indikovaná II. línia liečby krizotinibom s dobrým efektom.

Záver: Pľúcny karcinóm v gravidite je diagnostikovaný raritne, zvyčajne v III. až IV. štádiu ochorenia, keď do úvahy väčšinou prichádzajú len paliatívne postupy. Napriek nízkej incidencii je v odôvodnených prípadoch nutné myslieť aj na túto diagnózu a po konzultácii s pacientkou vybrať správny diagnostický algoritmus a prípadnú liečbu.

Kľúčové slová: gravidita, zobrazovacie vyšetrenia, pľúcny karcinóm, onkogenetický status, panhypopituitarizmus.

The complications of lung cancer diagnostic process

Purpose: The occurrence of lung cancer during pregnancy is a rare event. Breast cancer, cervical cancer, leukemias and lymphomas are diagnosed more often. Patient's management, including diagnostic and therapy is a difficult multistep process.

The main aim of this article is to provide information about this problem.

Case a results: Our case report describes the progress of the disease of 23 years old patient. The diagnosis of lung malignancy was suspected at 6th month of gravidity, but advanced lung adenocarcinoma (T4N2M0-1a?, EGFR wild type, ALK mutated) was confirmed a few days after childbearing. The cause of this was patient's non-compliance and fear of the radiology imaging methods' indication. The patient was initially treated with chemotherapy doublet cisplatin and pemetrexed. Because of toxicity and disease progression on chest X-ray, second line of treatment with crizotinib was indicated with good response.

Conclusion: The lung cancer is diagnosed in pregnancy rarely. This diagnose is confirmed at advanced stage more often, when only paliative treatment is indicated. Despite of low incidence, we must think about lung cancer in pregnancy in justified cases. We also should talk to patient and choose the right diagnostic algorithm and therapy (if it is needed).

Key words: pregnancy, imaging studies, lung cancer, oncogenetic status, panhypopituitarism.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(6): 389–391

Úvod

Karcinóm pľúc je celosvetovo jedným z najčastejšie diagnostikovaných malígnych ochorení. Priemerný vek v čase stanovenia diagnózy je okolo 60 rokov, iba 1 – 6 % pacientov má menej ako 40 rokov (1). Častejšie bývajú postihnutí muži, aj keď v súčasnosti pozorujeme vzostup incidencie tohto ochorenia u žien, čo pravdepodobne súvisí so vzrastajúcou spotrebou cigariet v ženskej populácii. V našej kazuistike opisujeme priebeh ochorenia 23-ročnej pacientky, u ktorej bola diagnóza pokročilého pľúcneho adenokarcinómu stanovená len pár dní po pôrode. Z dostupných údajov na internete bolo v gravidite doteraz diagnostikovaných a v niektorých prípadoch aj liečených len okolo 50 pľúcnych karcinómov. Vo väčšine prípadov išlo o adenokarcinómy v III. až IV. štádiu ochorenia (1, 2). Vekové rozpätie pacientok bolo od 26 do 42 rokov, viac ako 50 % priznalo abúzus cigariet (1, 3).

Kazuistika

23-ročná pacientka v 6. mesiaci gravidity, fajčiarka, s anamnézou hypotyreózy na substitučnej liečbe levothyroxinom, bola hospitalizovaná na pneumologickom oddelení pre masívny fluidothorax vpravo. Bolesť na pravej strane hrudníka a kašeľ pozoruje už asi pol roka. Ultrasonografickým (USG) vyšetrením nadbráničných priestorov bol zistený lem voľnej tekutiny vpravo do šírky približne 60 mm s rozsiahlou atelektázou. Zavedený hrudný drén derivuje sangvinolentný výpotok charakteru exudátu, ktorý patológ hodnotí z hľadiska malignity ako mierne suspektný, odporúča stav korelovať s klinikou.

Z laboratórnych vyšetrení sú len hranične zvýšené ukazovatele zápalu, ľahko zvýšená hodnota onkomarkera CEA, elevácia fibrinogénu a D-diméru. Kontrolný RTG hrudníka nebol pre graviditu realizovaný, na USG pretrváva jemný lem tekutiny s atelektázou, ako vedľajší nález rá-

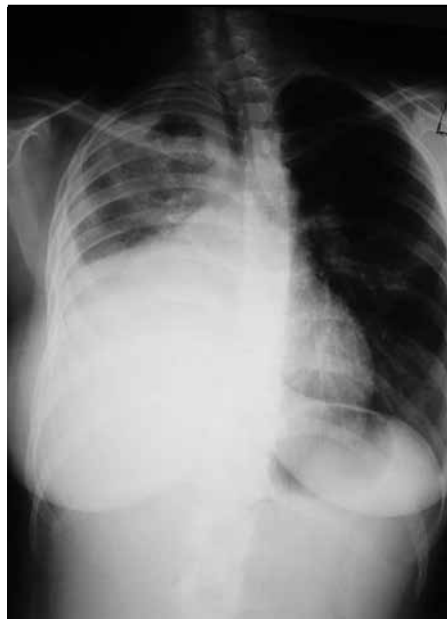
diológ opisuje cholecystolitiázu, dif. dg. polypy žlčníka. Po 7 dňoch hospitalizácie bola pacientka na vlastnú žiadosť prepustená do domácej starostlivosti s diagnózou fluidothorax vpravo v. s. pri reaktívnej cholecystolitiáze a novej cholecystitíde. Odporúčaná bola liečba potencovaným penicilínom a kontrola v ambulancii o dva týždne, na ktorú sa však nedostavila.

Približne o tri mesiace nato bola pacientka prijatá na gynekologicko-pôrodnické oddelenie pre prolongovanú deceleráciu (zníženie srdcovej frekvencie plodu) na kardiografickom (CTG) zázname, progresiu dýchavičnosti, výrazný vzostup D-dimérov. Pre podozrenie na embolizáciu a suspekciu na malígne pľúcne ochorenie bolo indikované ukončenie tehotenstva cisárskym rezom. Výkon prebehol bez komplikácií, bol porodený plod mužského pohlavia 2 680 g/47 cm, APGAR skóre 10/10. Podozrenie na embolizáciu neskôr potvrdzuje

aj CT pulmoangiografia, ktorá okrem toho nachádza tumoróznou masu so sprievodnou atelektázou vpravo, početné nodulárne lézie vľavo, susp. karcinomatóznou lymfangoitídou (obrázok 3). Následne bola prvorodička preložená na pľúcnu kliniku, kde bola doplnená bronchoskopia (BSC) s odberom vzorky na cytologické aj histologické vyšetrenie. Stanovila sa diagnóza primárneho pľúcneho adenokarcinómu (TTF1 +++, SpB +, CK AE1/3 a CK8/18 +++, Napsin +++) T4N2M0-1a? (výpotok, mierne suspektný z malignity). Odovzdaná do starostlivosti onkológa.

V júni 2014 sme u pacientky začali systémovú liečbu v zložení cisplatina (cDDP) + pemetrexed. Dodatočne sme odoslali žiadosť na onkogenetické vyšetrenie histologickej vzorky. Z genetických mutácií bola IHC a FISH analýzou potvrdená prestavba ALK génu. Keďže po 1. cykle liečby na RTG hrudníka došlo k progresii ochorenia, pacientka mala prejavy gastrointestinálnej a hematologickej toxicity, zažiadali sme o schválenie druhej línie liečby, krizotinib v dávkovaní 250 mg à 12 hodín. Po necelom týždni užívania krizotinibu sa stav naďalej zhoršoval, objavili sa aj bolesti hlavy, apatia, poruchy prehltnutia, nauzea. S podozrením na metastatické postihnutie CNS sme pacientku hospitalizovali, podávali rehydratačnú liečbu, liečbu depresívneho syndrómu, ORL vyšetrením sme vylúčili nález, ktorý by vysvetľoval deglutinačné ťažkosti pacientky. Magnetickou rezonanciou však bolo vyslovené podozrenie na zakrvácanie do sellárnej oblasti. Po opätovnej konzultácii neurochirurga a rádiológa ide o formáciu, ktorá nemá charakter aneurizmu, je bez zjavného súvisu s niektorou z príľahlých cievnych štruktúr, v dif. dg. by do úvahy prichádzala cysta Ratkeho výchlipky, respektíve kraniofaryngeóm. Endokrínologickým vyšetrením bol potvrdený panhypopituitarizmus, ktorý by vysvetľoval známky apatie, tyreopatiu aj nutnosť hormonálnej substitúcie pred otehotnením (pacientka si na tento fakt spomenula až opätovným dôkladným rozborom udalostí, ktoré nastali ešte pred diagnostikovaním malignity). Na odporúčanie endokrínológa sme začali substitúciu kortikoidmi, následne levothyroxínom, s pomerne rýchlou úpravou stavu. Vzhľadom na aktuálny stav pacientky sme upustili od hormonálnej substitučnej liečby (HRT), rovnako aj od operačného zákroku. V pôvodnom dávkovaní sme znovu nasadili krizotinib s dobrou toleranciou bez nutnosti ďalšieho prerušenia medikácie. Po troch cykloch liečby ALK inhibítorom je na kontrolnom CT popísaná tumorózna masa vo veľkostnej regresii (obrázok 4).

Obrázok 1. RTG hrudníka pred začatím liečby (pred 1. cyklom chemoterapie cDDP + pemetrexed)



Obrázok 2. Kontrolný RTG (po 3 cykloch II. línie liečby krizotinibom)



Obrázok 3. CT pred začatím liečby (pred 1. cyklom chemoterapie cDDP + pemetrexed)



Obrázok 4. Kontrolné CT (po 3 cykloch II. línie liečby krizotinibom)



Diskusia

Malígne ochorenie v gravidite je zriedkavý jav. Vyskytuje sa asi pri jednom z 1 000 tehotenstiev (1, 2, 4). Najčastejšie ide o karcinómy prsníka, krčka maternice, leukémie a lymfómy (1). Výskyt pravdepodobne súvisí s odkladom tehotenstva do vyššieho veku, v prípade raritne sa vyskytujúceho pľúcneho karcinómu aj s abúzom cigariet. Vo fertilnom veku v súčasnosti fajčí asi 30 % žien (1). Manažment gravidnej ženy s podozrením na malígne ochorenie od diagnostiky až po samotnú liečbu je náročný, niekoľkostupňový proces. Citlivo treba prihliadať najmä na predstavy pacientky a jej rodiny.

Podobne ako pri iných ochoreniach je prvým krokom dôkladná anamnéza. Únavnosť, nechutenstvo, zadychavanie sa pri dlhšej chôdzi môžu byť nesprávne vyhodnotené ako súčasť prebiehajúcej gravidity. Bolesť na hrudníku, opakujúce sa infekty dýchacích ciest, zmena charakteru kašľa sú alarmujúce príznaky, ktoré by mali lekára viesť k zhotoveniu predozadnej a bočnej RTG snímky. Ide o štandardné vyšetrenie s benefitom prevyšujúcim riziko pre plod. Tento postup je uvádzaný aj v amerických a anglických odporúčaniach pre zobrazovacie vyšetrenia v gravidite (5, 6). Ultrasonografia pleurálnych dutín a brucha sú pomocné vyšetrenia v stanovení stágu nádorového ochorenia. Vplyv zmien magnetického poľa na plod zatiaľ nebol preukázaný, preto vyšetrenie magnetickou rezonanciou považujeme za relatívne bezpečné. Napriek tomu ju indikujeme len v odôvodnených prípadoch bez podania kontrastnej látky. CT vyšetrenie hrudníka môže byť zrealizované, ak existuje vysoké podozrenie na malígne pľúcny

proces. Pacientka musí byť poučená o dôležitosti, rovnako aj o možných rizikách vyšetrenia, čo potvrdzuje podpísaním informovaného súhlasu. Počas vyšetrenia je chránená oblasť brucha a malej panvy. V prípade pochybností o dávke ionizujúceho žiarenia a jej riziku pre plod konzultujeme odborníka na dozimetriu. Pri stanovení definitívnej diagnózy má rozhodujúci význam bronchoskopia s odberom vzorky na histologické, respektíve cytologické vyšetrenie. Ďalšou možnosťou je histologizácia klinicky prítomnej podkožnej metastázy, pomocným môže byť aj

nález malígnych, respektíve z malignity suspektných buniek v pleurálnom výpotku.

Z dostupných údajov na internete väčšina nádorov diagnostikovaných v gravidite je podobne ako v našej kazuistike v pokročilom, inoperabilnom štádiu (1, 2). Nermalobunkové karcinómy (NSCLC) tvoria 80 % s prevahou adenokarcinómov, v 20 % ide o malobunkové nádory (7). Podľa aktuálnych národných smerníc pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu je primárne operabilné Ia. až IIIa. štádium NSCLC. Chirurgická liečba malobunkového typu prichádza do úvahy len vo veľmi limitovanom štádiu, vždy s následnou chemoterapiou (8), respektíve chemorádioterapiou a preventívnou kraniálnou iriadiáciou (PCI). Na Slovensku nemáme skúsenosti s radikálnym chirurgickým zákrokom u gravidnej pacientky s malígnym pľúcny nádorom. Celosvetovo bol publikovaný len jeden prípad úspešne vykonanej VATS s lobektomiou u 38-ročnej pacientky v 24. týždni gravidity s NSCLC v TNM štádiu T3N1MX autorov z Oddelenie hrudnej a kardiovaskulárnej chirurgie Univerzitnej nemocnice Kyngpook v Kórei (9). Rádioterapia sa vzhľadom na vysoké riziko pre plod v gravidite neodporúča. Výnimku tvorí ožiarenie symptomatických intrakraniálnych a kostných metastáz a ožiarenie primárneho nádoru pri príznakoch z obštrukcie bronchiálneho stromu (10). Systémová liečba je kontroverznou témou, jej začatie, respektíve odloženie závisí od rozhodnutia pacientky. Z hľadiska rizika potratu a poškodenia plodu predstavuje najväčšie nebezpečenstvo aktívny onkologický prístup v 1. trimestri gravidity. Ďalším dôležitým faktorom je štádium ochorenia a histologický typ karcinómu. Malobunkové a nízkodiferencované rýchlo sa deliace nádory by nás mali viesť k čo

najrýchlejšiemu začatiu liečby. V nami uvedenej kazuistike bolo podozrenie na malígny proces (vzhľadom na diagnostické rozpaky pri objavení sa prvých príznakov ochorenia a noncompliance zo strany pacientky) vyslovené až v 38. týždni gravidity, čo umožňovalo ukončenie tehotenstva cisárskym rezom a začatie liečby do troch týždňov. Okrem hematologickej a gastrointestinálnej toxicity chemoterapie sa počas intervalu liečby objavili ďalšie komplikácie, ktoré sme iniciálne pripisovali možnému sekundárnemu postihnutiu CNS. Stanovenie diagnózy panhypopituitarizmu, ktorý bol zapríčinený tumorom sellárnej oblasti (dif. dg. cystou Ratkeho výchlípky, respektíve kraniofaryngeómom), nám dovolilo po začatí hormonálnej substitúcie pokračovať v podávaní ALK inhibítora krizotinibu s dobrým efektom, potvrdeným CT vyšetrením, poklesom onkomarkerov a výrazným zlepšením klinického stavu pacientky.

Záver

Abúzus cigariet v ženskej populácii, stresujúci životný štýl a vyšší vek gravidných žien sú pravdepodobne príčinou stúpajúceho výskytu malígnych ochorení v tehotenstve. Najčastejšie ide o karcinómy krčka maternice, prsníka, leukémie a lymfómy, pľúcny karcinóm býva diagnostikovaný skôr raritne. Napriek tomu sa s podobným prípadom môže v klinickej praxi stretnúť ktorýkoľvek lekár. Po vyhodnotení anamnézy, klinického obrazu, laboratórnych testov a zväžením pomeru rizika a benefitu môže správna indikácia rádiologických vyšetrení prispieť k skorrej diagnostike malígneho ochorenia a zachrániť život pacientky a jej nenarodeného dieťaťa.

V pokročilých štádiách ochorenia máme k dispozícii len terapeutické postupy, ktorými

ochorenie nevieme definitívne vyliečiť, iba zmierniť príznaky a predĺžiť prežívanie pacientky.

Literatúra

1. Pavlidis N. Lung cancer during pregnancy: An emerging issue. *Lung Cancer*. 2008;59(3):279–281.
2. Rivas G, Llinás N, Bonilla C, et al. Use of erlotinib throughout pregnancy: A case-report of a patient with metastatic lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2012;77(2):469–472.
3. Sariman N, Levent E, Yener NA, et al. Lung cancer and pregnancy. *Lung Cancer*. 2013;79(3):321–323.
4. Boussios S, Han SN, Fruscio R, et al. Lung cancer in pregnancy: Report of nine cases from an international collaborative study. *Lung Cancer*. 2013;82(3):499–505.
5. The American College of Radiology. *ACR-SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation* [online]. 2014. Available from: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Pregnant_Patients.pdf>. Accessed November 3, 2014.
6. *Emergency and trauma Service Guidelines: X ray imaging during pregnancy* [online]. Version 3.0. March 2014. Available from: <<http://clinicalguidelines.mh.org.au/brochures/TRM08.07.pdf>>. Accessed November 3, 2014.
7. Azim AH, Peccatori AF, Pavlidis A. Lung cancer in the pregnant woman: To treat or not to treat, that is the question. *Lung Cancer*. 2010;67(3):251–256.
8. Kasan P, Andrašina I, Beržinec P, et al. Chirurgická liečba bronchogénneho karcinómu. In: *Národné smernice pre diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu*. 4. vyd. Liptovský Mikuláš: REPROservis Kováč, 2013.
9. Jeong-Won K, Jeong SK, Joon YCh, et al. Successful video-assisted thoracoscopic lobectomy in a pregnant woman with lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;85(2):331–334.
10. *Cancer in pregnancy: Lung cancer and Pregnancy*. *Motherisk.org* [online]. © 1999 – 2013 The Hospital for Sick Children. Available from: <http://www.motherisk.org/women/commonDetail.jsp?content_id=195#one>. Accessed November 3, 2014.

MUDr. Radka Cahajlová

Oddelenie klinickej onkológie
Klinika pneumológie a ftizeológie
I, LF SZU a UNB
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava 29
radka.cahajlova@gmail.com