

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке	6
Предисловие к изданию на английском языке	7
Главный редактор	8
Редакторы	8
Авторский коллектив	8
Список сокращений и условных обозначений	10
Глава 1. Общая тактика ведения беременных со злокачественными новообразованиями	11
1.1. Эпидемиология (Ханне Стенсхейм, Анна Йоханссон)	13
1.2. Визуализация рака при беременности (Тони Геогхеган, Донал Бреннан)	19
1.3. Лучевая терапия во время беременности (Филип Поортманс, Орит Кайдар-Персон, Хелен Массе, Эльжбета Лампка)	25
1.4. Хирургическое вмешательство во время беременности (Кристиан Лок)	31
1.5. Таргетная, гормональная терапия, иммунотерапия (Элс Виттевиен, Маттео Ламбертини)	35
1.6. Химиотерапия во время беременности (Элис Кардоник, М. Сонсолес Алонсо Сальвадор)	40
1.7. Поддерживающая терапия (Маттео Ламбертини, Анна Скржипчик-Остажевич)	44
1.8. Психологические проблемы и поддержка беременных с онкологическим заболеванием и их семей (Тинеке Ванденбруке, Лин Аертс, Аннетт Хазенбург, Йоахим Вейс, Роксана Шваб)	50
1.9. Организация акушерской помощи (Паула Амбросио, Мина Мхаллем, Бьянка Мاستурцо, Моника Фумагалли)	54
1.10. Отдаленные последствия для детей, матери которых получали противоопухолевое лечение во время беременности (Магали Верхике, Тинеке Ванденбруке)	60
1.11. Национальная и международная организация изучения онкологических заболеваний при беременности и оказания клинической помощи (Фредерик Аман, Кристиан Лок)	64
Глава 2. Отдельные виды злокачественных новообразований и беременность	67
2.1. Рак молочной железы (Вивьен Тьян- Хейнен, Фатима Кардосо Чампалимауд, Самир Хидар, Константинос Д. Динас, Весна Бжелик-Радисик, Филип Поортманс)	69
2.2. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (Войцех Колава, Пекка Ньеминен)	73
2.3. Рак шейки матки (Майкл Дж. Халаска, Сантьяго Скасцо)	79
2.4. Рак яичников (Роберт Фрусио, Кристина Линдемманн, Паула Амбросио)	84
2.5. Пограничные опухоли яичников (Янина Марковска, Паоло Зола, Димитриос Хайдопулос)	89
2.6. Острый лейкоз во время беременности (Ирит Авиви, Михаэль Лишнер)	95
2.7. Лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы (Эндрю М. Эвенс, Михаэль Лишнер, Ирит Авиви, Филип Портманс, Эльжбета Лампка)	100
2.8. Меланома (Йорин де Хаан, Элс Виттевиен, Кристиан Лок)	107
2.9. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта (Петр Косиан, Эльжбета Лампка, Рафал Стецк)	111
2.10. Рак щитовидной железы (Ян Бучек, Атакан Сезер, Николас Рид)	116
2.11. Опухоли головного мозга на фоне беременности (Стивен де Влиссхувер, Магали Верхике)	124
Глава 3. Лечение с сохранением фертильности	129
3.1. Аспекты хирургического лечения (Игнасио Запардиел, Ангела Кёнингер, Райнер Киммиг, Джорджия Мангили)	131
3.2. Профилактические стратегии во время лучевой и/или химиотерапии (Весна Кесик, Маттео Ламбертини, Лючия Дель Мastro, Владислав Сухин)	137
3.3. Профилактические стратегии перед лучевой и/или химиотерапией — замораживание яйцеклеток и ткани яичника (Михаэль фон Вольфф)	143

1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

■ Ханне Стенсхейм ■ Анна Йоханссон

Обзор

Ассоциированным с беременностью злокачественным новообразованием специалисты называют злокачественное новообразование (ЗНО), диагностированное во время беременности или в течение первого года после родов. Частота выявления ассоциированных с беременностью ЗНО растет во многих популяциях и оценивается примерно в 70–140 случаев на 100 тыс. беременностей, причем 17–25 случаев на 100 тыс. приходится на ЗНО, диагностированные только во время гестации. Однако частоту случаев ЗНО во время беременности, вероятно, недооценивают, поскольку в большинстве исследований не учитывают случаи прерывания беременности в первые два триместра.

Наиболее частыми типами ассоциированных с беременностью ЗНО являются злокачественная меланома, рак молочной железы (РМЖ) и рак шейки матки (РШМ). Прогноз ассоциированных с беременностью ЗНО, как правило, сравним с прогнозом при злокачественных опухолях той же стадии у небеременных аналогичных возрастных групп. При этом исключением может быть РМЖ, диагностированный в послеродовом периоде. В некоторых исследованиях сообщается о худшем прогнозе злокачественной меланомы, диагностированной во время беременности или после родов. Существует риск несвоевременной диагностики ассоциированных с беременностью ЗНО, что может приводить к выявлению

более распространенной формы заболевания на момент установления диагноза. Прерывание беременности не улучшает прогноз течения злокачественного опухолевого процесса.

Определение

Ассоциированные с беременностью ЗНО — это злокачественное новообразование, диагностированное во время беременности или в течение первого года после родов, несмотря на продолжительность послеродового периода (рис. 1.1).

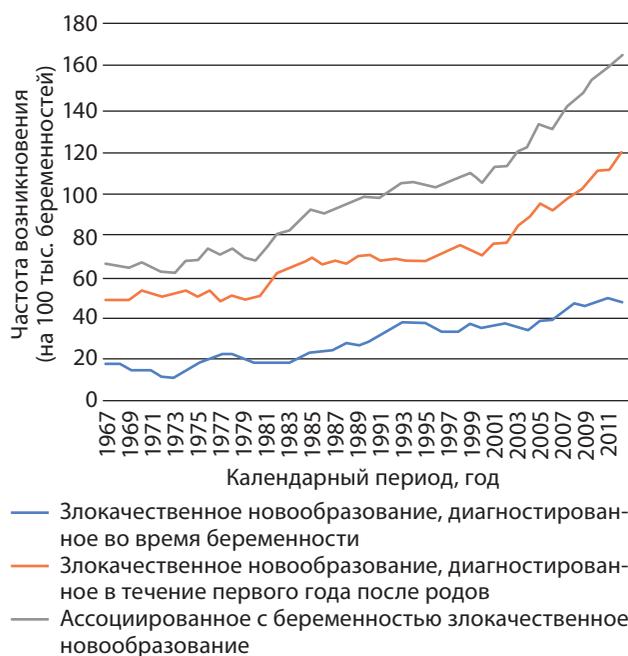
На основании исследований показано, что прогноз для матери и плода выявленного ЗНО на фоне гестации зависит от срока беременности (триместры I, II, III), длительности послеродового периода (0–6, 6–12, 12–24 мес, 2–5, 5–10 лет и т.д.), а также физиологического влияния беременности на организм женщины. Беременность и лактация оказывают системное и местное влияние на многие органы, что приводит как к временным, так и к необратимым биологическим эффектам. Помимо этого, лечение онкологического заболевания женщины во время беременности может отличаться от лечения аналогичного заболевания небеременных пациенток, хотя, как правило, нет причин отступать от стандартных методов лечения. Следует учитывать риски лечения различных локализаций злокачественных опухолей в дородовом и раннем послеродовом периодах.



Рис. 1.1. Периоды до, во время и после беременности, в пределах которых диагноз опухоли классифицируют как ассоциированное с беременностью злокачественное новообразование или как не ассоциированное. ЗНО — злокачественные новообразования

Частота возникновения ассоциированных с беременностью злокачественных новообразований

По историческим данным, частота возникновения ассоциированных с беременностью ЗНО составляет 1:2000–1:1000 беременностей, или 50–100:100 000 беременностей [1, 2]. Согласно более современным популяционным данным, частота возникновения ЗНО, диагностированных во время беременности, составляет 17–25:100 000 беременностей [3–6], а частота ассоциированных с беременностью ЗНО составляет 81–140:100 000 беременностей [5–8]. Отличия показателей расчетов частоты возникновения ассоциированных с беременностью ЗНО связаны с особенностями знаменателя *n*: на 100 тыс. или беременностей, или родов, или рождений живых детей. За последние десятилетия частота ассоциированных с беременностью ЗНО возросла, что объясняется продолжающимися тенденциями к увеличению возраста беременных и ростом частоты возникновения ЗНО (рис. 1.2). Частота возникновения ассоциированных с беременностью ЗНО зависит и связана с возрастными особенностями распределения локализаций



ЗНО (на рис. 1.3 показано на примере рака молочной железы) и распределением беременностей по возрастным группам (которое может отличаться от общего распределения ЗНО по возрасту). Именно поэтому при любых сравнениях между ассоциированными и не ассоциированными с беременностью ЗНО необходимо учитывать возраст матери и локализацию опухолевого процесса.

Частота возникновения злокачественных опухолей на фоне беременности в зависимости от локализации

РМЖ обычно упоминается как наиболее частый тип ЗНО, диагностируемого во время беременности или после родов. Однако это относится не ко всем популяциям, даже несмотря на то, что РМЖ является наиболее частым ЗНО, диагностируемым в возрастных группах от 15 до 44 лет вне зависимости от беременности. К частым локализациям ЗНО также относятся злокачественная меланома и РШМ. Хотя частота РШМ благодаря скринингу в большинстве популяций снижается, частота злокачественной меланомы в некоторых популяциях светлокожих людей неуклонно растет [3, 5, 6].

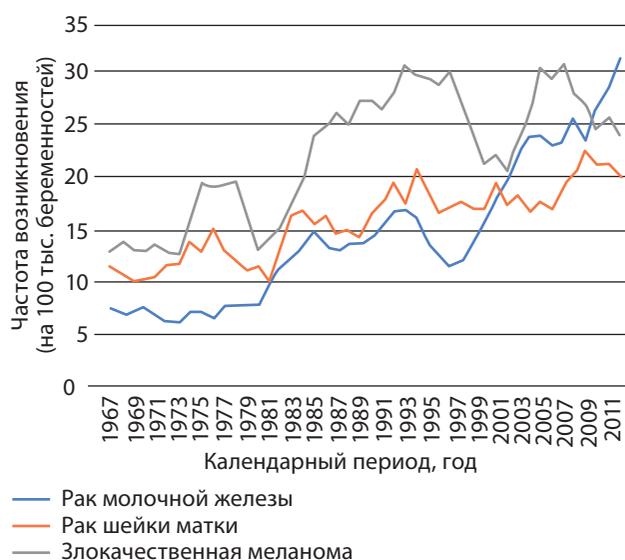


Рис. 1.2. Частота злокачественных новообразований, диагностированных во время беременности или в течение первого года после родов среди пациенток в возрасте 16–45 лет за период с 1967 по 2012 г. в Норвегии: а — частота возникновения всех типов злокачественных новообразований, диагностированных во время беременности и в первый год после родов, по отдельности и в совокупности как ассоциированное с беременностью злокачественное новообразование; б — частота возникновения злокачественной меланомы, рака молочной железы и рака шейки матки, диагностированных как ассоциированные с беременностью

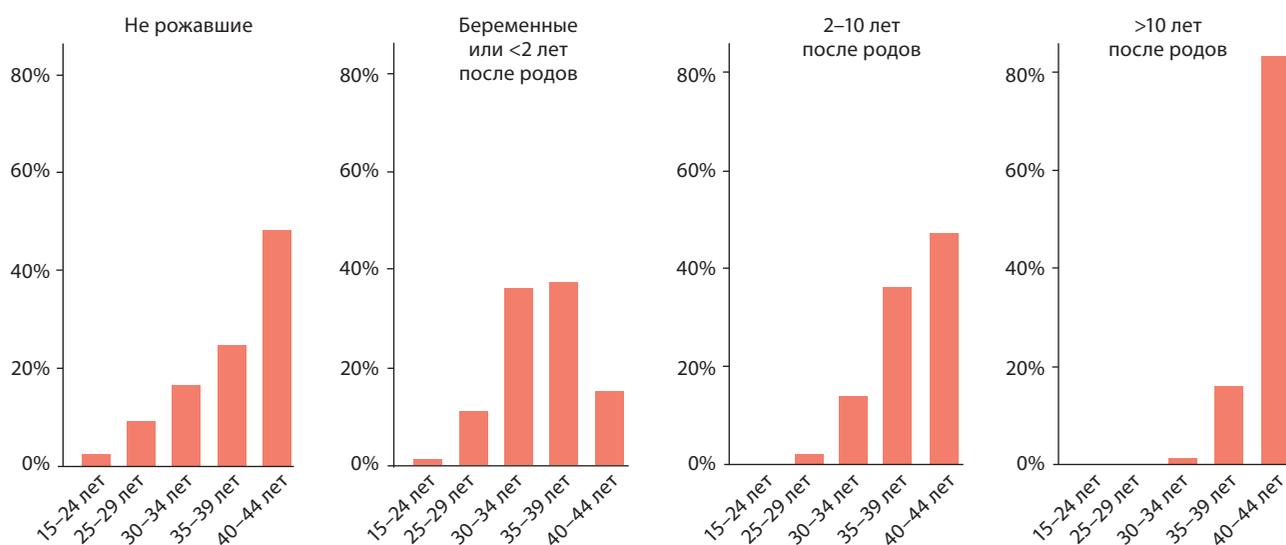


Рис. 1.3. Распределение по возрасту случаев рака молочной железы в пределах различных временных окон с момента последней беременности; Швеция, 1992–2009 гг. В данном случае ассоциированное с беременностью злокачественное новообразование определяется как злокачественное новообразование, диагностированное во время беременности или в течение двух лет после родов

Таблица 1.1. Частота возникновения ассоциированных с беременностью злокачественных новообразований, в том числе диагностированных во время беременности и первого года после родов

Тип ЗНО	Календарный период, годы	Исследование (авторы)	Частота возникновения ЗНО во время беременности (на 100 тыс.)	Частота возникновения ЗНО (на 100 тыс.)	Популяция
Рак молочной железы	1963–2002	Andersson et al. [6]	2,4 (родов)	13,0 (родов)	Швеция
	1997–2006	Eibye et al. [5]	3,7 (беременностей)	17,5 (беременностей)	Дания
	1991–1999	Smith et al. [8]	5,5 (рождений)	19,3 (рождений)	Калифорния, США
	1994–2008	Lee et al. [7]	7,3 (рождений)	28,8 (рождений)	Австралия
	2002–2011	Parazzini et al. [10]	7,7 (беременностей)	39,9 (беременностей)	Ломбардия, Италия
Рак шейки матки	1960–1990	Lambe et al. [11]	–	2,4 (рождений живого ребенка)	Швеция
	2001–2012	Parazzini et al. [11]	1,4 (беременностей)	5,5 (беременностей)	Ломбардия, Италия
	1994–2008	Lee et al. [7]	1,8 (рождений)	8,4 (рождений)	Австралия
	1970–1979	Haas et al. [4]	10,9 (рождений живого ребенка)	–	Германия
	1991–1999	Smith et al. [8]	4,6 (рождений)	12,0 (рождений)	Калифорния, США
	1977–2006	Eibye et al. [5]	4,5 (беременностей)	20,4 (беременностей)	Дания

Тип ЗНО	Календарный период, годы	Исследование (авторы)	Частота возникновения ЗНО во время беременности (на 100 тыс.)	Частота возникновения ЗНО (на 100 тыс.)	Популяция
Злокачественная меланома	1960–1990	Lambe et al. [11]	–	3,6 (рождений живого ребенка)	Швеция
	2001–2012	Parazzini et al. [10]	1,9 (беременностей)	7,2 (беременностей)	Ломбардия, Италия
	1991–1999	Smith et al. [8]	3,2 (рождений)	8,7 (рождений)	Калифорния, США
	1977–2006	Eibye et al. [5]	5,8 (беременностей)	17,7 (беременностей)	Дания
	1994–2008	Bannister-Tyrrell et al. [12]	14,9 (беременностей)	45,1 (беременностей)	Австралия
	1994–2008	Lee et al. [7]	15,1 (рождений)	45,7 (рождений)	Австралия

Примечание: ЗНО — злокачественное новообразование.

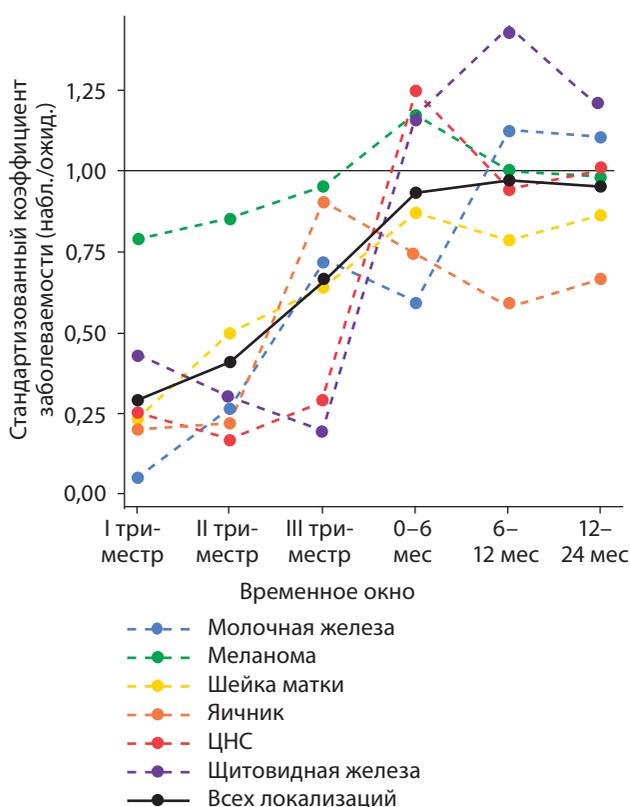


Рис. 1.4. Относительный риск появления ассоциированного с беременностью злокачественного новообразования (наблюдаемый по сравнению с ожидаемым) в период с I по III триместр и на протяжении всей беременности и еще 2 лет после родов в зависимости от локализации злокачественных новообразований; на основе данных по злокачественным новообразованиям у женщин в возрасте 15–44 лет в Швеции с 1963 по 2007 г. [6]

Частота возникновения РМЖ, РШМ и злокачественной меланомы, диагностированных во время беременности, а также в совокупности во время беременности и в послеродовом периоде, была описана в ряде популяционных исследований (табл. 1.1). Наблюдается существенная вариабельность частоты заболеваемости в разных популяциях и в разные временные периоды. Характер риска до и после родов для ЗНО наиболее часто диагностируемых локализаций показан на рис. 1.4 [3, 5, 6, 10].

На частоту возникновения ассоциированных с беременностью ЗНО в зависимости от локализации влияют возраст на момент наступления гестации, срок беременности и частота случаев прерывания беременности. За последние десятилетия существенно возросло количество родов женщин 30 лет и старше, что объясняет повышение частоты возникновения ассоциированных с беременностью ЗНО, с одной стороны, а с другой стороны — популяционные особенности наиболее часто диагностируемых во время беременности онкологических заболеваний.

В некоторых исследованиях учитывали случаи спонтанных аборт, мертворождений и прерываний беременности, что привело к заниженной оценке частоты возникновения опухолей, особенно в I и II триместрах. Сравнение наблюдаемой частоты с ожидаемой частотой подтверждает, что существует риск отсрочен-

ной диагностики как минимум ЗНО некоторых локализаций, и цифры частоты выявленных опухолей в I и II триместрах ниже ожидаемых (см. рис. 1.4). Однако профили онкологического риска также могут отражать истинный защитный эффект беременности, или «эффект здоровой матери» (обратная причинная зависимость).

Прогноз злокачественных опухолей на фоне беременности

Уже более века обсуждается, какие биологические механизмы могут влиять на развитие ЗНО в организме беременной. В литературе приводится ряд примеров, когда врачи описывают агрессивное течение ЗНО, диагностированных на фоне беременности, как ухудшающее прогноз [13–15]. Это явно ускоренное развитие ЗНО во время беременности может объясняться различными факторами, такими как активация факторов роста, изменение уровней гормонов и ослабление иммунных ответов. Описанные случаи с плохим прогнозом также могут быть обусловлены более поздней постановкой диагноза и недостаточно оптимальным или отсроченным лечением. Ранее большинству пациенток рекомендовали прервать беременность до начала лечения ЗНО, в то время как сегодня у нас накопился обширный опыт лечения опухолей во время беременности. Если пациентка хочет сохранить беременность, то прерывание ее обычно не требуется, и в настоящее время общепризнано, что аборт не улучшает прогноз ЗНО [16].

По последним данным, прогноз ЗНО у беременных и небеременных пациенток сходен [3]. Однако для опухолей определенных локализаций, особенно РМЖ и злокачественной меланомы, статистические результаты противоречивы. В популяционных исследованиях с оценкой прогноза ЗНО часто представлено недостаточно информации о прогностических факторах и подробных данных о лечении, а в материалах медицинских учреждений эти сведения часто присутствуют, но существует риск системной ошибки критериев отбора.

Рак молочной железы: при изучении этой опухоли, диагностированной во время беременности, не было выявлено различий по показателям выживаемости [3, 17–19], в то время как некоторые данные свидетельствуют о более низкой выживаемости больных с РМЖ, установленным в послеродовом

периоде [3, 9, 20, 21]. Вероятно, эти данные можно объяснить поздней диагностикой заболевания, недостаточной оценкой ряда прогностических факторов и сведений о лечении [22]. Результаты метаанализа продемонстрировали худшую выживаемость при РМЖ, ассоциированным с беременностью [отношение рисков 1,40 (1,17–1,67)], но не при опухоли, диагностированной на фоне гестации [отношение рисков 1,29 (0,74–2,24)] [23]. При этом в последнем шведском исследовании подтверждается, что в результате коррекции всех прогностических факторов различий показателей выживаемости между пациентками с ЗНО молочной железы и популяционной группой не выявлено [9].

Злокачественная меланома: в ряде исследований отмечена худшая выживаемость пациенток, у которых злокачественная меланома ассоциирована с беременностью, чем небеременных женщин контрольной группы [3, 24], при этом в других исследованиях подобных различий не выявлено [25, 26]. По материалам норвежских аналитических работ, проведенных с учетом возраста и стадии заболевания, наблюдалась тенденция повышения риска у пациенток с установленным диагнозом во время беременности [отношение рисков 1,52 (1,01–2,31)], но результаты дополнительного анализа с учетом локализации опухоли и толщины поражения не продемонстрировали различий по выживаемости в сравнении с контрольной группой [отношение рисков 1,45 (0,96–2,12)] [3]. В другом исследовании отмечена худшая выживаемость при злокачественной меланоме, диагностированной в течение первого года после родов [отношение рисков 1,92 (1,32–2,79)], с учетом возраста и стадии опухолевого процесса, но отсутствовала корреляция с учетом поражения по Бреслау и локализации опухоли [24], то есть тех факторов, которые, согласно другим исследованиям, имеют наиболее важное значение. И для данного типа ЗНО поздняя диагностика и отсутствие коррекции с учетом прогностических факторов могут объяснить полученные низкие показатели выживаемости.

Список литературы

1. Nieminen U., Remes N. Malignancy during pregnancy // Acta Obstet Gynecol. Scand. 1970. Vol. 49, N 4. P. 315–319.