

ИНВАЗИВНЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ (КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ESGO, 2017)

К.И. Жордания¹, Ю.Г. Паяниди¹, С.В. Хохлова¹, В.П. Козаченко¹, Л.В. Адамян²

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

² ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова»

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о тактике лечения и ведения беременных, больных инвазивным раком шейки матки.

Материал и методы. В обзор включены результаты международных исследований, в частности рекомендации ESGO, посвященные этому вопросу.

Результаты. Процесс стадирования заболевания во время беременности и лечение должны соответствовать современным стандартам, насколько это возможно. Хирургия и/или химиотерапия считаются основными методами лечения инвазивного рака шейки матки (РШМ) во время беременности. Тактика лечения таких пациенток определяется целым рядом параметров и зависит от сроков гестации на момент установления диагноза, стадии заболевания, размеров опухоли, а также от вовлечения в процесс регионарных лимфатических узлов и желания женщины сохранить беременность.

Заключение. Следует признать, что приведенные выше клинические рекомендации ESGO, к сожалению, не могут ответить на все вопросы. «Золотой стандарт» лечения РШМ у беременных еще не разработан. Тем не менее все же целесообразно следовать предложенному варианту тактических подходов и продолжать проводить исследования в этом направлении.

Ключевые слова: инвазивный рак шейки матки, клинические рекомендации, беременность.

INVASIVE CERVICAL CANCER AND PREGNANCY (CLINICAL RECOMMENDATIONS ESGO, 2017)

K.I. Zhordania¹, Yu.G. Payanidi¹, S.V. Khokhlova¹, V.P. Kozachenko¹, L.V. Adamyan²

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»

² Federal State Budgetary Institution «V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology»

Objective of the study is to conduct a systematic analysis of the data available in current literature on the tactics of the treatment and management of pregnant patients with invasive cervical cancer.

Materials and methods. The review incorporates the results of international studies and includes, in particular, ESGO recommendations on this issue.

Results. The process itself of staging of the disease during pregnancy and the treatment should comply with current standards, to the extent possible. Surgery and/or chemotherapy are considered to be fundamental methods of treatment for invasive cervical cancer during pregnancy. Tactics in the treatment of such patients is determined by a range of factors and depends on gestational age at the time of diagnosis, the stage of the disease, tumor size, as well as on the involvement of regional lymph nodes and the woman's desire to continue pregnancy.

Conclusion. It should be recognized that ESGO clinical recommendations, stated above, regrettably, cannot address all issues. The golden standard of the treatment of invasive cervical cancer in pregnant patients hasn't been developed yet. Nevertheless, it is still advisable to follow the proposed guidelines for tactical approaches and to continue further research in that regard.

Keywords: invasive cervical cancer, clinical recommendations, pregnancy.

В последние десятилетия, благодаря развитию современных репродуктивных технологий, увеличился репродуктивный период жизни женщины. Более того, в век очевидной эмансипации, на фоне произошедшего гендерного уравнивания, женщинам приходится выделять время не только на рождение и воспитание детей, но и для самореализации в социальном плане, что приводит к тому, что большинство из них все чаще реализуют репродуктивную функцию после 30 лет. К сожалению, с возрастом намечается тенденция к увеличению риска возникновения различных недугов, в том числе и онкологических заболеваний, поэтому акушеры-гинекологи и онкологи чаще стали сталкиваться с проблемой злокачественных опухолей у беременных. Необходимо особо подчеркнуть, что эта категория больных нуждается в крайне тщательном обследовании и повышенном внимании, так как на кону стоят две жизни, и малейшие ошибки могут привести к печальному исходу.

В таком контексте одним из ведущих заболеваний, которое приходится наблюдать у беременных, является рак шейки матки. Необходимо отметить, что примерно 30% больных РШМ находятся в репродуктивном возрасте, у 3% из них заболевание диагностируется во время беременности [1]. При этом частота встречаемости составляет от 1,8 до 4 заболевших на 100 000 беременностей, что зависит от социально-культурного развития страны или региона [2].

И все же рак шейки матки и беременность остается редким событием, поэтому данные литературы в основном базируются на отчете

тах малых серий наблюдений и ограничиваются скудными фактическими сообщениями. У беременных женщин РШМ чаще всего диагностируется на ранних стадиях и в основном в первом или втором триместрах. Средний возраст пациенток на время установления диагноза составляет около 35 лет, средний срок гестации — 19,5 недель [3, 4].

Процесс стадирования заболевания во время беременности и лечение должны соответствовать современным стандартам, насколько это возможно. Установлено, что на ранних стадиях беременность не влияет на прогноз заболевания. Хирургия и/или химиотерапия считаются основными методами лечения РШМ во время беременности [5, 6]. Тактика лечения таких пациенток определяется целым рядом параметров и зависит от сроков гестации на момент установления диагноза, стадии заболевания, размеров опухоли, а также от вовлечения в процесс регионарных лимфатических узлов и желания женщины сохранить беременность [7] (табл. 1).

При подозрении на микроинвазивный рак для уточнения диагноза больной показано выполнение конизации шейки матки на сроке 12–20 недель беременности. При IA1 стадии (FIGO), т.е. инвазия опухоли не более 3 мм и протяженностью по горизонтали менее 7 мм без сосудистой инвазии, конизация является оптимальным и достаточно безопасным методом лечения беременных. Эта тактика может быть применена как при плоскоклеточном раке шейки матки, так и при аденокарциноме. Риск метастазирования составляет 0,8 и 1,5%

Таблица 1

Алгоритм лечения женщин в зависимости от стадии заболевания и срока гестации (Halaska и соавт., 2016)

Диагностика (биопсия, конизация)								
Обследование (кольпоскопия, УЗИ, МРТ)								
IA2–IB1 (<2cm)			IB1 (2–4 cm)			IB2–IIA		
<22 недель		>22 недель		<22 недель		<22 недель		>22 недель
ТЛАЭ		НХТ		ОЛПР		ТЛАЭ		НХТ
ПБ+Л		СЛ		ОЛПР		ПБ+Л		НХТ
л\у+	л\у-			л\у+	л\у-			
ПБ+Л	СЛ	ОЛПР		ПБ+Л	НХТ			

Примечание: ТЛАЭ — тазовая лимфаденэктомия, НХТ — неоадьювантная химиотерапия, ОЛПР — отсроченное лечение после родов, ПБ+Л — прерывание беременности + стандартное лечение, СЛ — стандартное лечение.

соответственно. При подозрении на метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов (л/у+) показана ТЛАЭ или биопсия сторожевого лимфатического узла [8].

Тактика ведения больных IA2 и IB1 стадий при опухолях менее 2 см в сроке до 22 недель беременности. По рекомендации ESGO, на первом этапе показано выполнение стандартной тазовой лимфаденэктомии и конизации шейки матки. В случаях поражения лимфатических узлов метастазами (л/у+) показано прерывание беременности и проведение стандартного лечения. В случаях отсутствия метастазов в лимфатических узлах (л/у-) показано либо проведение отсроченного стандартного лечения после родов (при IA2 стадии), либо проведение НАХТ (при IB1 стадии) с последующим отсроченным стандартным лечением после родов [9].

Тактика ведения больных IA2 и IB1 стадий при опухолях менее 2 см в сроке более 22 недель беременности. Поскольку беременным в сроке более 22 недель стандартную тазовую лимфаденэктомию выполнить технически невозможно, для стадирования им показана конизация шейки матки. Затем либо проводят отсроченное стандартное лечение после родов (для IA2 стадии), либо пациенткам с IB1 стадией, желающим сохранить беременность, начиная со 2-го триместра проводят НАХТ с последующим стандартным лечением после родов [9].

Тактика ведения больных IB1 стадий при опухолях 2–4 см в сроке до 22 недель беременности. На первом этапе показано выполнение стандартной тазовой лимфаденэктомии. При поражении лимфатических узлов метастазами (л/у+) показано прерывание беременности и проведение стандартного лечения. При отсутствии метастазов в лимфатических узлах (л/у-) необходимо проведение НАХТ с последующим стандартным лечением после родов [9].

Больным раком шейки матки IB2 и IIA стадий в сроке до 22 недель беременности независимо от наличия пораженных лимфатических узлов ESGO рекомендуют прерывание беременности и проведение стандартного лечения [9].

Больным раком шейки матки IB2 и IIA стадий в сроке более 22 недель беременности рекомендуется проведение НАХТ с последующим стандартным лечением после родов [9].

Хирургическое лечение

Размер опухоли и вовлечение в процесс лимфатических узлов являются наиболее важными прогностическими факторами у беременных, больных раком шейки матки. Ни лимфососудистая инвазия, ни данные МРТ не являются надежными диагностическими методиками, позволяющими выявить метастазы в регионарных лимфатических узлах. Стандартная тазовая лимфаденэктомия у больных раком шейки матки в первом и втором триместрах беременности (до 22 недель) является безопасной операцией с хорошими онкологическими и акушерскими исходами [10].

При ранних стадиях РШМ лимфаденэктомию следует выполнять лапароскопически, что позволит оптимизировать тактику лечения и снизить возможность хирургических осложнений. Во время беременности выявление сторожевого лимфатического узла с использованием визуализации технецием (высокая доза облучения) не рекомендуется. В качестве альтернативы для диагностики применяют индоцианиновый зеленый [9]. Пациенты с метастазами в лимфатических узлах нуждаются в первичном химиолучевом лечении без промедления, поэтому им рекомендуется прерывание беременности [11]. При отсутствии метастазов в лимфатических узлах и других факторов риска больным можно пролонгировать беременность и провести неoadъювантную химиотерапию (НАХТ) [11]. Так, например, по данным Kohler и соавт., медиана отложенного лечения после ТЛАЭ составила 16 недель (7–32 недели) [9]. *Необходимо подчеркнуть, что в рекомендациях ESGO ранее популярная операция трахелэктомия в настоящее время не рекомендуется в связи с малой эффективностью подобной процедуры и высоким риском прерывания беременности [12].* Этот тип хирургического подхода не является безопасным методом лечения таких больных, поскольку международные исследования показали, что в 34% наблюдений имело место прерывание беременности. Кроме того, даже при IA1 стадии заболевания, по разным данным, поражение параметриев встречается в 6–31% наблюдений, что заставляет отказаться от трахелэктомии.

Неoadьювантная химиотерапия

При местно-распространенных формах РШМ или при необходимости отложить хирургический этап лечения до достижения зрелости плода назначается НАХТ, которая позволяет в большинстве случаев контролировать течение заболевания или хотя бы добиться стабилизации опухолевого процесса [6]. При этом следует помнить, что физиологические изменения, происходящие в организме женщины во время беременности, влияют на основные фармакокинетические свойства химиопрепаратов (абсорбцию, распределение, обмен веществ и экскрецию), что, в свою очередь, сказывается на их терапевтических и токсических воздействиях как на беременную женщину, так и на плод. Так, токсичность, связанная с химиотерапией, может вызывать задержку внутриутробного развития плода, недоношенность и низкий вес при рождении, кроме того, потерю слуха и миелосупрессию.

Химиотерапия противопоказана в течение первого триместра беременности из-за повышенного риска ее прерывания, а также из-за возможного воздействия на эмбриогенез плода. Согласно рекомендациям Международного консенсусного совещания по «гинекологическим ракам», во время беременности проведение НАХТ рекомендовано во втором и третьем триместрах по следующим показаниям [4, 12]:

1. При IV1 стадии, отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах и размерах опухоли < 2 см НАХТ назначается, начиная со II триместра, пациенткам, желающим сохранить беременность.

2. При IV1 стадии и размерах опухоли 2–4 см НАХТ может быть назначена пациенткам, у которых отсутствуют метастазы в регионарных лимфатических узлах, либо тем больным, у которых лимфаденэктомия не была выполнена.

3. При IV2–IV3 стадиях НАХТ проводится до достижения зрелости плода и родоразрешения.

Хотя не было опубликовано результатов рандомизированных исследований, посвященных применению НАХТ в лечении беременных, больных РШМ, достаточно достоверная информация свидетельствует о том, что этот метод лечения является одним из самых привлекательных и перспективных. В подавляю-

щем большинстве наблюдений после проведения НАХТ отмечалась положительная динамика, что позволило пролонгировать беременность. При этом наиболее часто использовали платиносодержащие препараты, в частности, цисплатин (50–100 мг/м²) в монорежиме или в комбинации с паклитакселом (175 мг/м²) каждые 3 недели [13]. Также можно применять цисплатин (75 мг/м²) с ифосфамидом 2 г/м² каждые 2 недели [12, 14].

Оптимальное время для родоразрешения

Рекомендуется прекратить проведение НАХТ за 3 недели до предполагаемого срока родоразрешения из-за риска супрессии гемопозеза у матери и новорожденного [14, 15]. Чтобы избежать осложнений, связанных с преждевременными родами, при ранних стадиях заболевания и хорошем прогнозе родоразрешение рекомендуется проводить в сроке 37–39 недель [14–16]. Однако не все авторы с этим согласны [17].

Методы родоразрешения беременных, больных РШМ

Методы родоразрешения определяются наличием или отсутствием опухоли. Если опухоль была удалена после конизации в пределах здоровых тканей при IA1–IA2 стадиях, родоразрешение возможно через естественные родовые пути. При наличии опухоли рекомендуется кесарево сечение во избежание возникновения рецидива в рубце после эпизиотомии. Кроме того, во время кесарева сечения следует позаботиться о профилактике абдоминальных имплантов [9].

Кесарево сечение может сочетаться с простой или радикальной трахелэктомией. Характер операции определяется стадией заболевания и желанием женщины сохранить фертильность [1, 2, 12, 18].

Однако в некоторых случаях приходится выбирать лечение, не принимая во внимание жизнь плода. При этом хирургические мероприятия с плодом или без него в полости матки зависят от срока беременности. Если хирургические вмешательства проводят в первом или в начале второго триместра беременности, то при этом операцию выполняют вместе с плодом в матке [9].

На более поздних сроках беременности в начале операции проводится удаление плода из полости матки. При распространенных стадиях заболевания показано проведение химиолучевой терапии. Рассматриваются две альтернативы: либо лучевая терапия проводится после эвакуации матки, либо — лучевая терапия с еще находящимся в матке плодом. В последнем варианте происходит спонтанное прерывание беременности в течение 4–6 недель после начала лучевой терапии, но при этом высок риск возникновения тяжелых акушерских осложнений (диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия, инфекционные осложнения и т.п.) [9].

Выводы. «Золотой стандарт» лечения РШМ у беременных еще не разработан. Следует признать, что приведенные выше клинические рекомендации ESGO, к сожалению, не могут от-

ветить на все вопросы. Так, например, с нашей точки зрения, важным прогностическим фактором являются биологические особенности новообразования, который в рекомендациях не учитывается, также не ясно, какова тактика лечения при запущенных стадиях процесса и не являются ли рискованными рекомендуемые роды через естественные родовые пути при IA2 стадии заболевания и т.д. Тем не менее все же целесообразно следовать предложенному варианту тактических подходов, учитывая рекомендации Международного консенсусного совещания по «гинекологическим ракам», основанные на мировом опыте. Необходимо подчеркнуть особую роль мультидисциплинарного подхода с участием онкогинеколога, акушера-гинеколога, неонатолога, химио- и лучевого терапевтов, психолога, юриста в решении ряда важных вопросов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Halaska M., Robova H. RL. Cervical Cancer in Pregnancy. In: Textbook of Gynaecological Oncology — ESGO. 3rd edition. — 2016.
2. Halaska M.J., Rob L., Robova H., Cerny M. Treatment of gynecological cancers diagnosed during pregnancy // *Future Oncol.* — 2016 Oct; 12(19):2265–75.
3. Van der Vange N., Weverling G.J., Ketting B.W., Ankum W.M., Samlal R., Lammes F.B. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study // *Obstet Gynecol.* — 1995; 85(6):1022–6.
4. Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D., Bartsch R. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis // *Obstet Gynecol.* — 2013; 121:337–43.
5. Bigelow C.A., Horowitz N.S., Goodman A., Growdon W.B., Del Carmen M., Kaimal A.J. Management and outcome of cervical cancer diagnosed in pregnancy // *Am J Obstet Gynecol.* — 2016; (March):1–6.
6. Fruscio R., Villa A., Chiari S., Vergani P., Ceppi L., Dell'Orto F. et al. Delivery delay with neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer patients during pregnancy: a series of nine cases and literature review // *Gynecol Oncol.* — 2012; 126(2):192–7.
7. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J., Beijnen J., Lagae L., Hanssens M. et al. Gynecologic Cancers in Pregnancy // *Int J Gynecol Cancer.* — 2009; 19(Suppl 1):S1–12.
8. ESGO-ESTRO-ESP Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. — P. 12–13.
9. Cancer in Pregnancy. 2017 European Society of Gynaecological Oncology. Editor in Chief Frederic Amant. — P. 24.
10. Vercellino G.F., Koehler C., Erdemoglu E., Mangler M., Lanowska M., Malak A-H. et al. Laparoscopic Pelvic Lymphadenectomy in 32 Pregnant Patients With Cervical Cancer // *Int J Gynecol Cancer.* — 2014; 24(2):364–71.
11. Favero G., Chiantera V., Oleszczuk A., Gallotta V., Hertel H., Herrmann J. et al. Invasive cervical cancer during pregnancy: Laparoscopic nodal evaluation before oncologic treatment delay // *Gynecol Oncol.* — 2010 Aug; 118 (2):123–7.
12. Amant F., Halaska M.J., Fumagalli M., Dahl Steffensen K., Lok C., Calsteren K. Van et al. Gynecologic Cancers in Pregnancy Guidelines of a Second International Consensus Meeting on behalf of the ESGO task force «Cancer in Pregnancy» // *Int J Gynecol Cancer.* — 2014; 24(3):394–403.
13. Ilancheran A. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer in pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* — 2016; 33:102–7.
14. Morice P., Narducci F., Mathevet P., Marret H., Darai E., Querleu D. et al. French Recommendations on the Management of Invasive Cervical Cancer During Pregnancy. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Dec; 19(9):1638–41.

15. La Russa M, Jeyarajah AR. Invasive cervical cancer in pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* — 2016;33:44–57.
16. Marana H.R.C., Moreira de Andrade J., do Carmo da Silva Mathes Á., Duarte G., Pereira da Cunha S., Bighetti S. Chemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer and Pregnancy // *Gynecol Oncol.* — 2001; 80(2):272–4.
17. Xia T., Gao Y., Wu B., Yang Y. Clinical analysis of twenty cases of cervical cancer associated with pregnancy // *J Cancer Res Clin Oncol.* — 2015. Sep 18; 141(9):1633–7.
18. Zagouri F., Dimitrakakis C., Marinopoulos S., Tsigginou A., Dimopoulos M-A. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities // *ESMO Open.* — 2016. May 4; 1(3):e000016.

АВТОРЫ

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, в.н.с. гинекологического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24. e-mail: kiazoz2@yandex.ru

Zhordania Kirill I., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24. e-mail: kiazoz2@yandex.ru

Паяниди Юлия Геннадиевна, доктор медицинских наук, с.н.с. гинекологического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24. e-mail: paian-u@yandex.ru

Payanidi Uliya G., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24. e-mail: paian-u@yandex.ru

Хохлова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, ст. научн. сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24.

Khohlova Svetlana V., Ph.D. (Med.), Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24.

Адамян Лейла Владимировна, проф., акад. РАН, доктор медицинских наук, главный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава РФ, заместитель директора по научной работе «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Москва, Россия, ул. Опарина 4.

Adamyan Leila V., Prof., acad. of Russian Acad. Sci., MD, Head Specialist in Obstetrics and Gynecology of Ministry of Health of Russian Federation, Vice-Director of the Russian Federal Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Head of the Department of Surgical Gynecology (Moscow, Russia).