

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЯИЧНИКОВ И БЕРЕМЕННОСТЬ (КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ESGO, 2017)

Ю.Г. Паяниди^{1,2}, К.И. Жордания¹, С.В. Хохлова¹, Ю.Э. Доброхотова², А.С. Шевчук¹

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

² ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о тактике лечения и ведения беременных со злокачественными новообразованиями в яичниках.

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

Результаты. Сам процесс стадирования заболевания во время беременности и лечение должны соответствовать современным стандартам, насколько это возможно. Всем беременным, больным раком яичников (РЯ), показано проведение хирургического стадирования с последующей химиотерапией. Исключение составляют больные несветлоклеточным РЯ IA стадии низкой степени злокачественности (G1, G2). В случаях распространенного рака яичников химиотерапия может быть единственным вариантом лечения, позволяющим сохранить беременность. У беременных с неэпителиальными опухолями яичников ранних стадий химиотерапия не показана. При запущенных стадиях химиотерапия проводится по той же схеме, как и у небеременных.

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

Ключевые слова: злокачественные опухоли яичников, клинические рекомендации, беременность.

OVARIAN MALIGNANT NEOPLASMS AND PREGNANCY (CLINICAL RECOMMENDATIONS ESGO, 2017)

Yu.G. Payanidi^{1,2}, K.I. Zhordania¹, S.V. Khokhlova¹, Yu.E. Dobrokhotova², A.S. Shevchuk¹

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian Scientific Research Medical University

Objective of the study is to conduct a systematic analysis of the data available in current literature on the tactics of treatment and management of pregnant women with ovarian malignant neoplasms.

Materials and Methods. The overview comprises the results of international studies, in particular ESGO recommendations on this subject.

Results. The process itself of staging of the disease during pregnancy and treatment must comply with the modern standards to the extent possible. All pregnant patients with ovarian cancer must undergo surgical staging with subsequent chemotherapy. An exception is made for patients with non-clear cell low-grade (G1, G2) ovarian cancer stage IA. In cases of advanced ovarian cancer chemotherapy may be the only treatment that provides an opportunity to preserve pregnancy. Chemotherapy is not prescribed for pregnant patients with early stage non-epithelial ovarian cancer. At advanced stages chemotherapy is performed following the same scheme and regimen as for non-pregnant patients.

Conclusion. It needs to be recognized that ESGO clinical recommendations given above, unfortunately, cannot address all the questions. The gold standard for treatment of pregnant patients with ovarian cancer has not yet been developed. Nevertheless, it is still feasible to follow the proposed option of tactical approaches and to continue research in this direction.

Keywords: malignant ovarian tumors, clinical recommendations, pregnancy.

Введение

Увеличение яичников наблюдается у 2,3–4,1% [1] беременных, причем большинство случаев является следствием физиологических процессов, связанных с беременностью. Однако 1–3% таких новообразований являются злокачественными, при этом пограничные опухоли яичников и рак встречаются гораздо чаще, чем злокачественные неэпителиальные опухоли. Более того, РЯ по частоте встречаемости занимает 5-е место среди всех злокачественных опухолей, диагностируемых у беременных, и 2-е после рака шейки матки, среди всех гинекологических раков. При этом частота встречаемости злокачественных новообразований яичников составляет один на 12000–47000 беременностей [2]. Большинство злокачественных новообразований яичников (80%) во время беременности диагностируются на ранних стадиях.

Диагностика

Правильно оценить клиническую картину при увеличении яичников во время беременности часто бывает затруднительно из-за больших размеров матки, а также ввиду физиологических процессов, индуцированных самой беременностью. Для оценки состояния яичников в этой ситуации предпочтительным является ультразвуковое исследование (УЗИ) (трансвагинальное в первом триместре и трансабдоминальное на более поздних сроках гестации).

Новообразования яичников обычно являются случайной находкой в первом или во втором триместрах беременности, поскольку, как правило, протекают бессимптомно. Наиболее распространенные из них — функциональные кисты, напоминающие фолликулярную кисту или желтое тело. Эти опухоли гормонально активные и в большинстве случаев спонтанно редуцируются в течение нескольких недель, иногда месяцев.

Необходимо отметить, что ультразвуковые признаки, указывающие на злокачественный процесс в яичниках при беременности, такие же, как и у небеременных. Определенные сложности в диагностике возникают при децидуализации эндометриомы яичников из-за гормональных изменений во время беременности. В этом случае ультразвуковые признаки могут ошибочно интерпретироваться как злокаче-

ственные, что требует более тщательного наблюдения.

Если для определения природы новообразования яичника проведения одного только УЗИ бывает недостаточно, то после первого триместра беременности можно использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ). При этом в минимальной дозе можно использовать контрастное вещество гадолиний [4]. При этом использование диффузно-взвешенной визуализации (ДВИ) может потенциально уменьшить необходимость использования контраста.

Компьютерная томография (КТ) или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ КТ) может применяться только в ситуации, угрожающей жизни матери, поскольку ионизирующая радиация и радиоактивные нуклиды оказывают повреждающее действие на плод.

Опухолевые маркеры, определяемые в сыворотке крови больной, включая АФП, СА-125, ХГЧ, не являются надежным диагностическим критерием для оценки состояния яичников при беременности. Проведенные исследования показали, что маркер СА-125 не имеет диагностической ценности во время беременности, поскольку он вырабатывается клетками децидуальной ткани и гранулезы, особенно активно в первом и последнем триместрах. АФП и ХГЧ в основном секретируются трофобластом и, таким образом, также не могут использоваться в качестве диагностического теста во время беременности. Ингибин В и антимюллеров гормон могут быть повышены и при нормальной беременности, следовательно, они не надежны в диагностике гранулезоклеточных опухолей яичников у беременных. Оценка биомаркеров должна проводиться не ранее чем через 2–10 недель после родоразрешения [5].

Хирургическое лечение

При подозрении на злокачественный процесс в яичниках при беременности операцию следует выполнять в сроке 14–20 недель. Риск хирургического вмешательства до 14 недель высок ввиду возможности повреждения кисты желтого тела. Кроме того, следует помнить, что в третьем триместре существует опасность спровоцировать преждевременные роды. Объем выполняемой операции зависит от результатов срочного гистологического исследования. При

этом необходимо понимать, что при окончательном гистологическом заключении следует учитывать возможные морфологические изменения, вызванные гормональными особенностями, связанными с беременностью.

При ранних стадиях РЯ показано хирургическое стадирование, включающее внутрибрюшинный и забрюшинный этапы. При ревизии тщательно осматривают все отделы брюшной полости, включая поддиафрагмальное пространство, большой и малый сальник, тонкую и толстую кишку и их брыжейки, поверхность париетальной и висцеральной брюшины, забрюшинное пространство. Для верификации диагноза лапаротомию следует проводить со срочным морфологическим исследованием. При наличии асцита проводят его цитологическое исследование, при его отсутствии — цитологическое исследование смывов с брюшины, в том числе с ее диафрагмальной поверхности, латеральных каналов и малого таза. Показана билатеральная сальпингоовариоэктомия или унилатеральная сальпингоовариоэктомия с биопсией контралатерального яичника со срочным гистологическим исследованием. Интраоперационное повреждение капсулы опухоли с последующей диссеминацией опухолевых клеток недопустимо. Целесообразно удаление аппендикса при муцинозном раке, а также при подозрении на его поражение. Минимальный уровень оментэктомии — на уровне поперечной ободочной кишки при I стадии, а при распространенном РЯ выполняется удаление большого сальника на уровне большой кривизны желудка. Все пораженные участки брюшины следует подвергать биопсии. Кроме того, обязательно проводится биопсия брюшины стенок малого таза, прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, латеральных каналов, а также правого и левого куполов диафрагмы даже при отсутствии метастазов по данным осмотра. При IA–IIA стадиях заболевания рекомендуется выполнять тазовую и парааортальную лимфаденэктомию [6]. При этом удалению подлежат внутренние, наружные, общие подвздошные, запирательные, преаортальные, парааортальные, аортоковальные, прекавадные и паракавадные лимфоузлы до уровня почечных сосудов. Хирургическое вмешательство

можно выполнять либо лапароскопически (до 20 недель беременности), либо путем лапаротомии. В мировой литературе описаны сообщения об органосохранной (консервативной) хирургии во время беременности с последующим рестадированием после родоразрешения.

После родоразрешения показано рестадирование и при необходимости выполнение окончательного объема операции, показанного при РЯ.

К сожалению, в рекомендациях ESGO (2017 г.) нет информации о тактике ведения женщин репродуктивного возраста, страдающих РЯ ранних стадий и желающих сохранить фертильность после родоразрешения.

Авторам кажется целесообразным ограничить объем хирургического вмешательства односторонней аднексэктомией с резекцией второго яичника, оментэктомией, тазовой и парааортальной лимфаденэктомией и выполнением процедур стадирования только при высокодифференцированных карциномах IA стадии (кроме светлоклеточных) у молодых больных, желающих сохранить фертильность после родоразрешения, при наличии реальной возможности тщательного диспансерного наблюдения и при отсутствии доказанного наследственного характера заболевания.

В остальных случаях показано выполнение полной циторедуктивной операции, которая включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, тазовую и парааортальную лимфаденэктомию (при IA–IIA стадиях) и всех видимых проявлений опухолевого процесса. При этом должна отсутствовать макроскопически определяемая остаточная опухоль. Решение вопроса о проведении химиотерапии после операции зависит от стадии процесса, морфологического варианта опухоли и степени ее злокачественности. Адювантная химиотерапия не показана при IA и IB стадиях и низкой степени злокачественности опухоли. Исключение составляют светлоклеточные аденокарциномы. При этом морфологическом типе опухоли, а также при любом типе опухоли высокой степени злокачественности, при отсутствии процедур полного хирургического стадирования при IA и IB стадиях проводится 4–6 курсов адъювантной платиносодержащей химиотерапии. При IC–IV стадиях после операции

показано проведение шести курсов лечебной платиносодержащей химиотерапии.

Соответствующий ситуации объем операции желательно выполнять одновременно с кесаревым сечением. Необходимым условием является присутствие онколога во время операции.

Сообщения о запущенных стадиях РЯ у беременных в мировой литературе встречаются крайне редко. В этих случаях рекомендуется выполнять диагностическую лапароскопию с последующей химиотерапией, радикальная операция показана после родоразрешения.

При распространенном РЯ после родоразрешения целесообразно выполнение полной или оптимальной циторедуктивной операции. Оптимальная циторедукция включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника и видимых проявлений опухолевого процесса и допускает наличие остаточных опухолевых узлов, размеры каждого из которых ≤ 10 мм. Субоптимальная циторедукция включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, а также видимых проявлений опухолевого процесса, при этом размеры хотя бы одного из макроскопически определяемых остаточных опухолевых очагов > 10 мм в диаметре. При распространенных стадиях рака яичников выполнение тотальной лимфаденэктомии целесообразно только при полной циторедукции, а в случае оптимальной циторедукции — при наличии увеличенных лимфоузлов. После операции показано проведение 3–6 курсов лечебной химиотерапии в зависимости от предшествующего лечения.

По данным международных исследований, неэпителиальные злокачественные новообразования яичников в 90% наблюдений диагностируются на ранних стадиях. В этих случаях рекомендовано выполнить перитонеальное хирургическое стадирование с сохранением беременности; выполнение забрюшинной лимфаденэктомии не показано. Адекватным объемом операции при I стадии считается удаление пораженных придатков матки с сохранением контралатерального яичника. Если контралатеральный яичник визуально не изменен, его биопсию выполнять нецелесообразно. При распространенном опухолевом процессе показано выполнение циторедуктивных операций с максимальным удалением всех опухолевых

узлов и сохранением контралатерального яичника. Тотальная лимфаденэктомия при злокачественных герминогенных опухолях не показана даже при наличии метастазов в лимфатических узлах.

Сочетание беременности и гранулезоклеточных опухолей яичников встречается крайне редко. И тем не менее больным с ранними стадиями заболевания после тщательной визуальной и пальпаторной ревизии органов брюшной полости выполняется односторонняя аднексэктомия.

Химиотерапия беременных, больных раком яичников

После проведения хирургического стадирования всем беременным, больным РЯ, показана химиотерапия. Исключение составляют больные РЯ IA стадии (G1, G2). В случаях распространенного РЯ химиотерапия может быть единственным вариантом лечения, позволяющим сохранить беременность [7].

При этом схемы лечения беременных не должны отличаться от небеременных, больных этой патологией. Однако назначение химиотерапии беременным должно быть четко аргументировано, и должно быть понимание возможных побочных эффектов. Химиотерапия противопоказана в первом триместре беременности, поскольку ее назначение может привести к прерыванию беременности, к внутриутробной гибели плода, а также к порокам его развития [8]. Во втором и третьем триместрах беременности химиотерапия может вызвать задержку развития плода, его недоношенность, низкий вес при рождении, а также мертворождение [9]. Побочное влияние химиотерапии на организм матери такое же, как и у небеременных, получающих химиотерапию, т.е. может проявляться миелосупрессией, в частности нейтропенией. Беременным назначается стандартная при РЯ схема химиотерапии: паклитаксел с карбоплатином. Исследования, проведенные на моделях животных, показали, что таксаны не влияют на органогенез и когнитивные функции. Однако проникающая способность через трансплацентарный барьер у людей этих препаратов до конца не известна. Обзор имеющейся с 2012 г. англоязычной литературы, посвященный влиянию таксанов

на организм матери и плода, не выявил выраженного отрицательного воздействия при применении во втором и третьем триместрах [10]. Однако отсутствуют данные об отсроченных воздействиях таксанов на развитие таких детей. Из препаратов платины при лечении РЯ наиболее часто используют цисплатин и карбоплатин. Исследования на животных моделях показали, что платиносодержащие препараты обладают выраженным тератогенным действием, а также могут привести к внутриутробной гибели плода. Они легко проникают через плаценту, а также присутствуют в образцах пуповинной крови новорожденного. Производные платины не рекомендуется назначать в первом триместре из-за высокого риска пороков развития. У 98 пациенток, получавших цисплатин во втором и третьем триместрах беременности, новорожденные имели серьезные пороки развития, возникновение которых связывали с побочным действием химиопрепарата [11]. Карбоплатин относится к платиносодержащим препаратам второго поколения, оказывает меньше побочных эффектов, чем цисплатин, включая и более низкую почечную токсичность, поэтому его применение у беременных предпочтительнее. У 17 пациенток, получавших по поводу РЯ во время беременности карбоплатин как монотерапию или в комбинации с другими препаратами, новорожденные здоровы, не имели пороков развития и признаков токсического воздействия (медиана наблюдения — 13,5 мес.).

В заключение необходимо отметить, что карбоплатин и паклитаксел во втором и третьем триместрах являются наиболее безопасными для матери и плода при лечении РЯ. Начальный режим дозирования должен соответствовать стандартам лечения небеременных больных РЯ с последующей корректировкой в зависимости от гематологической токсичности. При этом следует вести тщательный контроль состояния новорожденных. Назначение таргетных препаратов беременным по поводу РЯ противопоказано. Доклинические исследования показали, что некоторые из этих препаратов оказывают неблагоприятное воздействие на плод и амниотическую жидкость [12]. Проведение внутрибрюшинной химиотерапии при беременности также противопоказано.

Химиотерапия беременных с неэпителиальными злокачественными новообразованиями яичников

Неэпителиальные новообразования яичников (герминогенные опухоли, а также опухоли стромы полового тяжа) у беременных диагностируются, как правило, на I стадии, основным методом их лечения является операция — удаление пораженных придатков матки с сохранением контралатерального яичника. Если контралатеральный яичник визуально не изменен, его биопсию выполнять нецелесообразно. При опухолях стромы полового тяжа послеоперационная химиотерапия показана больным, начиная с IC стадии. Больным злокачественными герминогенными опухолями после операции химиотерапия не показана при незрелой тератоме IA стадии GI или при дисгерминоме IA стадии. При запущенных стадиях показана адъювантная химиотерапия — такая же, как и у небеременных. Для них стандартной схемой химиотерапии является комбинация платины с этопозидом (ВЕР или EP). В соответствии с данными доклинического исследования возможно ожидать тератогенное действие этих препаратов. При введении блеомицина во втором и третьем триместрах беременности также были выявлены пороки развития плода в 5% наблюдений: венрикуломегалия с церебральной атрофией, плагеоцефалией, синдактилия, воронкообразная деформация грудной клетки [2, 13, 14], но только в одном наблюдении их возникновение связывают с возможным побочным действием химиопрепаратов [13]. Опять же патология развития плода может быть обусловлена недоношенностью, а не лекарственным воздействием. Этопозид обычно используют при лечении лимфомы Ходжкина, злокачественных новообразований яичников, яичек и легких. Исследования на животных моделях показали, что при введении этопозида во время органогенеза возможно тератогенное действие на плод, вплоть до его внутриутробной гибели [15]. Также высока вероятность развития вторичной лейкемии, связанной с действием этопозида [16]. Основываясь на данных литературы об эффективности и безопасности лекарственных препаратов, применяемых для лечения распространенных стадий герминогенных

опухолей яичников у небеременных пациенток, была предложена схема лечения подобных больных при беременности: комбинация цисплатина (75 мг/м^2) с еженедельным введением паклитаксела (80 мг/м^2) после первого триместра беременности [17, 18].

Онкологический прогноз

Онкологический прогноз у беременных, больных РЯ, был представлен норвежскими исследователями Н. Stensheim и соавт. (2009) [19]. Не было выявлено достоверной связи между беременностью и смертностью от РЯ, однако у кормящих женщин этот риск возрастал (HR 2,23; 95% CI 1,05 до 4,73; $p = 0,36$). Исследование, включавшее 105 беременных, больных РЯ, показало, что хуже всего прогноз был зарегистрирован при низкодифференцированных опухолях и распространенных стадиях заболевания, 2-летняя выживаемость таких пациенток составила 30,0 и 25,0% (IV стадия) соответственно. Вместе с тем на сегодняшний день нет прямых доказательств, что беременность влияет на выживаемость больных РЯ.

В литературе представлены два обзора ($n = 46$ и $n = 102$), посвященные неэпителиальным злокачественным новообразованиям яичников и беременности [20, 21]. У подавляющего большинства пациенток ($> 76\%$) была диагностирована I стадия заболевания и имел место отличный онкологический прогноз. У пациенток с опухолями стромы полового тяжа беременность была сохранена в 69,4% наблюдений [20]. Из них 13% нуждались в химиотерапии, но только 4% она была проведена во время беременности. Общая 5-летняя выживаемость составила 89,3%. При распространенных опухолевых процессах (II–IV стадии) выживаемость была значительно ниже (5-летняя выживаемость при II–IV стадиях составила 70% против 100% при I стадии, $p = 0,008$). Рецидивы и быстрое прогрессирование заболевания при опухолях стромы полового тяжа и беременности имели место в 8,7 и 2,2% наблюдений соответственно. Второе сообщение касается беременных с герминогенными опухолями яичников ($n = 102$), большинство из которых были односторонними (84,3%) и диагностировались на ранних стадиях (76,4%) [21]. Более половины больных (52,0%) получа-

ли системную химиотерапию по схеме цисплатин с блеомицином. У семи (6,9%) пациенток рецидив возник во время беременности. Маркер крови АФП был повышен только у четырех (57,1%) пациенток с рецидивами заболевания, что еще раз подчеркивает ограниченные возможности его использования в мониторинге беременных, страдающих этой патологией. Чаще всего у беременных рецидивные опухоли были локализованы в брюшной полости. Общая 5-летняя выживаемость составила 80,1%. Молодой возраст больной (≤ 20 против > 20), большой размер опухоли (< 20 см против ≥ 20 см) и распространенная стадия заболевания (II–IV против I стадии) — это наиболее важные прогностические факторы, ассоциированные с плохим прогнозом. При этом независимым прогностическим фактором остается стадия заболевания (HR 21,6; 95% CI 2,06–226, $p = 0,01$).

Акушерский прогноз

Беременность, осложненная раком, всегда сопряжена с высоким риском возникновения осложнений независимо от методов проводимого лечения. Недоношенность, задержка развития плода, прерывание беременности (включая мертворождение) являются наиболее частыми акушерскими осложнениями. Популяционное исследование, проведенное с 1973 по 2012 г., показало, что онкологическое заболевание, диагностированное во время беременности, приводило к высокой неонатальной смертности, связанной, главным образом, с задержкой развития плода и ятрогенными преждевременными родами [22]. При РЯ и беременности акушерские осложнения могут быть связаны не только с основным заболеванием, но и с осложнениями, вызванными хирургическим лечением и химиотерапией. В обзоре, опубликованном в 2015 г., описано 105 наблюдений инвазивного РЯ при беременности [23]. Большинство беременностей (81,3%) закончилось рождением живых детей. Наиболее частой причиной гибели плода и новорожденного являлись преждевременные роды. Более чем у половины пациенток (71,6%) родоразрешение проводили путем кесарева сечения. У женщин, получавших во время беременности химиотерапию, не было выявлено пороков развития плода, кроме того, не было

выявлено статистически достоверной разницы по задержке развития плода, связанной с проведением химиотерапии. Особого внимания заслуживают три материнские смерти и один случай мертворождения в сроке 25 недель, но все их связывают с инфекционными осложнениями, возникшими после проведенного хирургического вмешательства. Из пяти смертей новорожденных три связывают с недоношенностью. При этом не было различий в выживаемости и акушерском исходе у пациенток, у которых удавалось придерживаться выжидательной тактики. Акушерский исход при РЯ в основном зависит от стадии заболевания и гистологического типа опухоли. Тем не менее женщина должна быть информиро-

на о возможных рисках, возникающих при планировании ее ведения.

Заключение

Своевременное проведение хирургического вмешательства и химиотерапии по поводу онкологического заболевания, скрупулезное наблюдение за ростом и развитием плода с доплерографическим исследованием пупочной и средней мозговой артерии, правильное питание и психологическая поддержка, а также тщательное планирование родов в срок — вот основные стратегические направления, которые помогут улучшить акушерский исход у беременных со злокачественными новообразованиями яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Giuntoli R.L., Vang R.S., Bristow R.E.* Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49:492–505.
2. *Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F., Van Eycken L., Gziri M.M., Van Gemert W., Halaska M., Vergote I., Ottevanger N., Amant F.* Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 1;28(4):683–639.
3. *Leiserowitz G.S., Xing G., Cress R., Brahmabhatt B., Dalrymple J.L., Smith L.H.* Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol.* 2006;101:315–321.
4. *Ray J.G., Vermeulen M.J., Bharatha A., Montanera W.J., Park A.L.* Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA.* 2016 Sep 6;316(9):952–961.
5. *Han S.N., Lotgerink A., Gziri M.M., Van Calsteren K., Hanssens M., Amant F.* Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Med.* 2012 Aug 8;10:86.
6. *Amant F., Halaska M.J., Fumagalli M., Dahl Steffensen K. et al.*; ESGO task force ‘Cancer in Pregnancy’. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Mar;24(3):394–403.
7. *Fruscio R., de Haan J., Van Calsteren K., Verheeecke M., Mhallem M., Amant F.* Ovarian cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 May;41:108–117.
8. *Cardonick E., Bhat A., Gilmandyar D., Somer R.* Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol.* 2012; 23(12):3016–3023.
9. *Ngu S.F., Ngan H.Y.* Chemotherapy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016; 33:86–101.
10. *Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D., Filipits M., Bartsch R.* Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. *Oncology.* 2012; 83(4):234–238.
11. National Toxicology Program. NTP monograph: developmental effects and pregnancy outcomes associated with cancer chemotherapy use during pregnancy, in NTP Monogr. 2013. p. 1–214.
12. *Morice P., Uzan C., Gouy S., Verschraegen C., Haie-Meder C.* Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet.* 2012; 379(9815):558–569.
13. *Elit L., Bocking A., Kenyon C., Natale R.* An endodermal sinus tumor diagnosed in pregnancy: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1999; 72:123–127.
14. *Cardonick E., Usmani A., Ghaffar S.* Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol.* 2010; 33:221–228.
15. *Nam C., Woo G.H., Uetsuka K. et al.* Histopathological changes in the brain of mouse fetuses by etoposide-administration. *Histol Histopathol.* 2006; 21:257–263.
16. *Ezoe S.* Secondary leukemia associated with the anti-cancer agent, etoposide, a topoisomerase II inhibitor. *Int J Environ Res Public Health.* 2012; 9:2444–2453.

17. *Peccatori F.A., Azim H.A.Jr, Orecchia R. et al.* Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6: vi160–170.
18. *Zagouri F., Dimitrakakis C., Marinopoulos S. et al.* Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. *ESMO Open.* 2016; 1:e000016.
19. *Stensheim H., Moller B., van Dijk T., Fossa S.D.* Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2009; 27:45–51.
20. *Blake E.A., Carter C.M., Kashani B.N. et al.* Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian sex-cord stromal tumor: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 175:1–7.
21. *Kodama M., Grubbs B.H., Blake E.A. et al.* Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian malignant germ cell tumor: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 181:145–156.
22. *Lu D. et al.* Maternal Cancer During Pregnancy and Risks of Stillbirth and Infant Mortality. *J Clin Oncol.* 2017; 35(14):1522–1529.
23. *Blake E.A. et al.* Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by epithelial ovarian cancer: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015.186:97–105.

АВТОРЫ

Паяниди Юлия Геннадиевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Payanidi Ulia G., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru

Zhordania Kirill I., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru

Хохлова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: svkhokhlova@mail.ru

Khohlova Svetlana V., Ph.D. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: svkhokhlova@mail.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Dobrohotova Ulia E., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., head of the Department of obstetrics and gynecology, medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Ostrovityanova Str., 1, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Шевчук Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: oncogyn@live.ru

Shevchuk Aleksei S., Ph.D., head of the Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: oncogyn@live.ru