



Российская академия наук
Научно-исследовательский институт онкологии Томского НИМЦ
Институт онкологии и нейрохирургии НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина

РАК И БЕРЕМЕННОСТЬ

Под редакцией
академика РАН Е.Л. Чойнзонова, профессора РАН А.Л. Чернышовой

МОСКВА
2025

Рецензенты:

Ашрафян Левон Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ

Адамян Лейла Вагановна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, главный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава РФ

Решетов Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ.

Утверждено к печати Ученым советом НИИ онкологии Томского НИМЦ, протокол №4 от 28.03.2025

Авторы:

А.Л. Чернышова, Е.Л. Чойнзонов, Н.В. Чердынцева, В.И. Чернов, А.А. Черняков, Т.В. Скороходова, Л.А. Коломиец, И.И. Анисеня, Д.Е. Кульбакин, С.Ю. Чижевская, Н.О. Попова, Е.Ю. Гарбуков, Н.А. Тарабановская, С.Э. Красильников, И.А. Петров

Рак и беременность / А.Л. Чернышова, Е.Л. Чойнзонов, Н.В. Чердынцева и др.; под ред. акад. РАН Е.Л. Чойнзонова, проф. РАН А.Л. Чернышовой. — М.: РАН, 2025. — 276 с.

Монография посвящена анализу современного состояния проблемы рака, ассоциированного с беременностью.

Представлены литературные данные и результаты собственных исследований относительно заболеваемости, эпидемиологии, молекулярно-генетических аспектов рака у беременных женщин, а также попытались отразить основные проблемы диагностики, стадирования, клинического течения и вопросов прогнозирования у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций. В работе представлен анализ имеющихся данных по определению выбора тактики лечения женщин, больных раком, ассоциированным с беременностью в зависимости от срока гестации и состояния плода. Освещены вопросы, касающиеся возможности проведения специального лечения (лучевой терапии, хирургии, лекарственной терапии) у пациенток в различные trimestры беременности.

Рассмотрены такие вопросы, как прогноз для матери и плода, необходимость прерывания беременности, риск повреждения здоровья плода и необходимость психосоциальной поддержки на этапах диагностики и лечения онкологического заболевания. Показана необходимость мультидисциплинарного подхода к наблюдению и лечению данной категории больных с участием таких специалистов, как онкологи, акушеры-гинекологи, анестезиологи, химиотерапевты, лучевые терапевты, неонатологи, психотерапевты, репродуктологи.

Представлены современные данные о возможности применения вспомогательных репродуктивных технологий у онкологических больных.

В монографию включены описания клинических примеров лечения, наблюдения и случаи успешной реализации репродуктивной функции у пациенток с различными локализациями злокачественных новообразований, ассоциированными с беременностью, которые получали лечение на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ, а также на базе Томского областного и Алтайского краевого онкологических диспансеров, НИИ онкологии НМИЦ имени Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск).

Для врачей – онкологов, акушеров-гинекологов, репродуктологов, неонатологов.

СОДЕРЖАНИЕ

Авторский коллектив	4
Список сокращений и условных обозначений	6
Введение	9
Глава 1. Эпидемиологические особенности, подходы к диагностике и лечению рака, ассоциированного с беременностью.....	13
Глава 2. Молекулярно-генетический и биохимический профили злокачественных новообразований на фоне беременности.....	26
Глава 3. Современные вопросы онкофертильности и онкорепродукции.....	36
Глава 4. Опухоли головного мозга и беременность.....	44
Глава 5. Рак полости рта и беременность.....	54
Глава 6. Рак щитовидной железы и беременность.....	67
Глава 7. Рак легкого и беременность.....	82
Глава 8. Рак молочной железы и беременность.....	90
Глава 9. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта и беременность.....	104
Глава 10. Меланома и беременность.....	121
Глава 11. Фоновые и предраковые заболевания эндометрия и шейки матки на фоне беременности.....	131
Глава 12. Рак тела матки и беременность.....	151
Глава 13. Рак шейки матки и беременность.....	161
Глава 14. Рак яичников и беременность.....	184
Глава 15. Злокачественные новообразования мочевыделительной системы, ассоциированные с беременностью.....	193
Глава 16. Опухоли опорно-двигательного аппарата и беременность.....	203
Глава 17. Лимфопролиферативные заболевания и беременность.....	213
Заключение	219
Литература	220

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Чернышова Алёна Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор РАН, директор Института онкологии и нейрохирургии НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии Томского НИМЦ, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Чердынцева Надежда Викторовна – заслуженный деятель науки РФ, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научного направления НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Чернов Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе Томского НИМЦ, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Черняков Александр Алексеевич – младший научный сотрудник отделения общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Скороходова Татьяна Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача ОГАУЗ «Областной перинатальный центр имени И.Д. Евтушенко».

Коломиец Лариса Александровна – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Анисеня Илья Иванович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Кульбакин Денис Евгеньевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Чижевская Светлана Юрьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Попова Наталья Олеговна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Гарбуков Евгений Юрьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Тарабановская Наталья Анатольевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Красильников Сергей Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и психологии им. В. Зельмана ФГАОУ ВО «Новосибирский государственный университет».

Петров Илья Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, заведующий центром вспомогательных репродуктивных технологий ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аГнРГ	– агонист гонадотропин-рилизинг гормона
АГЭ	– атипическая гиперплазия эндометрия
ВМС	– внутриматочная система
ЛНГ-ВМС	– левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВПР	– врожденный порок развития
ВПЧ	– вирус папилломы человека
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ГЭ	– гиперплазия эндометрия
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПК	– двенадцатиперстная кишка
ЗВУР	– задержка внутриутробного развития
ЗНО	– злокачественные новообразования
ИГХ	– иммуногистохимическое исследование
ИЛ	– интерлейкин
ИФР	– инсулиноподобные факторы роста
КРР	– колоректальный рак
КТ	– компьютерная томография
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛУ	– лимфатические узлы
ЛХ	– лимфома Ходжкина
МРЛ	– мелкоклеточный рак легкого
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МС	– метаболический синдром
НАХТ	– неоадьювантная химиотерапия
НМРЛ	– немелкоклеточный рак легкого
ОМ	– отдаленные метастазы
ОМТ	– органы малого таза
ПМЗО	– первично-множественные злокачественные опухоли
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЭТ-КТ	– позитронная эмиссионная томография
РЖ	– рак желудка
РМЖ	– рак молочной железы

РМП	– рак мочевого пузыря
РПР	– рак полости рта
РТМ	– рак тела матки
РФП	– радиофармпрепарат
РШМ	– рак шейки матки
РЩЖ	– рак щитовидной железы
РЭ	– рак эндометрия
СЛУ	– сторожевые лимфатические узлы
СОД	– суммарная очаговая доза
Томская ОКБ	– Томская областная клиническая больница
Томский ОПЦ	– Томский областной перинатальный центр
ТООД	– Томский областной онкологический диспансер
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭР	– эндоплазматический ретикулум
β-ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ЩЖ	– щитовидная железа
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ЭМП	– эпителиально-мезенхимальный переход
Cdk	– циклинзависимая киназа
CIN	– cervical intraepithelial neoplasia (цервикальная интраэпителиальная неоплазия)
CNP	– натрийуретические пептиды С-типа
EGFR	– epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста)
EIN	– endometrial intraepithelial neoplasia (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия)
ERAP2	– аминопептидаза 2 эндоплазматического ретикулума
ESMO	– Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology)
ESGO	– European Society of Gynaecological Oncology (Европейское общество гинекологической онкологии)
EVT	– extravillous trophoblasts (вневорсинчатые трофобласты)
EZH2	– zeste homolog 2
FDA	– Food and Drug Administration (Агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США)
GAL	– галектин

Рак и беременность

HDACs	– гистондеацетилаза
HLA-G	– human leukocyte antigen G (человеческий лейкоцитарный антиген G)
HSIL	– high grade squamous intraepithelial lesions (внутри-эпителиальное поражение плоского эпителия высокой степени)
IDO	– индоламин 2,3-диоксигеназа
IGF-IR	– рецептор инсулиноподобного фактора роста 1
IVM	– <i>in vitro</i> maturation (созревание яйцеклеток <i>in vitro</i>)
NKB	– нейрокинин B
OTO-IVM	– ovarian tissue oocyte <i>in vitro</i> maturation
PAPP-A	– pregnancy-associated plasma protein-A (ассоциированный с беременностью протеин А плазмы)
PGE2	– prostaglandins E2 (простагландин E2)
PGF	– placenta growth factor (фактор роста плаценты)
PR	– рецепторы к прогестерону
RACK1	– receptor for activated C kinase 1 (рецептор активированной С-киназы 1)
RUSSCO	– Russian Society of Clinical Oncology (Российское общество клинической онкологии)
TGF- β	– transforming growth factor- β (трансформирующий фактор роста β)
VEGF	– vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во многих странах мира наблюдается устойчивый рост заболеваемости раком, ассоциированным с беременностью. Это обстоятельство можно объяснить целым рядом причин: во-первых, женщины в экономически развитых странах, как правило, откладывают деторождение до возраста старше 30 лет; во-вторых, злокачественные новообразования все чаще стали диагностироваться в молодом возрасте в связи с ухудшением экологической обстановки, характера питания и т.д. Биологическая уникальность опухоли во время беременности определяется комбинацией неконтролируемого роста новообразования и контролируемого роста фетоплацентарного комплекса в одном организме [644].

Рак, диагностированный во время беременности, безусловно, является драматическим событием, оказывающим существенное влияние на жизнь женщины и ее семьи. Сочетание рака и беременности встречается редко, по данным статистики, 1 случай на 1000 беременностей, но существует жесткая дилемма: должна ли женщина потерять ребенка, чтобы спасти свою жизнь, или рисковать своей жизнью ради будущего ребенка. В каждом отдельном случае встает много вопросов: что важнее – жизнь молодой женщины или потенциальная жизнь не родившегося ребенка; кто более значим, и самое главное, кто должен принимать окончательное решение?

Для лечения рака во время беременности нужно обозначить главные приоритеты: распространенность онкологического процесса, показания к лечению, возможность излечения болезни, допустимые схемы и объемы лечения, базирующиеся на основных рекомендациях, мультидисциплинарный подход, психологическое состояние пациентки. Кроме того, должно учитываться мнение семьи беременной пациентки.

При принятии решения о выборе тактики ведения больной должны быть учтены четыре основных фактора: польза для будущей матери, потенциальная возможность излечения злокачественного заболевания беременной женщины, защита плода и впоследствии новорожденного от побочных эффектов лечения рака, сохранение репродуктивной функции женщины [179].

Дилемма продолжения беременности до рождения жизнеспособного плода может оказаться сложной с учетом медицинских, социальных, моральных, а также религиозных факторов. В этой связи тщательная оценка пациентки и плода, биологии и стадии опухоли, а также доступных терапевтических альтернатив необходима для правильной расстановки приоритетов и рационализации лечения.

Тактика ведения больных во время беременности чрезвычайно сложна, при этом выбор ее невелик и ни один из предлагаемых вариантов не идеален. В настоящее время рассматриваются три основных варианта тактики ведения больных злокачественными заболеваниями на фоне беременности [656].

Первый вариант – приостановить лечение онкологической патологии до рождения ребенка, что для женщины может быть связано с огромным риском

Рак и беременность

естественного течения опухолевого процесса и его прогрессии. Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что ей придется ухаживать за недоношенным ребенком во время лечения онкологической патологии. Этот вариант предпочтительнее рассматривать при благоприятном прогнозе течения рака и большом сроке беременности.

Второй вариант – прервать беременность и тем самым дать возможность своевременного проведения адекватного лечения. Это самый надежный вариант для здоровья женщины, но он абсолютно неприемлем для тех пациенток, кто настаивает на сохранении плода. Данный вариант, скорее всего, должен быть предложен в начале беременности.

Третий вариант – лечить рак настолько это возможно при продолжающейся беременности, с минимизацией риска для плода.

Возникающие сложные проблемы при сочетании онкологического заболевания и беременности делают это клиническое состояние чрезвычайно требовательным к оказанию многопрофильной помощи. В принятии решения о тактике ведения беременной пациентки со злокачественным новообразованием должен быть применен мультидисциплинарный подход с участием врачей различных специальностей: онколога, акушера-гинеколога, морфолога, радиолога, химиотерапевта, анестезиолога, неонатолога, а также психолога (желательно). Пациентке, ее партнеру и врачам приходится принимать очень сложное решение, которое зачастую не имеет ясных ответов. Необходимо решать акушерские, онкологические и этические проблемы: как влияет рак на течение беременности; влияет ли беременность на течение рака; как вести беременность; возможно ли метастатическое поражение плаценты и плода; повышает ли беременность риск развития рака; нужно ли лимитировать беременность после окончания лечения больной, и ряд других, не менее сложных вопросов.

В настоящей монографии мы отразили современное состояние проблемы сочетания рака и беременности, эпидемиологические особенности, а также подходы к диагностике и лечению рака, ассоциированного с беременностью.

Особенности диагностики злокачественных новообразований, ассоциированных с беременностью, связаны, прежде всего, с изучением последствий радиационного воздействия на организм женщины и плод. Степень такого воздействия каждым методом визуализации и применение методов снижения радиационного воздействия на плод имеет жизненно важное значение для выбора оптимального метода диагностической визуализации.

При проведении диагностических мероприятий крайне важно свести к минимуму радиационное воздействие на плод. Необходимо помнить о том, что не следует избегать диагностических исследований из-за страха перед радиационным облучением, особенно когда эти исследования могут кардинально изменить подходы к лечению пациенток. Наличие знаний о том, как каждый метод визуализации влияет на дозу облучения плода, существенно поможет в выборе оптимального визуализирующего исследования, которое позволит получить наиболее полную диагностическую информацию при самом низком уровне радиационного воздействия.

В данной книге представлены современные подходы к выбору тактики лечения злокачественных новообразований у беременных пациенток. Лечение рака, ассоциированного с беременностью, является сложным, поскольку оно может иметь неблагоприятные последствия для плода. Как и у небеременных пациенток, терапевтические подходы к лечению рака на фоне беременности включают лучевую терапию, химиотерапию и хирургическое вмешательство.

В настоящее время известно, что беременность не является противопоказанием к лучевой терапии у пациенток, страдающих раком молочной железы, наддиафрагмальной болезнью Ходжкина, опухолями головного мозга, а также раком головы и шеи. Что касается злокачественных новообразований (ЗНО) органов малого таза, то существует однозначное мнение о том, что при этих локализациях во время беременности невозможно проводить лучевую терапию без серьезных или летальных последствий для плода [687].

В настоящее время доказано, что хирургическое вмешательство, проведенное во время беременности, хорошо переносится как женщиной, так и плодом. При этом риски варьируют в зависимости от выполненной операции: лапаротомия предполагает больший риск, чем эндовидеохирургический доступ. В целом потенциальные риски воздействия анестетика и интраоперационных осложнений могут вызвать гипотонию и гипоксию, механическую непроходимость матки и сопутствующее ей снижение плацентарной перфузии, а также послеоперационные проблемы.

Проведенный анализ известных результатов по применению химиотерапии во время беременности показал, что следует оценить влияние задержки начала специального лечения на выживаемость пациентки. По возможности химиотерапию следует отложить до конца первого триместра [686]. Из различных типов химиотерапии алкилирующие агенты, по-видимому, несколько менее тератогенны, чем антиметаболиты [471, 536]. Среди комбинированных протоколов лечения наиболее часто во время беременности используются протоколы, основанные на комбинации циклофосфида и антрациклина, и их применение после окончания первого триместра представляется безопасным. Курсы химиотерапии рекомендуется прекращать за 2–3 недели до родов, чтобы обеспечить восстановление костного мозга пациентки. Кроме того, у новорожденных, особенно недоношенных, имеется ограниченная способность метаболизировать и выводить лекарства из-за незрелости печени и почек. Задержка родов после химиотерапии позволит вывести лекарство из организма плода через плаценту.

При выборе тактики лечения и наблюдения у беременных с верифицированным ЗНО важно распознавать акушерские и неонатальные риски, связанные с раком и методами его лечения. Важно учитывать краткосрочные и долгосрочные риски этого исхода, но риски, связанные с преждевременными родами, также имеют большое значение.

Особое внимание в монографии уделено современному анализу молекулярно-генетического и биохимического профилей ЗНО на фоне беременности. Беременность, как и любое другое состояние в организме, характеризуется естественными физиологическими сдвигами во многих органах и системах.

Очевиден факт качественных и количественных изменений гормонального фона в период гестации. Однако в последнее время все более актуальным становится изучение молекулярно-генетических особенностей опухолевых клеток в организме беременной женщины.

Известно, что молекулярно-генетический и транскрипционный профили ЗНО, ассоциированных с беременностью, являются крайне многогранными системами, включающими в себя компоненты, многие из которых сегодня остаются малоизученными. Необходимо отметить, что в настоящее время наблюдается растущий интерес отдельных исследователей и групп ученых в отношении данного вопроса, что, несомненно, приведет в скором времени к более четкому пониманию механизмов метастазирования и прогрессирования онкологических заболеваний на фоне беременности.

В представленном труде мы рассмотрели вопросы онкофертильности, онко-репродукции, сохранения репродуктивного потенциала женщин.

Сегодня известны вспомогательные репродуктивные технологии, нацеленные на сохранение фертильности у женщин, страдающих онкологическими заболеваниями: криоконсервация эмбрионов и ооцитов овариальной ткани, созревание яйцеклеток *in vitro* (*in vitro* maturation, IVM), получение ооцитов из ткани удаленного яичника с последующим их дозреванием *in vitro* (ovarian tissue oocyte *in vitro* maturation, ОТО-IVM). Выделяют и вспомогательные методы, главной целью которых является овариальная протекция: использование яичников, экранирование гонад [71, 114]. Необходимо отметить, что у каждого метода имеются достоинства и недостатки, которые мы выявили с учетом наличия онкологической патологии, что, безусловно, вносит определенные коррективы в применение каждой конкретной методики.

В настоящей монографии мы представили особенности диагностики, течения заболевания и подходов к лечению и наблюдению пациенток в зависимости от локализации опухолевого процесса. В описании особенностей течения опухолевого процесса, помимо современных литературных данных, мы показали целый ряд клинических случаев, которые наблюдались в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ, а также Томском областном (г. Томск) и Алтайском краевом (г. Барнаул) онкологических диспансерах, НИИ онкологии НМИЦ имени Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск).

Авторы будут благодарны за все критические замечания и надеются, что данная монография будет полезна всем специалистам, занимающимся рассматриваемой проблемой.

Глава 1

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА, АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

В настоящее время во многих странах мира наблюдается тенденция к увеличению частоты заболеваемости раком, ассоциированным с беременностью. По данным статистики, примерно одна из 2 тыс. беременностей осложняется раком [179, 645]. В экономически развитых странах, где женщины по-прежнему предпочитают откладывать роды на более поздний возраст по социально-экономическим причинам, количество ЗНО, ассоциированных с беременностью, неуклонно растет и составляет 75–125 случаев на 100 тыс. беременностей, при этом 15–23 случая на 100 тыс. диагностируются непосредственно во время беременности. Основными факторами, влияющими на прогноз течения заболевания и эффективность его лечения для будущей матери и плода, являются срок беременности (триместры) и период послеродового наблюдения. Это напрямую связано с тем, что беременность и лактация оказывают местное и системное влияние на многие органы, что может привести как к обратимым, так и необратимым биологическим эффектам.

Лечение онкологических заболеваний во время беременности должно быть мультидисциплинарным. При желании женщины сохранить беременность специалистам необходимо оценить общее состояние ее и плода, и выбрать оптимальный объем лечения онкологического заболевания, не подвергая при этом существенной угрозе безопасность плода и беременной. Онкологическое лечение во время беременности должно максимально соответствовать лечению небеременных пациенток, чтобы сохранить хороший прогноз для беременной женщины. Помимо хирургического вмешательства, важную роль в антенатальном онкологическом лечении играет системное лечение, если оно совместимо с беременностью. Прерывание беременности можно рассматривать в случае агрессивного течения и обширного распространения рака на ранних ее стадиях [656, 686].

На сегодняшний день определены основные принципы в принятии решения о выборе тактики лечения:

- прерывание беременности до достижения плодом жизнеспособности (особенно в случае плохого прогноза). При этом в некоторых случаях возможно отсрочить начало специального лечения до второго триместра, когда можно применять большинство методов лечения [471, 536];

- проведение специальных методов лечения: химиотерапия, хирургические вмешательства, лучевая терапия ЗНО во время второго и третьего триместров беременности;

- плановое лечение ЗНО в послеродовом периоде, особенно если диагноз был установлен на поздних сроках беременности.

Рак и беременность

Важным моментом является вопрос сохранения репродуктивной функции женщин, в связи с чем пациенткам рекомендуется консультация врача-репродуктолога, а при необходимости – своевременная подготовка и забор материала для проведения в дальнейшем вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при необходимости [71, 114].

Важное значение имеет психологическое состояние пациентки и ее окружения, так как беременность и последующее выполнение родительских обязанностей требуют серьезных изменений в семье и связаны с повышенным эмоциональным напряжением. Пациентка сталкивается с целым рядом дополнительных проблем: рождение недоношенного ребенка, недостаточность лактации, проблемы с определением сохранения дальнейшей репродуктивной функции, а также необходимость проведения специального лечения в послеродовом периоде. Все перечисленное является факторами риска развития хронического стрессового расстройства [117, 290].

Необходимость продолжения лечения после родов и страх рецидива, в сочетании с обычными послеродовыми проблемами (послеродовая депрессия, недосыпание, недомогание), делает пациенток более уязвимыми в послеродовом периоде. В этом плане необходима поддержка, адекватная оценка в отношении стресса, проблем, стратегий поведения и сохранения социальной адаптации [308].

Следует отметить, что в целом за последние десятилетия стало регистрироваться меньше случаев прерывания беременности и преждевременных родов. Изменения в акушерском ведении были вызваны увеличением знаний о раке во время беременности и общей тенденцией к снижению медикаментозного лечения. Неонатальные исходы с точки зрения когнитивного развития и состояния сердечно-сосудистой системы в первые 6 лет после воздействия химиотерапии существенно не отличаются от таковых у детей в общей популяции. Требуются определенные меры предосторожности, поскольку химиотерапия во время беременности связана с нарушением роста плода, а при ее назначении на ранних сроках беременности – с врожденными пороками развития (ВПР) [543, 603].

Риск развития пороков у плода снижается по мере увеличения срока беременности, соответственно, когда опухолевый процесс диагностируется во втором или третьем триместре беременности, обычно нет четких показаний к аборту. В отдельных случаях можно рассмотреть возможность отсрочки лечения до достижения зрелости плода при тщательном наблюдении за ростом опухоли. Согласно данным литературы, неакушерские операции могут выполняться во время беременности без повышенного риска неблагоприятных исходов. При большинстве типов рака беременность не оказывает существенного влияния на прогноз течения онкологического заболевания по сравнению с таковым у небеременных пациенток, сопоставимых по возрасту, стадии рака и лечению. Текущие исследования в основном сосредоточены на целесообразности и безопасности специального лечения женщин, больных раком [288, 330].

Поскольку в последние десятилетия заболеваемость раком во время беременности растет, все больше специалистов сталкиваются со сложным процес-

сом выбора тактики лечения. В настоящее время, в связи с созданием международных (национальных) реестров, в том числе Международной сети по раку, бесплодию и беременности, а также с увеличением числа небольших когортных исследований становится доступным большее количество данных о лечении рака во время беременности. Поскольку результаты лечения рака у плода, новорожденного и краткосрочные педиатрические результаты после лечения рака обнадеживают, все больше женщин получают лечение во время беременности. Пренатальное лечение должно максимально соответствовать стандартному лечению, чтобы оптимизировать прогноз для беременной женщины, всегда принимая во внимание благополучие плода [251, 414].

В случае желания пациентки сохранить беременность специалистам необходимо оценить ее состояние, а также плода, и выбрать оптимальную тактику лечения, не подвергая существенной угрозе их безопасность. В целом лечение онкологической патологии во время беременности должно максимально соответствовать лечению небеременных пациенток, чтобы сохранить хороший прогноз для будущей матери. Помимо хирургического вмешательства, если оно совместимо с беременностью, важную роль в антенатальном лечении рака играет системная терапия. Прерывание беременности можно рассматривать в случае агрессивного или распространенного рака на ранних сроках беременности [507, 543].

Помимо лечения онкологического заболевания, решающее значение имеет продуманный план акушерского и перинатального ведения, обсуждаемый с будущими родителями. Результаты неинвазивного пренатального тестирования у женщин, больных раком, неубедительны, поэтому следует использовать альтернативы пренатальному скринингу аномалий. Беременным, получающим химиотерапию, настоятельно рекомендуется проводить серийное ультразвуковое исследование (УЗИ) для наблюдения за ростом плода и длиной шейки матки [123, 308]. После рождения ребенка неонатальное обследование позволяет выявить любой рак или нежелательные явления, связанные с лечением. Обязательным является гистологическое исследование плаценты, которое направлено на оценку риска метастазирования в плод, особенно у женщин со злокачественной меланомой или наличием метастатических изменений. Грудное вскармливание не рекомендуется, если необходимо продолжить системное лечение после рождения. Ожидается, что внедрение неинвазивного пренатального тестирования, позволяющего выявить рак на доклинической стадии, будет способствовать дальнейшему увеличению показателя выживаемости [141, 597].

Наиболее частыми локализациями рака, ассоциированного с беременностью, являются молочная железа и шейка матки [603]. При этом следует отметить, что на частоту возникновения рака, ассоциированного с беременностью, в зависимости от локализации, влияют следующие показатели: возраст пациентки на момент гестации, порядковый номер беременности, срок беременности, количество прерванных беременностей в анамнезе, прием гормональных препаратов в анамнезе, фактор курения, а также наличие и выраженность экстрагенитальной патологии.

Большой интерес представляет изучение прогноза злокачественных новообразований на фоне беременности в связи с тем, что имеется большое количество литературных источников, в которых описано агрессивное течение опухолевого процесса на фоне беременности, что существенно ухудшает прогноз выживаемости. Обобщая изученные данные, можно сделать вывод о том, что связано это, прежде всего, с активацией факторов роста, ослаблением иммунного ответа и изменением уровня гормонов. Кроме того, прогноз заболевания зависит от своевременной постановки диагноза, сложностей диагностики во время беременности и своевременного начала специального лечения [85, 383].

Все изложенное выше подтверждает необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению злокачественных новообразований, ассоциированных с беременностью. Выбор тактики лечения после диагностирования злокачественного процесса во время беременности должен быть тщательно проанализирован в каждом отдельном случае с учетом типа и стадии рака, срока беременности, состояния плода, а также целого ряда социальных, моральных, этических, религиозных, а также финансовых аспектов [383].

Помимо выбора тактики лечения и наблюдения больных по поводу ЗНО во время беременности и после родоразрешения следует рекомендовать комплексный уход, адаптированный к психологическим, сексуальным и межличностным потребностям каждой отдельной семейной пары.

Особенности диагностики злокачественных новообразований, ассоциированных с беременностью

Во время беременности в организме женщины происходят физиологические изменения, которые могут затруднить диагностику некоторых видов рака. Выбор наиболее подходящего метода визуализации для беременных является распространенным клиническим вопросом. Общий принцип визуализации во время беременности аналогичен таковому для населения в целом, при этом доза радиационного воздействия должна быть максимально низкой, насколько это возможно. Во время беременности облучение плода при онкологическом заболевании является важным фактором при выборе оптимальных методов визуализации. Понимание степени радиационного воздействия на плод при каждом методе визуализации и его последствий, а также снижение дозы излучения имеют жизненно важное значение для выбора наилучшего метода диагностической визуализации. Крайне важно свести к минимуму ионизирующее воздействие на плод, однако при этом необходимо помнить, что не следует избегать диагностических исследований из-за страха перед радиационным облучением, особенно когда эти исследования могут кардинально изменить методы лечения пациенток. Наличие знаний о том, как каждый метод визуализации влияет на плод, существенно поможет в выборе оптимального метода, который предоставит наиболее полную диагностическую информацию при самом низком уровне радиационного воздействия [226, 465].

Эффект радиационного воздействия во время беременности напрямую зависит от срока гестации. Эмбрион/плод наиболее восприимчив к радиации во

время органогенеза в первом триместре. Плод более устойчив к радиации во втором и третьем триместрах беременности. Доза от 0,05 до 0,5 Гр является в этот период безопасной для плода, тогда как в первом триместре она считается потенциально вредной. Несмотря на то, что плод более устойчив к радиации во втором и третьем триместрах беременности, высокая доза радиации (более 0,5 Гр) может привести к неблагоприятным последствиям, включая выкидыш, замедление роста плода, потенциальное снижение IQ и тяжелую умственную отсталость ребенка в будущем [444, 706, 711].

Радиационное облучение плода при большинстве рентгенографических исследований намного ниже пороговой дозы для побочных эффектов и не должно представлять для него риска. Следует контролировать радиационное облучение беременной пациентки, чтобы его общий объем не превысил нормативного предела. По данным Национального совета по радиационной защите и измерениям (National Council on Radiation Protection and Measurements, NCRP) (США), доза облучения во время беременности не должна превышать 50 мРэм в месяц [155, 641].

Для диагностики рака той или иной локализации и определения стадии процесса возможно использование ультразвукового метода исследования, доплерометрии, компьютерной (КТ), магнитно-резонансной (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), радионуклидного исследования. В отдельных случаях по показаниям возможно проведение рентгенографии и сцинтиграфии.

Если диагностическое рентгенографическое исследование показано по медицинским показаниям, риск для беременной из-за отказа от процедуры обычно намного превышает потенциальный риск для плода. Одна обзорная рентгенограмма не приводит к значительной дозе облучения плода. Расчетная доза облучения плода варьируется от 0,001 до 10 мГр в зависимости от вида исследования [706]. Самую высокую дозу облучения пациентка получает при рентгенографии поясничного отдела позвоночника, максимальная доза облучения плода составляет 10 мГр. При этом виде исследования радиационное облучение плода значительно ниже порогового предела допустимой дозы, составляющей 50 мГр – уровня радиации, который считается безопасным и не наносит вреда здоровью плода [226, 444].

При проведении рентгенографии крайне важно максимально снизить радиационное воздействие на плод.

Использование компьютерной томографии сопровождается значительным облучением плода. Величина радиационного облучения плода снова зависит от типа исследования: КТ таза беременной дает наибольшее количество радиации плода – 50 мГр, эта доза соответствует пределу, выше которого подтверждено негативное воздействие на плод [65, 155]. Если КТ является исследованием выбора у пациенток с беременностью для оценки локализации опухоли, то крайне важно оптимизировать настройки КТ, чтобы минимизировать дозу. Так, использование широкого шага и узкой коллимации поможет снизить дозу радиации, в связи с чем целесообразна оптимизация протоколов КТ с целью снижения радиационного воздействия. Кроме того, следует обратить внимание на тот факт, что выполнять дополнительную отсроченную визуализацию

необходимо только при наличии четких клинических показаний. Ненужные многофазные протоколы следует упростить до однофазного протокола. При получении КТ-изображений частей тела за пределами брюшной полости и таза рассеянное радиационное воздействие на плод минимально.

Кроме того, в последнее время ПЭТ-КТ все чаще используется как для определения стадии, так и для динамического наблюдения за лечением пациенток с лимфомой. Необходимо понимать, что, поскольку ^{18}F -ФДГ может проникать через плаценту и достигать плода, оно способно вызывать более высокое радиационное воздействие, чем обычная КТ, и его применение не рекомендуется во время беременности. ПЭТ-КТ может быть выполнена после родов для оценки реакции на проводимое лечение. Грудное вскармливание следует временно прекратить, поскольку радиоактивный ^{18}F -ФДГ концентрируется как в молочной железе кормящей женщины, так и в грудном молоке [65].

Во многих случаях необходимую диагностическую информацию могут предоставить и другие виды обследования, не связанные с облучением, такие как МРТ и УЗИ. Это два абсолютно безопасных метода исследования, так как при ультразвуке диагностические изображения создаются при помощи звуковых волн, при этом ионизирующее излучение отсутствует, а МРТ использует магнитное поле для создания диагностических изображений и также не способствует воздействию ионизирующего излучения.

Возможность применения радиофармпрепаратов (РФП) у пациенток на фоне беременности неоднозначна. Радиофармпрепараты распределяются по всему организму, и возникает излучение в целевом месте, энергия этих радионуклидов затем преобразуется в диагностические изображения. Общее радиационное воздействие на плод зависит от того, какое количество РФП доставлено к плоду и окружающим его тканям. Воздействие радиации на плод зависит от множества переменных, включая распределение РФП внутри плода, плацентарную проницаемость РФП, его накопление тканями, период полураспада РФП, дозу РФП и тип излучения [420].

Во время беременности исследование щитовидной железы с радиоактивным йодом недопустимо, так как йод ^{121}I и ^{131}I поглощается щитовидной железой плода, и поэтому его применение противопоказано [420].

Что касается ангиографии и рентгеноскопии, то, с учетом высокой вероятности облучения плода, они должны применяться только в неотложных клинических ситуациях. Необходимо использовать основные методы снижения дозы, включая импульсную рентгеноскопию вместо непрерывной рентгеноскопии, удержание последнего изображения, а не полную экспозицию [226, 641].

Подходы к лечению рака, ассоциированного с беременностью

Лечение рака, ассоциированного с беременностью, является сложным, поскольку оно может быть связано с неблагоприятными последствиями как женщины, так и для плода. Как и у небеременных пациенток, терапевтические подходы к лечению рака, ассоциированного с беременностью, включают лучевую терапию, химиотерапию и хирургическое вмешательство.

Применение лучевой терапии при беременности

Изучению влияния радиационного воздействия во время беременности посвящено достаточно много исследований [74, 226, 711]. В ходе исследований были сделаны следующие выводы:

- в целом влияние радиации на плод зависит от срока беременности;
- радиационное воздействие с единовременной пороговой дозой 0,1–0,2 Гр в период органогенеза (2–8 нед после зачатия) может вызвать ВПР;
- пренатальное облучение плода дозой 0,01 Гр связано с увеличением заболеваемости раком у детей на 40%;
- радиационное воздействие на плод во втором и третьем триместрах беременности связано с канцерогенным эффектом, который может включать развитие лейкемии и солидных опухолей в течение первого десятилетия жизни ребенка;
- в течение 8–25 нед после зачатия центральная нервная система (ЦНС) плода чувствительна к радиации, а доза 0,1 Гр может привести к снижению коэффициента интеллекта (IQ) у ребенка. Дозы радиации около 1 Гр повышают в последующем риск тяжелой умственной отсталости у ребенка до 40%;
- после 25 нед беременности эффект всех доз радиации становится гораздо менее заметным для плода.

Было установлено, что дозы радиации, применяемые при терапии рака, обычно находятся в диапазоне 40–60 Гр, что более чем в 1000 раз превышает допустимый уровень в диагностической радиологии. Воздействие на плод зависит от нескольких факторов, включая целевую дозу, размер радиационных полей и расстояние от краев полей до плода. Как правило, на расстоянии более 30 см от краев поля облучение плода составляет всего 4–20 Гр, поэтому многие области, такие как голова, шея и конечности, можно облучать без значительного воздействия на плод. При радиационном воздействии на плод, внутриутробные дозы которого не превышают 0,1 Гр, прерывание беременности обычно не имеет медицинского обоснования. При дозах выше 0,2 Гр, особенно в течение первых 15 нед беременности, следует учитывать риски снижения IQ и пороков развития. Кроме того, необходимо учитывать мнение будущих родителей, которые должны владеть полной информацией о возможных осложнениях в результате лечения [226].

Риск радиационно-индуцированных стохастических эффектов детского рака и лейкемии несколько выше, чем спонтанная заболеваемость, составляющая 2–3 случая на 1 тыс. детского населения. Беременность не является противопоказанием для лучевой терапии у пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ), наддиафрагмальной болезнью Ходжкина, опухолями головного мозга, а также раком головы и шеи. Решение о назначении лучевой терапии беременным женщинам, больным раком, принимается онкологом-радиологом при условии получения согласия от пациентки после того, как она будет проинформирована соответствующим образом о возможных последствиях.

Что касается ЗНО органов малого таза (ОМТ), то имеется однозначное мнение о том, что эти локализации невозможно эффективно лечить с помощью радиации во время беременности без серьезных, в том числе летальных последствий для плода [444, 711].

Применение хирургического лечения рака при беременности

Имеется значительное количество источников литературы о том, что хирургическое вмешательство, проведенное во время беременности, хорошо переносится как матерью, так и плодом. При этом риски варьируют в зависимости от типа выполненной операции: лапаротомия предполагает больший риск, чем экстраабдоминальная хирургия. В целом потенциальные риски включают воздействие анестетика, интраоперационные осложнения, такие как гипотония и гипоксия, механическая непроходимость матки и сопутствующее снижение плацентарной перфузии, а также послеоперационные проблемы (лихорадка, нарушение кровоснабжения и тромбоемболические заболевания) [396, 536, 656, 670].

Самый крупный обзор, включающий 12 452 женщины, показал, что может возникнуть повышенный риск выкидыша, если операция была предпринята в первом триместре. Было установлено, что вмешательства на этом сроке связаны с повышенным риском выкидыша (до 10%). Кроме того, не наблюдалось повышенного риска материнской смертности, ВПР или поздних последствий нарушения развития нервной системы [150].

Существующие рекомендации включают в себя проведение неэкстренной операции во втором триместре, когда имеются наименьшие риски повреждения плода, а также выкидыша и мертворождения. Необходимо тесное сотрудничество онкогинекологов, акушеров-гинекологов и анестезиологов. Последние должны быть знакомы с особенностями применения у беременных женщин широко используемых препаратов (закись азота, энфлуран, барбитураты и наркотические средства), безопасных во время беременности. Необходимо уделять особое внимание положению беременной женщины на операционном столе, чтобы ограничить аортокавальную компрессию матки, а если хирургическое вмешательство может спровоцировать преждевременные роды, следует рассмотреть возможность применения кортикостероидов в антенатальном периоде [396, 670].

Применение химиотерапии во время беременности

Цитотоксический характер химиотерапии рака предполагает, что проведение этого лечения может быть опасным в условиях беременности. Большинство химиотерапевтических агентов имеют низкую молекулярную массу, хорошо растворяются в липидах и слабо связываются с белками, что облегчает трансплацентарную передачу от матери к плоду. Таким образом, тератогенность этих агентов доказана [413, 502], их дозы зачастую меньше минимального общетератогенного уровня, но следует понимать, что тератогенность напрямую связана со сроком беременности. Серьезные пороки развития могут возникнуть во время органогенеза, когда сердце, нервная трубка, конечности, небо и уши плода особенно уязвимы. Появление различных пороков развития более вероятно как при использовании антиметаболитов, ингибиторов фоли-

евой кислоты, так и при применении некоторых групп препаратов в первом триместре, при этом риск пороков развития составляет 6%, если в первом триместре используется монотерапия, исключая ингибиторы фолиевой кислоты [218, 413]. Воздействие цитостатиков в первом триместре также может привести к увеличению частоты самопроизвольных аборт и гибели плода.

Во время второго и третьего триместров при длительном воздействии некоторых химических препаратов возможно появление пороков развития гениталлий, глаз, ЦНС и системы кроветворения [218]. Воздействие химиотерапии во втором и третьем триместрах беременности не связано с тератогенными эффектами, но повышает риск задержки внутриутробного развития (ЗВУР) и низкой массы тела при рождении [218].

I. Nulman и H. Edell (2011) изучали развитие нервной системы у 111 младенцев, подвергшихся химиотерапии по поводу гематологических злокачественных новообразований, ревматических и профессиональных заболеваний их матерей во время беременности. В результате проведенных ими исследований не было обнаружено никаких доказательств пороков развития ЦНС [480].

Химиотерапия сопровождается повышенным риском мертворождения и задержки роста, однако трудно однозначно связать эти результаты с лечением, поскольку особенности течения заболевания также являются серьезным фактором такого риска. Результаты ряда исследований подтвердили отсутствие значительного снижения массы тела при рождении и повышения частоты мертворождения после проведения химиотерапии онкологического заболевания. Противоречивыми являются данные о том, повышает ли химиотерапия риск преждевременных родов [483, 516].

Таким образом, вероятнее всего, не существует повышенного риска других акушерских осложнений (гипертоническая болезнь, гестационный диабет и преждевременные схватки) у пациенток, получающих химиотерапию рака, по сравнению с теми, которым не проводилось данное лечение [483].

Не рекомендуется использование селективных модуляторов рецепторов эстрогена (тамоксифен, аримедекс), которые применяются у больных РМЖ, положительным по гормональным рецепторам. Применение этих препаратов может вызывать вагинальное кровотечение, самопроизвольный аборт, аномалии плода и даже его гибель [262].

Данные о химиотерапии во время лактации ограничены и основаны на единичных сообщениях о клинических случаях. Химиотерапевтические агенты различаются по концентрации в грудном молоке. Остается неясным, какая степень токсичности возможна во время лактации, но большинство специалистов считают, что химиотерапия онкологических заболеваний несовместима с грудным вскармливанием [128, 376].

Из-за относительно низкой молекулярной массы большинство цитотоксических агентов способны проникать через плаценту и достигать плода [376, 480]. При лечении беременных пациенток химиотерапией важно учитывать физиологические изменения, такие как увеличение объема плазмы и почечного клиренса лекарств, более быстрое окисление химиопрепаратов в печени

Рак и беременность

и наличие третьего пространства, создаваемого околоплодными водами [480]. Эти изменения могут привести к снижению концентрации активного препарата по сравнению с таковой у небеременных женщин, имеющих сопоставимую массу тела. Фармакокинетические исследования у беременных женщин, получающих химиотерапию, с целью понимания вопроса, следует ли лечить этих пациенток различными дозами химиотерапии, не проводились.

Сроки начала применения химиотерапии во время беременности следует соотносить с влиянием задержки лечения на выживаемость беременной женщины. По возможности химиотерапию следует отложить до конца первого триместра. Из различных типов химиотерапии алкилирующие агенты, по-видимому, менее тератогенны, чем антиметаболиты [229]. Если в первом триместре требуется химиотерапия, можно рассмотреть назначение антрациклина или алкалоида барвинка в качестве монотерапии с последующей комбинированной терапией в конце первого триместра. Среди комбинированных протоколов лечения наиболее часто во время беременности используют протоколы, основанные на сочетанном применении циклофосфида и антрациклина, и их применение после окончания первого триместра представляется безопасным [229].

Важно понимать, что курсы химиотерапии необходимо заканчивать за 2–3 нед до родов, чтобы обеспечить восстановление костного мозга беременной. Кроме того, у новорожденных, особенно недоношенных, имеется ограниченная способность печени и почек метаболизировать и выводить лекарства из-за незрелости этих органов. Задержка родов после химиотерапии позволит вывести лекарство из плода через плаценту.

Таким образом, данные о позднем влиянии химиотерапии на развитие ЦНС у детей немногочисленны и основаны главным образом на ретроспективных отчетах. Однако общая тенденция, показанная на имеющихся данных, позволяет предположить, что химиотерапия не оказывает существенного влияния на развитие ЦНС ребенка.

Тактика принятия онкологических и акушерских решений

Поскольку в последние десятилетия заболеваемость раком во время беременности растет, все больше специалистов сталкиваются со сложным процессом принятия онкологических и акушерских решений. С созданием международных (национальных) реестров, а также с увеличением числа небольших когортных исследований, становится доступно больше данных о лечении рака во время беременности. Поскольку результаты лечения рака у плода, новорожденного и краткосрочные педиатрические результаты после лечения рака обнадеживают, все больше женщин получают лечение во время беременности. Пренатальное лечение должно максимально соответствовать стандартному лечению, чтобы улучшить прогноз для будущей матери, всегда принимая во внимание относительную безопасность для плода. Чтобы гарантировать оптимальное лечение и матери, и ребенку, должна быть задействована многопрофильная команда опытных специалистов. Помимо онкологического лечения,

решающее значение имеет продуманный план акушерского и перинатального ведения, обсуждаемый с будущими родителями. Результаты неинвазивного пренатального тестирования у женщин, страдающих онкологическими заболеваниями, неубедительны, поэтому следует использовать альтернативы пренатальному скринингу аномалий. Женщинам, получающим химиотерапию, настоятельно рекомендуется проводить серийное УЗИ для наблюдения за ростом плода и длиной шейки матки. После рождения ребенка неонатальное обследование позволяет выявить любой рак или нежелательные явления, связанные с лечением. Кроме того, гистологическое исследование плаценты направлено на оценку риска метастазирования плода, особенно у женщин со злокачественной меланомой или метастатическим заболеванием. Грудное вскармливание не рекомендуется, если необходимо продолжить системное лечение женщины после рождения ребенка.

Достаточно интересными представляются результаты описательного когортного исследования, проведенного J. de Naan и соавт. (2018), в которое были включены беременные пациентки с онкологическими заболеваниями, зарегистрированные в 37 медицинских центрах из 16 стран, участвующих в реестре INCIP (International Network on Cancer and Infertility Pregnancy, Международная сеть по раку, бесплодию и беременности) [179]. Исследование включает самую большую на сегодняшний день группу пациенток с диагнозом рака во время беременности и способствует выявлению женщин, имеющих высокий риск акушерских и неонатальных осложнений. В описываемом исследовании был проведен ретроспективный и проспективный анализ онкологических, акушерских и неонатальных исходов у 1170 женщин с диагнозом первичного рака во время беременности в период с 1 января 1996 г. по 1 ноября 2016 г. Были изучены изменения с течением времени категориальных характеристик пациенток, результатов и методов лечения с помощью логбиномиальной регрессии, при этом применялась множественная логистическая регрессия для анализа преждевременного, предродового разрыва плодных оболочек (PPROM) или преждевременных схваток. Распределение злокачественных заболеваний во время беременности и стадии заболевания на момент постановки диагноза по типу рака представлены на рис. 1.

Стадия заболевания была доступна для всех солидных раковых заболеваний по классификациям TNM или FIGO [308, 471, 644, 656]. Из 1170 пациенток 784 женщины получали лечение во время беременности, в том числе 74% – с использованием одного метода лечения, а 26% – комбинации различных методов. Комбинированные схемы, состоящие из более чем одного химиотерапевтического препарата, были зарегистрированы у 83% женщин, получавших химиотерапию стандартными схемами.

Операции на брюшной полости либо шейном отделе позвоночника были выполнены 149 пациенткам: у 143 женщин диагностирована I стадия заболевания, а для 70% пациенток хирургическое вмешательство было единственным методом лечения, применявшимся во время беременности [179].

Рак и беременность

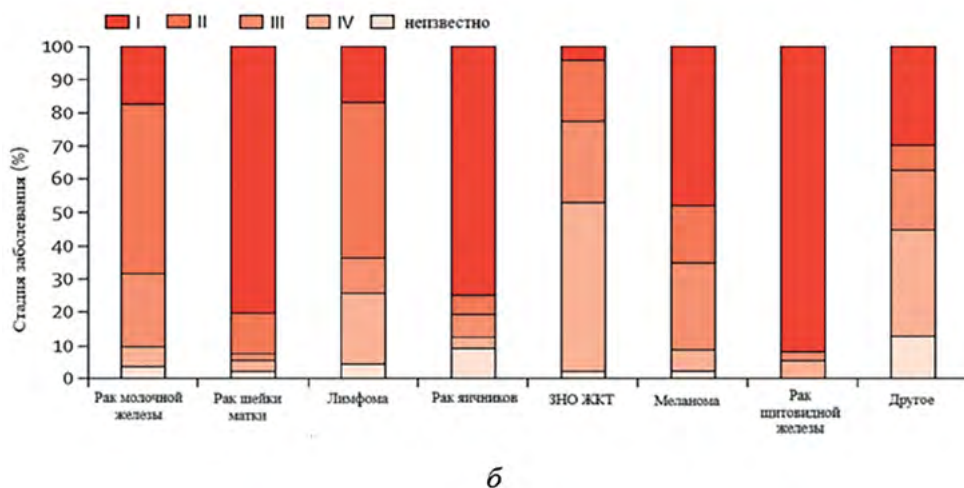
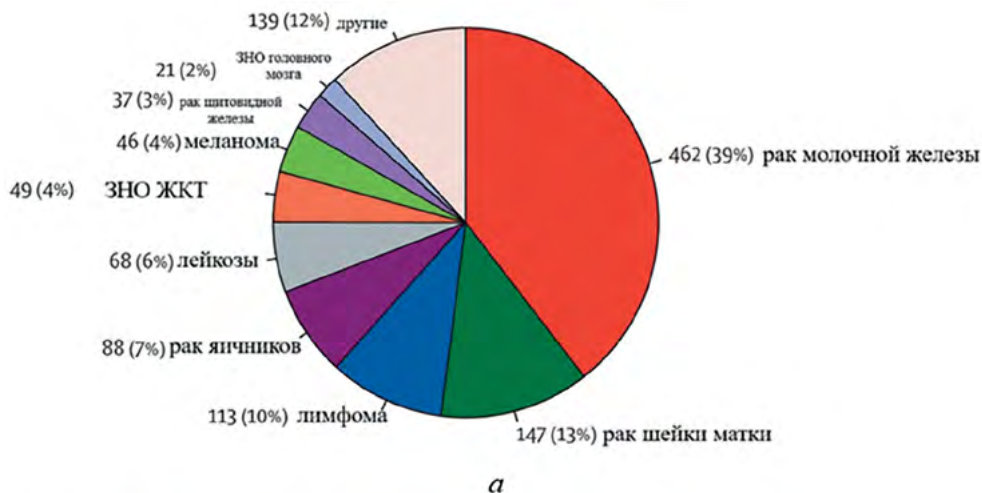


Рис. 1. Распределение злокачественных заболеваний во время беременности (а) и стадии заболевания на момент постановки диагноза по типу рака (б) (*de Haan J., et al., 2018*) [179]

Очень интересные данные были получены при оценке результатов исхода беременности. Из 969 одноплодных беременностей было зарегистрировано семь внутриутробных смертей плода (1%) и семь перинатальных смертей (1%) [179]. Преждевременные схватки (10% случаев) были наиболее частым акушерским осложнением среди продолжающихся одноплодных беременностей, при этом 99% одноплодных беременностей закончились живорождением. Почти половина родов (48%) оказались преждевременными, а 88% были ятрогенными и лишь 12% – спонтанными, у 21% новорожденных была зарегистрирована критически малая масса тела. В отделении интенсивной терапии находились 75% новорожденных, поступление в отделение в основном (84% случаев) было связано с недоношенностью. Врожденные пороки развития были зарегистрированы у 4% живорожденных детей, 25% имели малые и 2% – серьезные пороки

развития. Три беременности были прерваны по причине пороков развития плода (гидроцефалия, трисомия 21-й хромосомы, неуточненные серьезные пороки развития). Аномалии не различались при разных методах лечения [179]. Анализ акушерских исходов показал следующее: двойни – 3%, одна тройня (<1%), в 2% беременностей число плодов было неизвестно из-за раннего выкидыша или прерывания беременности. Из одноплодных беременностей 2% закончились выкидышем, 9% были прерваны, при этом 63% прерываний беременности сделаны в первом триместре, а 37% – во втором. Основными причинами прерывания беременности были начало онкологического лечения, плохой прогноз для беременной (77% случаев), другими причинами являлись нежелательная беременность (11%) и аномалии развития плода (4%). Пять пациенток (<1%) умерли во время беременности по причине генерализации опухолевого процесса [179].

Таким образом, у беременных с верифицированным злокачественным новообразованием важно распознавать акушерские и неонатальные риски, связанные с раком и методами его лечения. Тенденция избегать преждевременных родов путем лечения рака во время беременности должна быть сбалансирована с повышенным риском малых родов для гестационного возраста. Важно учитывать краткосрочные и долгосрочные риски этого исхода, но риски, связанные с преждевременными родами, также имеют большое значение.

Необходимы дальнейшие исследования патофизиологии плаценты и влияния конкретных химиотерапевтических агентов, а также дополнительные исследования редких типов опухолей и редко используемых методов лечения, чтобы предоставить всем пациенткам, у которых во время беременности диагностирован рак, лучший индивидуальный план ведения с целью оптимизации акушерского и неонатального лечения.

Глава 2

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ И БИОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Беременность, как и любое другое состояние в организме, характеризуется естественными физиологическими сдвигами во многих органах и системах. Очевиден факт качественных и количественных изменений гормонального фона в период гестации. Вместе с тем четко прослежена взаимосвязь риска возникновения различных видов ЗНО, ассоциированных с беременностью. Однако в последнее время ученых все больше интересует транскрипционный профиль опухолевых клеток в организме беременной женщины, а также другие молекулярно-генетические факторы.

Несмотря на достаточно разнородные и не связанные между собой процессы, а именно беременность и онкологические заболевания, между ними наблюдается немало общего. Особый интерес представляют механизмы плацентации и метастазирования. Одни из первых работ, детально описывающих сходство между опухолевой тканью в целом и плацентой, были опубликованы в прошлом десятилетии [162, 402, 477]. На биохимическом уровне связь между раком и плацентой объясняется следующим. Во-первых, и ЗНО, и плаценту можно рассматривать в качестве персистирующего повреждения, которое длительно не заживает. В общих чертах, фактор проницаемости сосудов VPF (vascular permeability factor) и фактор роста эндотелия сосудов VEGF (vascular endothelial growth factor) инициируют последовательность событий в опухолях, в ранах, плацентарном микроокружении, которая включает следующее: повышенную проницаемость сосудов, экстравазацию плазмы, фибриногена и других белков плазмы, активацию системы свертывания крови вне сосудистой системы, отложение внесосудистого фибринового геля, служащего временной стромой и благоприятным матриксом для миграции клеток, индукцию ангиогенеза, последующую деградацию фибрина и его замещение грануляционной тканью, и, наконец, резорбцию сосудов и синтез коллагена, приводящие к образованию плотной волокнистой соединительной ткани при ранах и так называемой десмоплазии при раке. Аналогичная последовательность событий также имеет место при множестве важных воспалительных заболеваний, которые включают клеточный иммунитет [201, 459].

Во-вторых, клеточные популяции трофобласта и раковые клетки обладают способностью «ускользнуть» от иммунологического надзора, а также в обоих случаях способны проникать в окружающую их строму. Помимо всех известных механизмов взаимодействия PD-1 на иммунных Т-клетках и PDL-1, экспрессируемых опухолями, существуют также и другие механизмы [170, 355]. Недавно проведенные исследования показали, что во время деления опухолевые клетки секретируют трансформирующий фактор роста β (trans-forming growth factor β , TGF- β), простагландин E2 (PGE2), индола-

мин 2,3-диоксигеназу (IDO) и интерлейкин (IL) 10 для ингибирования цитотоксичности НК-клеток [250, 443, 486].

Если говорить о механизмах физиологической иммуносупрессии в трофобластах, то речь в первую очередь пойдет об инвазивных вневорсинчатых трофобластах (англ. extravillous trophoblasts, EVT) и экспрессируемом ими уникальном паттерне молекул HLA-C класса IA и неклассических молекул HLA класса Ib, HLA-E, HLA-F и HLA-G [288]. HLA-G, HLA-C и HLA-F экспрессируются EVT в первом триместре беременности, по мере развития беременности их экспрессия ослабевает. HLA-E экспрессируется EVT только в первом триместре [281]. HLA-G и HLA-E подавляют иммунные реакции, взаимодействуя с рецепторами, ингибирующими лейкоциты, а именно с иммуноглобулинноподобными лейкоцитарными рецепторами (англ. leukocyte immunoglobulin-like receptors) на макрофагах и НК-клетках, и с рецепторами Т-клеток на CD8+ клетках. В результате этих взаимодействий киллерные функции НК-клеток и макрофагов ослабевают [703]. EVT способствуют превращению антигенпредставляющих клеток в толерогенные децидуальные НК-клетки, которые секретируют ИЛ-10 и способствуют индукции сниженного иммунного ответа, что свидетельствует о некоторой общности иммуносупрессивных механизмов опухолевых клеток и трофобласта [268, 694].

В-третьих, как в процессе плацентации, так и при злокачественном росте клетки проникают в окружающую их строму. В случае беременности основными молекулами, контролирующими данный процесс, являются инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 (ИФР-1, 2), IL-1 β , IL-6, -8. Они опосредуют прикрепление к базальной мембране путем связывания с tt-компонентами, по большей части с ламинином, отделение от матрицы базальной мембраны до ее проникновения, разрушение компонентов базальной мембраны производными трофобласта при помощи металлопротеазы и сериновых протеаз [605, 668]. В ситуации со злокачественными новообразованиями основным объектом изучения в настоящее время является рецептор активирующей С-киназы 1 (receptor for activated C kinase 1, RACK1). Ряд исследований продемонстрировали, что экспрессия RACK1 связана с эпителиально-мезенхимальным переходом при некоторых раковых заболеваниях, что в значительной степени способствует клеточной инвазии и приводит к распространению опухолевых клеток. RACK1 стимулирует также передачу сигналов между рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) и интегрином β 1 путем образования сигнального комплекса, который содержит оба рецептора, а также другие сигнальные молекулы, способствующие миграции [199].

Для того, чтобы плацента могла адекватно выполнять свою функцию поддержки роста эмбриона и в последующем плода, трофобласты должны надлежащим образом проникать в эндометрий и реконструировать спиральные артерии в нем. Этот процесс напоминает экстра- и интравазационный компоненты метастазирования ЗНО. Таким образом, неудивительно, что плацентация и онкогенез имеют некоторые общие физиологические характеристики, которые можно наблюдать на генетическом и эпигенетическом уровнях. Однако существуют и различия. Наиболее важное из них заключается в том, что инвазия

трофобластов регулируется пространственно и во времени. Главенствующая роль в данном случае принадлежит децидуальным НК-клеткам, секретирующим IFN- γ , который ограничивает миграцию трофобласта в эндометрий. Ингибирующий эффект IFN- γ наблюдается за счет снижения экспрессии матричных металлопротеиназ (ММП) 2-го и 9-го типов [138, 215].

В последние годы появляется все больше исследований, в которых определенная молекула, признанная важной для поведения и функционирования опухолевых клеток, впоследствии была связана с функционированием трофобластов и гестационными заболеваниями [177, 239, 346, 358, 407, 478, 511, 517, 530, 693, 697, 698, 715].

Избыточная экспрессия усилителя белка гистонметилтрансферазы (zeste homolog 2, ZH2) связана с агрессивностью некоторых видов рака. В плаценте он индуцирует трофобластическую инвазию и обнаруживается в сниженных концентрациях в плацентах при повторных выкидышах [407]. Количество белков, ремоделирующих хроматин, а именно гистондеацетилазы (HDACs), значительно увеличивается при различных видах рака и способствует их прогрессированию. Одна из таких деацетилаз, HDAC9, способствует миграции и инвазии клеток трофобласта путем ингибирования экспрессии *TIMP3* (тканевого ингибитора металлопротеиназы 3) посредством гипоацетилирования ее промоторного гистона. В преэкламптических плацентах экспрессия HDAC9 также снижается [693].

Уридиндифосфат (UDP)-GalNAc трансфераза 3 (GALNT3), которая иницирует гликозилирование многих белков (включая Е-кадгерин) в аппарате Гольджи, обладает защитной функцией в стволовых клетках трофобласта, бластоцистах, трофобласте и эпителиальных клетках молочной железы человека. Считается, что в эпителиальных клетках молочной железы GALNT3 сохраняет эпителиальный фенотип, поскольку потеря его экспрессии снижает гликозилирование и экспрессию Е-кадгерина, индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход и ассоциирована с более агрессивным течением рака [530].

МикроРНК *Let-7* ингибируют пролиферацию и инвазию при многих видах рака (толстой кишки, легких, гепатоцеллюлярном, желудка, поджелудочной железы, яичников, простаты и меланоме) и оказывают аналогичное действие на клетки трофобласта. Снижение экспрессии *Let-7* приводит к усилению пролиферации, миграции и инвазии вневорсинчатых трофобластов посредством усиления регуляции MDM4, который действует как инактиватор белка p53. В преэкламптических плацентах снижается уровень *Let-7*, а также металлопротеиназ ММП-2 и ММП-9 и их ингибиторов [715]. В отличие от микроРНК *Let-7*, микроРНК-34a-5p уменьшает миграцию и инвазию трофобластов через Smad4 (медиатор передачи сигнала TGF- β), который связан с инвазивностью и метастазированием. Снижение содержания микроРНК-34a-5p стимулирует инвазию и миграцию трофобластов, повышая уровни Smad4 [698].

Важным является не только то, какие клетки проникают в ткани-мишени, но также локализация данного процесса и тип связи между инвазивными тканями и тканями-мишенями. Наблюдается приобретение злокачественными опухоле-

выми клетками фенотипических и функциональных признаков трофобласта, таких как аутокринный рост, метаболизм посредством адаптивных ферментативных путей, способность выживать в экстремальных условиях, антиапоптотические факторы, скрытые мезенхимальные признаки, амeboидное движение, приобретение мезенхимных маркеров, образование гигантских клеток, ацитокинетическая репликация ДНК, изменения в организме хозяина (ангиогенез) иммунологической толерантности и секреции β -хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) [511].

Ключевую роль в успешной плацентации играет клеточный столбик закрепляющихся ворсинок, где эпителиальные клетки трофобластов (расположенные в проксимальном отделе хориона) дифференцируются в дистальные инвазивные и мигрирующие клетки мезенхимального фенотипа [177].

В 2015 г. Q. Chen и соавт. опубликовали статью, в которой описали протективное влияние беременности в отношении рака эндометрия и яичников [140]. Традиционно считается, что у многородящих женщин наблюдается не только снижение частоты развития рака эндометрия и яичников, но и отсрочка дебюта данных патологий во времени. Подобные утверждения неоднократно подтверждались эпидемиологическими данными [63, 681].

Механизм, лежащий в основе связи между многоплодием и защитой от развития рака яичников и эндометрия, обусловлен отсутствием овуляции и изменением баланса половых гормонов при снижении уровня эстрогена и повышении уровня прогестерона во время беременности. Общеизвестно, что длительная стимуляция эстрогеном без противодействия прогестерону является наиболее распространенным фактором риска развития эстрогензависимого рака. Например, женщины в постменопаузе, которые когда-либо применяли эстрогенотерапию, имеют больший относительный риск развития рака эндометрия, чем женщины, которые никогда не применяли экзогенный эстроген. Кроме того, заместительная гормональная терапия на основе эстрогенов в постменопаузе значительно повышает риск развития рака яичников [645].

Однако, как оказалось, механизмы онкосупрессии опосредованы, в том числе, и фетальными антигенами [416]. Существуют определенные белки, которые высвобождаются в материнский кровоток из клеток плаценты / плода во время беременности, аналогичные белкам, содержащимся в некоторых раковых клетках. Считается, что эти антигены плода стимулируют иммунную систему беременной для выработки долговременной защиты или естественной иммунизации женщины против опухолей, экспрессирующих те же антигены, вызывая длительные иммунные ответы на действие белков, экспрессируемых как клетками рака яичников, так и эндометрия.

В исследовании C. Main и соавт. (2022) было обнаружено, что в сыворотке крови неоднократно рожавших женщин содержатся перекрестно реагирующие антитела, которые распознают множественные белки, экспрессируемые опухолями яичников. Два из этих белков были определены как фактор удлинения 1-альфа 1 (eEF1a1) и нуклеофозмин, оба они обычно экспрессируются клеточными линиями рака яичников. Так как эти белки играют важную роль

Рак и беременность

в росте клеток, С. Main и соавт. выдвинули предположение о том, что антитела, вырабатываемые иммунной системой женщины в ответ на беременность, могут предотвращать рост злокачественных клеток, экспрессирующих данные антигены [416]. Проведенное С. Main и соавт. исследование показало, что уникальное перекрестное взаимодействие, возникающее между плодом / плацентой и иммунной системой беременной женщины для облегчения выживания фетального аллотрансплантата, может способствовать снижению риска развития рака яичников, эндометрия и, возможно, других видов рака, наблюдаемых у женщин после беременности.

Ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A) относится к цинксодержащим ферментам (металлопротеиназам). Во время беременности он в больших количествах вырабатывается фибробластами в наружном слое плаценты и децидуальной оболочке и обнаруживается в материнском кровотоке в виде высокомолекулярной белковой фракции. Данный фермент расщепляет и инактивирует белки, связывающие инсулиноподобные факторы роста (IGFBP-4 и -5) для увеличения локальной концентрации лиганда IGF, доступного для связывания с рецептором ИФР – IGF-1R. Его содержание в крови увеличивается с развитием беременности и существенно не зависит от таких параметров, как пол и масса тела плода.

При хромосомной аномалии с пороками развития плода концентрация PAPP-A в крови значительно уменьшается с 8-й по 14-ю нед беременности. Наиболее резкое снижение отмечается при трисомиях по 21-й, 18-й и 13-й хромосомам. При синдроме Дауна значения показателя PAPP-A на порядок ниже, чем при норме. Еще более резко уровень PAPP-A в крови беременной женщины падает при наличии у плода генетической патологии с множественными пороками развития.

Известно, что ингибирование ассоциированного с беременностью протеина А плазмы (PAPP-A) первичного активатора пути инсулиноподобного фактора роста (insulin-like growth factor, IGF) повышает чувствительность к химиотерапии на основе платины [159, 638].

Роль эстрогенов в развитии различных онкологических патологий неоднократно и убедительно была показана для рака молочной железы, эндометрия, яичников, а также множества других патологий [25, 44, 707]. Однако наиболее интересным в канцерогенезе является участие β -ХГЧ, которому в последнее время отводят главенствующую роль. Недавно было показано, что повышенные уровни β -ХГЧ в сыворотке крови, моче или ткани опухоли коррелируют с плохим прогнозом, агрессивностью и устойчивостью к терапии при различных опухолях, таких как рак мочевого пузыря, толстой кишки, легкого и яичек. Более того, он также эктопически экспрессируется при многочисленных гинекологических злокачественных новообразованиях, таких как карцинома эндометрия, рак яичников и карцинома шейки матки [25, 44, 337, 707].

Некоторые авторы подтверждают, что β -ХГЧ значительно способствует пролиферации в нетрофобластных солидных опухолях, таких как карцинома мочевого пузыря, аденома гипофиза, хориокарцинома и рак эндометрия [380].

По данным других исследований, напротив, β -ХГЧ значительно подавляет жизнеспособность клеток рака молочной железы *in vitro*, ингибирует рост опухоли и приводит к уменьшению образования опухолевых сосудов *in vivo* [314]. Кроме того, было обнаружено, что β -ХГЧ не оказывает влияние на пролиферацию клеток колоректального рака [314, 458].

Р.А. Konstantinopoulos и U.A. Matulonis (2013) представили данные о том, что β -ХГЧ ослабляет апоптоз, способствует пролиферации, а также злокачественному опухолеобразованию в поверхностных эпителиальных клетках [350].

Было обнаружено, что β -ХГЧ имеет структуру цистеинового узла, и эта структура оказывается сходной со структурой TGF- β . Таким образом, вероятно, β -ХГЧ может активировать соответствующие рецепторы и, как следствие, опосредовано влиять на канцерогенез [690].

Сигнальный путь ERK/MMP-2 является одним из ключевых триггеров метастазирования при онкологических заболеваниях [274, 384]. При стимуляции внеклеточная сигналрегулируемая киназа (ERK) превращается в фосфорилированную ERK, после чего активируется и транслируется в активатор протеина 1 (AP-1) и промотор ERK-нижестоящих целевых матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases, MMPs). Как следствие, внеклеточный матрикс деградирует, и постепенно обеспечивается необходимое внеклеточное микроокружение для метастазирования опухолевых клеток. Данный механизм наиболее хорошо изучен на примере рака молочной железы, желчевыводящих путей и простаты [388, 389, 394, 691].

TGF- β , повсеместно экспрессируемый цитокин, является, пожалуй, в наиболее полной мере охарактеризованным промотором эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Активирующие лиганды TGF- β инициируют передачу сигналов, а тесно связанные с этим процессом Smad-зависимые пути, включая фосфоинозитид-3-киназу (PI3K)-Akt, киназу фокальной адгезии (ФАК), митогенактивируемую протеинкиназу p38 (p38 MAPK) и ERK, были определены как имеющие решающее значение для процесса ЭМП [269]. Во время ЭМП эпителиальные клетки реорганизуют свой цитоскелет, устраняют межклеточные соединения и выключают экспрессию эпителиальных маркеров, в том числе белки мезенхимальных генов, такие как E-кадгерин, виментин, N-кадгерин, β -катенин, клаудин, ZO-1 и др. [528]. Было обнаружено, что избыточная экспрессия β -ХГЧ в клеточных линиях рака яичников усиливала морфологические изменения эпителиальных раковых клеток с тесно расположенных полигональных на веретенообразную форму со свободным расположением, демонстрируя, что β -ХГЧ играет важную роль в регуляции экспрессии связанных с ЭМП генов [676].

Ключевую роль в ангиогенном процессе играют представители семейства VEGF, в частности, VEGF-A, и фактор роста плаценты (Placenta growth factor, PlGF), которые могут высвободиться самой опухолевой клеткой. VEGF-A взаимодействует с двумя мембранными рецепторами тирозинкиназы: VEGFR-1 и VEGFR-2. PlGF связывается только с VEGFR-1, способствуя миграции, пролиферации и выживанию эндотелиальных клеток [326].

При многих злокачественных новообразованиях (рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточные опухоли головы и шеи, рак предстательной железы, яичников, толстой кишки, мочевого пузыря, а также гемобласты) показана высокая белковая экспрессия рецептора VEGFR-1. Экспрессия VEGFR-1 при раке молочной железы и немелкоклеточном раке легкого на ранней стадии сопровождается ухудшением показателя общей выживаемости [326].

Фактор роста плаценты является по своей структуре гликопротеином, вырабатываемым эндотелиоцитами сосудов в различных тканях и органах. Он считается одним из важнейших регуляторов формирования плаценты и васкуляризации ее ворсин.

Основной функцией во время формирования плаценты является обеспечение ангиогенеза – процесса образования новых сосудов при эмбриональном развитии, в том числе стимуляция развития коллатерального кровообращения при сосудистых патологиях, а также ангиогенез, ассоциированный с опухолевыми процессами.

Экспрессия PlGF повышена при нескольких типах рака человека и связана с плохим прогнозом. PlGF способен передавать дополнительные сигналы посредством фосфорилирования остатков тирозина в VEGFR-1. Более того, PlGF способствует инвазии опухолевых клеток в экстрацеллюлярный матрикс и повышает активность отдельных матриксных металлопротеиназ, что усиливает метастатический потенциал ЗНО [326].

Логично, что во всех системах организма человека должны присутствовать противодействующие ангиогенезу агенты. Во многих зарубежных исследованиях прослеживается прямая зависимость между осложненным прееклампсией течением беременности и высокой экспрессией антиангиогенных факторов [189, 394, 504].

Для нормального протекания беременности необходим баланс между упомянутыми выше проангиогенными (VEGF, PlGF) и антиангиогенными факторами (растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 [sFlt-1] и растворимым эндоглином [sEng]) [326].

sFlt-1 – белок, способный связывать VEGF и PlGF, лимитируя их биодоступность и проявляя, таким образом, упомянутый выше антиангиогенный эффект. Растворимый эндоглин действует как ингибитор ангиогенеза, конкурирующий по действию с TGF- β , что приводит к нарушению формирования капилляров эндотелиальными клетками [291].

Дисбаланс в отношении антиангиогенеза способствует появлению симптомов преэклампсии. Уровни антиангиогенных факторов повышаются раньше и достигают более высоких значений при преэкламптической беременности (особенно при ранней тяжелой преэклампсии), чем при нормально протекающей. В ряде исследований был отмечен факт длительной персистенции антиангиогенных факторов в организме беременных женщин, что может снизить риск возникновения и развития многих видов ЗНО [1, 65, 291]. Группой исследователей из Дании была опубликована работа, в которой авторы срав-

нивали риск возникновения солидных опухолей у женщин с преэклампсией в анамнезе и у женщин с нормально протекающей беременностью. Оказалось, что в группе пациенток с осложненной преэклампсией беременностью риск возникновения солидных опухолей был значительно ниже. Кроме того, было установлено, что степень выраженности преэклампсии не коррелирует со снижением риска развития солидной опухоли. Иными словами, протективный эффект проявляется при любой тяжести преэклампсии и остается одинаковым в течение длительного времени [1].

Изучая связь преэклампсии с онкологическими новообразованиями в период гестации, уместно также упомянуть и о нейрокининах, изучению которых уделяется крайне пристальное внимание. Значительно повышенные уровни нейрокина В (НКВ) в периферической и пуповинной крови обнаруживаются у женщин с преэклампсией. Нейрокин В играет ключевую роль в правильном функционировании женского организма во время беременности посредством регуляции притока крови к плаценте.

Нейрокин В принадлежит к семейству нейропептидов тахикининов, в которое также входят нейрокин А и субстанция Р (SP). Они взаимодействуют с рецепторами тахикина NK1R, NK2R и NK3R [569]. При преэклампсии пептиды, связанные с геном тахикина, были идентифицированы как секретруемые факторы из плаценты в избыточных количествах. Тахикинины и их рецепторы также важны в процессе канцерогенеза. Было показано, что высокая экспрессия гена *NK2R* коррелирует с плохой выживаемостью больных колоректальным раком, при этом антагонист NK2R ответственен за ингибирование онкогенеза [99, 249]. Кроме того, полиморфизм *NK2R* предопределяет метастазирование в лимфатические узлы у пациентов, страдающих колоректальным раком [463]. NK1R сверхэкспрессируется в опухолях и, благодаря связыванию с SP, активирует пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез и миграцию опухолевых клеток для инвазии и метастазирования. Более того, NK1R способствует прогрессированию немелкоклеточного рака легкого посредством трансактивации рецептора эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) [678].

Интерес к иммунологии беременности был обусловлен осознанием того факта, что экспрессия чужеродных антигенов плодом и плацентой вызывает реакцию отторжения тканей, подобную той, которая наблюдается после трансплантации органов. Аминопептидаза 2 эндоплазматического ретикула (ERAP2) нейтрализует пептиды, связывающие HLA класса I, определяя пептидный репертуар, представленный для иммунного распознавания. Изменение аминокислотной последовательности ERAP2 напрямую влияет на способность плода и опухолей избегать иммунного ответа материнского организма. Дефицит ERAP2 может способствовать уклонению опухолевых клеток от иммунитета *in vivo*. Потеря белка ERAP2 наблюдалась при раке почек, аденокарциноме толстой кишки, меланоме и раке яичников, что позволяет предположить, что недостаток ERAP2 способствует росту и (или) поддержанию злокачественной опухоли [692]. Раковые клетки могут избежать индукции

иммунного ответа любой комбинацией следующих факторов: 1) ингибирование транспорта опухолевого антигена в эндоплазматический ретикулум (ЭР); 2) непрограммируемая обрезка пептидов в ЭР; 3) неадекватная презентация пептида молекуле HLA [219].

Особое внимание исследователей на протяжении нескольких десятилетий уделяется галектинам (GAL). Они представляют собой семейство эволюционно сохраненных лектинов, которые преимущественно связываются с содержащими β -галактозу гликоконъюгатами через свои домены распознавания углеводов, состоящими примерно из 130 аминокислот. У людей было обнаружено 12 галектинов. К настоящему времени опубликовано большое количество исследований, посвященных изучению роли галектинов в развитии рака. Анализ этих исследований показал, что галектины, как положительно, так и отрицательно модулируют прогрессирование опухоли, проявляя свою внеклеточную активность на двух основных уровнях. Первый основан на их способности регулировать иммунный ответ, нейтрализуя функцию иммунных клеток, оказывающих цитотоксическое действие на клетки опухоли, либо нейтрализуя факторы, привлекающие иммунные клетки в микроокружение опухоли [375, 629, 717]. Галектины также могут приводить к прогрессированию рака с помощью других механизмов, в первую очередь путем связывания с растворимыми гликозилированными иммунными медиаторами. Типичным примером является способность GAL-3 нейтрализовать активность гамма-интерферона и других цитокинов, которые способствуют миграции и инфильтрации иммунных клеток в опухолевый очаг [220, 629].

Еще один механизм проопухолевой активности заключается в воздействии на гликоцепторы клеточной поверхности или мембран опухолевых клеток, что достигается с помощью множества внутриклеточных механизмов, таких как формирование устойчивости к лекарственно-индуцированной гибели раковых клеток, активация инвазивного поведения раковых клеток, индуцирование генов, стимулирующих опухоль, или увеличение скорости пролиферации раковых клеток [299]. В исследовании, проведенном M. Gordon-Alonso и соавт. (2018), было показано, что связывание GAL-1 с рецепторами VEGF может преодолеть устойчивость раковых клеток к ангиогенным ингибиторам [265].

Концепция плацентарных галектинов (также известных как кластерные галектины Chr19) появилась много лет назад. Ее суть заключается в том, что GAL-13 (плацентарный белок 13, или PP13), GAL-14 и GAL-16 расположены в кластере генов на хромосоме 19 и преимущественно экспрессируются плацентой. Транскрипты, кодирующие GAL-16, были обнаружены при многих типах рака, включая рак молочной железы, яичников, легких и уротелия. При анализе частоты опухолей, экспрессирующих GAL-13, были обнаружены повышенные уровни GAL-13 почти у половины пациенток, страдающих раком щитовидной железы. При раке молочной железы примерно у 40% пациенток экспрессировался GAL-13, в то время как очень немногие экспрессировали транскрипты GAL-16. Однако у этих GAL-16-позитивных пациенток уровни экспрессии были значительно более высокими. Одним из показательных результатов было

то, что почти у 75% пациенток с раком легких экспрессировался GAL-14 [266]. Исходя из полученных данных, исследователи отмечают высокий риск агрессивного течения и, соответственно, прогрессирования различных видов ЗНО, экспрессирующих определенные галектины, в период гестации.

Таким образом, молекулярно-генетический и транскрипционный профили ЗНО, ассоциированных с беременностью, являются сложными системами, включающими в себя множество компонентов, большая часть из которых к настоящему моменту остаются недостаточно изученными. В последние годы наблюдается растущий интерес исследователей к изучению данного вопроса, что, несомненно, приведет в скором времени к более углубленному и четкому пониманию механизмов метастазирования и прогрессирования онкологических заболеваний на фоне беременности.

Ключевым моментом различий беременности и злокачественного роста является тот факт, что в третьем триместре перед родами развивается острый воспалительный процесс, приводящий к отторжению плода организмом матери. При прогрессии опухоли, напротив, сохраняются все атрибуты иммунопromетации, ассоциированные с хроническим воспалением, способствующие ее диссеминации. Известно, что опухоли эктопически экспрессируют факторы, ассоциированные с состоянием беременности, такие как хорионический гонадотропин, трофобластический фактор, HLA-G антиген, которые, как указывалось выше, способствуют опухолевой прогрессии. Вместе с тем имеются данные о том, что хорионический гонадотропин снижает риск развития рака в эксперименте [258, 478]. Установлено также, что прогестерон реверсирует мезенхимальный (метастатический) фенотип клеток базального рака молочной железы в эпителиальный [167, 528]. Получены экспериментальные данные об индукции дифференцировки опухолевых клеток под влиянием плацентарного экстракта за счет растворимых факторов стволовых клеток [189, 235], а также о возможности реполяризации опухолеассоциированных M2 макрофагов в M1 фенотип и ингибции ангиогенеза под влиянием плацентарного фактора роста [51]. Все это свидетельствует об актуальности дальнейших исследований общности и различий механизмов злокачественного роста и беременности. Понимание закономерностей нормального эмбриогенеза как процесса внутриутробного развития зародыша, а также изучение молекулярных основ патогенеза состояний спонтанного прерывания беременности, несомненно, будут способствовать выявлению новых мишеней и созданию биотерапевтических молекул для лечения рака [51].

Глава 3

СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ОНКОФЕРТИЛЬНОСТИ И ОНКОРЕПРОДУКЦИИ

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2020), онкологические заболевания возникают у каждого пятого жителя планеты. Только в 2020 г. в мире опухолевый процесс той или иной локализации был впервые выявлен у 19,3 млн человек, а 10 млн скончались в результате его прогрессирования. Наиболее часто ЗНО возникают в молочной железе (11,7%), вторым по распространенности органом являются легкие (11,4%), третьим – кишечник (10,0 %), четвертое место занимает предстательная железа (7,3%), замыкает пятерку «лидеров» желудок (5,6%) [623].

Наибольшую распространенность у мужчин составляют опухоли дыхательной системы (16% всех онкологических заболеваний в мужской популяции), предстательной железы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и кожи. У женщин наибольшее распространение получили злокачественные процессы молочной железы, кожи, ЖКТ и гинекологический рак [623].

Новообразования обладают различным потенциалом опухолевой прогрессии, и в целом ряде случаев при лечении методом выбора становится органосохраняющее лечение. Однако проведенное лечение зачастую не способствует улучшению репродуктивного здоровья пациенток. Органосохраняющие методики не всегда в полной мере способны сберечь репродуктивный потенциал, а такие лечебные подходы, как лучевое лечение или химиотерапия, с большой долей вероятности приводят к частичной или полной стерилизации. До недавнего времени, в связи с отсутствием органосохраняющего лечения, любая стадия инвазивного рака шейки матки, рак яичников и рак тела матки приводили к полной потере репродуктивной функции женщины.

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что проблема возникновения ЗНО у женщин репродуктивного возраста обретает не только медицинскую, но и крайне важную социальную значимость, так как влияет на демографическую ситуацию в стране в целом. Данная проблема, безусловно, требовала решения, и именно поэтому прошлое столетие ознаменовалось становлением такой науки, как репродуктология.

С конца XIX в. стали появляться экспериментальные исследования, связанные с получением жизнеспособного потомства у кроликов разных видов. Известные ученые – профессор из Кембриджского университета W. Неаре (1891), ученые Гарвардского университета G. Pincus (1930), G. Pincus и E.V. Enzmann (1934), Биологического института им. К.А. Тимирязева О.В. Красовская (1934), американский ученый M.C. Chang (1959) и многие другие смогли выделить яйцеклетки у кроликов, оплодотворить их *in vitro* и осуществить перенос полученных зигот в организм кролика [16, 17, 135, 287, 515].

В 1944 г. J. Rock и M.F. Menkin осуществили забор ооцитов у пациенток при хирургических вмешательствах в гинекологических стационарах. Из более чем 800 полученных образцов 138 были успешно оплодотворены *in vitro*, и только в трех из них наблюдалось дробление. По результатам исследования J. Rock и M.F. Menkin (1944) было сделано заключение о невозможности оплодотворения ооцитов человека в культуре [545].

Основоположниками современной методики экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) были английские ученые – эмбриолог R.G. Edwards и акушер-гинеколог P.C. Steptoe [203, 616]. На протяжении нескольких лет R.G. Edwards проводил достаточно успешные экспериментальные исследования на животных, однако исследования по созреванию яйцеклеток человека положительного результата не имели. Проведенные им исследования *in vitro* (1965) показали, что яйцеклетки человека созревают через 36–37 ч после достижения максимальных концентраций лютеинизирующего гормона (ЛГ) [203]. В 1968 г. британские ученые начали совместную исследовательскую работу, при этом P.C. Steptoe являлся на тот момент одним из основоположников видеоэндоскопической хирургии. Была разработана технология извлечения ооцитов с помощью лапароскопического доступа и показана ее высокая эффективность. Кроме того, ученые проводили исследование по определению отрезка менструального цикла, который являлся оптимальным для получения ооцитов с необходимыми характеристиками [545]. Для успешного культивирования эмбрионов были проведены дополнительные исследования по созданию новых питательных сред [203, 616]. Проведенные исследования дали первый положительный результат, и в 1976 г. С. Steptoe и R.G. Edwards опубликовали сообщение об успешном переносе эмбриона на стадии морулы, в котором говорилось о возникновении беременности, оказавшейся, к сожалению, внематочной [616]. В этой связи данное сообщение не имело должного отклика у научной общественности.

Уже через два года ученые провели успешный перенос эмбриона пациентке Лесли Браун, у которой было диагностировано бесплодие трубного генеза. В результате пациентка родила здоровую дочь Луизу. Это был первый успешный опыт применения ЭКО, который дал положительный результат. Более чем через четверть века, в 2006 и 2013 гг. Луиза родила естественным путем двух здоровых мальчиков [27]. За этой семьей пристально наблюдала медицинская общественность. Успешное родоразрешение Луизы показало, что дети, зачатые путем вспомогательных репродуктивных технологий, абсолютно ничем не отличаются от детей в общей популяции.

Необходимо отметить, что ученые не использовали стимуляцию яичников в своих экспериментах, стараясь определить период естественной овуляции, именно поэтому в их работах был достаточно большой процент неудач в отношении извлечения зрелых ооцитов. Для увеличения количества ооцитов на стадии метафазы II (МII) ими начал использоваться кломифена цитрат. В результате применения технологии стимуляции суперовуляции в 1980 г. появился первый ребенок в Австралии, а в 1981 г. – в США [27].

В России первый ребенок, появившийся при помощи ЭКО, был зарегистрирован в СССР в 1986 г. Родилась девочка, Алена Донцова. В свою очередь, она в 2007 г. родила сына, а в 2022 г. стала мамой во второй раз.

В данной главе рассматриваются вопросы о сохранении репродуктивного потенциала женщин, страдающих злокачественными новообразованиями. Именно поэтому были созданы такие научные направления, как онкофертильность и онкорепродукция.

Онкофертильность – это новая междисциплинарная область на стыке онкологии и репродуктивной медицины, позволяющая расширить возможности сохранения фертильности для молодых онкологических больных. Впервые термин «онкофертильность» применил доктор Т. К. Woodruff в 2006 г. [27].

Знаковым событием стало основание в 2007 г. Консорциума по онкофертильности, включающего в себя крупнейшие университеты США и учреждения-сателлиты, основной целью которого является сохранение фертильности у онкологических больных. Были открыты отделения онкофертильности в университетах США и Европы, а также на базе Национального центра онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург).

В 2018 г. Американским обществом клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), а в 2020 г. – Европейским обществом клинической онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) впервые были опубликованы рекомендации по сохранению фертильности у онкологических больных [371].

В настоящее время существует достаточное количество методов вспомогательных репродуктивных технологий, нацеленных на сохранение фертильности у женщин, страдающих онкологическими заболеваниями. Среди них выделяют следующие: криоконсервация эмбрионов и ооцитов, овариальной ткани, созревание яйцеклеток *in vitro* (*in vitro* maturation, IVM), получение женских половых клеток при удалении яичников с последующим их созреванием *in vitro* (ОТО-IVM). Известны и вспомогательные методы, главной целью которых является овариальная протекция: использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), транспозиция яичников, экранирование гонад. У каждого метода имеются свои достоинства и недостатки. Также следует учитывать тот факт, что наличие онкологической патологии вносит определенные коррективы в применение конкретной методики.

Замораживание ооцитов перестало считаться экспериментальным методом криоконсервации для сохранения женской фертильности с момента принятия декларации о витрификации ооцитов Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine) в 2012 г. [273]. На сегодняшний день золотым стандартом для замораживания любого биологического материала в репродуктологии считается витрификация (стеклование). Процедура подразумевает использование специальных химических веществ – криопротекторов, которые защищают биологический объект от повреждающего действия низких температур, так как предотвращают образование кристаллов льда и обезвоживание. Затем биологический объект помещают в жидкий азот, в

результате чего его температура очень быстро снижается до -196°C , вследствие этого объект принимает стеклоподобный вид. При этом точки кристаллизации льда не образуются, благодаря чему биологический материал не повреждается, а его выживаемость сохраняется высокой – до 99% [78, 180, 382].

Криоконсервация ооцитов возможна как в естественном цикле, так и при проведении стимуляции суперовуляции. Однако индукция суперовуляции неизбежно приводит к транзиторному повышению содержания эстрадиола, поэтому данная процедура должна быть однозначно запрещена к применению у женщин с эстрогенчувствительными видами рака: раке молочной железы и эндометрия. Текущие исследования также подтверждают негативное гормональное воздействие при раке щитовидной железы, меланоме [432]. В таких случаях применяют альтернативные протоколы стимуляции яичников антиэстрогенами (тамоксифен, летрозол) [70, 540, 647].

У здоровых женщин значение коэффициента живорождения на замороженный ооцит составляет 6% и продолжает неуклонно повышаться благодаря достижениям в протоколах витрификации и программах донации ооцитов. При этом у женщин, больных раком, долгосрочных данных о результатах замораживания ооцитов недостаточно, так как процедура многие годы считалась экспериментальной. К настоящему времени опубликовано небольшое количество сообщений о случаях живорождения после размораживания ооцитов, полученных от онкологических больных [518, 634, 675].

Метод овариальной протекции путем назначения аГнРГ также зарекомендовал себя как достаточно эффективный, в особенности у больных, получающих противоопухолевое лекарственное лечение. Многочисленные рандомизированные исследования, систематические обзоры и метаанализы показали корреляцию между использованием аГнРГ до химиотерапии и во время ее проведения, при этом отмечалось уменьшение преждевременного истощения яичников у молодых онкологических больных [184, 369]. Хотя механизм действия аГнРГ и их прямое и косвенное воздействие на яичники в полной мере не изучены, уже известно, что они снижают секрецию гонадотропина гипофизом и, следовательно, подавляют функцию яичников. Некоторые теории предполагают, что при введении аГнРГ до химиотерапии и во время ее проведения количество первичных фолликулов, попадающих в растущий пул, уменьшается, что делает их менее чувствительными к гонадотоксической химиотерапии [369]. Другие теории предполагают прямое защитное действие аГнРГ на яичники, включая регуляцию внутри яичниковых антиапоптотических молекул и защиту стволовых клеток зародышевой линии яичников [198]. Существует одна особенность: аГнРГ не защищают яичники от гонадотоксичности, вызванной лучевой терапией. По этой причине нецелесообразно их использование у пациенток, которым предстоит прохождение лучевой, в том числе интраоперационной (ИОЛТ), терапии. Степень воздействия ионизирующего излучения на яичники зависит от возраста пациентки и подводимой дозы, что, соответственно, укладывается в рамки правила Бергонье–Трибондо. Так, для необратимого подавления функции яичников в возрасте 10 лет требуется 18,4 Грей, а в возрасте 30 лет – уже 14,0 Грей [442].

Транспозиция яичников является также активно используемым методом для сохранения фертильности у женщин, которым предстоит лучевое лечение по поводу ЗНО. Технически данное пособие может быть выполнено при помощи любого доступа (лапаротомия, лапароскопия, роботизированная хирургия) и подразумевает перемещение яичников из малого таза на 1,5–2 см выше гребней подвздошных костей, что позволяет вывести их из зоны лучевой нагрузки [482]. Согласно рекомендациям ASCO, эффективность проведения транспозиции яичников зависит от нескольких факторов: дозы, типа и локализации лучевой терапии, возраста пациентки, а также от проведения химиотерапии. Существует также вероятность репозиции яичников в их исходное положение во время курса лучевой терапии. Таким образом, данную манипуляцию не целесообразно применять у пациенток, которым предстоит химиотерапевтическое лечение, а также у тех, кому назначена лучевая терапия расширенным полем [56].

Еще одним перспективным методом сохранения фертильности у онкологических больных считается криоконсервация ткани яичника. Он включает в себя иссечение в процессе лапароскопии или лапаротомии по меньшей мере половины одного яичника до начала противоопухолевого лечения. Извлеченная ткань должна быть доставлена в течение 24 ч при специальных условиях в криобанк для замораживания [222, 568]. После получения противоопухолевого лечения и наличия ремиссии, а также при сохранении желания пациентки реализовать репродуктивную функцию, замороженную ткань яичника можно разморозить и выполнить аутотрансплантацию. В основном овариальная ткань аутотрансплантируется ортотопически в оставшийся яичник или ложе яичника. В случае тяжелых тазовых спаек или нарушения тазовой сосудистой сети вследствие предыдущего облучения замороженная-размороженная ткань яичника может быть аутотрансплантирована гетеротопически в подкожное пространство брюшной стенки или предплечья для последующей стимуляции, извлечения яйцеклеток и ЭКО. После успешного замораживания ткани яичников и ее аутотрансплантации функция яичников может восстановиться через 2–9 мес и сохраняться годами. После ортотопической аутотрансплантации возможна естественная беременность, в противном случае может быть проведена последующая стимуляция яичников и процедура ЭКО [568]. Данный метод является единственным подходящим вариантом для девочек препубертатного возраста [90]. По сравнению с общепринятыми вариантами сохранения фертильности у женщин (замораживание эмбрионов и яйцеклеток) замораживание ткани яичников и аутотрансплантация не требуют предварительной стимуляции яичников и не откладывают лечение рака. Более того, этот вариант также может восстановить как эндокринную, так и репродуктивную функции яичников после лечения онкологического заболевания [567].

Несмотря на свою перспективность, аутотрансплантация овариальной ткани у онкологических больных вызывает серьезную озабоченность специалистов из-за возможного поражения ткани яичников злокачественными клетками в случае карцином яичников или ЗНО, которые могут давать метастазы в яичники (рак желудка, кишечника, молочной железы). Согласно нескольким исследова-

дованиям, в которых оценивался риск рецидива после данной процедуры, ауто-трансплантация замороженной-размороженной ткани яичников должна быть противопоказана при всех типах рака яичников и лейкозах, в то время как ее проведение при злокачественных новообразованиях молочной железы, костей и соединительной ткани является дискуссионным вопросом, как и при неходжкинских лимфомах и раке ЖКТ [193, 520, 666]. В связи с этим в настоящее время активно используется метод IVM, который в 2021 г. перешел из разряда экспериментальных в реальную клиническую практику [182].

Незрелые ооциты могут быть получены непосредственно из экстрагированной ткани яичника. Клинически, когда стимуляция яичников невозможна, проводится извлечение незрелых ооцитов из нестимулированных яичников с помощью обычного трансвагинального доступа под контролем ультразвука. Извлеченные незрелые ооциты следует культивировать *in vitro* в течение 24–48 ч в питательной среде определенного состава (фоллитропин альфа, ХГЧ, сывороточный альбумин), чтобы они дозрели до стадии МII для дальнейшего оплодотворения или витрификации [613]. Хотя этот вариант технически сложен, он выполним для всех пациенток, включая девочек препубертатного возраста. К тому же он не требует обязательной гормональной стимуляции перед извлечением ооцитов, что определяет применение данной методики у пациенток, страдающих раком молочной железы с экспрессией эстрогеновых рецепторов (Estrogen Receptor, ER), а также злокачественными новообразованиями репродуктивной системы. Многие исследования показали отсутствие существенного эффекта модифицированного менструального цикла перед процедурой получения ооцитов, однако это касалось лишь показателей успешного живорождения [296, 532, 539].

Существуют различные протоколы IVM, в некоторых из них подразумевается введение фолликулостимулирующего гормона с целью получения ооцитов с наивысшим потенциалом развития из более крупных антральных фолликулов и (или) введение ХГЧ для увеличения доли ооцитов МII. Каждый протокол применяется в конкретном клиническом случае, тем не менее, многие клиницисты предпочитают воздерживаться от дополнительной стимуляции и производить забор из нестимулированных яичников методом трансвагинальной пункции.

Существуют клинические ситуации, при которых любые инвазивные манипуляции с тканью яичников (рак яичников или наличие метастазов в них) противопоказаны. В таких случаях вариантом сохранения репродуктивной функции женщины является забор ооцитов из экстрагированной овариальной ткани с последующим их дозреванием (ОТО-IVM). Впервые данную методику применили в 2004 г. A. Revel и соавт., которые произвели забор антральных фолликулов из удаленных яичников у пациентки с карциномой эндометрия [181].

С целью повышения потенциала полученных ооцитов и, следовательно, качества эмбрионов была разработана методика САРА-IVM. Созревание ооцитов является достаточно сложным процессом, при этом в процессе созревания ядра происходит конденсация хромосом и их сегрегация, тогда как созревание цитоплазмы включает перераспределение органелл и динамические изменения в нитях цитоскелета. Более низкое качество созревших *in vitro* яйцекле-

ток связано с асинхронным созреванием цитоплазмы и ядра. *In vivo* остановка мейоза обеспечивает необходимое время для созревания цитоплазмы, после повышения уровня ЛГ более 100 мЕД/мл мейоз возобновляется за счет снижения экспрессии натрийуретических пептидов С-типа (СNP) [166]. Во время созревания *in vitro* важна коммуникация гранулезных клеток с ооцит-кумуляными комплексами. Гранулезные клетки секретируют определенные факторы, в том числе CNP. Последние играют роль ингибитора созревания, поддерживающего остановку мейоза. Когда незрелые яйцеклетки выделяют и культивируют *in vitro*, они возобновляют мейоз, поскольку теряется ингибирующая среда. Было показано, что культивирование ооцит-кумуляных комплексов в средах, содержащих эти секретируемые CNP, приводит к повышению эффективности IVM у человека, тем самым поддерживая роль CNP в остановке мейоза [166].

В настоящее время методика двухфазного IVM, или CAPA-IVM, является наиболее предпочтительной. У пациенток с ЗНО различных локализаций, по данным исследования Н. Стеух и соавт. (2018), при применении классического метода IVM показатели созревания ооцитов составили около 80%, при этом показатели возникновения беременности при переносе в полость матки эмбриона, полученного данным методом, составили 18–30%, что сопоставимо с данными, характерными для здоровых женщин. При использовании ОТО-IVM показатели созревания ооцитов составляют 50%, а клинические показатели беременности – 15% [166]. Применение методики CAPA-IVM позволяет нивелировать различия в статистических данных между этими двумя методами [166].

Начало развития программ онкофертильности в Томской области началось с применения стандартных ВРТ у пациенток, страдающих онкологическими заболеваниями. Пионерами в данной отрасли оказались крупные федеральные центры – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) и Научно-исследовательский институт онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ онкологии Томского НИМЦ). В результате их сотрудничества с 2016 г. по настоящее время рутинные методы ВРТ проведены более чем 30 супружеским парам, у которых на свет появились 5 здоровых детей. Более половины витрифицированного материала до сих пор находится в криохранилище центра вспомогательных репродуктивных технологий (центра ВРТ) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ожидает потенциальных родителей, заканчивающих лечение онкопатологии.

Перспективными направлениями развития программ онкофертильности у женщин, как уже было сказано выше, являются методы ВРТ, основанные на получении незрелых половых клеток из нестимулированных яичников и (или) удаленных гонад при проведении хирургического лечения онкологических заболеваний женской репродуктивной системы.

В феврале 2022 г. центром ВРТ ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России была впервые выполнена процедура доразривания незрелых ооцитов *in vitro*, полученных из вторичных фолликулов (программа IVМ), а через несколько месяцев выполнена первая процедура получения ооцитов из ткани удаленного яичника (ОТО-IVМ). В настоящее время количество программ IVМ и ОТО-IVМ увеличивается каждый месяц. На сегодня указанные методы ВРТ проведены 37 пациенткам и супружеским парам (IVМ – 32 программы, ОТО-IVМ – 5). В результате проведенных программ всего было получено 223 ооцит-кумулясных комплекса, в том числе дегенеративных ооцитов – 35,9%. Эффективность дозревания полученных незрелых ооцитов до стадии метафазы II составила 75,2%. Только в 8 случаях «субстрата» (ооцитов МII) для дальнейшего использования в рутинных процедурах ЭКО не выявлено. Из 105 зрелых ооцитов витрифицировано 75. Пять пациенток приняли решение об оплодотворении зрелых ооцитов (30 МII). Им была проведена процедура интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит. Культивирование эмбрионов проводилось до 5–6 сут. В результате манипуляций было получено 13 эмбрионов у 3 пациенток, у 2 пациенток эмбрионы остановились в развитии. Блостоцистам хорошего качества проводили биопсию трофэктодермы для предимплантационного генетического тестирования на анеуплоидию (ПГТ-А). Десять биоптатов были отправлены на исследование. Проведенный анализ показал, что эуплоидными являются 8 эмбрионов из 10.

Из всех проведенных процедур одним из самых запоминающихся является случай пациентки, страдающей раком молочной железы, находящейся в ремиссии, которая обратилась в центр ВРТ для сохранения своего биологического материала перед курсами полихимиотерапии (ПХТ) в связи с обнаружением объемного образования в позвоночнике. Пациентке был проведен протокол IVМ, в котором получили 2 ооцита. Была выполнена процедура интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит – 2 зиготы. На 5-е сут получено 2 эмбриона хорошего качества, которым проведена биопсия трофэктодермы. В результате предимплантационного генетического тестирования на анеуплоидию у обоих эмбрионов не выявлено анеуплоидии, эмбрионы оказались разнополюми. На данный момент пациентка проходит курс ПХТ, по окончании которого будет решаться вопрос о переносе криоконсервированных эмбрионов.

Таким образом, технология IVМ является оптимальной в отношении сохранения и реализации репродуктивной функции у онкологических больных. Из немногих ее недостатков можно указать высокую стоимость и сложность лабораторного контроля и культивирования ооцитов, что, несомненно, требует привлечения специалистов, имеющих высокую квалификацию и соответствующий опыт.

Глава 4

ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Злокачественные новообразования головного мозга являются редкими заболеваниями, поражающими в основном представителей младшей возрастной группы (0–29 лет), они характеризуются высокими показателями летальности (0,88 случая на 100 тыс. населения) [32]. В 2021 г. в мире было зарегистрировано 8 230 новых случаев возникновения ЗНО с кодом по МКБ-10 C70–72 [32]. Согласно существующей классификации, ЗНО нервной системы кодируются под тремя рубриками. Код C70 – ЗНО мозговых оболочек, C71 – ЗНО головного мозга, C72 – ЗНО спинного мозга, черепных нервов и иных отделов ЦНС [22]. Следует отметить, что доля ЗНО под кодами C70 и C72 достаточно мала, вследствие чего Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer), а также раковые регистры Российской Федерации дают совокупную информацию по всем трем рубрикам [4]. Риск возникновения ЗНО головного мозга у лиц мужского пола достоверно выше, чем у женского, однако среди абсолютного числа заболевших преобладают женщины [32, 192]. Что касается локализаций злокачественных опухолей головного мозга, то среди всех случаев в мире чаще всего преобладает поражение лобной доли (17,4%), за ним следуют ЗНО височной (13,1%) и теменной (11,2%) областей [192].

В Российской Федерации наблюдается схожая картина распределения ЗНО по отделам головного мозга [21, 32]. Злокачественные новообразования головного мозга делятся на первичные и вторичные, т.е. метастатические отсеки из разных очагов. Согласно данным различных раковых регистров, частота встречаемости метастатических поражений головного мозга варьирует в зависимости от локализации первичного процесса, а также его молекулярно-генетических и гистологических особенностей. К примеру, при локализованных формах мелкоклеточного рака легких (МРЛ) данный показатель составляет 15,8% от общего числа случаев в популяции, при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ) – 14,4%, при раке почки данный показатель находится в пределах 1,5%, HER2-положительном РМЖ – 1,1%, при тройном негативном фенотипе РМЖ – 0,7%, при меланоме – до 0,6% [4, 192].

При генерализованной форме онкологического процесса наблюдаются иные значения. Так, частота встречаемости метастазов в головной мозг при меланоме составляет 28,2%, НМРЛ – 26,8%, МРЛ – 23,5%, HER2-положительном РМЖ – 11,5%, тройном негативном РМЖ – 11,4%, раке почки – 10,9% [23]. Затрагивая тему метастазов в головной мозг, следует отметить, что подобное поражение проявляется двумя разными ситуациями: в виде солитарного очага, а также множественных различно расположенных метастазов. Для первого случая частота встречаемости варьирует в пределах 37–50% и, опять же, зависит от особенностей первичного опухолевого процесса. Для второго

случая характерна частота встречаемости на уровне 50–63%, метастазы могут локализоваться как в паренхиме головного мозга, так и мозговых оболочках, желудочках и межоболочечных пространствах. Супратенториальные метастазы составляют абсолютное большинство – 80–85% случаев, далее в порядке убывания следуют метастазы в мозжечке – 10–15%, стволе мозга – 3–5%, мозговых оболочках – 1–2% [23].

Возвращаясь к первичным опухолям головного мозга, необходимо отметить актуальную классификацию опухолей ЦНС по ВОЗ или, как ее называют специалисты данной области, «голубую книгу». Действующая классификация ЗНО ЦНС 2021 г. пришла на смену существовавшей с 2016 г. Она достаточно объемна и ее применение вызывает затруднения даже у практикующих онкологов, так как помимо гистологического строения того или иного образования в основу классификации положены его наиболее значимая молекулярно-генетическая характеристика или хромосомная aberrация, а также учитывается прогноз в отношении гистотипов. Для удобства пользователей в табличном формате расположены виды ЗНО ЦНС по классификации ВОЗ от 2021 г. в сравнении с версией 2016 г. [12, 401, 684].

Классификация включает в себя разнообразные опухоли, за исключением эпителиальных. Выражение «рак головного мозга», употребляемое в обиходе, в том числе и врачами, является неверным, так как рак – это опухоль эпителиального происхождения. Правильно их следует называть «злокачественные опухоли» или «новообразования головного мозга».

Клинические проявления при ЗНО головного мозга могут включать широкий спектр симптомов и зависят от размера новообразования и его локализации. Тем не менее, наиболее распространенными до постановки диагноза являются общемозговые симптомы, вызванные повышенным внутричерепным давлением, такие как головная боль, тошнота и рвота, на долю которых приходится около 60% симптомов у всех пациенток; за ними следуют судороги (у 20% пациенток) и диплопия (приблизительно у 10%). Помимо этого, встречаются и такие очаговые симптомы, как нарушение чувствительности, памяти, моторных функций, расстройства различных анализаторов, лабильность в поведении и психике, изменение гормонального фона, а также галлюцинации [125, 497, 663]. Следует отметить, что головная боль является наиболее частым первичным проявлением опухоли головного мозга (35–92% случаев).

Причинно-следственные отношения развития ЗНО головного мозга и беременности недостаточно представлены в литературе, а клинические проявления данной онкопатологии в период гестации на начальном этапе стерты. Основным клиническим признаком новообразований головного мозга – головные боли появляются постепенно и периодически, но очень быстро приобретают непрерывный характер. Неврологические симптомы схожи с таковыми при беременности, особенно в случаях с поздним гестозом: головокружение, тошнота, рвота (вплоть до неукротимой). Достаточно часто отмечаются приступы судорог, от фокальных до генерализованных. Отличительным признаком при эклампсии является наличие дополнительных клинических проявлений: гипертензии, гиперрефлексии и протеинурии.

Следует обратить внимание на тот факт, что некоторые опухоли головного мозга (аденома гипофиза, шваннома, менингиома) могут экспрессировать гормональные рецепторы, в том числе к эстрогенам и прогестерону. Это обстоятельство свидетельствует о возможности увеличения темпов роста опухоли во время беременности.

Диагностический алгоритм при данной локализации опухолей, ассоциированных с беременностью, существенно не отличается от такового у небеременных женщин. Для визуализации объемных образований головного мозга используются компьютерная и магнитно-резонансная томография. Данные методы взаимодополняют друг друга. Отношение клиницистов к применению внутривенного контрастирования при КТ и МТР не совсем однозначное. Некоторые специалисты рекомендуют воздержаться от введения данных препаратов ввиду их возможного тератогенного эффекта, особенно на ранних сроках гестации [608, 609]. Однако отказ от применения контрастирования негативно сказывается на качестве получаемых изображений, что ведет к диагностическим ошибкам в плане распространения опухолей и ее размеров. Поэтому значительная часть практикующих нейроонкологов выступают за проведение данных инструментальных методов исследования с применением внутривенного контрастирования йодсодержащими рентгеноконтрастными и парамагнитными препаратами. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о значимом воздействии этих препаратов на эмбриональное развитие плода, однако их следует применять с осторожностью [62, 155].

Лечение пациенток с ЗНО головного мозга, ассоциированными с беременностью, включает в себя все три направления: хирургическое, лучевое и химиотерапевтическое. Особое внимание необходимо обратить на то обстоятельство, что объем данных по опыту ведения больных опухолями головного мозга в сочетании с беременностью крайне скуден. Имеются лишь единичные сообщения, анализ которых мы представляем в этом разделе.

Хирургическое лечение на фоне беременности возможно, однако требует высокой квалификации анестезиолога и оперирующего хирурга. Нейрохирургическое вмешательство зависит, прежде всего, от типа опухоли головного мозга, ее локализации и размеров, а также неврологической симптоматики. При выполнении хирургического вмешательства следует учитывать вероятность резкого повышения внутричерепного давления, поэтому проводить данный вид лечения необходимо только по ургентным показаниям. Кроме того, возможно проведение предварительного консервативного лечения с назначением противосудорожных препаратов и кратковременного использования глюкокортикоидов при наличии показаний. При лечении нерезектируемых пролактином и при экстренной трансфеноидальной резекции аденомы, декомпрессии зрительных путей и глазодвигательных нервов возможно назначение агонистов дофамина с целью сохранения или восстановления зрительной функции.

Противопоказаниями для химиолучевого лечения беременной больной являются ее тяжелое общее состояние и первый триместр беременности. По данным литературы, во время беременности возможно назначение темозо-

ломида (алкилирующий препарат в дозе 75 мг/м²) в сочетании с курсом дистанционной фракционированной лучевой терапии. После окончания курса химиолучевого лечения рекомендуется назначение темозоломида в адьювантном режиме в дозе 150–200 мг/м² в течение 6 мес с интервалом 3–4 нед [429].

Лучевая терапия также используется в настоящее время у такой группы больных достаточно активно. Существует лишь необходимость в индивидуальном планировании для последующего облучения с целью снижения лучевой нагрузки на окружающие органы и ткани [364, 546]. Такое лечение назначается преимущественно в послеоперационном периоде, рекомендовано проведение курса дистанционной лучевой терапии в ограниченном поле (60 Гр в 30 фракциях).

Хотя ЗНО ЦНС крайне гетерогенны по гистологическому признаку и молекулярно-генетическому профилю, этиологически они имеют сходные предпосылки для развития. Традиционно одну из главенствующих ролей в канцерогенезе ЗНО ЦНС и многих других локализаций отводят ионизирующему излучению. Важное место занимают также воспаление, интоксикация, хронические заболевания различных систем и органов, незрелость эмбрионального развития отдельных структур головного мозга и дифференциация клеток, что обуславливает частое возникновение опухолей ЦНС у потомства в детском возрасте, а также дисэмбриогенетические ситуации [489, 664].

В последнее время большую актуальность и научный интерес вызывает механизм перекисного окисления липидов (ПОЛ) в канцерогенезе ЗНО головного мозга. Как известно, ПОЛ имеет важнейшее биологическое значение: участвует в процессах фагоцитоза, обеспечивает функционирование ионных каналов и ферментных систем в организме, индуцирует апоптоз и т.д. В норме данный биохимический процесс поддерживается на определенном безопасном уровне и реализуется при участии двух механизмов: ферментативной и неферментативной реакций [221, 537, 585]. Головной мозг характеризуется высокой метаболической активностью, в связи с чем ему требуется большое количество кислорода для нормального протекания жизненно важных реакций. Как следствие, окислительные процессы в головном мозге приводят к непрерывному образованию значительного количества активных форм кислорода (АФК), вырабатываемых главным образом в митохондриях [521].

Доказано, что, хоть АФК и участвуют в передаче сигналов и функционировании рецепторов N-метил-D-аспартата, избыточное количество АФК может вызывать нарушение нормальных функций ЦНС и генетические изменения, а также способствовать образованию опухоли головного мозга. Было обнаружено, что однократное повышение концентрации АФК не приводит к инициации канцерогенеза, тогда как длительная экспозиция активными формами кислорода, напротив, способствует перерождению нормальных клеток в злокачественные [149]. Из-за высокого содержания липидов и железа, обильного потребления кислорода и последующей выработки АФК мозг очень восприимчив к повреждениям, вызванным последними. В зависимости от типа продуцируемых АФК, их реакционной способности, площади диффузии и места образования АФК могут влиять на

различные макромолекулы. Наиболее часто мишенями для АФК являются полиненасыщенные жирные кислоты, которые очень чувствительны к повреждению, вызванному АФК в бис-аллиловом участке. Повышенное содержание железа в головном мозге может стимулировать цепные реакции ПОЛ и играть дополнительную роль в онкогенезе, наряду с поддержкой клеточного роста [521, 585].

Молекулярно-генетические особенности опухолей ЦНС – довольно объемная тема. Исследователи из разных стран только начинают раскрывать механизмы роста, прогрессирования и рецидивирования различных ЗНО головного мозга в период беременности. Традиционно данные явления связывают с изменяющимся гормональным профилем. Группа японских исследователей в 2021 г. опубликовала результаты большой и длительной работы, в которой описали механизмы прогрессирования опухолей головного мозга в зависимости от типа ЗНО, их рецепторного статуса и срока гестации. В исследование были включены следующие гистологические типы опухолей: глиомы, хордомы, шванномы и менингиомы, обладающие злокачественным потенциалом. Исследование проводилось при помощи иммуногистохимии и метафазной сравнительной геномной гибридизации. Было установлено, что результаты коррелировали со сроками проявления опухоли в зависимости от стадии беременности. EGFR, VEGFR-1/2, AR и с-Мус экспрессировались в глиомах; PgR, ER, HER-2, VEGFR-1, EGF и VEGFR2 – в менингиомах, VEGFR-1 – в вестibuлярных шванномах; EGFR, VEGFR-1/2, с-Мус – в хордомах. Около 90% глиом манифестировали во втором триместре беременности, все менингиомы – в третьем триместре или послеродовом периоде, шванномы – в конце второго триместра. Экспрессия VEGFR-1/2 и EGFR наблюдалась независимо от того срока беременности, когда появилась опухоль, тогда как рецепторы женских гормонов (PgR, E α , E β) и HER-2 были обнаружены исключительно в менингиомах, что связано с растущей концентрацией гормонов от первого к третьему триместру беременности согласно особенностям гормонального профиля. Интересно, что одна анапластическая астроцитома, которая прогрессировала из предшествующей опухоли 2-й степени, сопровождалась амплификацией локуса MYC [312].

В литературе, как зарубежной, так и отечественной, встречается крайне мало примеров ЗНО головного мозга, ассоциированных с беременностью. Однако данное явление требует детального изучения ввиду высоких показателей летальности. Общеизвестно, что беременность негативно влияет на развитие определенного ряда злокачественных новообразований. Первые сообщения об отрицательном вкладе беременности в рост и развитие опухолей головного мозга были получены еще в 1938 г., когда Cushing и Eisenhardt доказали, что беременность способствует ускорению роста менингиом [125]. Хотя в данной работе и говорится о доброкачественных новообразованиях, в последующие годы были получены аналогичные данные и для первичных ЗНО головного мозга [307, 310, 435, 549].

Исследования последних лет посвящены описанию патофизиологических, в том числе биохимических и молекулярно-генетических механизмов прогрессирования ЗНО головного мозга на фоне беременности, они также демонстрируют удивительные закономерности. M. Daras и соавт. (2014) провели большой

литературный обзор и представили серию собственных наблюдений по поводу ведения пациенток со злокачественными новообразованиями головного мозга, ассоциированными с беременностью. Они выяснили, что для первого триместра наиболее часто встречаемым гистологическим типом ЗНО являются глиомы, для третьего триместра – опухоли мозговых оболочек. Кроме того, эти авторы представили сведения о рецепторном статусе указанных выше опухолей. Они установили, что опухоли мозговых оболочек чаще экспрессируют рецепторы прогестерона и глюкокортикостероидов. В свою очередь, глиомы характеризуются повышенной экспрессией рецепторов андрогенов. Также M. Daras и соавт. (2014) указывают, что у всех курируемых ими пациенток с подтвержденным диагнозом «глиома» произошел переход от I–II степеней злокачественности к III–IV степеням по ВОЗ, что еще раз свидетельствует о неблагоприятном исходе течения ЗНО головного мозга на фоне гестации [175]. К аналогичным выводам пришли A. Girault и соавт. (2014). Среди всех представленных ими случаев за период с 2003 по 2011 г. более 50% клинических наблюдений были ассоциированы с неблагоприятными исходами: регистрировалась смерть беременной или аборт по медицинским показаниям вследствие прогрессирования процесса [257]. Сходные данные были получены и S. Yust-Katz с соавт. (2014). Так, в отличие от глиом I степени, биология опухоли при глиомах II и III степеней может изменяться во время беременности, что приводит к повышенному риску прогрессирования опухоли [708]. Данный факт был подтвержден и в ряде других исследований [267, 331, 503, 660].

Любопытную закономерность выявили нейроонкологи из США. Они исследовали размеры глиом у женщин до беременности, во время нее, а также после родоразрешения. Было обнаружено, что средняя скорость роста опухоли во время беременности в 12,5 раза превышала таковую до беременности и в 27 раз – после родоразрешения [334].

Вместе с тем некоторые исследователи сообщают об отсутствии влияния беременности на течение и прогноз заболевания [107, 202, 232, 727].

В настоящее время вопрос о родоразрешении таких пациенток не вызывает сомнений, рекомендуется пролонгировать беременность до рождения ребенка. Прерывание беременности необходимо только в тех случаях, когда на фоне гестации происходит значительное прогрессирование онкологического процесса, и вынашивание плодакратно увеличивает риски для здоровья беременной женщины [246, 591].

Единого мнения среди практикующих специалистов о способе родоразрешения женщин, страдающих ЗНО головного мозга, к настоящему времени нет. Во многих работах говорится о благополучном родоразрешении через естественные родовые пути [130, 497, 609]. Тем не менее, родоразрешение в таком случае возможно только после тщательной оценки состояния пациентки и, прежде всего, риска повышения внутричерепного давления. Другие практикующие врачи настаивают на кесаревом сечении, так как роды естественным путем вызывают повышение внутричерепного давления и могут привести к ухудшению состояния женщины и, опосредованно, плода [256, 446].

Рак и беременность

В настоящее время имеются ограниченные данные о выживаемости пациенток с опухолями головного мозга, ассоциированными с беременностью. По данным немногочисленных литературных источников, можно сделать вывод о том, что в случае, если лечение беременной проводилось в стандартном объеме и соответствовало варианту лечения небеременных женщин, то показатели выживаемости должны быть аналогичными [256].

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 1978 г.р.

В 2014 г. на сроке 39 нед беременности у пациентки возник эпилептический припадок с повышением артериального давления (АД) до 149/84 мм рт. ст., с которым она была госпитализирована в перинатальный центр г. Новосибирска. При поступлении женщина подписала добровольное информированное согласие на лечение и участие в исследовании.

После обследования пациентки был проведен консилиум с участием врача-невролога, состояние женщины было оценено как эклампсия, и после стабилизации состояния принято решение о целесообразности проведения экстренного родоразрешения путем кесарева сечения. Родился доношенный ребенок, мальчик. Масса тела при рождении 3420 г, рост 53 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов.

Пациентка была выписана из стационара на 10-е сут после родоразрешения.

Через месяц после выписки возник повторный эпилептический припадок, была вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациентку госпитализировали в неврологическое отделение городской больницы, где в ходе обследования было проведено МРТ головного мозга, по данным которого выявлено образование правой височной доли головного мозга (рис. 2).

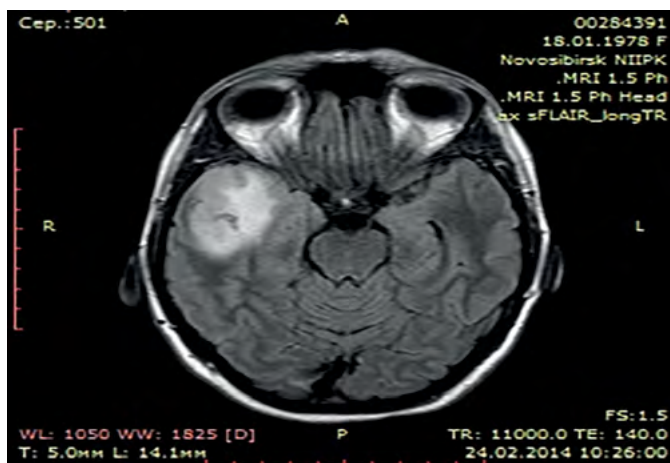


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки С., 45 лет.
Опухоль правой височной области
(из архива канд. мед. наук Е.С. Половникова)

Пациентка была переведена на лечение в отделение нейрохирургии НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск), где после дообследования 12.03.2014 выполнено оперативное лечение в объеме костно-пластической краниотомии, удаления опухоли височной доли головного мозга справа.

По результатам планового гистологического исследования были получены данные за анапластическую астроцитому низкой степени дифференцировки. Состояние пациентки обсуждено на мультидисциплинарном врачебном консилиуме. Учитывая объем оперативного лечения, гистологический тип опухоли, адекватный соматический статус, было показано назначение послеоперационной лучевой терапии на базе отделения радиотерапии НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина. 17.04.2014 была проведена МРТ головного мозга с контрастным усилением (топометрия).

Далее был проведен курс конформной стереотаксической дистанционной лучевой терапии на ложе новообразования правой височной доли головного мозга с зоной перифокального отека в режиме стандартного фракционирования (2 Гр) до суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр, методикой динамического облучения VMAT, энергия 6 МэВ с использованием технологии контроля изображения IGRT. Затем пациентка получала в течение 12 мес темозоломид 370 мг/сут в течение 5 дней, режим – 1 курс в 28 дней.

По окончании лечения женщина была отправлена на динамическое наблюдение по месту жительства (Новосибирский областной клинический онкологический диспансер). Наблюдение осуществлялось 1 раз в 3 мес.

В течение 4 лет не наблюдалось никаких отклонений, но в 2018 г. появились клинические жалобы: головокружение, периодические головные боли, слабость, недомогание.

По данным контрольных обследований, был выявлен рецидив (рис. 3).



Рис. 3. МРТ головного мозга пациентки С., 49 лет. Рецидив опухоли правой височной области, диагностирован через 4 года после первичного лечения (из архива канд. мед. наук Е.С. Половникова)

Вновь был проведен консилиум, в результате которого назначен курс дистанционной лучевой терапии на базе отделения радиотерапии НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина. Лучевое лечение не вызвало осложнений. Далее больной была назначена лекарственная терапия темозоломидом в дозе 370 мг/сут в течение 5 дней, 1 курс в 28 дней в течение 6 мес с оценкой эффекта через каждые 2 мес. Пациентке было проведено 5 курсов, однако жалобы не уменьшались, кроме того, появилась слабость в левых конечностях, в динамике за 3 мес. отмечалось нарастание симптомов. На очередном контрольном осмотре у нейрохирурга было рекомендовано оперативное лечение.

По результатам контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением/МР-ангиографией было выявлено объемное кистозно-солидное образование в области правой височной доли. Состояние было расценено как продолженный рост опухоли ввиду наличия солидного внеозгового образования в конвекситальных отделах правой лобной доли (менингиома). Умеренная внутренинная гидроцефалия.

По результатам КТ головного мозга от 09.01.2019: состояние после удаления внутримозговой опухоли правой височной доли. Пневмоцефалия, поперечная дислокация влево.

10.01.2019 было принято решение о проведении хирургического лечения в объеме краниотомии птериональным доступом справа, микрохирургического удаления внутримозговой опухоли правой височной доли с нейрофизиологическим мониторингом. Далее больной была проведена комплексная восстановительная терапия.

По данным гистологического исследования с иммуногистохимическим исследованием (ИГХ): недифференцированная глиобластома правой височной доли.

После выписки из хирургического стационара пациентке было рекомендовано проведение курсов лекарственной терапии по схеме: бевацезумаб и иринотекан. В настоящее время женщина находится на динамическом наблюдении без признаков прогрессирования.

Представленный случай интересен сразу с нескольких позиций: во-первых, развитие опухоли происходило непосредственно во время беременности. При этом первые клинические признаки появились только непосредственно перед родами. Характерные клинические проявления для данного вида опухоли головного мозга практически идентичны для таковых при позднем гестозе у беременных женщин. В связи с этим наблюдались очевидные сложности диагностики опухоли. Кроме того, обращают на себя внимание хорошие показатели общей выживаемости пациентки, которая составляет уже практически 10 лет. В настоящее время при контрольном обследовании данных за рецидив нет, рекомендовано динамическое наблюдение.

Таким образом, подводя итог вышеизложенному, необходимо отметить, что основные клинические симптомы для опухолей головного мозга, такие как головная боль, рвота, головокружение, судороги, можно легко принять за общие признаки, характерные для беременности. Поэтому при нарастании интенсивности подобных жалоб пациентке следует рекомендовать проведение

МРТ головного мозга. Лечение опухолей головного мозга на фоне беременности возможно, при этом основным методом лечения является хирургический. Оперативное лечение показано в случаях агрессивного быстрого роста опухоли или угрожающих жизни состояний. В случаях отсутствия быстрого роста опухоли рекомендуется назначение консервативной терапии – противоэpileптических лекарственных препаратов, глюкокортикоидов. При ЗНО головного мозга возможно проведение химио- и лучевой терапии в адъювантном режиме по стандартным схемам. Назначение химиотерапии рекомендовано, как и при других локализациях, только во втором и третьем триместрах. Назначение препаратов иммунной терапии не показано, так как они не оказывают существенного влияния на показатели выживаемости. Что касается непосредственно беременности, то возможно ее пролонгирование до доношенного срока, но только в тех случаях, когда пациентка получает полноценное лечение в стандартном объеме.

Глава 5

РАК ПОЛОСТИ РТА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Рак полости рта (РПР) в настоящее время занимает лидирующие позиции в структуре ЗНО головы и шеи [115]. Среди наиболее распространенных видов рака в мире опухоли этой локализации в совокупности занимают 18-е место. В 2020 г. глобальная заболеваемость РПР оценивалась на уровне 377 713 новых случаев и 177 757 случаев смерти. Распространенность злокачественных опухолей этой локализации среди населения неуклонно растет. Рак губ и рак ротовой полости очень распространены в Южной и Центральной Азии (Индия, Шри-Ланка и Пакистан), а также в Меланезии (Папуа – Новая Гвинея, с самым высоким уровнем заболеваемости в мире среди обоих полов), что связано с канцерогенным эффектом на слизистую полости рта при жевании ореха бетеля, который распространен в этих странах. Показатели заболеваемости также высоки в Восточной и Западной Европе, Австралии и Новой Зеландии и связаны с употреблением алкоголя, курением табака, высоким уровнем инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) [623].

В России в 2021 г. показатель распространенности РПР составил 30,8 случая на 100 тыс. населения, что соответствует 16-му месту среди всех злокачественных новообразований. Для сравнения, в 2011 г. данный показатель составлял 23 случая на 100 тыс. населения (18-е место). По показателю летальности в течение года с момента установления диагноза РПР занимает 7-е место и составлял в 2021 г. 27,8 случая на 100 тыс. населения. Одной из причин низкой выживаемости пациентов с РПР является то, что данная патология на III–IV стадии из числа впервые выявленных случаев составляет 65%, тогда как на I–II стадии – всего 35% [32].

Всемирная организация здравоохранения (2005) классифицирует предраковые поражения в зависимости от степени дисплазии на легкие, средние, тяжелые и карциному *in situ*.

Плоскоклеточный рак составляет более 90% всех случаев рака полости рта. Предраковыми поражениями являются: лейкоплакия, эритроплакия, красный плоский лишай полости рта и подслизистый фиброз полости рта, имеющие разный потенциал для злокачественной трансформации [105]. Вопросы о том, играет ли беременность какую-либо роль в возникновении плоскоклеточного рака полости рта, а также существуют ли специфические фоновые состояния, вызванные беременностью, в настоящее время остаются без ответа.

Наиболее часто новообразования при РПР локализуются на языке и слизистой дна полости рта, что связано с повышенной концентрацией канцерогенов в нижних ее отделах, где они длительно воздействуют на тонкую и неороговевающую слизистую оболочку [77, 81, 113, 570]. Данная оболочка менее устойчива к канцерогенному действию, что приводит к развитию онкологического процесса в этой области [470]. Практически 45% случаев

рака языка возникают на средней трети боковой его поверхности, 25% – на задней трети или в области корня языка, 20% – на передней трети, реже – на спинке [470].

Рак языка на ранних стадиях может определяться по-разному: часто опухоль является экзофитной и выглядит как изъязвление с инфильтрацией в подлежащую мышцу, несколько позже развивается более типичная картина язвенной формы роста опухоли с глубокой инфильтрацией и приподнятыми краями, при этом дно язвы, как правило, уплотненно, кровоточит, и нередко отмечаются участки некроза. Ввиду раннего регионарного метастазирования рака языка у части пациентов увеличение лимфатических узлов шеи может быть единственным проявлением заболевания.

В настоящее время отмечается значительный рост заболеваемости плоскоклеточным раком языка среди молодого населения [453, 499, 572]. Эти данные были подтверждены глобальным исследованием, специально посвященным карциномам языка и включающим в общей сложности 22 реестра опухолей. В 14 из 22 исследованных регистров было выявлено ежегодное увеличение заболеваемости от 0,4 до 3,3%, которое было значительно выше в группе лиц моложе 45 лет [470]. Отмечено увеличение заболеваемости более высокими темпами у молодых женщин, чем у мужчин [499, 572].

Основными известными факторами риска развития РПР являются употребление табака (включая бездымный табак) и алкогольных напитков, что более характерно для мужского населения.

Было высказано предположение, что РПР, встречающийся у молодых некурящих людей, является отдельной нозологией, со своей патофизиологической и генетической спецификой. Согласно оценке геномных aberrаций в этой популяции, были обнаружены меньшее количество мутаций гена *p53*, более низкая частота делеций гена *CDKN2A* и более низкая скорость изменения генетического материала. Судя по всему, у молодых некурящих пациентов, страдающих РПР, геномная нестабильность выражена в меньшей степени в сравнении с типичными пациентами, имеющими рассматриваемую патологию [488].

С 2007 г. ВПЧ онкогенного 16-го типа также был признан фактором риска для плоскоклеточных карцином ротовой полости, где преобладают рак миндалин и основания языка [174, 304, 305, 636, 725]. Однако роль этого вируса менее значима в развитии РПР, чем в случае рака ротоглотки.

Рядом авторов были изучены другие независимые факторы риска РПР у молодых пациентов, такие как хроническая травма слизистой оболочки, плохая гигиена полости рта и неадекватный стоматологический статус [557, 601]. К хроническим травмам слизистой оболочки полости рта относят травмы из-за сломанных и (или) острых зубов, плохо подобранных зубных протезов, имплантов и вредных привычек (например, сосание слизистой оболочки полости рта, высовывание языка) [512]. Патогенетически установлено, что хроническое воспаление вызывает высвобождение различных цитокинов, которые запускают окислительный стресс с повреждением клеточной ДНК, что и является пусковым фактором развития злокачественной опухоли [658].

Некоторые исследователи сообщают, что молодые пациенты имеют более низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с пациентами пожилого возраста [242, 294, 303, 357, 719]. Также отмечено, что у женщин риск неблагоприятных исходов выше, чем у мужчин, что также может указывать на вероятное влияние ранее неизученных факторов риска, имеющих у лиц женского пола [112, 499].

Понятие «рак, ассоциированный с беременностью» включает в себя период беременности и 1 год после родов. Заболеваемость РПП во время беременности невелика – 0,02–0,1% [622]. В частности, среди опухолей головы и шеи, возникающих у беременных, особое место занимают 4 типа опухолей: меланомы, лимфомы головы и шеи, рак гортани, карциномы щитовидной железы и гортани. В исследовании, проведенном P.J. Bradley и U. Raghavan (2004), было описано влияние беременности на прогноз карциномы носоглотки. Полученные ими результаты показали, что беременность оказывает крайне неблагоприятное влияние, причем пятилетняя выживаемость не превышает 11% [112].

Известно, что в первые 20 нед беременности происходит гормональная супрессия иммунной системы и повышается толерантность к антигенной ткани из-за действия эстрогена, прогестерона и хорионического гонадотропина человека [622], а угнетение иммунитета вызывает недостаточность местного контроля и развитие отдаленных метастазов. Установлено, что эстроген и прогестерон способствуют переходу латентной карциномы молочной железы в активную форму в период такой иммуносупрессии.

Довольно большая часть исследований была сконцентрирована в области изучения роли гормонов при раке области головы и шеи. Опухолевые клетки аденокарциномы слюнной железы сверхэкспрессируют рецепторы эстрогенов и белок, связывающий рецептор эстрадиола [347]. А.М. Eliassen и соавт. (2013) выявили экспрессию этих рецепторов в большинстве случаев плоскоклеточных опухолей слизистой полости рта, а самая высокая выживаемость, по их данным, была зарегистрирована в группе больных с ER (+) / PR (-) [205]. Крайне важно исследовать экспрессию рецепторов эстрогена/прогестерона у беременных женщин с РПП, в частности раком языка, так как это может привести к изменениям в методах лечения.

Существует гипотеза о том, что гормонально-индуцированные изменения во время беременности могут опосредованно способствовать пролиферации плоского эпителия, но пока не установлено, существует ли биологическая предрасположенность к плоскоклеточному раку ротовой полости во время беременности [622].

Молекулярный анализ опухолей, возникающих во время беременности, позволил бы определить причинно-следственную связь. Однако только одна публикация о четырех беременных пациентках с раком языка включала молекулярный анализ. В этом исследовании была отмечена сверхэкспрессия гена *p53* при прогрессии опухолевого процесса. Все опухоли были отрицательными в отношении ВПЧ, *p16*, рецепторов эстрогена и прогестерона, а также рецептора 2 эпидермального фактора роста человека. Биомаркеры агрессивных опухолей не коррелировали с эффективностью лечения во время беременности [119].

Беременность вызывает физиологические изменения, которые могут способствовать росту новообразований: изменения в сосудистых сетях, высокий метаболизм, увеличение циркулирующих факторов роста и усиленные гормональные реакции, опосредованные через рецепторы эстрогена и прогестерона [533, 652]. Это также может служить причиной, по которой беременность оказывает неблагоприятное воздействие на течение и исход плоскоклеточного РПР.

Неопластический рост, инвазия и метастазирование зависят от неоангиогенеза, стимулирование образования кровеносных сосудов опосредуется через гиперэкспрессию опухолевыми клетками факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Плацентарный фактор роста (placenta growth factor, PGF) представляет собой клеточный рецептор, относящийся к семейству VEGF. Эта ключевая молекула во время эмбриогенеза достигает очень высоких концентраций в сыворотке крови. Во время беременности основным источником PGF выступают клетки трофобласта. Молекулярный механизм, регулирующий неоваскуляризацию при РПР, плохо изучен, однако известно о прямой взаимосвязи высокой экспрессии PGF и матриксной металлопротеазы-9 в опухолевой ткани (метод вестернблоттинга) с отдаленным метастазированием [561]. Требуются дополнительные молекулярно-генетические исследования, которые дали бы ответ на вопрос, может ли циркулирующая PGF коррелировать с ускоренным ростом опухоли во время беременности.

Иммунологический контроль за опухолями во время беременности также имеет важное значение. Как известно, для успешной имплантации эмбриона и формирования иммунной толерантности матери к плоду во время беременности необходима совокупность многих факторов, часть из них заключается в адекватной секреции эмбрионом человеческого лейкоцитарного антигена G (human leukocyte antigen G, HLA-G), молекулы комплекса гистосовместимости класса Ib и высокого уровня прогестерона [533, 652].

В исследованиях была доказана роль HLA-G в канцерогенезе. Например, обнаружена повышенная концентрация растворимых молекул HLA-G у пациентов с меланомой по сравнению с таковой у здоровых добровольцев [652]. Повышенная экспрессия на опухолевых клетках плоскоклеточного РПР наблюдалась у больных с ВПЧ-инфекцией [561]. Таким образом, экспрессия HLA-G способствует росту опухоли за счет подавления естественного иммунного ответа и инактивации адаптивных иммунных реакций. Вопросы, имеет ли место иммунотолерантность опухоли во время беременности и связана ли она со сверхэкспрессией HLA-G, остаются неизученными и требуют дальнейших исследований и наблюдений.

Активированные Т-клетки экспрессируют PD1, рецептор иммунных контрольных точек, опосредуя иммуносупрессию при связывании с его лигандом PDL1. Было установлено, что экспрессия PDL1 представляет собой ключевой фактор в поддержании фетоматеринской толерантности во время беременности [171]. Экспрессия PD1 и PDL1 исследовалась при многих различных типах рака, в том числе рака области головы и шеи. R. Feldman и соавт. показали, что ось PD1 и PDL1, модулирующая иммунный ответ, была активной в различных локализациях первичных опухолей (гортань, глотка, носоглотка, полость рта,

Рак и беременность

ротоглотка), PDL-1-позитивность обнаружена у 18% больных [224]. В ретроспективном исследовании 81 пациента моложе 45 лет с диагнозом «плоскоклеточный рак полости рта с высокой экспрессией PDL-1» было показано, что у молодых женщин отмечалась высокая степень экспрессии PDL1, которая коррелировала со сниженным риском рецидивов и лучшей выживаемостью, однако в этот ряд не вошли беременные женщины [283]. Исследования экспрессии PD1/PDL1 в опухолях полости рта, ассоциированных с беременностью, по-прежнему актуальны.

Таким образом, ассоциированность плоскоклеточного рака полости рта и беременности мало изучена в силу редкой встречаемости, недостаточности данных о возможном влиянии различных факторов, связанных с беременностью, на течение и исход РПР. Необходимы дальнейшие исследования для выявления конкретных этиологических факторов с целью установления взаимосвязи плоскоклеточного рака полости рта с беременностью, поиска оптимальных методов профилактики и эффективных методов лечения.

Лечение РПР, в частности рака языка, возникшего во время беременности, зависит не только от стадии опухолевого процесса, гистологического типа и локализации, но и от течения беременности, решения пациентки и ее супруга (партнера). Прежде всего, встает вопрос о прерывании беременности, так как она является осложняющим фактором в лечении заболевания. И, если принято решение о сохранении беременности, возникает много вопросов и трудностей, связанных с тем, что методы лечения пагубно влияют на развитие плода. Факт того, что эффективное лечение является основой успешного результата, первостепенное значение имеет взвешивание рисков для плода с возможными преимуществами для матери. Каждое решение относительно лечения должно приниматься междисциплинарным консилиумом, включая хирурга-онколога, акушера-гинеколога, радиотерапевта, химиотерапевта, неонатолога анестезиолога, исходя из агрессивности рака и срока беременности.

Проблема лечения рака языка на фоне беременности отражена в мировой литературе. Так, в статье М. Tagliabue и соавт. (2016) были описаны шесть случаев диагностированного рака языка во время беременности. Возраст пациенток на момент постановки диагноза варьировал от 30 до 40 лет. У пяти из них были диагностированы начальные (I–II) стадии плоскоклеточного рака языка, в одном случае – местнораспространенный плоскоклеточный рак языка [628]. Первой пациентке диагноз «плоскоклеточный рак языка» был установлен на 15-й нед беременности, второй – на 22-й нед, третьей пациентке – на 11-й нед беременности. Трех пациенткам во время беременности ($cT_1N_0M_0/pT_1cN_0M_0$ образования до 2 см в передней трети языка) было выполнено хирургическое лечение в объеме широкого трансорального удаления образования языка. По морфологическому заключению операционного материала глубина инвазии опухоли составляла менее 3 мм, что соответствовало T_1 стадии. Лимфодиссекция шеи данным пациенткам не выполнялась. У всех трех пациенток дети родились в срок, развивались нормально. Все они живы без признаков прогрессирования заболевания.

Двум другим пациенткам (с целью обезличивания условно им были присвоены номера № 4 и №5) выполнена резекция 1/3 языка, профилактическая лимфодиссекция шеи не проведена из-за опасения осложнений для плода. По гистологическому заключению операционного материала отмечена глубина инвазии опухоли 4 мм. У пациентки № 4 со стадией $cT_1N_0M_0$ (образование в средней трети языка с распространением на дно полости рта), на 14-й нед гестации выполнена гемиглоссэктомия без резекции корня языка. Также, на момент родов был выявлен увеличенный шейный лимфатический узел на уровне III. Плановые оперативные роды на 34-й нед прошли без осложнений, и через 2 нед после родов проведена селективная лимфодиссекция шеи (уровни I–V). Метастазы были обнаружены в трех лимфатических узлах с экстракапсулярным распространением ($pT_1N_{2b}M_0$).

Пациентке № 5 со стадией $cT_2N_0M_0$, у которой отмечалось образование на языке размером до 2,5 см, была произведена гемиглоссэктомия без резекции корня языка, а через 2 нед после родов выполнена селективная лимфодиссекция шеи (уровни I–V). По результатам планового гистологического исследования был верифицирован метастаз в одиночный узел с экстракапсулярным распространением ($pT_2N_{2a}M_0$) на уровне II.

Обе женщины получили послеоперационную химиолучевую терапию. Пациентка № 4 от генерализации процесса (метастазы в легких и медиастинальных лимфоузлах в течение одного года с момента постановки диагноза) погибла.

У пациентки № 6 была выявлена опухоль инфильтративно-язвенной формы роста с глубокой (до 4 см) инфильтрацией и выраженным болевым синдромом в задней трети языка с распространением на мышцы дна полости рта ($cT_4N_0M_0$). Лимфатические узлы шеи с обеих сторон не пальпировались. Через неделю после родов женщине была проведена радикальная операция в объеме резекции 2/3 языка с мандибулотомией, реконструкцией языка за счет переднебокового лоскута бедра и селективной лимфодиссекции шеи (уровни I–V). Решение о переносе времени операции до момента родоразрешения было принято ввиду большого планируемого объема и длительности операции (порядка 8–10 ч). После операции у пациентки возникли осложнения, она отказалась от дальнейшего адьювантного лечения и умерла через 2 года после постановки диагноза от обширного метастазирования в легкие и печень.

В своей работе М.М. Gziri и соавт. (2013) описали клинические случаи лечения рака языка во время беременности у 5 женщин в возрасте от 18 до 36 лет. У трех пациенток был диагностирован первичный местнораспространенный рак языка, у двух – рецидив рака языка. Преимущественно диагнозы были поставлены после первого триместра беременности. Для лечения рака языка во время беременности авторы применяли различные методы. Три женщины получали лучевую терапию во время беременности после хирургического этапа лечения. Одна пациентка получала ХЛТ во время беременности с последующим хирургическим этапом после родов. Пятая участница исследования была прооперирована во время беременности, а лучевую терапию получила уже после родов. Патологий со стороны роста и развития плода выявлено не было [280].

Рак и беременность

Ниже представлены два случая рака языка, ассоциированного с беременностью, у пациенток, получавших лечение в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ (г. Томск).

Клиническое наблюдение 1

Пациентка А., 34 года, с первого триместра беременности отметила появление покраснения на языке с переходом в язву. Лечилась у стоматолога по месту жительства, но без выраженного эффекта. При дообследовании в Томском областном онкологическом диспансере (ООД) был верифицирован диагноз: умеренно дифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак боковой поверхности языка слева (рис. 4). Специального лечения не получала.

Через 1–2 нед после родов женщина обратилась в НИИ онкологии Томского НИМЦ. По результатам СКТ с контрастированием лицевого скелета и мягких тканей шеи выявлено слева по боковой поверхности языка, в средней и задней трети образование размерами до $35 \times 18 \times 24$ мм с нечеткими, неровными контурами, с наличием язвенного дефекта до 6 мм. Опухоль инфильтрировала слизистые дна полости рта и альвеолярного отростка нижней челюсти, а также ретромолярную область (рис. 5). За среднюю линию опухоль не распространялась. Признаков литической деструкции нижней челюсти обнаружено не было. Слева единичный подчелюстной лимфатический узел с признаками метастатического поражения до 13×11 мм. По данным УЗИ шейных лимфоузлов, слева в подчелюстной области определяется округлой формы гипэхогенный лимфоузел, подозрительный на метастазирование, размером 12 мм.



Рис. 4. Вид опухоли на языке пациентки А., 34 года, до лечения



Рис. 5. Спиральная компьютерная томография с контрастированием лицевого скелета пациентки А., до лечения. Овалом выделена область локализации опухоли на языке

Клинически была установлена стадия III ($cT_3N_1M_0$).

Первым этапом комбинированного лечения выполняли операцию в объеме трахеостомии, лимфодиссекции шеи слева (уровни I–V), резекции 2/3 языка с корнем, плоскостной резекции нижней челюсти с реконструкцией языка за счет медиального лоскута бедра слева (рис. 6, 7).

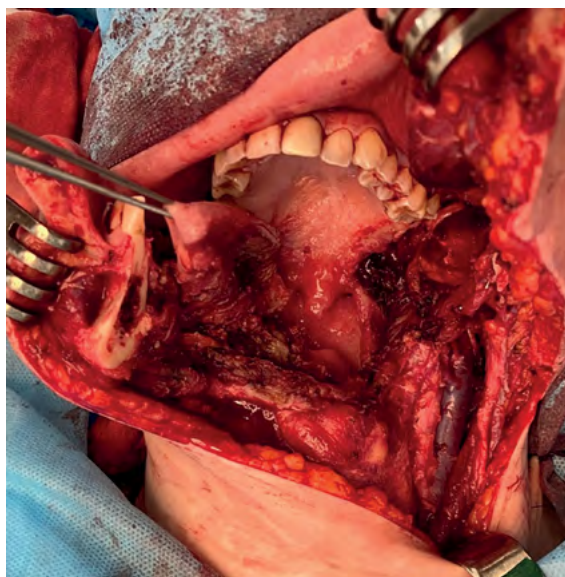


Рис. 6. Вид операционной раны после резекции нижней челюсти, резекции языка с мышцами дна полости рта

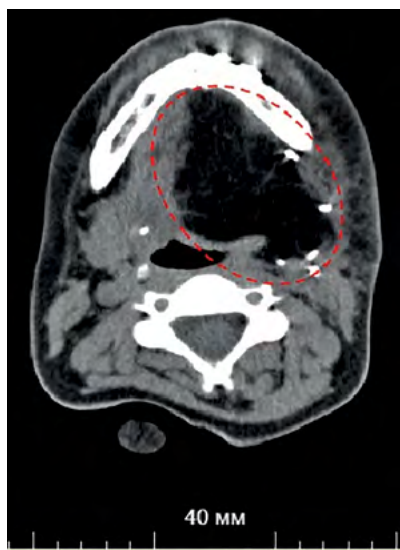


Рис. 7. Спиральная компьютерная томография лицевого скелета с контрастированием пациентки А., после резекции языка реконструкцией кожно-жировым лоскутом. Штриховой линией выделена область реконструкции

Послеоперационное патоморфологическое заключение: умеренно дифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак с двумя метастазами из 4 лимфоузлов, без признаков экстракапсулярного распространения. Границы резекции – более 5 мм.

Вторым этапом была проведена дистанционная лучевая терапия (СОД 42 Гр) с радиомодификацией цисплатином (50 мг 1 раз в неделю, суммарная доза – 200 мг).

При проведении контрольного осмотра через 3 мес обнаружено новообразование в проекции ротоглотки.

Гистологическое заключение биопсийного материала: данные за плоскоклеточный рак.

По результатам СКТ лицевого скелета и мягких тканей шеи слева в проекции небной миндалины с распространением на небные дужки отмечаются признаки продолженного роста опухоли размерами до 21 × 20 × 10 мм с нечеткими, неровными контурами. Кроме того, в подбородочной области слева от средней линии отмечается образование размерами до 34 × 30 × 26 мм. В области угла нижней челюсти слева наблюдается образование размерами до 21 × 22 × 13 мм (рис. 8).

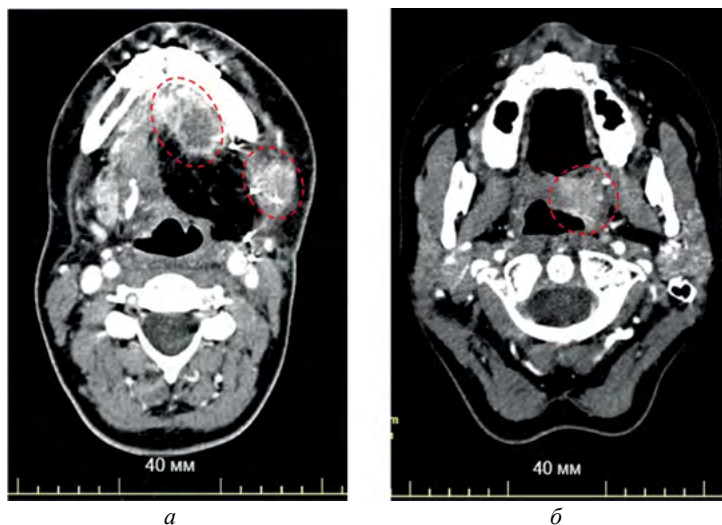


Рис. 8. Спиральная компьютерная томография с контрастированием лицевого скелета пациентки А. через 3 мес. после лечения. Овалами показаны участки продолженного роста опухоли в области дна полости рта (а) и мягкого неба (б)

В НИИ онкологии Томского НИМЦ пациентке была проведена операция в объеме сегментарной резекции нижней и верхней челюстей, ротоглотки слева с реконструктивно-пластическим компонентом за счет переднебокового лоскута бедра слева (рис. 9, 10).

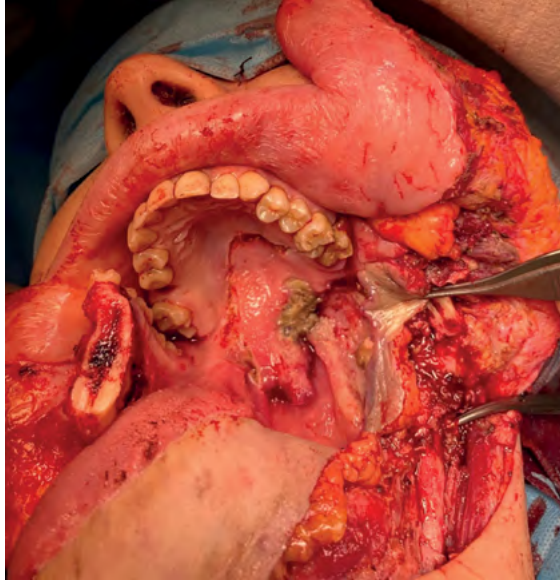


Рис. 9. Вид операционной раны. Выделен участок продолженного роста опухоли в области боковой стенки ротоглотки и мягкого неба слева

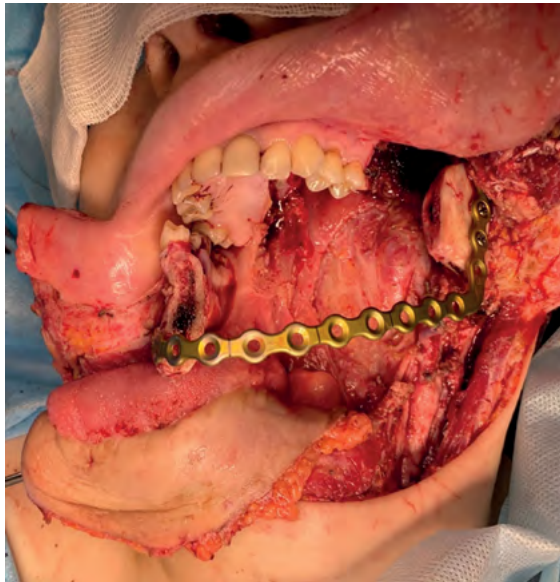


Рис. 10. Вид операционной раны после удаления опухоли

Рак и беременность

Послеоперационное гистологическое заключение: плоскоклеточный рак с участками низкой и умеренной степени дифференцировки с очагами ороговения, выраженным инвазивным ростом, обширными участками некроза. В адьювантном режиме пациентка получила три курса иммунотерапии по месту жительства (рис. 11).



Рис. 11. Внешний вид полости рта пациентки А. после хирургического лечения с реконструкцией, на этапах проведения курсов иммунотерапии

Женщина умерла через год после постановки диагноза от прогрессирования опухолевого процесса, обширного метастазирования в легкие и медиастинальные лимфатические узлы.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка С., на момент обращения 25 лет. После прищепления языка брекет-системой появилась язва, не заживающая в течение 2 мес. Была осмотрена стоматологом, направлена к онкологу. Обследована в НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Гистологическое заключение: плоскоклеточная карцинома умеренной степени дифференцировки с участками койлоцитарной дистрофии клеток (косвенные признаки ВПЧ инфекции) с густой лимфоидной инфильтрацией в строме. Выполнена СКТ лицевого скелета и мягких тканей шеи. На уровне средней и передней трети боковой поверхности тела языка слева определяется опухоль размерами до 38 × 17 × 23 мм, с нечеткими, неровными контурами, язвенным дефектом глубиной до 7 мм. Опухоль переходит за среднюю линию в области спинки языка. Лимфаденопатия верхнеременных лимфоузлов с двух сторон.

Клинически поставлен диагноз: плоскоклеточный рак языка III стадии ($T_2N_XM_0$).

Первым этапом проведено хирургическое лечение в объеме лимфодиссекции шеи с обеих сторон, глоссэктомия с сохранением корня языка справа, с реконструктивно-пластическим компонентом.

Гистологическое заключение: по линии резекции опухоли нет, Слева – метастазы в 2 лимфоузлах из 7 исследованных, справа – 4 лимфоузла без метастазов. Исследование операционного материала на наличие ВПЧ: отрицательно.

Проведено рестадирирование, диагноз после оперативного лечения: рак языка III стадии ($T_2N_xM_0/pT_2N_1M_0$).

В рамках комбинированного лечения было рекомендовано проведение курса дистанционной лучевой терапии в адьювантном режиме по месту жительства на ложе удаленной опухоли и регионарный лимфоколлектор: суммарная доза 44,0 Гр в стандартном режиме фракционирования.

Через 3 мес после окончания хирургического лечения у пациентки была выявлена беременность. Проведен междисциплинарный консилиум, по результатам которого было определено, что на данном сроке гестации лучевая терапия противопоказана. Ввиду высокого риска прогрессирования онкологического заболевания, оптимальным вариантом, по решению консилиума, являлось прерывание беременности с последующей лучевой терапией. Но ввиду того, что настоящая беременность была первой на фоне первичного бесплодия, больная от прерывания беременности категорически отказалась. Учитывая настойчивое желание пациентки, беременность была пролонгирована. О рисках и возможности прогрессирования заболевания (метастазирования), ограниченности полного обследования, невозможности проведения запланированной лучевой терапии ввиду беременности женщина и ее супруг были предупреждены. Рекомендовано динамическое наблюдение с первой явкой через месяц с результатом УЗИ шейночелюстной области. Через месяц была обнаружена припухлость в заушной области слева. УЗИ: признаки образования мягких тканей поднижнечелюстной шейной области слева (опухоль с нагноением). Была проведена тонкоигольная аспирационная пункция под ультразвуковым контролем шейной области слева, получено около 15 мл кистозной геморрагической жидкости.

Цитологическое заключение: метастаз плоскоклеточного ороговевающего рака в лимфоузел.

МРТ головы и шеи: признаки вторично измененного подчелюстного лимфоузла слева с распространением до стенки ротоглотки с ее сдавлением, без признаков инвазии, гиперплазии заднешейных справа, средних яремных – слева, подключичных лимфоузлов – слева.

Был проведен повторный консилиум, по решению которого в связи с противопоказаниями к вынашиванию беременности, учитывая рецидив основного заболевания, крайне высокий риск по материнской и перинатальной смертности, показано прерывание беременности по протоколу. Пациентка вновь отказалась от прерывания, поэтому было решено рекомендовать ведение пациентки в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России (г. Москва).

Повторно в НИИ онкологии Томского НИМЦ женщина приехала на консультацию на 18-й нед беременности с жалобами на образование в подчелюстной области слева. С учетом распространенности опухолевого процесса выполнение радикального хирургического лечения не представлялось возможным. Были даны рекомендации о возможном проведении хирургического лечения в г. Москве. В целях возможности назначения иммунотерапии проведено иммуногистохимическое исследование, по результатам которого верифицирована инвазивная плоскоклеточная карцинома умеренной степени дифференцировки. PD-L1 статус опухоли – отрицательный (CPS 15).

В НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова пациентка была госпитализирована в гинекологическое отделение, проведен амниоцентез, начата инфузионная терапия. В дальнейшем больная была переведена в онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии. Родоразрешение проведено путем операции кесарево сечение на сроке гестации 29 нед. Всего пациентке было проведено три курса полихимиотерапии, в дальнейшем она от лечения отказалась.

Больная умерла в течение года после постановки диагноза.

Таким образом, лечение пациенток с раком полости рта (в частности, языка) на фоне беременности является сложной задачей и часто сопровождается опухолевой прогрессией, несмотря на проводимое лечение по стандартным режимам. Безусловно, данная группа пациенток нуждается в разработке новых методологических подходов в выборе тактики лечения на основе глубокого анализа молекулярно-генетических особенностей опухоли, гормонального фона в целом и его влияния на опухолевый процесс при беременности. Подобный персонализированный подход позволит улучшить результаты лечения пациенток молодого возраста на фоне беременности.

Глава 6

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является одной из самых распространенных злокачественных эндокринных опухолей, занимая около 2% в общей структуре онкологических заболеваний в России и 2,3% – в мире [6, 32]. Самые высокие показатели заболеваемости этой патологией на планете регистрируются в Республике Корее (26,6 случая на 100 тыс. населения), на Кипре (19,3), в Канаде (17,4). Показатель заболеваемости в Российской Федерации составляет 7,0 случая на 100 тыс. населения. Самые низкие показатели зарегистрированы в Экваториальной Гвинее (0,3), Республике Конго (0,4), Гамбии (0,5 случая на 100 тыс. населения) (рис. 12) [6].

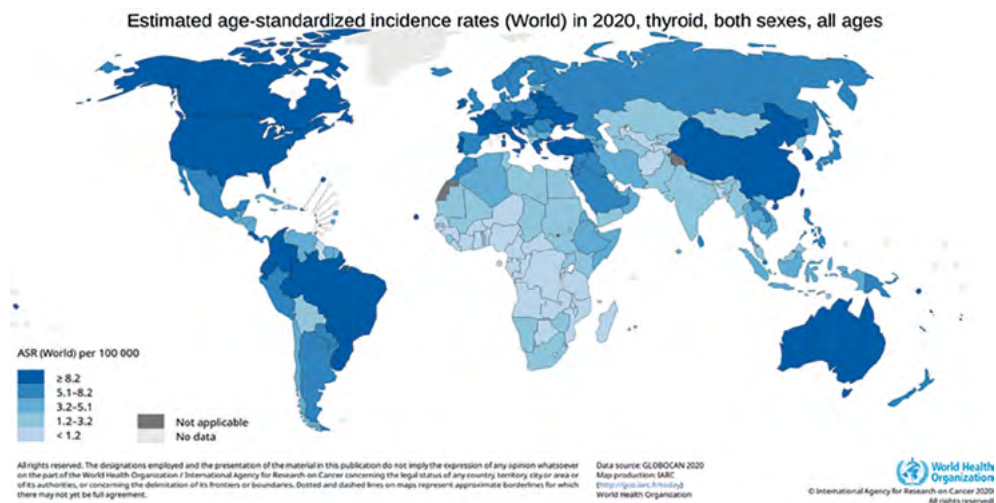


Рис. 12. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы на 100 тыс. населения в мире в 2020 г. [6]

Среди больных онкологическими заболеваниями, наблюдавшихся в течение 5 лет и более, пациенты с РЩЖ занимают пятое место (5,8%), опережая таковых со следующими нозологиями: рак шейки матки (5,5%), прямой кишки (4,2%), желудка (3,5%), яичников (3,3%) [32, 404].

В структуре онкологической смертности РЩЖ занимает 24-е место в мире (0,4%). Странами с наиболее высокими показателями являются: Самоа (2,7 случая на 100 тыс. населения), Вануату (2,1), Папуа – Новая Гвинея (1,9). Показатель смертности по Российской Федерации составляет 0,4 случая на 100 тыс. населения. Минимальные показатели регистрируются в Сан-Томе и Принсипи, на Багамских островах (0,0), в Гваделупе (0,1), Суринаме (0,1), Республике Конго (0,2 случая на 100 тыс. населения) (рис. 13) [32, 323, 404].

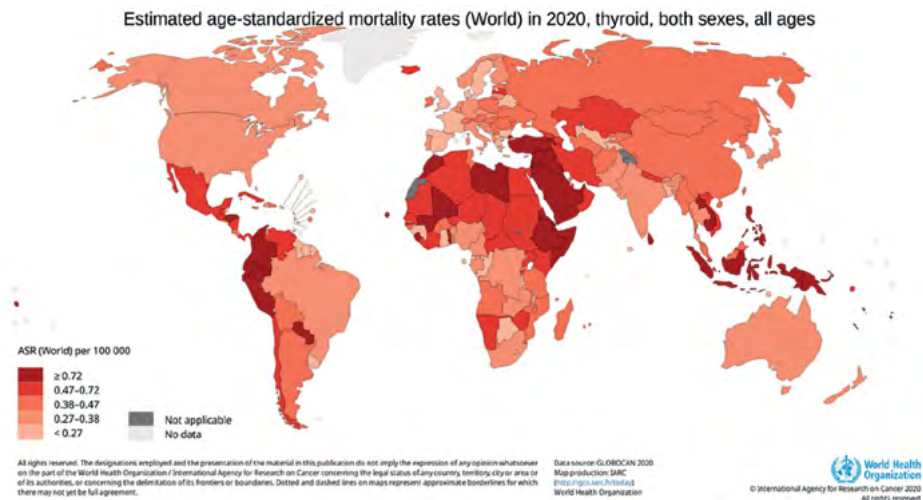


Рис. 13. Показатели смертности на 100 тыс. населения от злокачественных образований щитовидной железы в мире в 2020 г. [6]

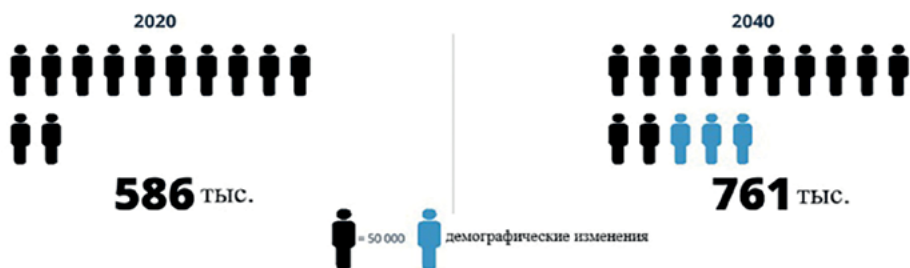


Рис. 14. Ожидаемое число новых случаев заболевания раком щитовидной железы к 2040 г. [404]

По данным эпидемиологических исследований, в период до 2040 г. в мире ожидается резкое увеличение числа новых случаев заболевания РЩЖ у лиц обоих полов и всех возрастов (рис. 14) [404].

Аналогичная картина прогнозируется и по показателям смертности от РЩЖ: к 2040 г. ожидается увеличение числа смертей практически в два раза (рис. 15) [404].



Рис. 15. Ожидаемое число смертей от рака щитовидной железы к 2040 г. [404]

Стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО щитовидной железы (ЩЖ) по федеральным округам РФ на 100 тыс. населения по состоянию на 2021 г. выглядят следующим образом: лидерами по заболеваемости являются Северо-Западный, Северо-Кавказский, Южный и Уральский федеральные округа. Реже злокачественные новообразования ЩЖ выявляются в Приволжском, Дальневосточном и Центральном федеральных округах (рис. 16).

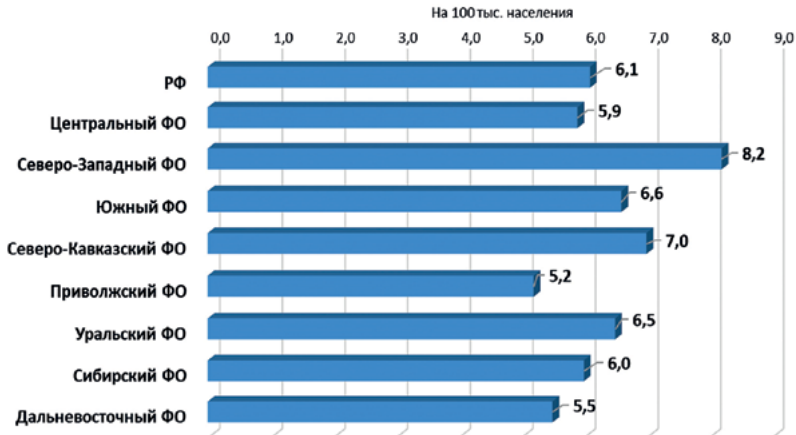


Рис. 16. Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы по федеральным округам РФ по состоянию на 2021 г., количество случаев на 100 тыс. населения [32]

Стандартизованные показатели смертности от ЗНО ЩЖ по федеральным округам РФ на 100 тыс. населения: в том же 2021 г. наибольшие значения регистрировались в Дальневосточном, Северо-Западном, Северо-Кавказском и Сибирском федеральных округах. В остальных регионах России данные показатели были меньше и находились практически на одном уровне (рис. 17).

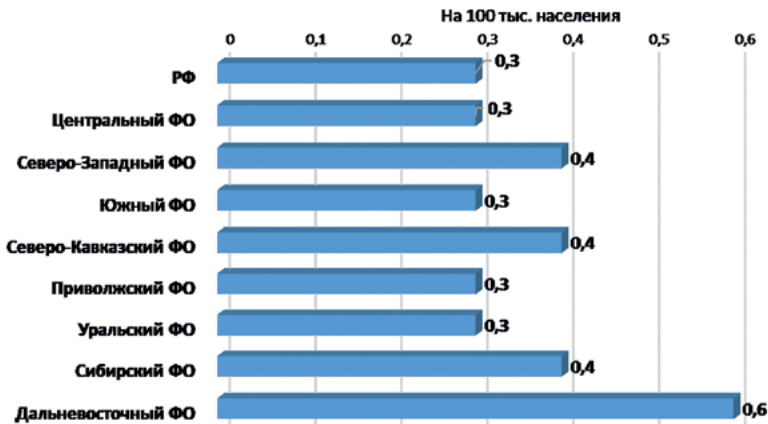


Рис. 17. Стандартизованные показатели смертности от злокачественных заболеваний щитовидной железы в 2021 г. по федеральным округам РФ, количество случаев на 100 тыс. населения [32]

Морфологическая классификация РЩЖ включает в себя несколько гистотипов: папиллярный, фолликулярный, медуллярный и анапластический раки. В 90–95% случаев регистрируются папиллярный и фолликулярный типы, возникающие из А- и В-клеток фолликулярного эпителия. Самый редкий гистотип РЩЖ – анапластический (недифференцированный), частота его встречаемости составляет 0,2–0,5% суммарного количества заболеваемости РЩЖ [186, 323, 695].

Папиллярный рак чаще всего регистрируется у лиц в возрасте 20–30 лет, однако и в более позднем возрасте частота его встречаемости достаточно велика. Он характеризуется медленным развитием и метастазированием в большинстве случаев в регионарные лимфатические узлы, где опухолевые клетки могут персистировать без последующего метастазирования достаточно долго [195, 378]. Соответственно, данный морфологический вариант, по сравнению с другими, имеет более благоприятный прогноз.

Фолликулярный рак распространен преимущественно среди лиц в возрасте 50–60 лет. Он характеризуется ранним лимфо- и гематогенным метастазированием.

Необходимо отметить, что существуют и семейные формы РЩЖ при синдроме множественных эндокринных неоплазий 2А и 2В типов. Медуллярный рак традиционно считается более агрессивным, 10-летняя выживаемость после тиреоидэктомии не превышает 50% [289, 302, 563].

Последний морфологический тип РЩЖ – анапластический. Он характеризуется крайне агрессивным течением, возникновением в более позднем возрасте. Данный тип рака стремительно приводит к летальному исходу вследствие местного инвазивного роста и высокого метастатического потенциала [354, 417].

Общеизвестно, что ЗНО ЩЖ встречаются чаще у женщин. Этот факт подтверждается результатами эпидемиологических исследований [29, 445, 467]. Обращает на себя внимание тот факт, что различие в уровнях заболеваемости между лицами мужского и женского пола начинает проследиваться уже в постпубертатном периоде (с 14 лет). До этого возраста заболеваемость среди полов практически не отличается [20, 35]. У женщин в постменопаузальном периоде частота заболеваемости РЩЖ становится прямо пропорциональной возрасту и начинает приближаться к таковой у мужчин [293, 447, 451]. Данные обстоятельства позволяют судить о вкладе гормонального фона, а именно женских половых гормонов, в канцерогенез РЩЖ. В связи с этим особый научный и практический интерес представляет РЩЖ, протекающий на фоне беременности, так как во время гестации гормональный фон женщины испытывает значительные перестройки. Здесь есть несколько принципиально важных аспектов, которые нельзя оставить без внимания [460, 661].

Как известно, эстрогены относятся к половым гормонам стероидного ряда. Существуют три «классических» варианта эстрогенов: эстрон, эстрадиол и эстриол. Самым функционально активным из них является эстрадиол, и именно у него самая высокая аффинность к соответствующим рецепторам. У жен-

щип выделяют два пути синтеза эстрогенов – гонадный, который локализуется в яичниках, и внегонадный, к которому относятся следующие локализации: печень, жировая ткань, сетчатая зона надпочечников, а также плацента [654, 705].

Активирующую роль эстрогенов в отношении тиреоцитов подтверждают целый ряд наблюдений. Так, M. Derwahl и D. Nicula (2014) отмечали циклическое изменение объема определенных узлов ЩЖ в различные фазы менструального цикла, а также стойкое их увеличение с наступлением менархе или беременности [186].

Явление локализации рецепторов эстрадиола (ЭР) в нормальных и опухолевых клетках ЩЖ, а также их взаимосвязь с течением и морфологическим вариантом РЩЖ легли в основу множества работ. Так, группа исследователей во главе с S. Xu определили при помощи ИГХ-исследования экспрессию эстрогеновых рецепторов в нормальных тиреоцитах, аденоме, узловом зобе, дифференцированном и недифференцированном видах РЩЖ [194, 574].

Неоценимую научную новизну имеет исследование Y. Lee и соавт. (2014). Так, при изучении рецепторов к эстрогенам в различных морфологических вариантах РЩЖ ими было открыто удивительное обстоятельство: только в клетках папиллярного рака ЩЖ экспрессируются как рецепторы эстрогенов, так и рецепторы к прогестерону (progesterone, PR). Причем PR не экспрессируются в микроокружении с клетками ЩЖ. Однако до конца остается неясным вклад PR в патофизиологию опухолей ЩЖ: имеют они активирующее или тормозящее (протективное) влияние в отношении роста и прогрессирования опухоли [378].

Выделяют два вида рецепторов эстрогенов (estrogen, ER) – ER α и ER β , которые в различных соотношениях экспрессируются во многих тканях и органах и реализуют в основном прямо противоположные эффекты: первые усиливают пролиферацию клеток, стимуляцию инвазивной активности и интенсифицируют способность к миграции, а вторые, напротив, угнетают пролиферацию и приводят к апоптозу [194, 195]. Во многих исследованиях показано, что изменение соотношений двух видов ER в сторону увеличения количества ER α и уменьшения ER β , а также состояния, сопровождающиеся гиперэстрогенией, ассоциированы с агрессивными вариантами течения РЩЖ. A. Heikila и соавт. (2013) заявляют о необходимости более активной терапии при уменьшении экспрессии ER β [289].

Установлено, что хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) по своему строению подобен тиреотропному гормону (ТТГ): они имеют одинаковые по структуре α -субъединицы и специфичные β -субъединицы [445, 467, 646].

Во время нормально протекающей беременности ХГЧ обладает активирующим влиянием на рецепторы к ТТГ на клетках ЩЖ, следовательно, происходит резкое увеличение продукции тиреоглобулина. Повышенные уровни тиреоидных гормонов по механизму отрицательной обратной связи тормозят секрецию ТТГ, в результате чего происходит частичное угнетение функции гипофиза. Зеркальные изменения продукции ТТГ и ХГЧ отражены на рис. 18.

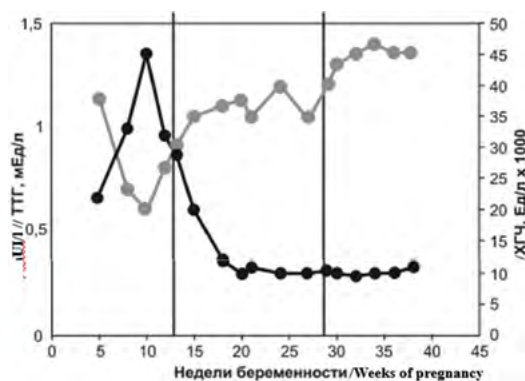


Рис. 18. Концентрации хорионического гонадотропина (ХГЧ) и тиреотропного гормона (ТТГ) на различных сроках гестации

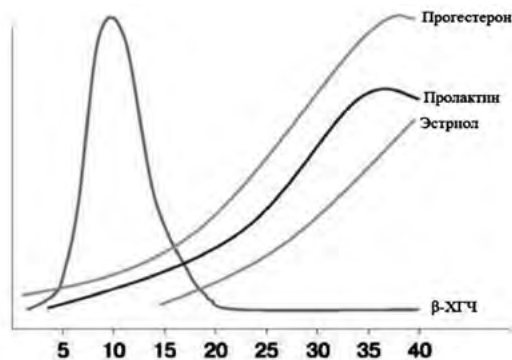


Рис. 19. Изменение уровней прогестерона, пролактина, эстриола и хорионического гонадотропина в крови женщины в разные сроки гестации

У некоторых женщин избыток концентрации ХГЧ оказывает парадоксально более выраженное стимулирующее действие. Данный факт объясняется, вероятно, индивидуальными особенностями в структуре гликозилированного циркулирующего ХГЧ, дисбалансом секреции ХГЧ с временной гиперпродукцией β -субъединицы, повышением сродства к рецепторам ТТГ. Необходимо также отметить, что вследствие генетических и конституциональных различий, при многоплодной беременности в связи с большой массой трофобласта наблюдается более высокий уровень концентрации ХГЧ в крови [29, 76]. В данной ситуации продукция ТТГ гипофизом подавляется практически в 100% случаев [20, 53]. Поэтому, рассматривая проблему взаимосвязи РЩЖ и беременности, нельзя не упомянуть о гормональном статусе во время беременности, точнее о его изменениях в количественном и качественном соотношении. На ранних сроках беременности гормональные изменения обусловлены активностью желтого тела яичников, которое начинает синтезировать прогестерон. Затем,

по мере развития плаценты, уже последняя начинает выполнять основную эндокринную функцию [35, 76]. В ней запускается синтез прогестерона, ХГЧ, плацентарного лактогена, кортикотропин-рилизинг-фактора, эстрогенов. Уровень гормонов в крови зависит от срока беременности (рис. 19).

График, представленный на рис. 19, наглядно демонстрирует прямо пропорциональное повышение уровней практически всех гормонов, за исключением ХГЧ. Хорионический гонадотропин достигает своего пика на 10-й нед беременности, а затем резко снижается до 20-й нед, выходя на плато и сохраняя данный уровень на протяжении всей беременности [53].

Рассмотрев взаимосвязь беременности и РЩЖ в зависимости от гормонального статуса женщины, было бы логично перейти к анализу результатов имеющихся исследований, касающихся течения РЩЖ на фоне беременности. Следу-

ет принять во внимание тот факт, что результаты исследований разных ученых достаточно противоречивы и приводят их к прямо противоположным заключениям и выводам. Так, в ряде работ, посвященных изучению данного вопроса, авторы сообщали о протективном влиянии беременности на РЩЖ [467].

По данным Q. Molteni и соавт. (1981), не определяется ухудшение течения РЩЖ на фоне беременности. Однако о достоверности полученных ими результатов нельзя однозначно говорить по ряду причин. Во-первых, авторами приведено небольшое количество наблюдений (40 случаев). Во-вторых, образцы опухолевой ткани, взятые у пациентов исследуемой группы, были представлены не только РЩЖ, но и онкопатологией слюнных желез, кожи области головы и шеи, меланомой и др. Поэтому считать заключения исследователей абсолютно верными нельзя. Тем не менее, все же следует отдать должное данной научной работе, так как это была первая на тот момент публикация, которая заложила прочный фундамент для дальнейших исследований в данной области [447].

В 1994 г. в исследовании, представленном в регистре опухолей Нью-Мексико (США), было обнаружено, что выживаемость при РЩЖ у 22 беременных в возрасте 18–46 лет существенно не отличалась от таковой у женщин соответствующего возраста с РЩЖ, которые не были беременны [293, 492, 558].

Исследование 1997 г., проведенное сотрудниками Университета штата Огайо (США), показало: что влияние беременности на течение и исход злокачественных новообразований ЩЖ является незначительным и маловероятным, хотя они и признают определенный вклад гормонов, продуцируемых во время беременности, в частности ХГЧ, на течение онкологического процесса. В этом исследовании принимали участие 61 беременная женщина и 528 небеременных женщин в контрольной группе. В результате авторы не смогли дать точные оценки относительно взаимосвязи гормонального статуса беременной женщины и развития и исхода РЩЖ [451].

Крайне важным и объемным представляется исследование S. Yasminee и соавт. (2005), в ходе которого были проанализированы 595 случаев ассоциированного с беременностью РЩЖ. Тщательно изучив все случаи, исследователи сделали вывод о том, что беременность не влияет на безрецидивную выживаемость и смертность от РЩЖ [705]. Данная работа являлась одной из передовых и значимых на тот момент времени.

Аналогичной точки зрения придерживаются G. Vannucchi и соавт. В своей статье «The diagnosis of differentiated thyroid cancer during pregnancy or in two first year postpartum is a significant indicator of persistent disease», опубликованной в 2010 г., они заявили о маловероятном влиянии беременности на прогресс и течение, а также исход дифференцированного РЩЖ [661]. Здесь необходимо сделать важное уточнение: авторы рассматривают связь беременности и дифференцированного (папиллярного, фолликулярного) РЩЖ.

При этом в статье не упоминаются другие гистотипы рака (анapластический, медуллярный), а ведь именно они, как известно, характеризуются более неблагоприятным прогнозом, торпидным течением и высокой летальностью,

а также коротким безрецидивным периодом. Вдобавок к этому, данные типы рака не обладают рецепторами к прогестерону, но экспрессируют значительное количество рецепторов эстрогенов [52, 695].

Вместе с тем результаты, полученные в ряде работ, ставят под сомнение все приведенные выше выводы. Авторы этих исследований утверждают, что гиперэстрогения, возникающая во время беременности, негативным образом влияет на течение РЦЖ. К примеру, в работе М. Vaiman и соавт. (2009) говорится о более высокой частоте рецидива РЦЖ у беременных женщин или женщин на первом году после родов. Высокий уровень эстрадиола, наблюдаемый у пациенток в данном исследовании, ассоциирован с более неблагоприятным прогнозом течения заболевания [654].

Некоторые исследователи сообщают о том, что в опухолях, диагностированных на фоне беременности, экспрессия ER- α существенно больше, чем у небеременных женщин, что расценивается ими как неблагоприятный прогностический признак. Кроме того, известно о случаях прогрессирования микрокарцином ЩЖ на различных сроках гестации [52, 194, 574, 611].

Большинство исследований, срок давности которых не превышает двух–трех лет, убедительно показывают отсутствие отрицательного влияния беременности на течение РЦЖ. Так, Q. Сао и соавт. (2022) провели масштабное ретроспективное исследование [128]. Они выбрали 18332 случая РЦЖ (96 беременных женщин, 192 – контрольная группа). Было выявлено, что статистически значимые различия в отношении исхода и течения РЦЖ между группой контроля и оцениваемой группой беременных отсутствуют. Наблюдались лишь статистически значимо более высокие уровни свободного тироксина (15,47 (13,61–17,67) пг/мл в основной группе против 14,38 (13,20–15,81) пг/мл – в контрольной; $p < 0,001$), АТ-ТПО (43,55 (31,43–71,43) и 35,95 (28,00–48,03) МЕ/мл, соответственно ($p = 0,008$), но схожие уровни ТТГ (1,46 (0,56–3,15) мЕд/л в основной группе и 1,36 (0,81–1,92) мЕд/л – в контрольной; $p = 0,142$).

Еще одно исследование в подтверждение данного факта было проведено в Бразилии. Название работы отражает основной ее посыл: «Беременность не имеет значимого влияния на прогноз дифференцированного рака щитовидной железы». На основании изучения 96 случаев беременности, отягощенной РЦЖ, были сделаны выводы о том, что беременность не имеет существенного влияния на течение РЦЖ. Прогрессирование РЦЖ после беременности было связано с агрессивным вариантом опухоли [475].

Новаторское в определенном смысле исследование представила команда Н. Yamazaki и соавт. (2022). Они включили в свое ретроспективное исследование 125 случаев РЦЖ у лиц женского пола моложе 45 лет с отдаленными метастазами (ОМ) в период с января 2005 по июнь 2021 г. Причем ОМ были определяющим критерием включения в исследование. Основную группу составили 28 беременных, группу контроля – 97 небеременных женщин. Было показано, что течение РЦЖ с ОМ даже на фоне беременности не отличалось от такового у небеременных [701].

В НИИ онкологии Томского НИМЦ имеется собственный опыт ведения и наблюдения пациенток, страдающих раком щитовидной железы, ассоциированным с беременностью.

Нами было проведено исследование с целью оценки отдаленных результатов лечения и качества жизни пациенток репродуктивного возраста, страдающих РЩЖ. В исследовании приняли участие 82 пациентки, из которых у 42 женщин РЩЖ был ассоциирован с беременностью (20 больных – РЩЖ на фоне беременности, 22 больные получали лечение в течение года после родов). Контрольная группа была сформирована из 40 больных РЩЖ вне беременности. Возраст пациенток обеих групп варьировал от 18 до 43 лет, средний возраст в основной группе составил $(29,5 \pm 5,5)$ года, в контрольной – $(31,6 \pm 6,1)$ года.

Дизайн исследования представлен на рис. 20.

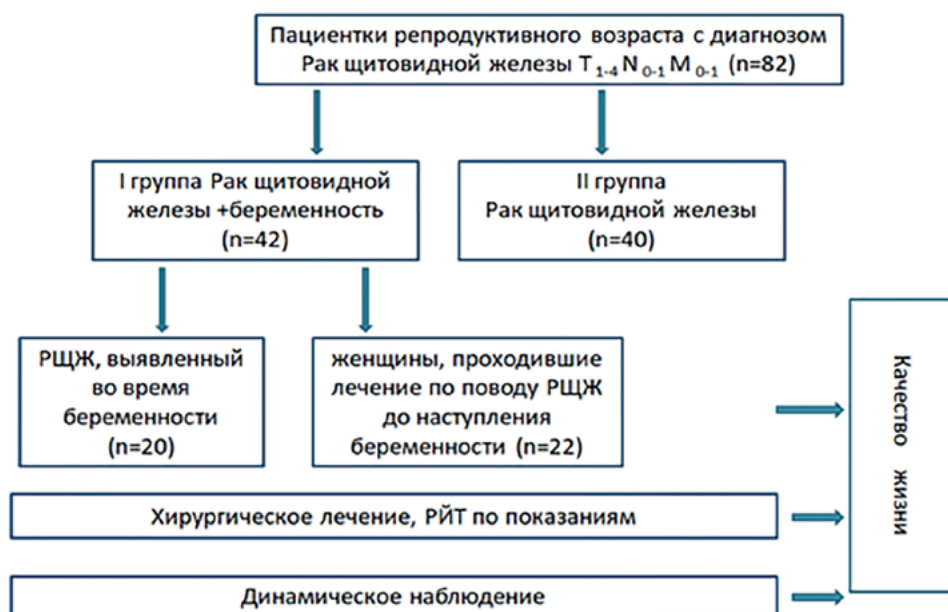


Рис. 20. Дизайн исследования больных раком щитовидной железы, ассоциированным с беременностью

Характеристика групп пациенток по стадии РЩЖ и гистологическому типу опухолевого процесса представлена в табл. 1.

По гистотипу в обеих группах чаще всего наблюдался папиллярный РЩЖ (69,0 и 67,5%, соответственно). Реже были верифицированы фолликулярный (26,2 и 27,5%) и медулярный РЩЖ (4,8 и 5,0% соответственно). Что касается стадии, то чаще рассматриваемая патология верифицировалась при стадиях $pT_1N_0M_0$ и $pT_2N_0M_0$.

Рак и беременность

Всем больным было проведено хирургическое лечение в различных объемах (табл. 2). Так, в группе больных РЩЖ, ассоциированным с беременностью, у 35,7% пациенток было выполнено хирургическое лечение в объеме гемитиреоидэктомии с резекцией перешейка, у 31% – тиреоидэктомия, у 33,3% – тиреоидэктомия с лимфодиссекцией.

Таблица 1. Характеристика групп больных раком щитовидной железы, ассоциированным с беременностью

Показатель	Основная группа (42 человека)	Контрольная группа (40 человек)
Клиническая стадия:		
pT ₁ N ₀ M ₀	10 (23,8%)	9 (22,5%)
pT ₂ N ₀ M ₀	12 (28,6%)	12 (30,0%)
pT ₂ N ₁ M ₀	8 (19,0%)	8 (20,0%)
pT ₂ N ₁ M ₁	1 (2,4%)	1 (2,5%)
pT ₃ N ₀ M ₀	6 (14,3%)	5 (12,5%)
pT ₃ N ₁ M ₀	2 (4,8%)	2 (5,0%)
pT ₃ N ₁ M ₁	2 (4,8%)	2 (5,0%)
pT ₄ N ₁ M ₀	1 (2,4%)	1 (2,5%)
Гистологический тип:		
папиллярный	29 (69,0%)	27 (67,5%)
фолликулярный	11 (26,2%)	11 (27,5%)
медулярный	2 (4,8%)	2 (5,0%)

Таблица 2. Объемы лечения рака щитовидной железы в исследуемых группах

Вариант лечения	Основная группа (42 пациентки)	Контрольная группа (40 пациенток)
Гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка	15 (35,7%)	13 (32,5%)
Тиреоидэктомия	13 (31,0%)	13 (32,5%)
Тиреоидэктомия и лимфодиссекция	14 (33,3%)	14 (35,0%)

Анализ клинических особенностей в основной группе показал, что РЩЖ был выявлен на 12–30-й нед беременности (в среднем $(18,3 \pm 6,8)$ нед), оперативное лечение было отложено до родоразрешения у всех пациенток (20 человек), сроки проведения хирургического вмешательства составили 1–8 мес (в среднем $(3,8 \pm 2,2)$ мес) после родоразрешения.

Нарушения функции щитовидной железы на момент выявления опухоли не было отмечено ни в одном случае. В последующем у трех пациенток с распространенными формами РЩЖ на протяжении всей беременности проводилась супрессивная гормональная терапия левотироксином ($\text{TТГ} < 0,1 \text{ мЕд/л}$).

Родоразрешение было проведено в сроки 36–41 нед беременности, в среднем $(38,0 \pm 1,9)$ нед. Первородящими были 17 женщин (40,5%), повторнородящими – 25 (59,5%). Кесарево сечение было выполнено у 9 (21,4%) больных, через естественные родовые пути родоразрешение осуществилось у 33 (78,6%) пациенток. У одной женщины была многоплодная беременность (2,4%), три пациентки (7,1%) родили дважды после проведенного лечения по поводу РЩЖ.

Оценка репродуктивных результатов показала, что в основной группе у 42 пациенток родились 46 детей, в том числе 21 мальчик (45,7%) и 25 девочек (54,3%). Масса тела детей при рождении варьировалась от 2110 до 4200 г. В состоянии гипоксии родились 7 детей (15,2%), из них оценку по шкале Апгар на 1-й минуте в 7 баллов имели 5 детей, 6 баллов – 2 ребенка, на 5-й минуте у всех оценка составляла 8–9 баллов. Частота задержки внутриутробного развития (ЗВУР) составила 6,5% (3 детей). В целом частота встречаемости гипоксии, ЗВУР, внутриутробной инфекции и респираторных нарушений не отличалась от популяционных значений. Все дети в настоящее время растут и развиваются соответственно возрасту.

Оценка 10-летней общей и безрецидивной выживаемости показала идентичные результаты эффективности лечения онкологического процесса в сравниваемых группах (рис. 21).

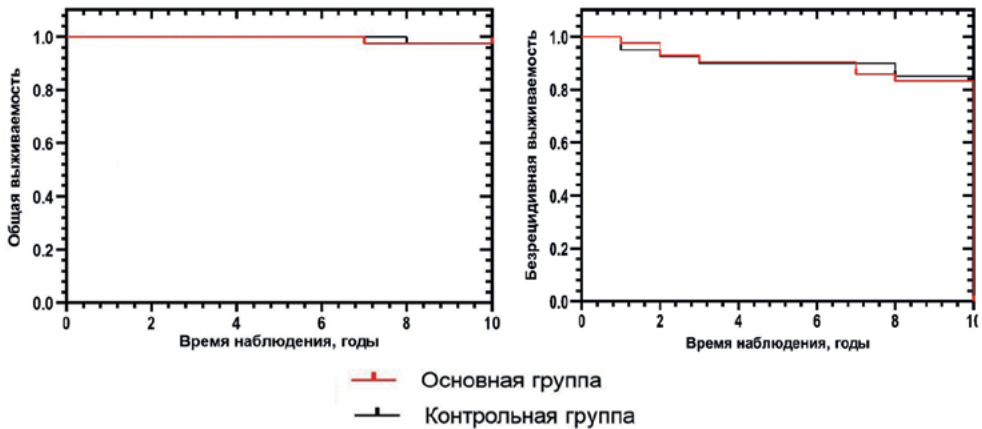


Рис. 21. Результаты 10-летней общей (слева) и безрецидивной (справа) выживаемости больных раком щитовидной железы

По критерию Гехана–Бреслоу–Вилкоксона статистически значимых различий общей ($p = 0,98$) и безрецидивной ($p = 0,85$) выживаемости в основной и контрольной группах выявлено не было. Отношение шансов при расчете общей выживаемости (критерий Мантеля–Хензеля, $p < 0,05$) составило 1,0, безрецидивной выживаемости – 1,087; шансы одинаковы в обеих группах.

Общая выживаемость в основной группе составила 97,5%, в контрольной – 98,5%; 10-летняя безрецидивная выживаемость – 83 и 85%, соответственно.

Представляем клинический пример наблюдения больной раком щитовидной железы, ассоциированным с беременностью.

Клиническое наблюдение

Больная М., 27 лет, была госпитализирована в отделение опухолей головы и шеи НИИ онкологии 9 апреля 2013 г. с диагнозом: рак щитовидной железы $pT_2N_1bM_1$. Сопутствующая патология: хронический атрофический гастрит, стадия ремиссии; хронический некалькулезный холецистит, стадия ремиссии.

При поступлении предъявляла жалобы на наличие узловых образований на шее слева и дискомфорт в области шеи.

Из анамнеза: считает себя больной с ноября 2012 г. При обследовании во время беременности (срок 20 нед) было выявлено узловое образование в щитовидной железе. Направлена для консультации в НИИ онкологии. Выполнена тонкоигольная аспирационная терапия, цитологически: папиллярный рак щитовидной железы.

Роды многоплодные (срок 36 нед), родоразрешение путем кесарева сечения. От этой беременности родились двое здоровых детей (оценка по шкале Апгар 8/9 баллов).

Далее пациентка была госпитализирована в отделение опухолей головы и шеи НИИ онкологии для дообследования и хирургического лечения (09.04.2013). *St. localis*: слева по ходу сосудистого пучка – увеличенные до 3,5 см лимфоузлы, плотные, ограниченно-смещаемые, безболезненные. Щитовидная железа III ст., в обеих долях – узловое образование, в левой доле – до 3,5 см.

Гормональный статус (09.04.2013): кортизол – 209,3 нмоль/л; ТТГ – 0,45 мМЕ/л (норма 0,3–4,0 мМЕ/л); свободный Т4 – 15,34 пмоль/л (норма 12–22 пмоль/л); свободный Т3 – 5,18 пмоль/л (норма 3,1–6,8 пмоль/л); тиреоглобулин – 273,3 нг/мл (0–50 нг/мл); антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) – 8,14 МЕ/мл (0–30 МЕ/мл); антитела к тиреоглобулину – 12,44 МЕ/мл (норма 0–18 МЕ/мл; паратгормон – 51,76 пг/мл (15–65 пг/мл).

Ультразвуковое исследование ЩЖ от 09.04.2013: множественные узлы в обеих долях и перешейке, шейная лимфаденопатия слева, вероятнее метастатического характера.

СКТ органов грудной клетки с контрастированием от 10.04.2013: в легочной ткани с обеих сторон множество участков метастатического поражения размерами от 5 до 11 мм (рис. 22).

С учетом полученных результатов пациентке 11.04.2013 было проведено лечение: лимфодиссекция шеи слева (зоны II–V), тиреоидэктомия (рис. 23).

Гистологическое заключение № 4930-55/15 от 18.04.2013: папиллярная карцинома ЩЖ, размер очага 3,5 см без признаков инвазии в капсулу. В препаратах из «клетчатки с л/узлами шеи слева» – метастатическое поражение в 6 из 8 исследованных лимфоузлов, в одном из которых достоверные признаки перинодального роста. Далее пациентке была проведена супрессивная терапия L-тироксином в дозе 125–150 мкг/сут.

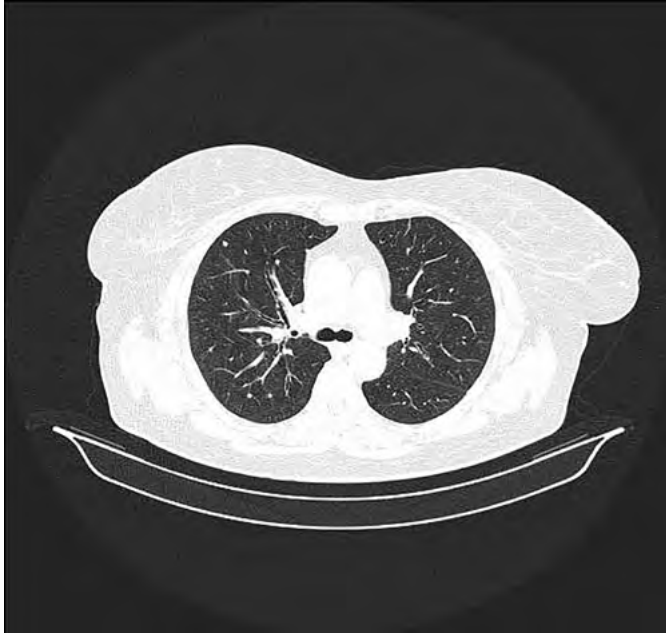


Рис. 22. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием у больной РЩЖ: множественные метастазы в легкие



Рис. 23. Макропрепарат щитовидной железы и лимфатических узлов после проведенного хирургического лечения

В период с 2014 по 2016 г. пациентке проведено 4 курса радиоiodтерапии с суммарной активностью 11 ГБк.

Гормональный статус (2014–2016): ТТГ – 0,003–0,005 мМЕ/л; тиреоглобулин – 52–58 нг/мл; АТ-ТПО – 6,17–10,14 МЕ/мл; АТ к тиреоглобулину – 10,14–14,54 МЕ/мл.

Рак и беременность

Контрольное обследование проведено в апреле 2023 г., патологических изменений не обнаружено (рис. 24).

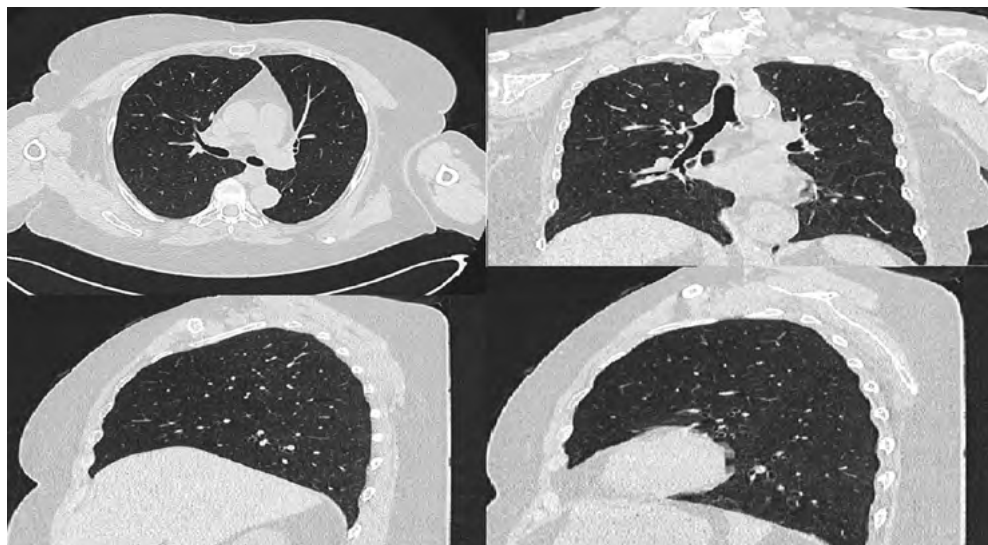


Рис. 24. Контрольная спиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациентки М., 37 лет, через 10 лет после операции

Гормональный статус (24.04.2023): ТТГ – 0,5 мМЕ/л; тиреоглобулин – 2,8 нг/мл; АТ-ТПО – 6,09 Ед/мл; АТ к тиреоглобулину – <10,0 МЕ/мл.

Таким образом, окончательный диагноз: рак щитовидной железы с метастазами в лимфоузлы шеи слева и легкие (pT₂N_{1b}M₁). Состояние после лимфодиссекции шеи слева (зоны II–V), тиреоидэктомии (11.04.2013). Состояние после 4 курсов радиойодтерапии (11 ГБк, 2014–2016 гг.).

В настоящее время срок наблюдения пациентки составляет 10 лет. Данных за рецидив нет. Женщина социально адаптирована, продолжает работать в прежней должности (преподаватель). Дети растут и развиваются в соответствии с возрастом.

Таким образом, рак щитовидной железы, наряду с раком шейки матки и молочной железы, является одним из самых распространенных онкологических заболеваний, диагностируемых во время беременности. При этом в 6–10% случаев встречается высокодифференцированный рак. Выявление высокодифференцированного рака щитовидной железы во время беременности нельзя считать показанием к прерыванию последней, при этом беременность не следует рассматривать в качестве фактора, способствующего прогрессированию рака. Результаты исследований, посвященных изучению отдаленного прогноза РЩЖ, диагностированного во время беременности, показывают, что он ничем не отличается от прогноза опухолевого процесса у женщин в общей популяции. Что касается анапластического варианта рака во время беременности, то было обнаружено, что он встречается крайне редко, и чаще всего связан с воздействием радиации на организм [186, 492, 574].

В настоящее время рекомендуется следующая тактика лечения и ведения данной категории больных: при выявлении РЩЖ на раннем сроке беременности показан его мониторинг при помощи УЗИ. Если наблюдается значительный рост узла (50% объема и 20% в диаметре в двух измерениях) к 24-й нед гестации или метастазирование в шейные лимфатические узлы, показано хирургическое лечение. Во втором триместре рекомендовано хирургическое лечение, так как количество осложнений для беременной женщины и плода в этом сроке минимально. Однако в большинстве случаев хирургическое лечение может быть отложено до послеродового периода, так как нет различий в показателях ближайших и отдаленных результатов лечения высокодифференцированного РЩЖ у беременных, оперированных во II триместре до 24-й нед, и у женщин, оперированных после родоразрешения. При этом важным при принятии решения в выборе тактики лечения остается мнение пациентки.

Такую опцию лечения, как радиойодтерапия, следует отложить на послеродовой период. Необходимо отметить, что планирование беременности пациенткам, получившим лечение радиойодтерапией по поводу рака щитовидной железы, рекомендовано не менее чем через 6 мес после окончания лечения [52, 492].

Таким образом, в настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении, что беременность не является отягощающим фактором для течения и исхода рака щитовидной железы. Вместе с тем остается множество неизученных аспектов, касающихся гормонального влияния и рецепторного статуса РЩЖ, что, несомненно, требует более детального изучения. Лечение и наблюдение данной категории больных должно осуществляться мультидисциплинарной бригадой врачей, включающей онколога, акушера-гинеколога, эндокринолога, терапевта, психотерапевта, клинического психолога и анестезиолога.

Глава 7

РАК ЛЕГКОГО И БЕРЕМЕННОСТЬ

По данным мировой статистики, рак легкого занимает второе ранговое место в структуре онкозаболеваемости среди женщин [581, 677]. Обращает на себя внимание тот факт, что в настоящее время рак легкого находится на лидирующих позициях по показателям смертности [110, 316]. При этом смертность от рассматриваемой патологии у женщин в мире продолжает расти. Имеются достаточные доказательства того, что риск развития рака легких у курящих женщин в два раза выше такового у мужчин [86, 457]. Следует отметить, что в когорте некурящих пациентов частота встречаемости рака легкого практически одинакова среди мужчин и женщин [285].

Из имеющихся в литературе данных становится очевидным, что чуть более 50% случаев гестационного рака легких связаны с курением в анамнезе. Однако хорошо известны и другие причины развития рассматриваемой патологии, такие как влияние радона, асбеста, хрома, а также семейный анамнез и факторы питания [285, 571]. Возможно, также могут быть задействованы другие канцерогенные механизмы, т.е. мутации, активирующие гены *EGFR* или *ALK* [133, 341].

По данным исследований, в 2022 г. в США было диагностировано более 105 тыс. новых случаев заболевания, из них примерно 70 тыс. человек скончались. Заболевание чаще встречается у пожилых лиц с пиком заболеваемости после 65 лет, и только в 2% случаев оно поражает людей моложе 45 лет [255, 468, 673]. Следует отметить, что за последние несколько десятилетий произошли изменения в социально-экономическом, профессиональном и культурном статусе женщин, особенно в западном мире, что привело к смещению возраста женщин при первой беременности на четвертое десятилетие их жизни. По данным статистики, онкологические заболевания встречаются с частотой 1 случай на 1000 беременностей. Рак легкого у беременной – очень редкое и драматическое совпадение, которое имеет закономерно неблагоприятный прогноз [87, 400].

В литературе мы встретили информацию о 75 клинических случаях, описывающих течение рака легкого на фоне беременности. Наиболее распространенным гистологическим типом рассматриваемой патологии является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), на долю которого приходится 80–85% всех случаев рака легкого беременных; в 10–15% случаев регистрируется мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) и менее чем в 5% – карциноид легких [501, 506].

Лечение рака легких зависит от срока гестации, общесоматического статуса пациентки, социальных условий, личных и даже религиозных убеждений. При изучении представленных в литературе клинических случаев были выявлены некоторые сложности диагностики, особенности лечения и течения рака легкого.

Изучение анамнеза заболевания пациенток показало, что почти 60% из них – курящие беременные женщины, которые, к сожалению, курили и во время беременности. Более чем у 80% пациенток были диагностированы поздние (III и IV) стадии онкологического процесса [484, 606]. Обращает на

себя внимание тот факт, что все случаи рака легкого, связанного с беременностью, были диагностированы во втором и третьем триместрах [82, 623]. Большинство пациенток (68%) получали терапию во время беременности, прежде всего полихимиотерапию цисплатином/винорелбином или этопозидом, часть женщин проходили курс лучевой терапии. Назначения системной химиотерапии в первом триместре беременности следует избегать из-за вредного воздействия на плод. Во время второго и третьего триместров некоторые химиотерапевтические препараты или их комбинации можно назначать относительно безопасно [82].

Назначение ингибиторов тирозинкиназы обычно не рекомендуются во время беременности. В настоящее время зарегистрировано всего девять случаев такого назначения: два с эрлотинибом, один – с гефитинибом, один – с эрлотинибом, а затем с гефитинибом, и пять с кризотинибом, назначенных либо во время беременности, либо после родов. Отрицательных реакций, нежелательных явлений и аномалий плода не наблюдалось [101].

В зависимости от стадии заболевания некоторые пациентки после родов получали хирургическое лечение с последующей химио- или лучевой терапией [498, 556].

На основании имеющихся данных сложно сделать вывод о нецелесообразности прерывания беременности, так как нет никаких доказательств того, что терапевтический аборт сможет обеспечить преимущество в выживаемости [161, 173]. По всей видимости, тактика ведения беременности при данной локализации рака не отличается от таковой при других локализациях: в первом триместре следует рекомендовать прерывание беременности в интересах здоровья женщины, на более поздних сроках возможно назначение курсов химиотерапии с целью более раннего начала специального лечения.

Важно отметить, что решение о прерывании беременности следует принимать с учетом срока гестации, своевременного назначения лекарственных препаратов [321]. Некоторые беременные женщины принимают решение отложить лечение до родов, несмотря на высокий риск для их собственного здоровья, чтобы защитить плод от возможных неблагоприятных эффектов цитостатиков.

В случае, если рак легкого диагностирован на I и II стадиях, возможно проведение курса лечения, включающего торакотомию, при этом не требуется прерывание беременности.

Наибольшее количество клинических случаев описано с морфологическим вариантом «немелкоклеточный рак легкого», что свидетельствует о плохом прогнозе. Такие больные должны быть подробно проинформированы о предстоящем течении болезни для того, чтобы они могли сделать правильный выбор в каждом конкретном случае: дать согласие либо на искусственное прерывание беременности, либо на проведение неоадьювантной полихимиотерапии, что безопасно для плода после первого триместра [351]. Рекомендуется назначение комбинации препаратов цисплатина и винорелбина или этопозида [527, 531, 544].

Лучевая терапия может быть применена после родоразрешения. Важно отметить, что беременные женщины с метастатическим НМРЛ имеют плохой прогноз течения онкологического процесса, что делает целесообразным искусственное прерывание беременности даже в первом и втором триместрах.

Рак и беременность

Переднезадняя и боковая рентгенограммы грудной клетки – наиболее часто используемые инструменты в диагностике рака легкого, их применение возможно во втором и третьем триместрах беременности. Ультразвуковое исследование и МРТ применяются у больных раком легкого при наличии метастатического поражения [332, 487, 506].

Обобщенные литературные сведения о раке легкого в период беременности представлены в табл. 3. Анализ полученных данных показал, что всего было зарегистрировано 75 морфологически подтвержденных случаев рака легких. Средний возраст пациенток составил (39,0 ± 4,8) года (от 19 до 45 лет), средний гестационный возраст был равен 26,9 нед (от 12 до 39 нед). В абсолютном большинстве случаев (82%) диагностировался НМРЛ, в 14% – МРЛ, у 4% больных – карциноид легкого.

Таблица 3. Анамнестические, диагностические и лечебные особенности и исходы больных раком легкого на фоне беременности

Показатель	Значение
Количество больных	75
Средний возраст больных, лет	39,0 ± 4,8
Средний срок гестации, нед	26,9
Гистотип рака легкого:	
НМРЛ	82%
МРЛ	14%
карциноид легкого	4%
Наличие в анамнезе фактора курения	62%
Стадия заболевания:	
I–II	21%
III–IV	79%
Диагностика рака легкого:	
во время беременности	38%
в течение 12 мес после родов	62%
Проведение во время беременности:	
химиотерапии	68%
лучевой терапии	2%
Искусственное прерывание беременности:	
в первом триместре	11%
во втором триместре	5%
в третьем триместре	1%
Материнский исход:	
смерть через 1 мес после родов	14%
жива 2–5 мес	26%
жива 6–11 мес	24%
жива более 12 мес	36%
Рождение здорового ребенка	73%

Показатель	Значение
Наличие метастазов рака легкого:	
в плаценту	17%
в плод	1%

При поступлении у 79% пациенток были диагностированы поздние клинические стадии (III–IV) заболевания, что указывает на агрессивное течение гестационного рака легкого. Что касается фактора курения, то было выявлено, что 62% пациенток курили, 26% не курили, информация о факте курения 12% беременных отсутствовала [255, 332, 487].

Согласно проанализированным данным, у 38% пациенток рак легкого был диагностирован во время беременности, из них у 5% больных – в первом триместре, 46% – во втором, у 49% – в третьем триместре. У остальных 62% пациенток рак легкого был выявлен в течение 12 мес. после родов.

Химиотерапия на основе платины проводилась у 68% пациенток, таргетная терапия эрлотинибом или gefитинибом – у 4, кризотинибом – у 2 пациенток [82, 332, 501]. У всех женщин, получавших таргетное лечение, были обнаружены мутации генов *EGFR* и *EML4-ALK*. Только трем пациенткам была проведена паллиативная лучевая терапия. Выявленного эффекта от системной химиотерапии отмечено не было, в то время как таргетное лечение обеспечивало стабилизацию опухолевого процесса в течение нескольких месяцев. Тем не менее, на сегодняшний день недостаточно данных, чтобы делать выводы об эффективности таргетной терапии при раке легкого на фоне беременности. Очень плохие результаты были получены при анализе выживаемости данной категории больных: 14% больных умерли в течение 1 мес. после родоразрешения, 26% прожили менее полугода, 24% – менее года и лишь 36% пациенток прожили более одного года (следует отметить, что более года прожили пациентки преимущественно с I–II стадией рака легкого).

Анализ осложнений после беременности показал, что чаще всего регистрировались респираторный дистресс, судорожный синдром и желудочковые кровоизлияния [332, 468], 73% детей родились здоровыми [133, 547].

Инвазия плаценты или плода является редким осложнением у беременных с онкологическими заболеваниями: меланомой (30,0%), раком неизвестного происхождения (22,5%), гематологическими злокачественными новообразованиями (15,0%), раком молочной железы (14,0%). Недавно к этому списку был добавлен рак легкого [547, 673].

Таким образом, на основании изложенного можно сделать следующие выводы: 1) гестационный рак легкого диагностируется чаще на поздних стадиях и характеризуется агрессивным течением; 2) проведение химиотерапии практически не дает улучшения результатов; 3) показатели общей выживаемости достаточно низкие; 4) плацента и плод часто поражаются метастазирующими раковыми клетками, что требует тщательного исследования. Необходимо отметить, что ретроспективное, а также проспективное тестирование на мутации,

Рак и беременность

активирующие гены *EGFR* и *ALK*, имеет первостепенное значение для выбора оптимальной тактики лечения [285, 332, 351, 468].

Мы обнаружили несколько показательных случаев сочетания рака легкого и беременности. Хотелось бы обратить внимание на тот факт, что исход у всех пациенток данной категории крайне неблагоприятный, во всех случаях женщины погибли в течение 12 мес после родоразрешения.

В исследовании Mitrou S. и соавт. (2016) представлен клинический случай [439]. В сентябре 1998 г. пациентка 34 лет, европеоидной расы, на 28-й нед беременности была доставлена в отделение неотложной помощи с эпилептическим припадком. В анамнезе не обнаружено никаких заболеваний, кроме пролапса митрального клапана. После исключения эклампсии женщине была выполнена МРТ головного мозга, в ходе которой выявлены два поражения, расположенные на лобно-теменной левой доле и затылочной доле правого полушария мозга. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки показало наличие узелкового образования в левом нижнем квадранте легкого. Была проведена биопсия образования легкого, при гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома.

По результатам дообследования был проведен консилиум, на котором принято решение о целесообразности оперативного родоразрешения в сроке 30 нед. Родился мальчик с массой тела 1430 г, оценка по шкале Апгар 6–9 баллов.

Далее пациентке были проведены медиастиноскопия, биопсия лимфатических узлов, в ходе которой подтвердился диагноз высококодифференцированной папиллярной аденокарциномы. Стадия заболевания $cT_2N_3M_1$. Женщина получила курс лучевой (30 Гр/10 фракций) и химиотерапии (цисплатин, этопозид). Прогрессирование заболевания было отмечено после 4 курсов полихимиотерапии. Пациентка погибла через 10 мес после родоразрешения [439].

Второй, не менее показательный случай, который был представлен в описываемом исследовании: 32-летняя женщина испытывала прогрессирующую одышку с начала беременности в марте 1994 г. Кроме того, она отметила резкое снижение массы тела, появление объемного образования в области шеи, затруднение при глотании и изменение голоса. В результате проведения компьютерной томографии было выявлено образование в верхней части средостения, почти закрывающее верхнюю полую вену. Проведение бронхоскопии показало наличие окклюзии правого дорсального бронха, по данным цитологии: низкодифференцированная крупноклеточная карцинома. Других очагов метастазирования при дообследовании выявлено не было. На момент постановки диагноза срок гестации составлял 19 нед. Пациентке было проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме цисплатин + этопозид. В связи с прогрессированием одышки в срок 33 нед беременности было выполнено экстренное кесарево сечение. Родилась девочка, масса тела при рождении 1510 г, оценка по шкале Апгар 9–10 баллов. Через 20 ч после родоразрешения пациентка скончалась от прогрессирующей дыхательной недостаточности [439].

Мы проанализировали эпидемиологическую ситуацию по данной патологии на территории Томской области. По данным статистического отдела Томского ООД, за последние 10 лет был зафиксирован лишь один случай рака легкого на фоне беременности, пациентка получала лечение в условиях Томского областного перинатального центра (ОПЦ) и ТООД.

В 2019 г. больная 41 года обратилась в Томский ОПЦ, где была поставлена на учет по беременности в сроке 12 нед. У пациентки анамнез курильщика более 15 лет.

При обследовании были выявлены жалобы на кашель, общую слабость. Женщина была направлена на прием к врачу-пульмонологу, который после дообследования выявил опухоль правого легкого с метастазами в кости, головной мозг, печень. После забора материала из легкого была диагностирована аденокарцинома правого легкого $cT_2N_3M_1$.

Пациентке была проведена консультация врача-химиотерапевта ТООД и назначены курсы полихимиотерапии по схеме: паклитаксел и карбоплатин еженедельно. Женщина получила один курс полихимиотерапии, далее лечение было прекращено из-за прогрессирования заболевания и клинического ухудшения.

На базе Томского ОПЦ было выполнено родоразрешение путем операции кесарево сечение на сроке 27 нед. беременности. Родился мальчик массой тела 1200 г, оценка по шкале Апгар 5–8 баллов.

Пациентка умерла через 5 дней после родоразрешения на фоне нарастания явлений дыхательной недостаточности.

Таким образом, проанализировав все имеющиеся литературные источники, мы сделали вывод о том, что рак легкого встречается крайне редко у беременных женщин, так как данная локализация чаще встречается в пожилом возрасте. Результаты проведенного анализа показывают, что НМРЛ, преимущественно аденокарцинома, регистрируется в абсолютном большинстве случаев (78–89%), при этом выявляются в основном запущенные формы рака, что не позволяет адекватно оценить его биологическое поведение во время беременности. Кроме того, следует учитывать тот факт, что беременным пациенткам рекомендуются ограничение проведения рентгенологических методов исследования и отсрочка инвазивных диагностических процедур. Применение технологий визуализации во время беременности достаточно ограничено из-за воздействия ионизирующего излучения. Теоретически существуют риск канцерогенеза, известные риски ВПР или умственной отсталости у плода, подвергнувшегося воздействию ионизирующего излучения в дозах, которые обычно используются для диагностической визуализации. В этой связи для дообследования данной категории больных целесообразно применять СКТ, МРТ и УЗИ.

Позднее выявление рассматриваемой патологии объясняется, прежде всего, стремительным течением болезни, что связано с наличием беременности, изменением гормонального фона, а также наличием иммунодепрессии. Высокая материнская смертность может быть вызвана сразу несколькими причинами: происходит обширное метастазирование во внутренние органы, отсутствует ответ на химиотерапию и возникают осложнения, такие как диссеминирован-

ное внутрисосудистое свертывание крови и легочная эмболия. При этом химиотерапия остается методом выбора в большинстве случаев лечения рака легкого во время беременности. Несмотря на то, что все противоопухолевые препараты способны проникать через плаценту, токсичность для плода в основном представляется опасной во время эмбриогенеза.

Опыт проведения химиотерапии беременным, страдающим раком легкого, весьма ограничен. Как правило, назначаются курсы полихимиотерапии с включением препаратов платины, при этом более безопасным для плода считается назначение карбоплатина, так как применение цисплатина, по данным литературы, связано с большим количеством нежелательных явлений у плода, таких как задержка внутриутробного развития, двусторонняя вентрикуломегалия и респираторный дистресс-синдром. Более того, повышение уровня креатинина у новорожденных косвенно свидетельствует о том, что цисплатин может быть нефротоксичным [457, 506, 547].

Доклинические и клинические данные относительно карбоплатина указывают на то, что высокая фракция этого лекарственного средства и относительно низкая молекулярная масса (371 г/моль) объясняют значительный трансплцентарный переход [82, 498]. Что касается назначения таксанов, то, по данным ряда исследований, измерения в тканях плода и беременной женщины показали отсроченное, но важное распределение таксанов у плода. При этом плод не способен метаболизировать таксаны и остается чувствительным к их цитотоксическому действию [82, 87, 547].

В изученных нами литературных источниках и непосредственно в нашем клиническом случае, когда пациентки во время беременности и после родов получали химиотерапию с комбинациями платины с винорелбином, паклитаксолом и этопозидом, результаты были неутешительными, ответ на химиотерапию практически отсутствовал. Это позволяет сделать предварительный вывод о том, что изменение фармакокинетики химиопрепаратов во время беременности может поставить под угрозу лечение онкологического заболевания во время беременности [82, 343, 544] по причине пониженной концентрации химиопрепарата. Результаты исследования фармакокинетики у беременных женщин, получавших химиотерапию во время беременности, подтвердили эту гипотезу: уменьшенный пик концентрации плазмы, а также увеличение площади распределения и клиренса креатинина наблюдались для всех химиотерапевтических препаратов (доксорубицин, эпирубицин, карбоплатин и паклитаксел) [82, 109]. Таким образом, стандартная доза химиопрепаратов может быть слишком низкой для беременной пациентки, хотя при анализе показателей выживаемости существенных различий между женщинами, получавшими лечение рака во время беременности, и небеременными пациентками не наблюдалось [82, 109, 343].

Применение ингибиторов тирозинкиназы во время беременности не рекомендуется. Тем не менее, в литературе мы обнаружили пять случаев применения данной группы препаратов: три пациентки получали эрлотиниб (две из них – во время беременности), одна – gefитиниб и еще одна – кризотиниб. Все пять детей родились без ВПР [82, 343]. Сообщений о системном применении

бевацизумаба мы не обнаружили. Однако следует учитывать решающую роль ангиогенеза при нормальном развитии плода, направленного на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), что может привести к серьезным ВПР [332, 487, 547]. Результаты доклинических моделей с использованием бевацизумаба, а также других ингибиторов тирозинкиназы VEGF были связаны с серьезными осложнениями беременности [82].

Применение лучевой терапии рака легких во время беременности противопоказано из-за возможного серьезного негативного воздействия на плод.

Что касается родоразрешения, то в подавляющем большинстве случаев, как сообщается в литературе, оно происходит спонтанно. Родоразрешение рекомендуется проводить на 32–35-й нед, когда зрелость и жизнеспособность плода считаются удовлетворительными, но не ранее чем через 3 нед после последнего цикла химиотерапии для снижения риска развития миелосупрессии у матери/плода [82, 544, 606].

Следует помнить о наличии риска плацентарных и фетальных метастазов за счет вертикальной передачи опухолевых клеток, в связи с чем обязательным считается морфологическое исследование плаценты и пуповины. Кроме того, новорожденные должны быть обследованы на наличие кожных изменений или органомегалии. При отсутствии метастазов новорожденным рекомендуется тщательное наблюдение через каждые 6 мес в течение 2 лет с физическим осмотром, рентгенографией грудной клетки, печени и проведением функциональных тестов.

Таким образом, выбор тактики диагностики и лечения должны быть индивидуальными для каждой пациентки и выполняться мультидисциплинарной командой. Крайне важно, чтобы акушеры и онкологи совместно предлагали оптимальное лечение матери с максимально возможной защитой плода в каждом конкретном случае. Кроме того, особое внимание следует обращать на профилактические меры посредством кампаний против курения, что является очень важным для молодых женщин детородного возраста.

Глава 8

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) занимает второе место в мире по заболеваемости и первое ранговое место по показателю смертности среди злокачественных новообразований у женщин. Ситуация в России не отличается от таковой в мире. Число больных, впервые поставленных на учет с установленным диагнозом РМЖ, в России в 2021 г. составило 62729 человек. Стандартизованный показатель заболеваемости в 2021 г. оказался на уровне 50,4 случая на 100 тыс. женского населения, что сопоставимо с мировыми значениями. Показатели летальности также остаются высокими. Абсолютное число умерших от РМЖ в России в 2021 г. составило 22 534 человека [32]. Вместе с тем нельзя не отметить наблюдаемую положительную тенденцию снижения смертности, что обусловлено эффективностью мер по профилактике и раннему выявлению заболевания, а также постоянным совершенствованием методов лечения больных с данным ЗНО. Средний возраст заболевших женщин составляет $(59,0 \pm 9,1)$ года.

Общеизвестен тот факт, что РМЖ распространен среди женского населения, однако у мужчин данная патология также встречается, составляя около 1% от общего числа случаев заболеваемости РМЖ в мире [8]. Данный факт связывают с гендерными различиями гормонального фона, более высоким риском мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* у женщин по сравнению с мужчинами. Исследования зарубежных коллег показали, что у мужчин-носителей мутантного гена *BRCA2* риск развития РМЖ составляет 4–6% и, соответственно, кратно выше, чем в общей популяции мужского населения. В то же время у женщин-носителей данного гена риск возникновения РМЖ составляет 50–85%. По сравнению *BRCA2*, мутации гена *BRCA1* ассоциированы с кратно меньшим риском возникновения РМЖ [164, 282]. Анализируя приведенные выше данные и пораженность данным заболеванием преимущественно лиц женского пола, можно утверждать, что рак молочной железы является важнейшей медицинской и социальной проблемой. Он опосредованно влияет на фертильность и снижает репродуктивный потенциал молодых женщин детородного возраста.

Большой интерес представляет взаимосвязь РМЖ и беременности. В последнее время количество научных работ, посвященных данной теме, постоянно увеличивается. Тем более необходимо изучить влияние беременности на течение злокачественного опухолевого процесса в молочной железе ввиду неоднозначного мнения врачей акушеров-гинекологов относительно целесообразности прерывания беременности на фоне РМЖ.

В зарубежной литературе можно встретить два понятия, которые в настоящее время принято считать равнозначными. Первое из них – РМЖ, выявленный во время беременности, а второе – РМЖ, ассоциированный с беременностью, которое включает в себя РМЖ, выявленный во время беременности,

а также диагностированный в срок 12 мес после родов. Согласно данным мировой статистики, частота случаев РМЖ, ассоциированного с беременностью, составляет 1 случай на 3 000–10 000 всех беременностей [559, 576].

Частота встречаемости РМЖ в зависимости от срока беременности выглядит следующим образом: в первом триместре регистрируется 31% таких случаев, во втором – 32%, в третьем – 37% [559].

Отношение клиницистов и исследователей к проблеме РМЖ в период беременности нельзя назвать однозначным. Прослеживается совершенно четкая связь между беременностью и развитием и прогрессированием рака рассматриваемой локализации, т.е. негативным влиянием такого физиологического состояния женщины на онкологический процесс.

К настоящему времени выдвинуты три основные гипотезы развития РМЖ на фоне беременности. Первая – гипотеза гормональных изменений, которая связывает канцерогенез с физиологическими изменениями гормонального фона во время гестации и лактации. Высокие уровни циркулирующих эстрогенов, ИФР-1 и других ростовых факторов приводят к увеличению пролиферативного потенциала опухолевых клеток молочной железы и, соответственно, могут стимулировать прогрессирование от предраковых поражений до инвазивного рака [476]. Роль прогестерона в развитии данной онкологической патологии достаточно спорна. Традиционно считается, что прогестерон оказывает профилактическое влияние, сдерживая развитие РМЖ. Однако некоторые исследователи утверждают обратное. Так, В. Trabert и соавт. (2020) проанализировали большой объем исследований по данной теме и выявили определенные гипотетические механизмы канцерогенного воздействия прогестерона [639]. Была показана взаимосвязь транскрипции рецепторов прогестерона с опосредованным рецептором эстрогена α [295]. Что касается тестостерона, то имеется несколько крупных исследований с обширной статистической базой и аналитическими методами обработки данных, которые позволяют утверждать о наличии прямого влияния данного полового гормона на развитие онкологической патологии молочной железы у женщин [319]. Помимо тестостерона, существенный вклад в канцерогенез вносят печеночные трансферазы, общий холестерин, аполиipoprotein A и триглицериды. Выявлена отчетливая корреляция высоких уровней данных биомаркеров с подтвержденными случаями РМЖ у женщин 35–50 лет [630].

Вторая гипотеза – иммунологическая. Общеизвестен тот факт, что беременность сопровождается иммуносупрессией организма женщины. Доказано, что во время гестации уменьшаются популяции естественных киллеров, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, особенно в первом и третьем триместрах. Помимо этого, беременность сопровождается снижением уровней фактора некроза опухолей α , ИЛ-2, -4, -10. Происходит резкий сдвиг в сторону иммунного ответа с участием Т-хелперов 2-го типа [60, 714]. Все эти изменения приводят к снижению иммунологического контроля за опухолевыми клетками. К тому же опухолевые клетки уменьшают положительный потенциал противоопухолевого иммунитета путем снижения экспрессии или утраты ан-

тигенов главного комплекса гистосовместимости, а также выработки и презентации иммуносупрессивных молекул PD-L1 на поверхности этих клеток [60, 431]. Таким образом, иммуносупрессия, вызванная физиологическими изменениями иммунной системы беременной женщины, опосредованно способствует росту опухолевого клеточного пула.

Третья гипотеза касается инволюции ткани молочной железы после беременности и кормления, а точнее, сопровождающих данные физиологические изменения факторов. Апоптоз эпителиальных клеток, адипогенез, ремоделирование стромы и инфльтрация ее макрофагами – все эти изменения также наблюдаются и в микроокружении в ходе воспаления. Было доказано, что перечисленные процессы являются проонкогенными. Эта гипотеза получила подтверждение, когда обнаружилось, что после родов в ткани молочной железы повышается регуляция генов, связанных с воспалением и иммунитетом [327, 408].

Связь беременности с развитием РМЖ доказана во многих исследованиях, самые ранние из которых датируются 1970-ми гг., и с каждым годом появляется все больше и больше новых данных, посвященных этой теме [97, 106, 263, 620]. Значительная доля исследователей настаивают на исключительно протективном влиянии беременности в отношении РМЖ, а возникновение данной патологии в период гестации принимают за исключение, нежели за правило. В возникновении РМЖ в период гестации основная роль отводится плаценте, точнее, синтезируемым в ней биологически активным субстанциям. Н. Niknejad и соавт. (2014) выяснили, что особые типы клеток плаценты и экстраэмбриональной ткани потенциально полезны для индукции апоптоза в раковых клетках. Например, клетки амниотического эпителия человека индуцируют апоптоз в раковых клетках и обладают антиангиогенным действием. Данные клетки экспрессируют тромбоспондин-1, эндостатин и гепаринсульфатный протеогликан, тканевые ингибиторы металлопротеаз (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 и TIMP-4), все они обладают антиангиогенным эффектом [473].

Большая роль в противоопухолевом ответе отводится муцинам клеточной поверхности, которые представляют собой группу трансмембранных гликопротеинов. Исследователи из разных стран активно изучают взаимосвязь данных субстанций и антионкогенного эффекта. К настоящему времени известно, что во время беременности клетками эндометрия секретируется так называемый муцин 1 (MUC1), необходимый для роста и развития бластоцисты. Муцин экспрессируется опухолевыми клетками некоторых видов рака (например, молочной железы, яичников), опосредует рост и развитие этих клеток. В крови беременных и кормящих женщин определяются достаточно высокие титры иммуноглобулинов М и G к данному гликопротеину, что может способствовать активному противоопухолевому ответу и открывает возможности для новых подходов в иммунотерапии определенных ЗНО [473, 534, 632].

Диагностика РМЖ в период беременности и первого года после родов не представляет особых трудностей, однако имеется ряд принципиально важных моментов. В первую очередь практикующий врач должен использовать метод ультразвуковой диагностики для оценки возможной патологии молочной желе-

зы, так как ввиду ее физиологических изменений во время беременности (развитие альвеолярного отдела и рост железистой ткани, увеличение количества жировой ткани) физикальные методы исследования могут быть у некоторых пациенток затруднены. При необходимости возможно выполнение маммографии с условием обязательного экранирования матки с плодом [165]. Отношение к применению МРТ молочных желез во время беременности у врачей акушеров-гинекологов достаточно противоречивое по причине внутривенного контрастирования, которое используется для улучшения визуализации опухолевых элементов. Результаты исследования наглядно демонстрируют возможность прохождения контраста на основе гадолиния через гематоплацентарный барьер [707]. Ионы гадолиния способны также накапливаться в амниотической жидкости и обладают определенным токсическим эффектом в отношении плода. Кроме того, недостаточно изучена в долгосрочной перспективе длительная экспозиция гадолиния на плод в различные периоды его развития [461]. FDA включило гадолиниевые контрасты в список С. Соответственно, МРТ с внутривенным контрастированием может применяться в том случае, когда польза для беременной женщины существенно превышает потенциальный риск для плода. Лечебные подходы при РМЖ в период беременности не отличаются от таковых при отсутствии беременности.

Тактика лечения РМЖ на фоне беременности в зависимости от триместра представлена на рис. 25.

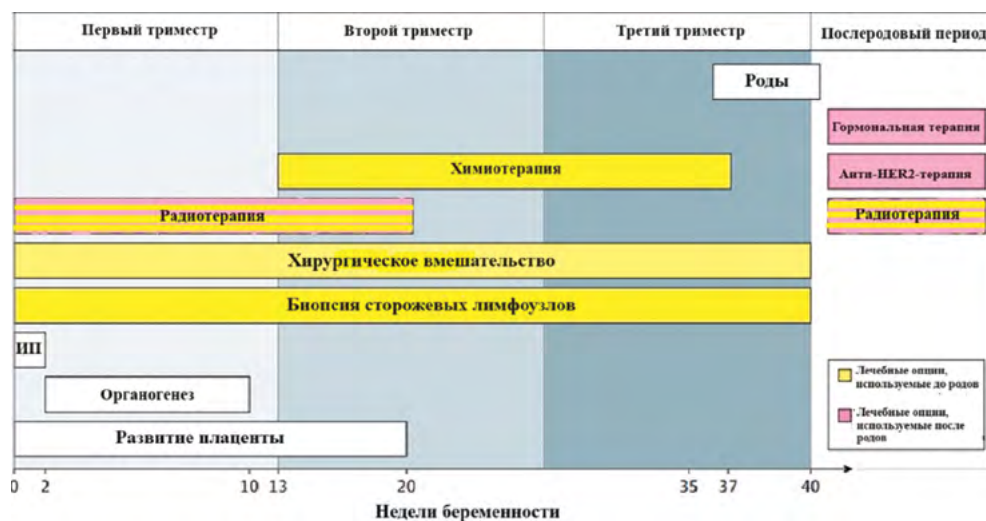


Рис. 25. Тактика лечения рака молочной железы на фоне беременности в различные сроки гестации (Loibl S., et al., 2015)

Хирургическое вмешательство может быть проведено без риска для беременной женщины и плода на любом сроке гестации, отсроченные операции не имеют доказанных преимуществ для них [33, 398]. Химиотерапевтическое лечение проводится в соответствии с клиническими рекомендациями, соглас-

Рак и беременность

но стадии процесса и гистотипа опухоли. Было доказано, что применение системной химиотерапии в срок до 12 нед гестации ассоциировано с высоким риском возникновения пороков развития (21,7%) [481]. Поэтому химиотерапевтическое лечение рекомендовано начинать после 12-й нед беременности. Особенности лекарственной терапии у больных РМЖ, ассоциированным с беременностью, представлены в табл. 4.

Таблица 4. Особенности лекарственной терапии при раке молочной железы, ассоциированном с беременностью

Вид системной терапии/схемы	Возможность назначения при беременности
Антрациклины	Возможно
Таксаны	Возможно, предпочтение паклитаксела перед таксотером
Карбоплатин	При трижды негативном подтипе, BRCA мутации
5-фторурацил	Не рекомендовано
<i>Предпочтительные режимы</i>	
АС q3w – паклитаксел еженедельно	Возможно (может быть смена последовательности в зависимости от срока гестации)
АС-D q3w	Крайне осторожно ввиду выраженной токсичности
<i>Дозоуплотненные режимы</i>	
АС q2 w– паклитаксел еженедельно	Возможно при наличии высоких факторов риска
<i>Таргетная терапия</i>	
Трастузумаб, пертузумаб	Существует высокий риск фетальной токсичности
<i>Гормональная терапия</i>	
Аналоги ГнРГ, ИА	Не рекомендовано

Применение трастузумаба во время беременности не рекомендуется, так как наиболее частым побочным эффектом его применения является обратимое маловодие, вызванное блокадой рецепторов в почках плода. Интересно, что трастузумаб вызывает меньше осложнений в течение первого триместра, поскольку большой молекулярный размер этого препарата требует активного транспорта для преодоления плацентарного барьера, и этот механизм не развивается ранее второго триместра. Таким образом, необходимо дальнейшее

изучение применения препарата в течение первого триместра беременности в ситуациях высокого риска прогрессирования опухолевого процесса [154].

Анализ данных исследования HERA показал увеличение частоты самопроизвольных выкидышей у пациенток, получавших трастузумаб в первом триместре беременности. Авторы приходят к выводу о том, что воздействие трастузумаба на плод в первом триместре не является основанием для прерывания беременности [84, 657, 710].

Адьювантное лечение тамоксифеном во время беременности не рекомендовано из-за тератогенного эффекта, наблюдаемого в исследованиях на животных. Были выявлены серьезные врожденные аномалии, такие как синдром Гольденхара или нарушение развития гениталий [121, 580]. Что касается терапии, применяемой в качестве сопровождения при проведении химио- и иммунотерапии РМЖ, то она тоже имеет свои особенности (табл. 5).

Таблица 5. Возможности применения препаратов терапии сопровождения при раке молочной железы, ассоциированном с беременностью

Класс препаратов	Препараты	Опыт применения
5HT3 антагонисты	Ондансетрон, палонсетрон	Не ассоциированы с рисками для матери и плода
Ингибиторы нейрокинаина 1	Апрепитант, фосапрепитант	Единичные сообщения об успешном применении
Кортикостероиды	Дексаметазон, бетаметазон, метилпреднизолон	Противопоказаны в первом триместре (кроме метилпреднизолон)
H1 антагонисты	Клемастин, фексофенадин	Возможно использовать
H2 антагонисты	Ранитидин, циметидин	Возможно использовать
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол, пантопразол	Вызывает миорелаксирующий эффект <i>in vitro</i>
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	Филграстим, пегфилграстим	Применять безопасно

Лучевая терапия должна назначаться по решению мультидисциплинарного врачебного консилиума только в том случае, когда польза для беременной превышает возможные риски для плода. Проведенные исследования показывают, что пороговой дозой для плода является 0,5 Гр. Вместе с тем сообщается также о стохастических эффектах, возникающих, как известно, независимо от дозы [425, 427].

Загрывая тему прерывания беременности на фоне персистирующего РМЖ, необходимо отметить, что в настоящее время нет единого мнения среди практикующих акушеров-гинекологов и онкологов относительно целесообразности

Рак и беременность

данной процедуры. Группа исследователей во главе с F. Amant (2013) сравнили онкологические результаты у 311 беременных пациенток с верифицированным РМЖ и 865 небеременных пациенток, страдающих РМЖ (группа контроля). Было установлено, что существенных различий в онкологических показателях (общая и безрецидивная выживаемость) в сравниваемых группах не наблюдалось [72].

В анализе, проведенном L. Knaabben и M.D. Mueller (2017), были обобщены результаты 16 крупных исследований, начиная с 1990 г. В 10 анализируемых ими исследованиях не наблюдалось различий в выживаемости женщин с диагностированным РМЖ при сравнении с небеременными пациентками, страдающими этой патологией, а в шести авторы пришли к выводу о том, что прогноз при РМЖ, ассоциированном с беременностью, был хуже [345].

Причинами более низкой выживаемости у больных РМЖ, ассоциированным с беременностью, являются задержки в диагностике и лечении этой онкопатологии.

Оценка агрессивности течения РМЖ в зависимости от молекулярного подтипа опухоли на фоне беременности, по данным исследования Н.Ж. Paik и соавт. (2017) [491], представлена в табл. 6.

Таблица 6. Частота выявляемости рака молочной железы в зависимости от молекулярного подтипа опухоли на фоне беременности (Paik H.J. et al., 2017) [491]

Подтип	РМЖ, ассоциированный с беременностью (40 пациенток), абс. (%)	РМЖ в молодом возрасте (2 770 пациенток), абс. (%)
Люминальный А	3 (7,5)	508 (18,4)
Люминальный В (HER2-негативный)	17 (42,5)	890(32,1)
Люминальный В (HER2-позитивный)	5 (12,5)	203 (7,3)
Трижды негативный	14 (35,0)	482(17,4)
Неизвестный	1 (2,5)	687 (24,8)

В этом же исследовании была проведена оценка выживаемости больных РМЖ, ассоциированном с беременностью (рис. 26).

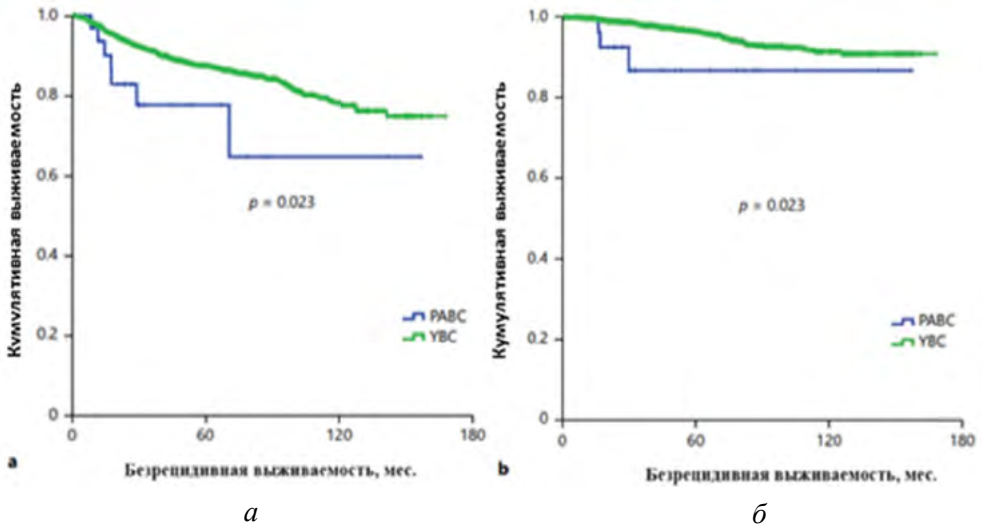


Рис. 26. Оценка показателей выживаемости по методу Каплайн–Майера: *а* – безрецидивная выживаемость; *б* – опухольспецифическая выживаемость.

PABC – РМЖ, ассоциированный с беременностью (англ. pregnancy-associated breast cancer), YBC – РМЖ, встречаемый в молодом возрасте (англ. young breast cancer) (Paik H.J. et al., 2017)

Согласно полученным этими авторами данным, статистически значимых различий по показателям выживаемости в сравниваемых группах не выявлено [491]. Следовательно, наличие беременности на момент лечения и в период 12 мес после родов не влияло на показатели выживаемости.

В исследовании, проведенном М. Lambertini и соавт. (2018), оценивались показатели выживаемости женщин, которые имели беременность после лечения РМЖ (рис. 27, 28) [370].

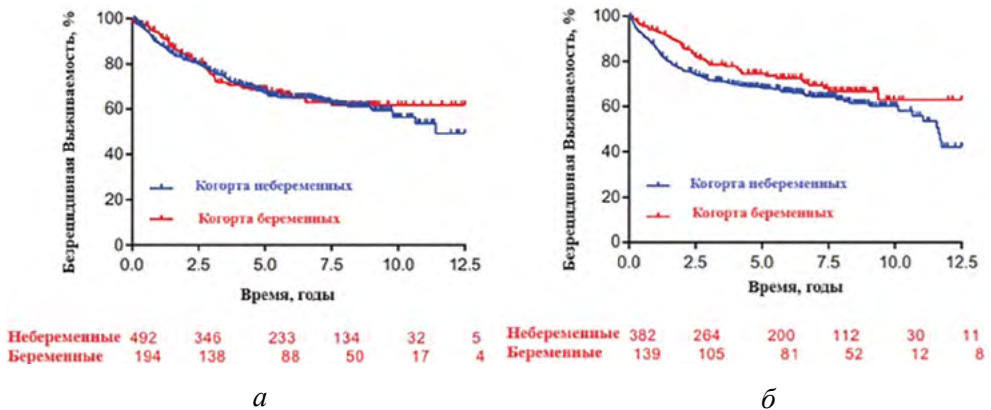


Рис. 27. Сравнительный анализ результатов безрецидивной выживаемости больных РМЖ в зависимости от наличия беременности после лечения: *а* – группа больных с опухолью, экспрессирующей рецепторы к эстрогенам (686 человек), *б* – группа больных с опухолью, не экспрессирующей рецепторы к эстрогенам (521 человек) (Lambertini M., et al., 2018)

Рак и беременность

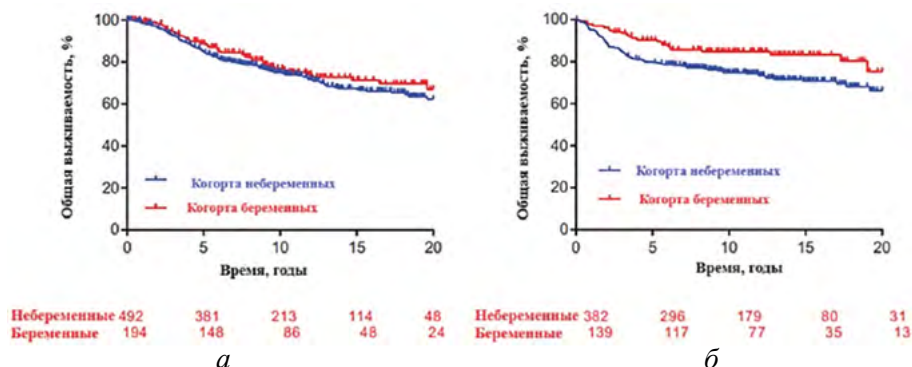


Рис. 28. Сравнительный анализ результатов общей выживаемости больных РМЖ в зависимости от наличия беременности после лечения: *а* – группа больных с опухолью, экспрессирующей рецепторы к эстрогенам (686 человек), *б* – группа больных с опухолью, не экспрессирующей рецепторы к эстрогенам (521 человек) (Lambertini M., et al., 2018)

Результаты проведенного M. Lambertini и соавт. (2018) исследования показали, что наличие в анамнезе РМЖ практически не влияет на течение беременности и показатели выживаемости по онкологическому процессу [370].

Актуальным вопросом в определении тактики лечения РМЖ, ассоциированного с беременностью, является необходимость защиты фертильности. Важно понимать, насколько эффективно назначение агонистов релизинггормонов, а также, не снижает ли их применение эффективность проводимого лечения. Эти вопросы были изучены в ряде исследований (табл. 7).

Таблица 7. Исследования эффективности назначения агонистов релизинггормонов

Авторы, год	Заболевание	Количество пациенток, включенных в исследование	Результаты
Yang B., et al., 2013 [702]	РМЖ	528	Протекция в отношении ПИЯ
Vitek W.S., et al., 2014 [665]	Трижды негативный РМЖ	252	Протективный эффект не выявлен
Lambertini M., et al., 2015 [368]	РМЖ	1231	Протекция в отношении ПИЯ
Shen Y.W., et al., 2015 [586]	РМЖ	1062	Протекция в отношении ПИЯ
Munhoz R.R., et al., 2016 [456]	РМЖ	856	Протекция в отношении ПИЯ
Silva C., et al., 2016 [595]	РМЖ	1002	Протекция в отношении ПИЯ
Lambertini M., et al., 2018 [370]	РМЖ	873	Протекция в отношении ПИЯ

Примечание. ПИЯ – преждевременное истощение яичников.

Анализ результатов представленных исследований позволил сделать вывод о том, что назначение агонистов рилизинггормонов во время полихимиотерапии не снижает эффективность лечения, но при этом повышает шансы на сохранение фертильности после окончания цитотоксической терапии [370, 702].

На основании изученных литературных данных был предложен алгоритм защиты фертильности у больных РМЖ репродуктивного возраста (рис. 29).

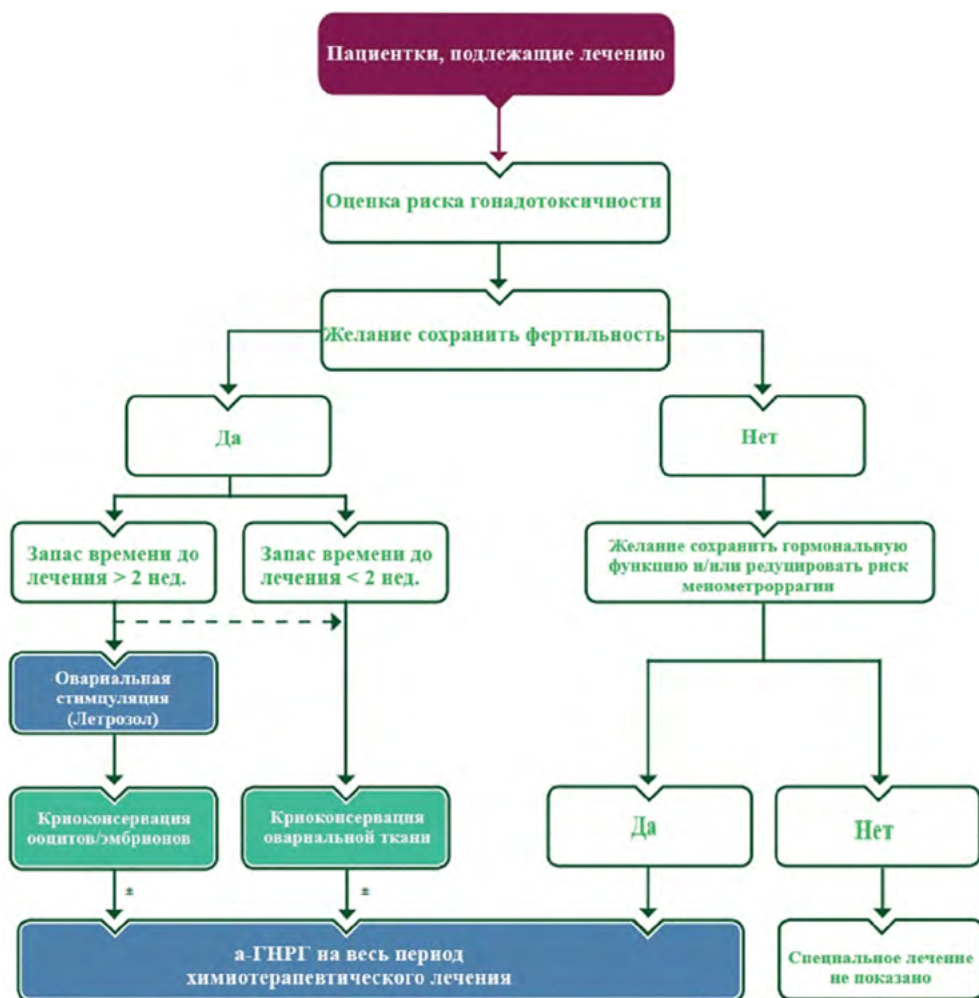


Рис. 29. Схема защиты фертильности у больных РМЖ репродуктивного возраста, получающих химиотерапевтическое лечение (Lambertini M., et al., 2015)

Таким образом, на данном этапе между исследователями нет консенсуса относительно влияния беременности на развитие и исход РМЖ. Текущие исследования весьма противоречивы и во многом недостаточно точны в методологии и материалах. Поэтому необходимо более тщательно изучать всю имеющуюся информацию и продолжить исследования в данном направлении. Тактику ведения

Рак и беременность

беременности и родоразрешения должна определять мультидисциплинарная бригада, включающая онколога, акушера-гинеколога, радио- и химиотерапевта.

По данным НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томского ООД, за последние 10 лет зарегистрировано 35 больных РМЖ, у которых опухолевый процесс был выявлен на фоне прогрессирующей беременности или в течение 12 мес после родов. Минимальный возраст пациенток составил 27 лет, максимальный – 42 года.

Анализ выявляемости РМЖ у беременных пациенток показал, что 7 женщин (21%) на момент постановки диагноза находились на первом триместре беременности, 17 (47%) – на втором и 11 (32%) – на третьем.

Подавляющее большинство больных (70,8%) имели люминальный В молекулярный подтип, Her2neu-позитивных пациенток было 17,6%, трижды негативный подтип (ТНП) был выявлен у 5,8% больных (рис. 30).

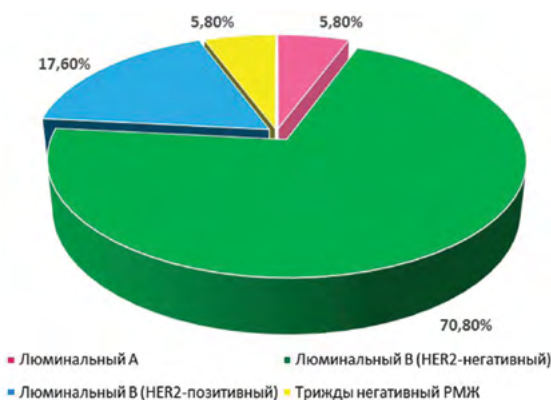


Рис. 30. Распределение больных РМЖ, ассоциированным с беременностью, в зависимости от молекулярного подтипа

Анализ полученных результатов показал, что чаще всего РМЖ, ассоциированный с беременностью, выявлялся на стадии $T_{1-3}N_0M_0$ (35,2% случаев), реже на стадиях $T_{1-4}N_1M_0$ и $T_{1-4}N_{2-3}M_0$ (по 23,5%), в 17,5% случаев у пациенток были выявлены метастазы (рис. 31).

Мы проанализировали отдаленные результаты лечения пациенток. Было выявлено, что пятилетняя общая выживаемость составила 85% (рис. 32).

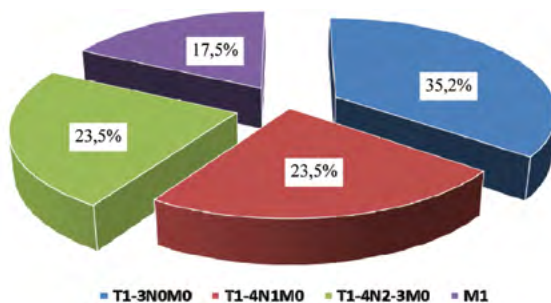


Рис. 31. Распределение больных РМЖ, ассоциированным с беременностью, по стадиям

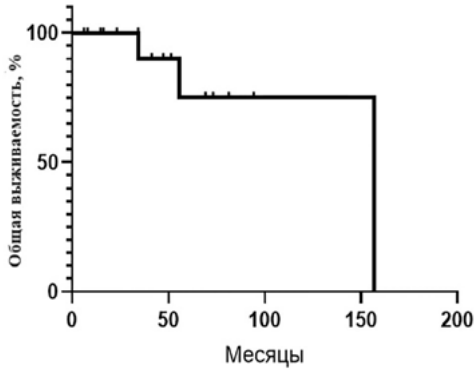


Рис. 32. Общая выживаемость больных РМЖ, ассоциированным с беременностью

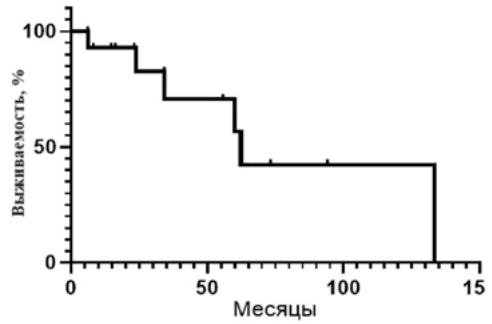


Рис. 33. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ, ассоциированным с беременностью

Показатели безрецидивной выживаемости также оказались достаточно высокими (рис. 33). Показатели общей, безметастатической и безрецидивной выживаемости у больных РМЖ были сопоставимыми у больных РМЖ, сохранивших и донасивших беременность и у пациенток, которым было проведено искусственное прерывание беременности (рис. 34).

Представляем клинический случай РМЖ, верифицированного у пациентки через 2 мес после срочных родов. Случай интересен сразу с двух позиций: с одной стороны, у женщины опухолевый процесс ассоциирован с беременностью, с другой стороны, имеет место очень редкий вариант сочетания *Her2neu* и *BRCA1* положительного статуса.

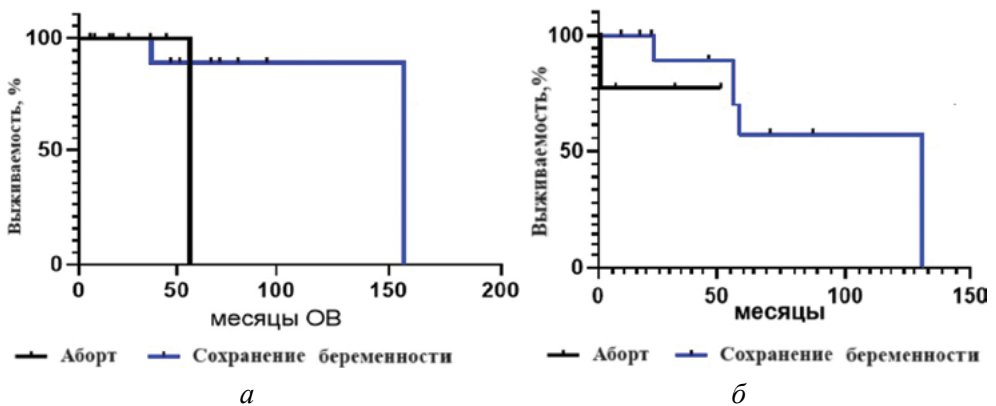


Рис. 34. Показатели общей (а) и безрецидивной (б) выживаемости больных РМЖ, ассоциированным с беременностью, в зависимости от исхода беременности (сохранение или искусственное прерывание)

Клиническое наблюдение

Пациентка Г., 42 года, была обследована маммологом по месту жительства через 2 мес после родов, на прием к которому она обратилась после того, как самостоятельно пальпаторно обнаружила объемное образование в правой молочной железе.

Из анамнеза: беременностей – 5, родов – 2, аборт – 2, выкидыш – 1. Пациентка в течение жизни не принимала гормональные препараты, из гинекологических заболеваний в анамнезе отмечены хронический аднексит и эрозия шейки матки. При изучении наследственного анамнеза никаких особенностей выявлено не было.

В онкологическом диспансере по месту жительства женщине было проведено обследование: пункция молочной железы, в результате которой был верифицирован диагноз: рак правой молочной железы IIa (T₂N₀M₀). Патоморфологическое заключение (биопсийный материал): инвазивная карцинома неспецифического типа, G-3. Иммуногистохимическое исследование (биопсийный материал): ER-0, PR-0, Her2neu 3+, Ki67 – 45%.

После проведения онкологического консилиума по месту жительства пациентка получила один курс неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме: доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб. Затем она обратилась в НИИ онкологии Томского НИМЦ для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения. Пересмотр морфологических препаратов подтвердил характеристики опухоли, установленные в онкологическом диспансере по месту жительства. При дополнительном обследовании выявлена мутация гена *BRCA1* (*BRCA1*-5382insC). Учитывая распространенность опухолевого процесса и иммуногистохимический фенотип опухоли, пациентке было рекомендовано продолжить проведение НАХТ по ранее принятой схеме до 6 курсов, с последующим выполнением хирургического вмешательства.

В онкологическом диспансере по месту жительства пациентка получила 6 курсов НАХТ с эффектом частичной регрессии. Размеры образований после окончания НАХТ по данным УЗИ: в нижнем наружном квадранте 22 × 7 × 16 мм (до НАХТ – 40 × 15 × 22 мм), образование на 6 часах не визуализируется. По данным маммографии: первое образование ближе к грудной стенке с четкими ровными контурами, размерами 10 × 6 мм, второе образование – с нечеткими неровными контурами, размерами 8 × 6 мм.

После окончания НАХТ в отделении общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ выполнены хирургический этап лечения в объеме подкожной мастэктомии, установки импланта, определение и биопсия сторожевого лимфоузла.

Патоморфологическое заключение (операционный материал): инвазивная карцинома молочной железы с апокриновой дифференцировкой, G2, мультифокальный рост (размер основного узла 9 мм, микроочаги опухолевого роста на удалении от основного узла в пределах исследованного сектора, общей площадью до 2 мм²). По границам резекции в препарате кожи элементов опухоли нет. В сторожевом лимфоузле и 2 лимфоузлах метастазов опухоли не обнаружено. Лечебный патоморфоз по системе RCB-II. ypT1b(m) N₀.

Иммуногистохимическое исследование (операционный материал): ER-0, PR-0, Her2neu – отр, Ki67 – 10%.

В настоящее время у пациентки не отмечено прогрессирование опухолевого процесса, назначен трастузумаба эмтанзин – 3,6 мг/кг массы тела, 14 циклов в адьювантном режиме, учитывая изначальный Her2-позитивный статус опухоли и наличие резидуальной опухоли после стандартного курса НАХТ.

Таким образом, основываясь на представленных литературных и собственных данных, можно сделать вывод о том, что лечение больных раком молочной железы на фоне беременности по стандартным режимам является сложной задачей. Безусловно, в настоящее время актуальной остается разработка новых методологических подходов в противоопухолевом лечении на основе глубокого анализа молекулярно-генетических особенностей опухоли, гормонального фона в целом и его влияния на опухолевый процесс при беременности. Такой персонализированный подход позволит улучшить результаты лечения пациенток молодого возраста на фоне беременности.

Глава 9

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Рак желудка

Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных видов рака с очень специфическими этническими и социально-экономическими особенностями в заболеваемости. Так, по данным GLOBACAN, в 2021 г. в мире было зарегистрировано около 1 млн новых случаев РЖ, и почти 70% из них приходится на развивающиеся страны, большинство из которых находятся в Восточной Азии. Известными факторами риска рака желудка являются: пожилой возраст, курение, этническая и географическая принадлежность, наличие язвы желудка и *Helicobacter pylori* в анамнезе, иммуносупрессивное заболевание, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение. Данная патология чаще встречается у мужчин и диагностируется в среднем в возрасте 70 лет, однако в 1% случаев она регистрируется у лиц моложе 34 лет [160, 419].

Рак желудка стадируется в соответствии с системой классификации TNM Американского объединенного комитета по раку / Союза международной борьбы против рака, в зависимости от размера опухоли (Т), инвазии лимфатических узлов (N) и метастатического поражения (M). Ранний РЖ (на I стадии) ограничен слизистой или подслизистой оболочкой (T₁), в то время как опухоль считается клинически локализованной после инвазии мышечного слоя (T₂). На II стадии поражаются лимфатические узлы и (или) опухоль распространяется на субсерозную или серозную оболочку. На III стадии опухоль прорастает как (суб)серозную оболочку, так и лимфатические узлы, на IV стадии – распространяется на соседние органы с поражением лимфатических узлов других зон или происходит отдаленное метастазирование. Распределение по стадиям в общей популяции больных РЖ следующее: 21,6% – I стадия, 22,3% – II стадия, 44,0% – III стадия и 12,1% – IV стадия [225].

Рак желудка при беременности встречается крайне редко и, по данным разных авторов, составляет 0,025–0,1% случаев. Основными индуцирующими факторами являются: инфекция *Helicobacter pylori*, специфическая восприимчивость, обусловленная генетическими изменениями медиаторов воспаления к *Helicobacter pylori*. Большинство случаев РЖ, ассоциированного с беременностью, диагностируются на поздних стадиях, поскольку его основные симптомы (тошнота, рвота, потеря аппетита) ошибочно принимаются за ранний токсикоз, и вероятность развития ЗНО недооценивается. Существуют противопоказания к инструментальным исследованиям во время беременности, проведение которых может осложнить ее течение, поэтому в большинстве случаев диагностика и лечение проводятся в более поздние сроки. Показатели выживаемости при РЖ напрямую связаны с его ранней диагностикой. В такой ситуации врачи сталкива-

ются с дилеммой: необходимостью лечения РЖ у беременной женщины и пролонгацией беременности. Наиболее распространенные симптомы рака желудка, за исключением потери веса и мелены, являются общими во время беременности и не привлекают внимания врачей и самих пациенток [311, 367].

Тошнота и рвота часто начинаются через несколько недель после начала первого триместра, затем достигают пика одновременно с пиком продукции ХГЧ между 10-й и 16-й нед беременности и стихают к 20-й нед. Вместе с тем до 10% беременных женщин могут не иметь симптомов до 22-й нед. Другим гормоном, связанным с этой клинической картиной, является PGE₂, который влияет на гладкую мускулатуру желудка. Самый высокий уровень PGE₂ при беременности наблюдается между 9-й и 12-й нед [111, 419].

Гиперемезис – тяжелая форма тошноты и рвоты, связанная с потерей более 5% массы тела до беременности, обезвоживанием и электролитным дисбалансом – начинается до 22-й нед беременности, поражает 0,3–2,0% беременных и в ряде случаев требует госпитализации [419, 610]. В канадском популяционном когортном исследовании, проведенном D.B. Fell и соавт. (2006), был выявлен повышенный риск гиперемезиса беременных, связанный с гипертиреозом, психическими заболеваниями, предыдущей молярной беременностью, сахарным диабетом и астмой в анамнезе [225]. Своевременная диагностика РЖ часто затруднена, поскольку до 80% пациентов имеют бессимптомное течение на ранних стадиях. Если тошнота и рвота продолжаются до 20-й нед беременности, то врачам следует обратить на это особое внимание. В настоящее время в литературе описаны три основные причины возникновения рвоты. Во-первых, высокий уровень ХГЧ может оказывать стимулирующее действие на секреторный процесс в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Кроме того, при эстрогенной стимуляции увеличивается выработка тироидсвязывающего глобулина, что приводит к снижению уровня свободного тироксина (Т₄). Преходящее снижение уровня свободного Т₄ вызывает стимуляцию щитовидной железы, и у пациентки может развиваться преходящий гестационный тиреотоксикоз, что приводит к рвоте. Во-вторых, ХГЧ по своему действию подобен тиреотропному гормону (ТТГ) и, возможно, вызывает гиперемезис, стимулируя рецептор ТТГ [148, 261]. В-третьих, существует отрицательная связь между уровнем пролактина и тошнотой/рвотой, тогда как эстрогены демонстрируют положительную связь. Следовательно, более высокие уровни эстрогена во время беременности могут увеличить риск гиперемезиса [131, 367, 474]. Состояние обычно сопровождается гипонатриемией, гипокалиемией, низким уровнем мочевины в сыворотке крови, повышением гематокрита, метаболической гипохлоремией, алкалозом и кетонурией. Уровень ферментов печени может быть повышен практически в 2 раза. У таких пациенток, как правило, диагностируют эксикоз, они страдают от пищевой непереносимости и потери веса вследствие длительной рвоты [111, 352]. В исследовании M.J. Song и соавт. (2016) было выявлено, что у 25% пациенток наблюдались боли в животе, у 20% – тошнота и рвота, а у остальных имели место кровотечения и симптомы метастазов [610]. T. Cift и соавт. (2011) рекомендуют рентгенологическое обследование желудка беременных женщин, предъявляющих жалобы на боли в эпигастрии, рефрактерную тошноту и рвоту, манифестирующие при сроке беременности более

Рак и беременность

16 нед [148]. Кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта (описано в 20% случаев РЖ) может быть связано с синдромом Мэллори–Вейсса – наиболее распространенной причиной рвоты с кровью во время беременности [261, 440]. Однако в литературе отсутствуют протоколы оптимального проведения эндоскопии беременным при тошноте и рвоте в первом триместре, когда уровни ХГЧ и PGE2 достигают максимальных значений.

В случае острого осложнения РЖ (перфорации или кровотечения) появляются специфические клинические признаки с тяжелыми последствиями как для беременной женщины, так и для плода. В таких ситуациях (рвота с кровью, мелена) требуется неотложное хирургическое лечение.

Таким образом, клинический компонент диагностики РЖ достаточно сложен: начальная симптоматика неспецифична, она может разворачиваться в течение продолжительного времени, и ее зачастую ошибочно относят к другим патологиям. У большинства пациентов начальные формы РЖ протекают либо бессимптомно, либо имеют неспецифические симптомы заболеваний желудка (неязвенная диспепсия, язвенная болезнь). Диагноз поздних стадий РЖ становится очевидным из-за осложнений заболевания [55, 367].

При подозрении на рак желудка у беременных рекомендуется фиброэзофагогастроуденоскопия с биопсией. Проведение КТ органов брюшной полости в первом триместре нежелательно из-за воздействия ионизирующего излучения. Магнитно-резонансная томография считается относительно безопасным методом исследования, поскольку позволяет избежать воздействия ионизирующего излучения на пациентку и плод и часто не требует внутривенного введения контрастного вещества. Лечение зависит от срока беременности и стадии рака желудка. Кроме того, при выборе способа лечения важным фактором является выбор женщины иметь ребенка. Хирургическое вмешательство во время беременности не следует откладывать, если от него зависят здоровье женщины и исход заболевания [131, 340, 352, 474].

Несмотря на свою редкость, рак желудка, диагностированный во время беременности, может представлять фатальную клиническую ситуацию для беременной и плода: пациентки с раком желудка, диагностированным во время беременности, имеют неблагоприятный прогноз. Отчасти это может быть связано с тем, что большинство случаев рака желудка, ассоциированного с беременностью, диагностируют на поздних стадиях, и только 45–56% пациенток подвергаются оперативному вмешательству.

Оптимальное ведение данной категории больных требует работы мультидисциплинарного коллектива (включая онколога, акушера-гинеколога, хирурга, анестезиолога, гастроэнтеролога, радиолога и неонатолога), который устанавливает последовательность терапии. Не следует пренебрегать психологической поддерживающей терапией, поскольку решение пациентки о сохранении беременности имеет решающее значение [412].

Одно из самых крупных исследований по данной проблеме было опубликовано в мае 2023 г. [160]. Этот обзор основан на анализе результатов соответствующих исследований и статей, опубликованных за 23 года (в период с 2000 по 2022 г.), размещенных в Embase, PubMed Central, Cochrane Library и MEDLINE

Complete. Анализируя данные названного исследования, можно сформулировать основные рекомендации по ведению данной категории больных.

Определена следующая тактика ведения больных раком желудка на фоне беременности: в первом триместре при операбельной опухоли показано прерывание беременности с последующим оперативным лечением РЖ. Если пациентка находится на втором триместре беременности, то рекомендуется выполнение одномоментной резекции желудка и операции малое кесарево сечение. В третьем триместре, если плод жизнеспособен, выполняется одномоментная резекция желудка с кесаревым сечением. В случае диагностирования неоперабельной опухоли возможно только паллиативное лечение [64, 333]. Наличие метастазов в яичники не является противопоказанием для операции на желудке. Категорически не рекомендуется выжидательная тактика при операбельном РЖ, так как трудно предположить темпы роста и распространения опухоли. При распространенном РЖ, когда прогноз для беременной женщины неблагоприятен, приоритетным выбором становится жизнь будущего ребенка. В двух исследованиях было обнаружено, что беременность является «психологическим препятствием для правильной диагностики рака желудка». Женщинам, страдающим язвенной болезнью желудка, рекомендовано провести медикаментозное или хирургическое лечение до зачатия, в противном случае необходим постоянный эндоскопический контроль с прицельной биопсией на протяжении всей беременности [551, 619].

Что касается терапии цитотоксическими агентами, существует проблема ее эффективности, связанная с физиологическими изменениями в организме женщины во время беременности (перераспределение объема циркулирующей крови, изменение печеночного клиренса, усиление почечной элиминации за счет снижения уровня связывающего белка, снижение содержания альбумина). Однако на данный момент отсутствуют рекомендации по дозировке, отличные от рекомендаций для небеременных женщин. Дозы химиопрепаратов должны пересчитываться по мере увеличения массы тела и срока беременности [522, 699]. Среди долгосрочных осложнений, вызывающих наибольшие опасения, – тератогенные и мутагенные эффекты. Риск канцерогенеза с течением времени представляется критическим. Токсический эффект на плод может явиться следствием проникновения цитостатиков через материнско-фетальный барьер. Печень плода будет метаболизироваться, а почки выведут токсины в околоплодные воды, откуда они могут быть проглочены плодом и реабсорбированы в желудочно-кишечном тракте. Наиболее изученными тератогенами являются антрациклины, обнаруживаемые в плаценте, пуповине и тканях плода [91].

Риск применения цитостатиков во время беременности классифицирован FDA на две категории: С и D [55, 412, 440, 596].

Стандартное цитостатическое лечение первичного РЖ состоит из комбинации платины и фторпиримидина, таких схем, как FOLFOX (фолиновая кислота (FOL), 5-фторурацил (F) и оксалиплатин (OX)), CAPOX (капецитабин, оксалиплатин), ECF/ECC (эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил/капецитабин) или EOX (эпирубицин, оксалиплатин, капецитабин). Комбинации трастузумаба можно назначать при раке желудка со сверхэкспрессией гена *HER2*.

Рак и беременность

В качестве альтернативы возможно применение схем на основе таксанов, например, FLOT (доцетаксел, лейковорин, оксалиплатин, 5-фторурацил) [340, 412]. Прогресс неоплазии, вероятно, усиливается гиперэстрогенией. Эстрогеновые рецепторы (ER) выявляются в 22% опухолевых клеток, особенно в низкодифференцированном типе. Эстрогеновые рецепторы при раке желудка, в отличие от других органов-мишеней, например, молочной железы, по-видимому, являются признаком адаптации опухоли к лечению.

Неoadъювантная химиотерапия рекомендуется во время беременности на сроках от 10 до 28 нед при опухолях II и III стадии. В дополнение к хирургическому вмешательству рекомендуется адъювантная терапия, обычно после родов [412, 529].

Что касается лучевой терапии, то данная опция не рекомендуется для лечения больных РЖ, ассоциированным с беременностью.

С течением времени в литературе появлялись новые описания сочетания рака желудка и беременности. В 1962 г. Molinie обобщил 33 наблюдения, в 1974 г. Verhagen привел 84 описания, в 1978 г. Querleu сообщил уже о 127 таких случаях [440]. В клинической картине чаще всего отмечаются отсутствие аппетита, тошнота, рвота, чувство тяжести и боли в эпигастрии. Боли похожи на таковые при язвенной болезни. При этом почти все симптомы непостоянные, клиника смазана анемией. Диагноз устанавливается на основании фиброгастроскопии с прицельной биопсией. Почти в 90% случаев диагноз «рак желудка» устанавливается во втором и третьем триместрах беременности. Поздняя диагностика, прогрессирование заболевания и высокий риск прерывания беременности ухудшают прогноз для матери и плода [699]. При РЖ, ассоциированном с беременностью, только 38% детей рождаются живыми. В ряде случаев наблюдалось метастатическое поражение в плаценте и у новорожденного. Прогноз для матери остается крайне неблагоприятным: пятилетняя выживаемость при сочетании РЖ и беременности составляет всего 2,9% [412].

С. Maggen и соавт. (2020) провели анализ больных РЖ в сочетании с беременностью за период с 2002 по 2018 г. Всего было зарегистрировано 13 женщин. Минимальный срок беременности пациенток на момент постановки диагноза составлял 6 нед, максимальный – 30 нед. У 12 женщин из 13 была диагностирована II–IV стадия заболевания. В общей сложности восемь из 10 живорождений закончились преждевременными родами вследствие преэклампсии и ухудшения состояния матери. Две из шести женщин, начавших химиотерапию во время беременности, родили в срок.

У двоих новорожденных, пренатально подвергшихся химиотерапии, наблюдалась задержка роста, у одного из них развилась системная инфекция с абсцессом головного мозга после преждевременных родов по поводу преэклампсии через 2 нед после химиотерапии [412]. По результатам исследования также было подтверждено, что прогноз течения РЖ во время беременности плохой, в основном из-за поздней стадии заболевания на момент постановки диагноза. Принимая во внимание возможные осложнения, такие как задержка роста, преждевременные роды и подавление кроветворения при рождении, химиотерапию целесообразно назначать после родоразрешения.

Таким образом, рак желудка во время беременности является редким диагнозом. Женщины обычно обращаются к врачу на поздних стадиях заболевания и имеют плохой прогноз. У беременных с персистирующими желудочно-кишечными симптомами, которые нельзя объяснить только беременностью, должен быть низкий порог для дальнейших диагностических процедур. При балансировании рисков для пациентки и плода можно рассмотреть возможность начала химиотерапии. Для принятия адекватных решений в этой сложной и редкой ситуации необходим междисциплинарный подход.

Представляем клинические случаи наблюдения и лечения пациенток, которые проводились на базе Томского ООД.

Клиническое наблюдение 1

Больная К., 28 лет, обратилась к врачу-онкологу по направлению врача акушера-гинеколога Томского областного перинатального центра (ОПЦ). Пациентка предъявляла жалобы на периодические ноющие тянущие боли внизу живота, периодическую тошноту и рвоту. На момент обращения у женщины была выявлена беременность 16–17 нед. По данным УЗИ и МРТ органов малого таза были выявлены объемные образования яичников солидного характера размером до 14 см справа, до 16 см – слева, ограниченно подвижные. Опухолевые маркеры СА-125 = 35,82 МЕ, НЕ-4 = 41,44 пмоль/л. При дообследовании по данным фиброгастродуоденоскопии: на уровне границы верхней и средней трети тела желудка по большой кривизне определяется опухолевое образование в виде плоского язвенного дефекта с конвергенцией складок, до 1,5 см в диаметре, и зоной инфильтрации по периметру. Выполнена биопсия 4 фрагментов: ткань плотная, просвет желудка на данном уровне умеренно стенозирован. Эпителий субкардии и дна желудка соответствует фундальному типу строения. Привратник не смыкается, просвет канала привратника не изменен, овальной формы, свободно проходим для аппарата. Луковица двенадцатиперстной кишки (ДПК) емкая, слизистая мелковорсинчатая. Постбульбарный отдел имеет плавный угол. Большой дуоденальный сосочек расположен за сторожевым капюшоном слизистой ДПК, желчь поступает порционно. Заключение: Недостаточность нижнепищеводного сфинктера. Эпителиальное образование переходной зоны пищевода O-Is. Опухоль средней трети тела желудка. Умеренно выраженный опухолевый стеноз желудка. Хронический дуоденогастральный рефлюкс.

Гистологическое заключение по результатам биопсии слизистой желудка: в препаратах фрагменты слизистой оболочки желудка с наличием большого числа дискретных опухолевых клеток и мелких тубулоподобных структур, клетки с выраженным полиморфизмом, встречаются атипические митозы. Строма выражена, представлена фиброзно-мышечными прослойками. Проведено ИГХ-исследование с использованием иммуногистохимии Leica Bond Max (США) (на срезах с парафинового блока: в опухолевых клетках определяется яркая экспрессия Cytokeratin 7 (клон OV-TL, Dako, Германия). В клетках опухоли отсутствует экспрессия c-erbB-2 (Her2/neu) (Polyclonal Rabbit, Dako, Германия).

Заключение: аденокарцинома желудка, High Grade (ICD-O code 8140/3). c-erB-2 (Her2/neu) статус опухоли – отрицательный (0).

Был проведен консилиум на базе Томского ОПЦ с участием врачей-онкогинекологов НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томского ООД. По результатам консилиума пациентке были даны разъяснения по клинической картине, особенностям течения, прогнозе и возможных методах лечения. Женщина согласилась с предложением о необходимости хирургического лечения с одномоментным прерыванием беременности.

Больной было проведено хирургическое вмешательство в объеме: адгезиолизис, экстирпация матки с придатками, экстирпация большого сальника, биопсия брюшины, дренирование брюшной полости.

В послеоперационном периоде на 8-е сут возникли осложнения в виде тонкокишечной непроходимости, в связи с чем была проведена релапаротомия, рассечение спаек, дренирование.

Гистологическое заключение на основе послеоперационного материала: фрагменты стенки матки со структурами незрелой плаценты. Плацента на большом протяжении представлена продольными и поперечными срезами промежуточных зрелых ворсин с наличием сосудов. В межворсинчатом пространстве определяются бесклеточные депозиты фибриноида. Базальная пластина представлена слоем Рора с полями цитотрофобласта, в просвете спиральных артерий и вен выявляются клетки цитотрофобласта с их обструкцией. В ряде полей зрения отмечаются участки некроза с очаговой лейкоцитарной инфильтрацией. Фрагменты большого сальника с неравномерным кровенаполнением сосудов, мелкими диапедезными кровоизлияниями, очаговыми лимфо- и лейкостазами. Имеются фокусы воспалительной инфильтрации, представленной лимфоцитами и немногочисленными сегментно-ядерными лейкоцитами. Опухолевые клетки не обнаружены.

В препаратах, маркированных как «фрагменты брюшины», выявлены признаки подострого воспаления, представленного расширенными сосудами с эритростазами, диапедезными кровоизлияниями. На поверхности брюшины выявляются нити фибрина. В толще диффузная умеренная инфильтрация, представленная макрофагами, фибробластами, лимфоцитами и единичными нейтрофильными лейкоцитами. Фрагменты маточной трубы с неравномерным кровенаполнением сосудов. В образованиях правого и левого яичников выявлены метастазы Крукенберга. Гистологическая картина в обоих яичниках идентичная. В строме многочисленных кистозных полостей определяются участки инвазивной опухоли, представленной тубулярными структурами различной формы и размеров, выстланные многорядным эпителием. Атипические клетки умеренно полиморфные с нормохромными округлыми ядрами и умеренной эозинофильной цитоплазмой. Между железистыми структурами, в десмоплазированной строме, выявляются мелкие опухолевые скопления и отдельные дискретно расположенные опухолевые клетки.

Проведено ИГХ-исследование с использованием иммуногистохимии Leica Bond Max на срезах с парафиновых блоков. В опухолевых клетках отмечаются диффузная яркая экспрессия Cytokeratin 7 (клон OV-TL, Dako, Германия), CDX2 (клон DAK-CDX2, Dako, Германия), умеренная цитоплазматическая экспрессия PAX8 (Poly-clonal, Cell Marque, США). Отсутствует экспрессия CA125 (клон Ov185:1,

Leica, Германия), Wilms`Tumor (клон 6F-H2, Dako, Германия), Calretinin (клон CAL6, Leica), Inhibin (клон R1, Dako), CD 56 (клон 123C3, Dako), Progesteron receptor (клон PgR636, Dako), Napsin A (клон IP64, Leica).

Заключение: аденокарцинома желудка, High Grade (ICD-O code 8140/3). c-erB-2 (Her2/neu) статус опухоли – отрицательный (0). Метастазы Крукенберга в оба яичника. В брюшине и сальнике опухолевые клетки не обнаружены.

После получения данных гистологического заключения была проведена консультация врача-химиотерапевта. Рекомендовано проведение полихимиотерапии по схеме: паклитаксел + карбоплатин. Пациентке было проведено три курса полихимиотерапии.

Через 4 мес после хирургического вмешательства женщина скончалась.

Второй клинический случай практически идентичен первому, но опухолевый процесс был верифицирован на более поздних сроках беременности.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Ю., 32 года, обратилась к врачу-онкологу Томского ООД по направлению врача акушера-гинеколога.

Из анамнеза: у пациентки ранее не были отмечены гинекологические заболевания, данная беременность первая. Наследственный анамнез отягощен по линии отца – рак желудка. Пациентка предъявляла жалобы на ноющие, тянущие боли внизу живота, которые практически не купировались спазмолитиками и токолитиками. Во время беременности женщина страдала от частой тошноты и рвоты, но считала это нормальным дискомфортом, связанным с беременностью. Пациентка находилась под наблюдением врача женской консультации, проведенные ранее обследования не выявили каких-либо патологических отклонений от нормы.

Боли внизу живота, соответствующие преждевременным сокращениям матки, начались на 29-й нед беременности, интенсивность болей нарастала последние 2 нед, на момент обращения боли были практически постоянными, преимущественно умеренной интенсивности.

В плане дообследования были проведены УЗИ и МРТ органов малого таза и брюшной полости: выявлены умеренный асцит и одиночное гомогенное образование в левом яичнике с подозрением на перекрут. При дополнительном обследовании по данным фиброгастроуденоскопии была выявлена опухоль желудка с обширным местным распространением. Гистологическое заключение: аденокарцинома желудка низкой степени дифференцировки, c-erB-2 (Her2/neu) статус опухоли – положительный.

Был проведен консилиум на базе Томского ОПЦ с участием врачей-онкологов Томского ООД, по результатам которого принято решение о проведении хирургического лечения.

На 33-й нед беременности проведено оперативное лечение в объеме: кесарево сечение, аднексэктомия слева (при ревизии был выявлен перекрут ножки), биопсия контрлатерального яичника, биопсия брюшины. Родилась живая девочка, масса тела при рождении – 1620 г, оценка по шкале Апгар – 7 и 9 баллов на 1-й и 5-й мин после рождения.

Интраоперационно были выявлены следующие особенности: умеренный асцит, множественные, различного диаметра метастатические образования на большом сальнике, множественные метастазы по поверхности печени и брюшно-тазовой брюшине. Левый яичник плотно прилегал к стенке матки и фиксирован к брюшине. Гистологическое заключение: данные за опухоль Крукенберга, в опухоли левого яичника выявлена диффузная инфильтрация плохо слипающихся клеток с обильным внутрицитоплазматическим муцином и эксцентричными ядрами.

Течение послеоперационного периода было гладким, без особенностей. Гистологическое заключение по результатам биопсии брюшины и большого сальника: наличие множественного метастатического поражения.

Пациентке был выставлен окончательный диагноз: аденокарцинома желудка IV стадии. В связи с неоперабельностью процесса далее была проведена консультация химиотерапевта, назначены курсы паллиативной химиотерапии по схеме: оксалиплатин + 5-фторурацил.

Пациентка умерла через 2 мес после родов. Ребенок жив, в настоящее время растет и развивается соответственно возрасту.

Таким образом, оба представленных случая наглядно демонстрируют крайне неблагоприятный прогноз при сочетании рака желудка и беременности.

Колоректальный рак

Колоректальный рак (КРР) – это злокачественное новообразование, которое возникает, как правило, в пожилом возрасте, средний возраст постановки диагноза составляет 68 лет [91, 505]. Анализ данных литературы последнего десятилетия показал существенное увеличение числа более молодых больных КРР, причем установлено, что в 5,4% случаев он диагностируется у лиц моложе 45 лет. Заболеваемость КРР у женщин в 1,5 раза превышает таковую у мужчин [73, 614, 127].

Колоректальный рак занимает седьмое место в структуре онкологической патологии, диагностируемой во время беременности, с расчетной заболеваемостью 1 случай на 13 тыс. беременностей. Средний возраст постановки диагноза у беременных, по данным литературы, составляет 31 год. За последние несколько десятилетий число случаев КРР, диагностированного во время беременности, значительно увеличилось [505, 529]. Это связано с тем, что женщины откладывают деторождение до четвертого и пятого десятилетий своей жизни [452, 505, 529]. Учитывая тенденцию к откладыванию деторождения, заболеваемость редкими случаями рака во время беременности, вероятно, будет расти. Этот рост может привести к повышению вероятности заболевания КРР, диагностированным во время беременности или в послеродовом периоде.

С этиологической точки зрения КРР представляет собой заболевание, индуцированное, с одной стороны, факторами окружающей среды, а с другой, генетическими факторами и, нередко, их сочетанием. Сложность диагностики КРР заключается в том, что большинство клинических симптомов (тошнота, рвота, запоры, зуд в области ануса, геморрой, анемия и ректальное кровотечение) схожи с проявлением токсикоза беременных [73, 614].

Анализ литературы показывает, что общий уровень заболеваемости КРР с поправкой на возраст снизился, при этом у женщин в возрасте 20–49 лет заболеваемость увеличилась, а в возрасте 20–34 лет отмечается ежегодный рост этого показателя примерно на 2% [614]. Прогнозируется, что к 2030 г. заболеваемость раком толстой и прямой кишки у лиц в возрасте 20–34 лет увеличится на 90 и 125% соответственно, а у людей в возрасте 35–49 лет значения этих показателей вырастут на 27,7% при раке толстой кишки и на 46% – при раке прямой кишки [614].

Диагностика рака, в том числе колоректального, во время беременности сопровождается серьезными эмоциональными нагрузками для женщины и ее семьи.

Своевременно (на ранних сроках) поставленный диагноз КРР позволяет достичь пятилетней выживаемости в 70% случаев. Частота выявления КРР в первом триместре составляет 27% [73]. Но, по данным статистики, чаще КРР диагностируется на поздних стадиях и, как правило, во втором–третьем триместрах беременности и в течение года после родов [127]. С одной стороны, это связано с редкостью сочетания данной патологии и беременности, а с другой – с недостаточной настороженностью акушеров-гинекологов в отношении рассматриваемой патологии. Неблагоприятное влияние беременности на клиническое течение КРР подтверждает мнение клиницистов, считающих, что длительная выжидательная тактика у операбельных беременных при этой локализации опухоли недопустима, особенно в случаях, диагностируемых в первом и третьем триместрах.

Прогноз при КРР у беременных неблагоприятный, что объясняется несвоевременностью его диагностики. Диагноз КРР ставят на основании результатов клинического, рентгенологического и эндоскопического исследований. Опухоль правой половины толстой кишки доступна пальпации на ранних стадиях онкологического процесса, тогда как опухоль левой половины продолжительное время не доступна пальпаторному определению. Рак прямой кишки можно выявить с помощью пальцевого ректального исследования. После постановки диагноза обследование беременных пациенток с колоректальной карциномой аналогично таковому небеременных больных. Необходимо выполнить следующие процедуры: колоноскопию для выявления синхронных поражений; внутрисветное УЗИ для определения стадии поражения прямой кишки; мониторинг уровней карциноэмбрионального антигена в сыворотке крови в целях последующей оценки течения опухолевого процесса; УЗИ органов брюшной полости для выявления метастатического поражения печени. Магнитно-резонансная томография может быть альтернативным методом КТ при определении стадии заболевания. Когда рак прямой кишки диагностируется на поздних стадиях беременности, проводится тщательная оценка локализации опухоли и стадии рака, чтобы убедиться в том, что опухоль не будет препятствовать нормальным родам [127].

Рекомендации Американского общества гастроинтестинальной эндоскопии (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) (2018) указывают, что в ситуациях, когда необходимо терапевтическое вмешательство, эндоскопия

предлагает относительно безопасную альтернативу радиологическому или хирургическому вмешательству. Эндоскопию во время беременности следует проводить только при наличии веских показаний и по возможности откладывать ее на второй триместр, так как чрезмерная седация беременной, приводящая к гиповентиляции легких и гипотонии, или ее положение во время исследования, которое может привести к сдавлению нижней полой вены маткой, потенциально способны вызвать уменьшение кровоснабжения матки и гипоксию плода. Другие потенциальные риски для плода включают тератогенез (от седативных препаратов) и преждевременные роды [311]. Магнитно-резонансная томография у беременных предпочтительнее любого другого метода исследования с использованием ионизирующего излучения [73, 127].

План лечения КРР должен учитывать исходы для матери и плода, необходимо четко понимать и соблюдать дилемму: для женщины необходимо начать лечение как можно скорее после родов, соответственно, для плода – максимальная отсрочка начала терапии.

При КРР, как правило, применяется хирургическое лечение, особенно в условиях тяжелого осложнения (непроходимость, перфорация, значительное кровотечение), не оставляющего времени для альтернативного лечения.

Вопросы, касающиеся тактики ведения беременности и выбора метода лечения больных КРР, сочетающимися с беременностью, чрезвычайно сложны и трудно разрешимы. Так, в исследовании G. Pellino и соавт. (2017) был проведен систематический обзор литературы с целью определения формы проявления и заболеваемости КРР во время беременности, оценки исходов для беременной женщины и плода в зависимости от гестационного возраста, проведенного лечения, особенностей и локализации рака. Были проанализированы 119 клинических случаев. Результаты проведенного анализа показали, что у 12% пациенток КРР был диагностирован в первом, 41% – во втором и у 47% – в третьем триместре беременности. По локализации чаще всего опухоль определялась в толстой кишке (53,4% случаев), реже в прямой кишке (44,0%), обширное распространение регистрировалось в 2,6% случаев. Анализ клинических симптомов показал, что чаще всего возникало кровотечение (у 47% пациенток), боли в животе регистрировались у 37,6%, запоры – у 14,1%, непроходимость кишечника – у 9,4% и перфорация – у 2,4% пациенток. Из 119 беременных женщин 12 (10%) получали химиотерапию во время беременности. Подавляющее большинство (72%) новорожденных родились живыми, у одного развился гипотиреоз. Вагинальные роды имели место в 60% случаев. Передняя резекция была выполнена у 30% больных, брюшно-промежностная резекция прямой кишки – у 14,9%. У пяти пациенток была выполнена резекция печени, трем из них синхронно, двум – метастабно. Более половины (55%) пациенток были живы на момент последующего наблюдения. Медиана выживаемости женщин составила 36 (0–360) мес. Пациентки, страдающие раком прямой кишки, имели статистически значимо более высокие показатели выживаемости, чем при раке толстой кишки ($p = 0,0072$) [505].

В настоящее время не существует стандартных схем родоразрешения и специальной терапии при столь сложной клинической ситуации, какой является сочетание КРР и беременности.

Лечение беременных и прогноз в зависимости от стадии рака не отличаются от таковых в общей популяции больных. При планировании лечения следует учитывать несколько факторов: локализацию и стадию рака, срок беременности, плановое или экстренное обращение, осложнения от опухоли или беременности и мнение пациентки [505, 529].

В исследовании М. Yaghoobi и соавт. (2009) представлены рекомендуемые алгоритмы лечения КРР при беременности (рис. 35, 36) [699]. Согласно этим алгоритмам, возможно и безопасно проведение хирургического лечения в сроке беременности до 20 нед [699]. После этого срока рекомендуется отложить операцию, чтобы обеспечить необходимое созревание плода. Кроме того, рекомендовано проведение операции по поводу рака толстой кишки сразу после неосложненного кесарева сечения [699]. Наличие рака не влияет на способ родоразрешения, однако при дистальной локализации опухоли, обтурирующей родовые пути, или карциноме передней стенки прямой кишки выполняется кесарево сечение.

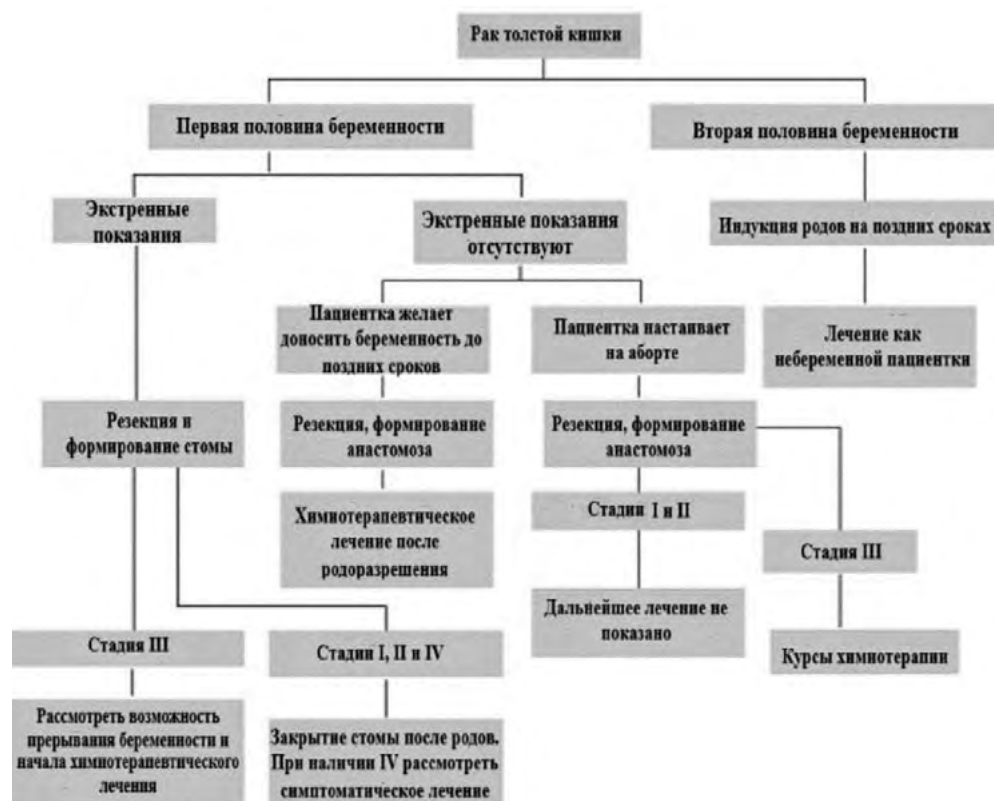


Рис. 35. Алгоритм лечения рака толстой кишки во время беременности (Yaghoobi M., et al., 2009)

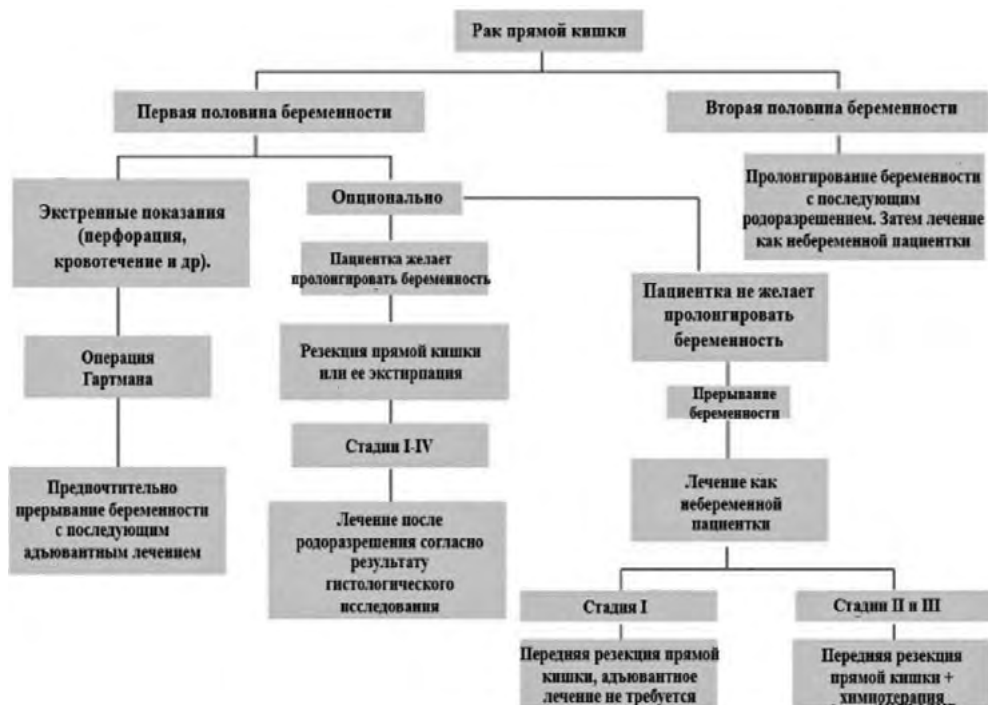


Рис. 36. Алгоритм лечения рака прямой кишки во время беременности (Yaghoobi M., et al., 2009)

Для выполнения оперативного вмешательства пациентку следует положить на левый бок, чтобы предотвратить сдавление маткой нижней полой и левой подвздошной вен. Необходимо контролировать газовый состав крови женщины, так как инсуффляция углекислого газа может вызвать ее гиперкапнию, что может привести к гиперкапнии тахикардии и гипертонии плода [699].

Принимая во внимание угрозу раннего метастазирования, целесообразно начинать лечение с момента диагностирования рака, а беременность в первом и втором триместрах (до 20 нед) лучше прервать. В таком случае, при операбельности опухоли осуществляют резекцию толстой кишки с наложением анастомоза. После 20-й нед беременности наиболее приемлемо незамедлительное хирургическое лечение КРР с одновременным родоразрешением при помощи кесарева сечения. Оно показано при наличии «вколоченной» опухоли, суживающей родовой канал, и при расположении опухоли на передней стенке прямой кишки. В случае вовлечения в процесс матки вместе с резекцией или низведением кишки выполняется тотальная абдоминальная гистерэктомия. Несмотря на то, что у 24% больных КРР существует опасность возникновения метастазов в яичниках, у операбельных пациенток во время вмешательства по удалению опухоли и при решении вопроса о сохранении беременности не рекомендуется выполнение сальпингоофорэктомии с профилактической целью в связи с тем, что удаление яичников чревато риском спонтанного аборта, особенно в первом триместре беременности. В таких случаях рекомендовано выполнение клиновидной биопсии

обоих яичников. Больным с явлениями кишечной непроходимости в результате обструктивного поражения кишки показана колостомия, которая при позднем сроке беременности осуществляется после кесарева сечения [131, 699].

Прогноз для плода при КРР в значительной степени зависит от срока беременности и времени диагностирования заболевания. Выживаемость новорожденных при родоразрешении в срок 28 нед беременности достигает 87%. Наличие у беременных низкодифференцированного КРР в связи с крайне неблагоприятным прогнозом является показанием для прерывания беременности в любом сроке и проведения незамедлительного лечения [127].

Применение химиотерапевтических препаратов при КРР у беременных остается недостаточно изученной областью, вызывающей множество проблем с точки зрения эффективности и безопасности их воздействия. Здесь важно сопоставить риски для плода с пользой от лечения пациентки. Решения о назначении химиотерапии, влияющие на выбор тактики лечения, включают стадию рака, исходы для матери, вред, который может сопровождать задержку лечения, сроки лечения с учетом беременности, потенциальные тератогенные эффекты и, в худшем случае, рассмотрение возможности прерывания беременности.

Фармакокинетические изменения во время беременности могут влиять на метаболизм и эффективность химиотерапии [196, 550, 655]. При этом площадь распределения цитостатиков увеличивается, связывание их с белками снижается, изменяется печеночный клиренс и увеличивается почечная элиминация [131, 550]. Лекарства, которые выводятся почками в неизменном виде, могут элиминироваться быстрее из-за увеличения клиренса креатинина примерно на 50%, причем увеличение наблюдается уже на 9–14-й нед беременности и достигает пика к началу второго триместра [131, 462, 573]. Снижение уровня альбумина приводит к большой концентрации несвязанного свободного лекарства; это особенно касается противоопухолевых препаратов с высокой степенью связывания с белками (более чем на 90%), таких как оксалиплатин [IX.47]. Изменения в печени включают повышение активности некоторых ферментов, таких как UGT, CYP3A4, CYP2C9 и CYP2A6, что может привести к изменениям метаболизма лекарств [318]. Иринотекан имеет сложный метаболизм, включающий превращение его как в активный, так и в неактивные метаболиты посредством CYP3A4 [13]. SN38, как в активный метаболит (SN38) под действием карбоксилэстераз конъюгируется с помощью UGT1A1 с SN38G, гораздо менее активной формой. Иринотекан может иметь увеличенный клиренс во время беременности, аналогичный таковому у лабеталола, у которого повышенный клиренс коррелирует с усилением регуляции UGT1A1 [374, 509, 720]. Ограниченные фармакокинетические оценки химиотерапии и физиологические изменения, происходящие во время беременности, затрудняют экстраполяцию этих изменений при определении дозы, метаболизма и клиренса.

Что касается лучевой терапии, то в адьювантном варианте она используется только при лечении рака прямой кишки. Лучевая терапия таза не рекомендуется во время беременности из-за потенциального вреда для плода. Воздействие радиации на плод должно измеряться медицинским физиком при любом лучевом лечении во время беременности [390, 422, 462]. Можно рассмотреть возможность проведения лучевой терапии таза после родов [79, 322].

Важным моментом является психологическая реакция беременной на диагноз рака любой локализации, наиболее тяжело больная воспринимает рекомендации об операции с выведением противоестественного заднего прохода при раке ректосигмоидного отдела толстой кишки. В таких случаях, несмотря на срок беременности, многие пациентки отказываются от предложенного лечения по поводу рака до тех пор, пока плод не станет жизнеспособным. Тяжелое психологическое состояние пациентки требует от врача выработки четкой тактики ведения беременности и составления плана родоразрешения с последующей разработкой схемы лечения [176, 244].

Таким образом, в тех случаях, когда диагноз КРР ставится во время беременности, для успешного лечения необходим междисциплинарный подход. В принятии решения целесообразно участие акушера-гинеколога, перинатолога, колоректального хирурга, радиолога и химиотерапевта [73, 157, 662].

Представляем два клинических случая успешного лечения пациенток с КРР на фоне беременности.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Р., 33 года, поступила в Томский областной онкологический диспансер в апреле 2016 г. по направлению из Томского областного перинатального центра с беременностью 31–32 нед. На момент поступления предъявляла жалобы на тошноту, рвоту, ноющие тянущие боли внизу живота, вздутие живота, а также наличие запоров в течение последнего месяца.

УЗИ органов малого таза и брюшной полости: один живой плод, патологических изменений не выявлено.

Пациентка получала осмотические слабительные препараты, метоклопрамид, спазмолитики без выраженного эффекта. По анализам, из особенностей: нейтрофильный лейкоцитоз (общее количество лейкоцитов – $15,6 \cdot 10^9/\text{л}$; диапазон $(4,5-10,0) \cdot 10^9/\text{л}$), анемия легкой степени тяжести (гемоглобин – 100 г/дл; референсный диапазон $(12,5-15,5)$ г/дл). В плане дообследования была проведена обзорная рентгенография брюшной полости, при которой выявлены локальное расширение тонкой кишки диаметром до 5 см и каловые массы по всей толстой кишке, подозрение на тонкокишечную непроходимость. По СКТ органов брюшной полости было выявлено выраженное вздутие толстой кишки с точкой перехода между растянутой и спавшейся кишкой в области сигмовидной кишки в дополнение к расширенной тонкой кишке, что указывает на механическую толстокишечную непроходимость. Кроме того, выявлены асцит и отек брыжейки.

Далее был проведен консилиум с участием врачей акушеров-гинекологов, онкологов, анестезиологов и неонатологов. После анализа рисков и преимуществ оперативного и консервативного лечения, а также высокой угрозы потери плода, было принято решение о хирургическом лечении в объеме операции кесарево сечение. В результате операции кесарево сечение родился мальчик весом 1650 г, оценка по шкале Апгар 7–9 баллов.

Затем была проведена резекция сигмовидной кишки с илеостомой. Послеоперационное гистологическое заключение: умеренно дифференцированная

аденокарцинома сигмовидной кишки размером 4 см в наибольшем измерении, в 4 из 16 лимфатических узлов были обнаружены метастазы.

Таким образом, окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: рак сигмовидной кишки III В: pT₃N_{2a}.

Далее была проведена адьювантная химиотерапия (6 курсов с интервалом 3–4 нед) по схеме FOLFOX (фолиновая кислота (FOL), 5-фторурацил (F) и оксалиплатин (OX)).

В настоящее время пациентка находится на динамическом наблюдении без признаков рецидивирования. Ребенок растет и развивается соответственно возрасту.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Ч., 33 года, жительница г. Кызыл, в мае 2021 г. пришла на прием к врачу-онкологу по направлению врача акушера-гинеколога по месту жительства. Предъявляла жалобы на периодические ноющие тянущие боли внизу живота, дискомфорт в области ануса и крестца, кровянистые выделения из прямой кишки после дефекации. Отмечалась тенденция к усилению вышеперечисленных жалоб за последний месяц. На момент обращения женщина состояла на учете по беременности, гестационный срок 29–30 нед.

Из анамнеза: данная беременность – седьмая по счету, в анамнезе 4 родов, один выкидыш и одно медикаментозное прерывание беременности. Гинекологические заболевания: миома матки. Также у пациентки имелась выраженная сопутствующая патология: метаболический синдром, ожирение 3-й степени (индекс массы тела (ИМТ) – 44 кг/м²), гипертоническая болезнь, гестационный сахарный диабет, бронхиальная астма (легкое течение), хронический пиелонефрит (стадия ремиссии). В анамнезе *Lues*, пролечен в 2006 г., профилактическое лечение в настоящую беременность не проводилось.

Пациентка была направлена для дообследования и лечения в г. Томск.

В Томском ООД было проведено дообследование: по анализам выявлена анемия легкой степени тяжести.

Ректальный осмотр: перианальная область не изменена, тонус сфинктера сохранен, на высоте 7 см от ануса пальпируется кратерообразный дефект до 1,5 см в диаметре, контактно кровоточит.

Ректороманоскопия: слизистая прямой кишки розовая. На расстоянии 7 см от ануса на 12 часах имеется язвенный дефект до 5 мм, с налетом фибрина, воспалительным валом. Геморроидальные узлы не увеличены.

Гистологическое заключение по результатам биопсии слизистой кишечника: фрагмент слизистой оболочки толстой кишки с эрозированием, выраженной смешанно-клеточной инфильтрацией, наличием комплексов инвазивного аденогенного низкодифференцированного рака в мышечной пластинке слизистой оболочки.

МРТ органов малого таза: признаки утолщения стенок среднеампулярного отдела прямой кишки с небольшими тяжами в параректальную клетчатку слева (более вероятно, в рамках десмопластической реакции / менее вероятно, сетчатая инвазия. Увеличенных лимфатических узлов не выявлено. Одноплодная беременность сроком 33 нед.

Учитывая данные анамнеза и результаты обследования, было принято решение о проведении консилиума на базе Томского ОПЦ с участием врачей-онкологов НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томского ООД. Заключение консилиума: учитывая срок беременности 33–34 нед, наличие онкологического заболевания (рак прямой кишки T₂N_xM₀, GIII), удовлетворительное состояние пациентки и плода, на данном этапе рекомендовано пролонгировать беременность до 37 нед с дальнейшим родоразрешением по акушерским показаниям. После родоразрешения планируется специальное лечение в онкологическом учреждении.

В срок 37 нед пациентке было проведено родоразрешение путем кесарева сечения. Родился мальчик весом 3200 г, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов.

Пациентка получила химиолучевое лечение по радикальной программе в условиях Томского ООД, которое перенесла удовлетворительно, без патологических особенностей.

В настоящее время срок наблюдения составляет более 2 лет, при контрольном обследовании данных за рецидив у пациентки не получено. Ребенок растет и развивается соответственно возрасту.

Подводя итог, следует отметить, что злокачественные новообразования желудка и колоректальный рак являются крайне серьезными патологиями. Их возникновение на фоне беременности зачастую служит неблагоприятным прогностическим признаком. Тактика в отношении беременных пациенток с данными патологиями должна быть определена на мультидисциплинарном консилиуме с участием акушера-гинеколога, абдоминального онколога, химиотерапевта, а также анестезиолога, неонатолога и психолога. Диагностические манипуляции существенно не отличаются от таковых у небеременных женщин. Лечебная тактика зависит от стадии злокачественного процесса, соматического состояния больной, срока гестации и, что немаловажно, от желания пациентки пролонгировать или же прервать беременность.

Глава 10

МЕЛАНОМА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Меланома является одной из наиболее быстрорастущих неоплазий, развивающейся во время беременности, она признана крайне агрессивной онкопатологией с неблагоприятным клиническим течением. Рассматривая меланому с исторических позиций, можно подумать, что это одно из наиболее редких заболеваний, но за последние 50 лет ее распространенность значительно выросла [278, 356, 623]. Так, составляя в структуре всех форм злокачественных заболеваний кожи менее 5%, меланома является причиной более чем 80% летальных исходов, приходящихся на группу новообразований кожи: в отличие от базально-клеточного и плоскоклеточного рака кожи, меланома в значительно большей степени представляет собой модель классической злокачественной опухоли, для которой характерны не только местный рецидив или появление регионарных лимфогенных метастазов, но и развитие отдаленных метастазов в различных тканях и внутренних органах [278, 623].

Показатели заболеваемости меланомой демонстрируют существенные различия в разных расовых и этнических группах [623]. Данная патология непропорционально регистрируется среди светлокожих европеоидов и австралийцев [137, 623]. Эта закономерность обусловлена, во-первых, снижением уровня фотозащиты пропорционально низкому уровню меланина в коже у представителей данных популяций, и, во-вторых, значительным экспозиционным действием ультрафиолетового излучения, связанным с регионом их проживания [116]. В 1956 г. Ланкастер обнаружил закономерность роста смертности от меланомы у людей в зависимости от отдаленности мест их проживания от экватора – феномен, который он назвал «градиентом широты» [373]. С тех пор подобные тенденции в показателях смертности от меланомы были зарегистрированы во всем мире [424]. Показатели смертности населения от меланомы в зависимости от удаленности мест его проживания от экватора представлены на рис. 37.

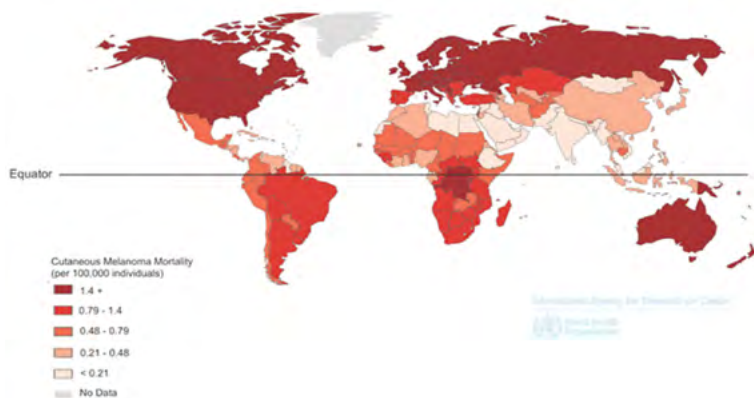


Рис. 37. Показатели смертности населения от меланомы в зависимости от удаленности расположения от экватора

Из 184 стран, оцененных Международным агентством по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) в 2021 г., наибольшие показатели заболеваемости меланомой были зарегистрированы в Новой Зеландии (35,8 случая на 100 тыс. населения в год) и Австралии (34,9 случая на 100 тыс. населения в год). В Российской Федерации в 2021 г. было выявлено 10 110 новых случаев заболевания меланомой, что существенно больше количества выявленных случаев при многих других локализациях [32]. Распространенность заболеваемости меланомой сохраняет тенденцию к устойчивому росту. Так, если в 2011 г. численность больных на 100 тыс. населения в нашей стране составляла 48,3, то в 2021 г. этот показатель был равен уже 70,4 [32]. Общемировая статистика фиксирует резкий рост заболеваемости меланомой у людей после 65 лет [679]. Для Российской Федерации также характерны подобные возрастные рамки заболеваемости меланомой, однако имеются некоторые отличия. Например, самые высокие показатели характерны для возрастной группы старше 65 лет.

Распространенность меланомы среди лиц мужского и женского пола существенно различается. Принимая во внимание возрастные рамки, следует отметить, что женщины в возрасте до 40 лет более подвержены риску заболевания, чем мужчины [625]. Это может быть отчасти связано с популярностью процедур загара в солярии у женщин – фактором повышенного риска развития меланомы. В возрастной категории 40 лет и старше ситуация противоположная: меланомой чаще заболевают мужчины [625, 679].

Принимая во внимание тот факт, что меланома поражает преимущественно женщин репродуктивного возраста, можно с уверенностью утверждать, что рассматриваемая патология является крайне важной проблемой в сфере онкологической помощи населению, а, поражая беременных женщин, она приобретает еще и крайне высокую социальную значимость.

Опубликовано достаточное количество работ, демонстрирующих связь меланомы с беременностью у женщин. Согласно данным статистики, эта онкопатология является самой распространенной среди всех ЗНО, ассоциированных с беременностью, на ее долю приходится 31% от общего числа случаев [5]. Прослеживается определенная корреляция для частоты встречаемости данной патологии во время гестации. Известно, что при беременности часто наблюдается повышенная активность меланоцитов и, как следствие, гиперпигментация. Специалистам хорошо известны меланодермия, *linea nigra*, гиперпигментация гениталий и ареол [649]. Эти состояния связывают с повышением уровней эстрогена, прогестерона, бета-эндорфина, альфа- и бета-меланоцит-стимулирующего гормона [582]. В связи с этим у беременных пациенток с синдромом диспластического невуса могут возникать клинические изменения и морфологические признаки атипии, хотя данные по этому аспекту очень ограничены [441].

Многие биологические агенты, такие как плацентарный фактор роста, хорионический гонадотропин человека, релаксин, индоламин, а также уже упомянутые выше прогестерон и эстрогены, могут объяснить более агрессивное поведение меланомы, ассоциированной с беременностью [385]. На первой стадии имплантации эти вещества участвуют в индукции иммунной толерантно-

сти к плоду, вероятно, за счет переключения на Т-хелперный 2 (Th2) клеточный ответ [618]. Более того, этот гормональный статус способствует плацентации, что подразумевает неоангиогенез и инвазию тканей: оба механизма, без сомнений, имеют общие признаки с меланомой и раком в целом [618]. Было также продемонстрировано, что PAPP-A, секретируемый тканью плаценты, может ускорить рост меланомы через IGF-1 [523].

Ряд исследований, выполненных зарубежными и российскими авторами, свидетельствуют о наличии рецепторов к половым гормонам в ткани меланомы, предполагая ее гормон-чувствительность. Так, Е.М. Франциянц и соавт. (2014), опираясь на труды А. Gupta и М.С. Driskol (2010), установили факт повышения уровня эстрогена и одновременного снижения концентрации прогестерона в ткани меланомы на фоне ее прогрессирования. Кроме того, в ткани меланомы обнаруживаются качественные изменения стероидогенеза, характеризующиеся гиперандрогенией, за счет высокой концентрации свободного тестостерона. Интересно, что высокий уровень пролактина авторы ассоциируют с ускорением неоангиогенеза (стимулирующее действие) и, как следствие, опухолевой прогрессии [38, 276].

В более ранних исследованиях было установлено, что женщины на момент подтверждения беременности имеют менее благоприятный прогноз развития меланомы, чем небеременные [276, 564, 669]. Помимо этого, считалось, что последующие беременности кратно увеличивают частоту рецидивов заболевания [197, 207]. Наиболее существенное влияние на безрецидивный период оказывают толщина удаленной меланомы по Бреслоу и уровень инвазии по Кларку, что было неоднократно показано в исследованиях [418, 592]. Другие исследования не выявили статистически значимых различий в показателях общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [204, 243, 604]. В литературе приводятся сведения о 61 случае метастазов в плаценту по данным макро- и (или) микроскопического исследования, но это еще не означает, что опухолевые клетки попали в плод. В литературе к настоящему моменту описаны 24 случая подобных поражений. Наиболее распространенными локализациями для метастазирования были легкие плода (21,7%), кожа его головы (17,4%) и печень (8,7%) [67].

Изучение проблемы выбора тактики лечения больных, страдающих меланомой, показало, что это достаточно сложная проблема, которая зависит в основном от стадии диагностированного процесса. Нами были изучены доступные литературные источники по данному вопросу. Так, в 2017 г. J. de Naap и соавт. опубликовали результаты проспективного исследования, проведенного в период с 1994 по 2015 г., которое охватывало практически все европейские страны [178]. В этом исследовании приняли участие 60 женщин с диагнозом «меланома», из которых у 44 пациенток данная патология была выявлена впервые, у 16 имел место рецидив заболевания. Хирургическое лечение получили 52 больных. Лучевую терапию проводили в 4 случаях. Три прерывания беременности были выполнены по личным причинам, одно – вследствие начала терапии ингибитором BRAF-киназа вемурафенибом. Одна пациентка получала системную химиотерапию по схеме дакарбазин/цисплатин на 19-й и 22-й нед,

один цикл цисплатин/винбластин на 27-й нед ввиду большой распространенности онкологического процесса. Следует отметить тот факт, что в данном случае это была вторая беременность у пациентки, причем во время первой беременности и весь последующий период динамического наблюдения женщине была выставлена III стадия, а во время второй беременности уже диагностирована IV стадия. Данный случай косвенно подтверждает теорию эндокринного влияния на онкогенез меланомы. Акушерские исходы в данном анализируемом исследовании следующие: 56 родоразрешений (родились 56 здоровых детей) в сроки от 31,5 до 40,2 нед, медиана срока составила 39,5 нед. Количество недоношенных детей (9) коррелировало со стадией меланомы. Практически 50% всех новорожденных приходилось на III стадию заболевания их матерей, при этом ни один недоношенный ребенок не был рожден при I стадии. Шесть беременностей закончились кесаревым сечением, три из которых были обусловлены резким ухудшением состояния матери, два были связаны с внутриутробной гипоксией плода, одна пациентка планировала системную терапию. Средний вес новорожденных составил 3100 г (от 1850 до 4230 г). В описываемом исследовании авторы указывают на наличие связи онкогенеза меланомы и гормонального статуса больных, а также приводят данные, свидетельствующие о связи стадийности меланомы и риска рождения недоношенных детей [178].

Еще одно большое исследование с участием 13 108 пациенток в возрасте от 15 до 44 лет, зарегистрированных в калифорнийском онкологическом регистре, из которых 1406 были беременны, с верифицированным диагнозом «меланома», продемонстрировало следующее: меланома, возникшая после родов, имела большую толщину. Худшие показатели выживаемости наблюдались среди представительниц монголоидной и негроидной рас, а также коренных американцев (индейцы) [344].

Во многих исследованиях показано, что меланома обычно ассоциируется с более высоким риском прерывания беременности, сепсиса, а если беременность пролонгируется – с более высокой вероятностью родоразрешения путем кесарева сечения. Дети, рожденные матерями, страдающими меланомой, чаще имеют низкую массу тела при рождении, их органы зачастую поражены метастазами [96, 168, 240]. Диагностика меланомы во время беременности затруднена, поэтому заболевание достаточно часто выявляется на поздних стадиях. Хирургическое лечение рекомендуется не откладывать и проводить во время беременности. Пациенткам с распространенным процессом стандартные методы лечения меланомы чаще всего противопоказаны во время беременности, так как необходимо проводить лечение препаратами, несовместимыми с беременностью.

Важное значение имеет выбор тактики ведения больных меланомой. Так, согласно Междисциплинарным рекомендациям ESMO Guidelines, основанным на европейском консенсусе 2019 г., беременность у женщин после верификации диагноза меланомы с благоприятным прогнозом и проведенного лечения не нужно откладывать. Однако при меланомах высокого риска рекомендуется подождать два года после постановки диагноза меланомы по причине высокого риска рецидива в этот период [436], хотя рецидив меланомы может возникнуть и через много лет после постановки первоначального диагноза [38].

Американские рекомендации по лечению первичной меланомы кожи (NCCN 2021) определяют, что, если у женщины меланома кожи на ранней стадии (меланома *in situ* или стадия I), то нет необходимости откладывать беременность. Однако в условиях меланомы кожи II стадии высокой группы риска может быть рекомендован период отсрочки на 2–3 года, учитывая, что к этому времени в большинстве случаев может развиваться рецидив [626].

Рецидив меланомы не всегда предсказуем, и, если после лечения предполагается беременность, необходимо учитывать такие факторы, как возраст пациентки и характеристики меланомы. С точки зрения того, как женские половые гормоны могут влиять на канцерогенез, предполагается, что повышенный уровень эстрогена способен вызвать биологическую агрессивность раковых клеток, считающихся гормонозависимыми, при раке яичников и молочной железы, а также меланоме [207]. Существует связь между экспрессией бетарецепторов эстрогена и меланоцитарными поражениями, что позволяет предположить, что меланома является гормоночувствительной. Однако клиническая значимость эстрогенов при меланоме в период гестации остается неясной [38].

Что касается приема комбинированных оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии, нет доказательств того, что они повышают риск развития меланомы.

Рекомендуется, чтобы пациентки с меланомой в анамнезе проходили регулярное полное обследование кожи каждые 3–12 мес в зависимости от степени риска рецидива [50, 669]. Известно, что дальнейшее увеличение частоты полного обследования кожи не улучшает результаты.

Рекомендации NCCN 2021 включают использование мер фотозащиты, самостоятельный осмотр кожи и периодические визиты к дерматологу (особенно за несколько месяцев до родов) [626].

Представляем клинические наблюдения течения меланомы, ассоциированной с беременностью.

Клиническое наблюдение 1

Данный пример наглядно показывает неблагоприятное влияние беременности на молниеносное развитие и генерализацию меланомы.

Пациентка А., 30 лет, обратилась к врачу-гинекологу НИИ онкологии Томского НИМЦ. При сборе анамнеза и обследовании было выявлено, что женщина находится под динамическим наблюдением врача акушера-гинеколога по месту жительства по поводу беременности сроком 18–19 нед. Беременность желанная, первичный скрининг беременных пройден в надлежащие сроки, грубых пороков развития плода не выявлено. Брак первый, беременность первая.

При обследовании пациентка предъявляла жалобы на боли в правом подреберье, общую слабость, утомляемость в течение 2 нед. Женщина сообщила, что 10 дней назад у нее появились боли в правых тазобедренном и коленном суставах, учащенное сердцебиение, потливость по ночам, периодические носовые кровотечения, тошнота, рвота, а также сухой кашель в течение 2 нед. Болей в животе не ощущает, матка в тонус не приходит, отеков нет.

При проведении дообследования (УЗИ, МРТ органов малого таза, СКТ брюшной полости) были выявлены асцит, множественное метастатическое поражение печени и селезенки, надпочечников, паранефральной клетчатки с обеих сторон. Гепатоспленомегалия. По данным МРТ, имелось метастатическое поражение печени, обоих надпочечников, нельзя исключить поражение L2 позвонка и левой подвздошной кости. Выраженные изменения в паранефральной клетчатке. За непродолжительное время дообследования (5 дней) состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, что проявлялось в виде выраженной слабости, учащении эпизодов носовых кровотечений, нарастании интенсивности болей в эпигастральной области и правом подреберье.

Пациентка была госпитализирована в многопрофильный стационар Томской областной клинической больницы (ОКБ), ей провели всестороннее инструментальное обследование. Маммография: образование в правой молочной железе (фиброаденома). Рентгенография органов грудной клетки: инфильтративных изменений нет. МРТ головного мозга: убедительных данных за объемное образование, изменения очагового и диффузного характера в веществе мозга не получено. Фиброгастроскопия, фиброколоноскопия и цистоскопия: данные за опухолевую патологию не получены.

Далее была проведена стерильная пункция, цитологическое заключение пунктата: метастазы меланомы в костный мозг.

Таким образом, был выставлен окончательный диагноз: Меланома из невыявленного первичного очага. С43.8. Множественное метастатическое поражение печени, селезенки, обоих надпочечников, паранефральной клетчатки, костей скелета, позвоночника. Беременность 18–19 нед.

Был проведен консилиум на базе Томского ОПЦ им. И.Д. Евтушенко с участием врачей акушеров-гинекологов, онкогинекологов, неонатологов, психолога. По результатам консилиума, учитывая онкологическое заболевание с множественными метастазами, согласно Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 03.12.2007 № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» (класс II), показано прерывание беременности в условиях многопрофильного стационара.

Таким образом, консилиум принял единогласное решение о проведении прерывания беременности с учетом крайне негативного ее влияния на течение меланомы и возможного последующего положительного терапевтического влияния на течение злокачественного процесса. На момент начала лечения пациентка находилась в тяжелом состоянии с признаками полиорганной недостаточности.

Пациентке было проведено медикаментозное прерывание беременности препаратом «Мизопрокол» 400 мкг по стандартной схеме индукции прерывания беременности.

Через сутки после прерывания беременности наступила смерть пациентки в условиях нарастания полиорганной недостаточности. Основная причина смерти – полиорганная недостаточность.

По результатам патологоанатомического исследования был сформулирован окончательный диагноз умершей больной: основное заболевание: Меланома.

Множественное метастатическое поражение печени, селезенки, обоих надпочечников, паранефральной клетчатки, костей скелета, позвоночника.

Фоновое заболевание: беременность 19–20 нед. Прерывание беременности по медицинским показаниям. Индукция мизопростолом.

Осложнение основного заболевания: Полиорганная недостаточность. Асцит. Гидроперикард. Острая почечная недостаточность. Острая печеночная недостаточность. Геморрагический синдром (носовые кровотечения). Портальная гипертензия. Гепатоспленомегалия. Анемия тяжелой степени. Тромбоцитопения. Лейкемоидная реакция.

В ходе вскрытия, проведенного на базе ОГБУЗ «Патологоанатомическое бюро» (г. Томск), были выявлены множественные метастазы с наличием черного пигмента в печени, надпочечниках, почках, слизистой тонкого кишечника, яичниках, мозжечке, щитовидной железе, эндо- и перикарде, в костях, позвоночнике (рис. 38–41). Обращает на себя внимание тот факт, что при осмотре кожных покровов и слизистых какие-либо подозрительные пигментные изменения обнаружены не были.



Рис. 38. Макропрепарат печени пациентки А.: визуализируются множественные метастазы с наличием черного пигмента (тотальное поражение)

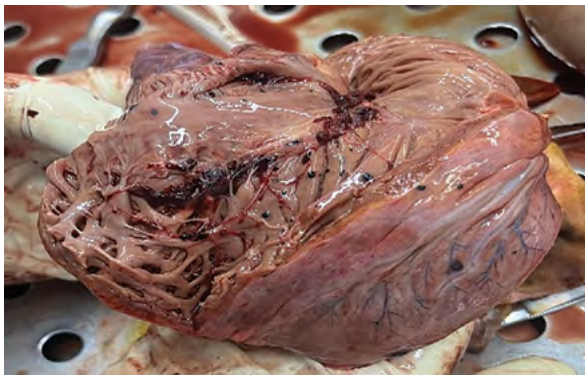


Рис. 39. Макропрепарат сердца пациентки А.: визуализируются множественные метастазы в эндокарде с наличием черного пигмента

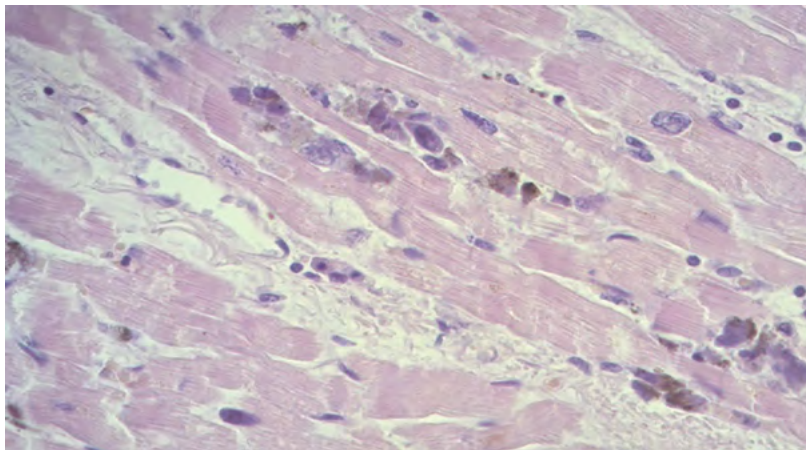


Рис. 40. Микропрепарат ткани сердца пациентки А. Дискретные выражено полиморфные опухолевые меланоциты с бурым мелкозернистым пигментом в цитоплазме части из них. Метастаз меланомы в сердечную мышцу. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 20$

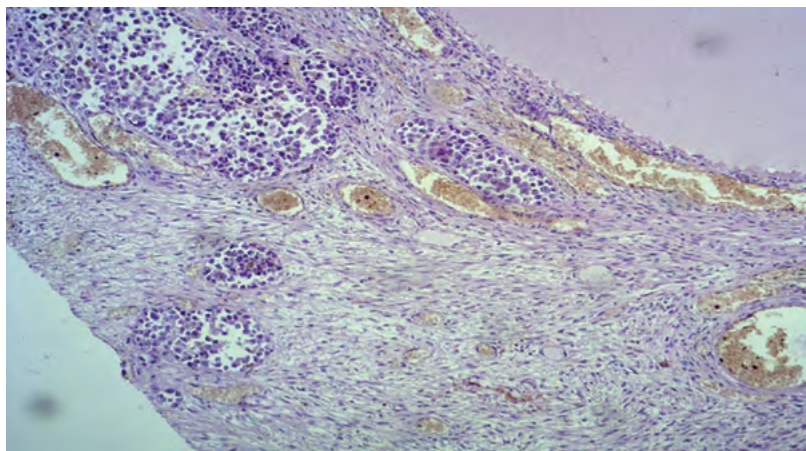


Рис. 41. Микропрепарат ткани яичника пациентки А. Полиморфные опухолевые меланоциты образуют альвеолярные структуры разной величины. Метастаз меланомы в яичник. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 10$

Кроме того, при макро- и микроскопическом исследовании плаценты было выявлено ее множественное метастатическое поражение. При исследовании плода данных за наличие метастазов меланомы обнаружено не было.

Представленный клинический случай наглядно продемонстрировал негативное влияние беременности на клиническое течение меланомы: от момента появления первых клинических признаков до смерти пациентки прошло всего 3 нед. При этом уже при первичном осмотре и обследовании были выявлены множественные метастазы в печень и селезенку, за время обследования обнаружены

метастатические очаги в других органах, в том числе в костном мозге. Обращает на себя внимание тот факт, что при вскрытии был проведен осмотр слизистых и кожных покровов, но явных очагов первичного процесса обнаружено не было.

Следующий клинический пример, напротив, демонстрирует благоприятное клиническое течение меланомы, ассоциированной с беременностью, как для плода, так и для матери.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка М., 39 лет, обратилась к онкогинекологу института онкологии НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск) с жалобами на образование на левой ягодице. Беременность первая, желанная, срок 35 нед. Первичный скрининг беременных пройден в надлежащие сроки, грубых пороков развития плода не выявлено.

В анамнезе криотерапия врожденного гигантского пигментированного невуса на левой ягодице в возрасте двух лет. Семейный онкологический анамнез без особенностей. Около 2 мес назад пациентка заметила пигментированное черно-бурое образование на левой ягодице, не придавала этому значения. Несколько дней назад при травмировании невуса нижним бельем началось незначительное кровотечение, после чего женщина обратилась к онкологу.

При визуальном осмотре в верхнем наружном квадранте левой ягодицы определялся ассиметричный невус буро-коричневого цвета, размерами 1,5 × 2 см.

Дерматоскопическая картина: атипичная пигментная сеть в виде утолщенных и разветвленных полос, неравномерно расположенных по периферии, белоголубая «вуаль», занимающая значительную площадь образования, неравномерные единичные глобулы неправильной формы, а также единичные гипопигментированные участки – структуры регресса.

Проведена МРТ органов малого таза: образование не распространяется на подкожно-жировую клетчатку ягодичной области, однако был отмечен отек левого пахового лимфатического узла.

Клиническая картина пациентки была обсуждена на общеврачебном мультидисциплинарном консилиуме с участием акушера-гинеколога, онколога, анестезиолога, терапевта и психолога. Было принято решение о родоразрешении путем кесарева сечения и одномоментной тотальной биопсии новообразования и паховых лимфоузлов слева с определением дальнейшей тактики по результатам планового гистологического исследования.

На 36-й нед беременности было проведено оперативное родоразрешение. Родился здоровый мальчик, вес 3250 г, оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов.

Плановое гистологическое исследование: узловатая малопигментная эпителиоидно-веретенноклеточная меланома кожи без изъязвления поверхности. Толщина по Бреслоу – 0,6 мм, II уровень инвазии по Кларку. Митозы в опухоли не выявляются. Края резекции без опухолевого роста. В паховых лимфатических узлах слева злокачественных клеток не обнаружено. В плаценте метастатические очаги не определяются. pT_{1a}N₀M₀R₀ (по AJCC-8).

Рак и беременность

Выставлен окончательный диагноз: меланома левой ягодичной области $pT_{1a}N_0M_0$. Учитывая стадию злокачественного новообразования, патоморфологическое заключение и отсутствие факторов риска, было принято решение о динамическом наблюдении пациентки с регулярными контрольными осмотрами.

С момента постановки диагноза прошло 20 мес. Ребенок растет и развивается в соответствии с возрастными нормами. У матери данных за рецидив не выявлено.

Таким образом, анализируя представленные литературные данные и учитывая собственный опыт наблюдения за больными меланомой, ассоциированной с беременностью, можно сделать вывод о том, что наличие беременности значительно ухудшает течение и прогноз меланомы у больных. Было выявлено, что метастазирование в плаценту происходит в достаточно короткие сроки, что, несомненно, усугубляет ситуацию в отношении прогноза по состоянию не только беременной женщины, но и плода. Однако в некоторых случаях беременность не оказывает существенного влияния в отношении прогноза меланомы. Такие случаи, вероятнее всего, связаны с особыми протективными агентами, вырабатываемыми у отдельных женщин, что, несомненно, требует более детального изучения.

Ведение беременных и лечение онкологического заболевания, особенно у пациенток с запущенными стадиями, следует проводить в специализированных центрах, имеющих опыт лечения рассмотренной злокачественной патологии во время беременности.

Глава 11

ФОНОВЫЕ И ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ И ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

По данным эпидемиологических исследований, ожидается рост заболеваемости гиперплазией эндометрия и раком тела матки (РТМ), прежде всего, из-за распространенности среди женского населения ожирения и планирования деторождения в позднем репродуктивном возрасте. Метаболический синдром и отсутствие родов в анамнезе являются основными факторами риска развития РТМ [41, 437].

Чаще всего гиперпластические изменения в эндометрии диагностируют у женщин в возрасте 39–70 лет. Примерно 80% случаев приходится на перименопаузальный возраст, около 15% – на пременопаузальный и около 5% – на возраст до 40 лет [126, 200].

Предшественником эндометриоидной аденокарциномы эндометрия, как правило, является атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ), которой предшествует гиперплазия эндометрия (ГЭ) без атипии [32, 583].

Если рассматривать гистологическую картину ГЭ, то в сравнении со здоровым эндометрием она представляет собой аномальную пролиферацию эндометриальных желез с преобладанием железистого компонента над стромальным без признаков инвазии стромы эндометрия [118]. Диагноз ГЭ ставится на основании гистологического исследования ткани, полученной путем биопсии эндометрия. В настоящее время используется Система классификации ВОЗ 2014 г., которая различает ГЭ без атипии (доброкачественная ГЭ) и ГЭ с атипией (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия) (EIN) [466].

Гиперплазия эндометрия без атипии является доброкачественным поражением, вызванным чрезмерным воздействием эстрогенов в условиях относительной недостаточности прогестерона. При восстановлении должного уровня прогестерона в результате терапии прогестагенами, гиперпластические изменения, как правило, регрессируют до здорового эндометрия [272]. Доброкачественная ГЭ увеличивает риск развития рака эндометрия (РЭ) в 4 раза, однако, ввиду довольно низкой скорости прогрессирования, в большинстве случаев возможно полное излечение с помощью гормональной терапии [359, 365, 366, 643].

Многочисленные исследования доказывают эффективность прогестогенов для лечения как доброкачественной, так и атипичской ГЭ [69, 190, 428, 449, 535, 685]. Поступление прогестина активирует рецепторы прогестерона, что приводит к децидуализации стромы эндометрия и в дальнейшем к его истончению [272]. Для женщин, которые хотят сохранить фертильность, назначение прогестинов является терапией выбора.

Для лечения ГЭ можно использовать внутриматочные препараты (левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС)), а также

непрерывные пероральные прогестагены для женщин, отказавшихся от ЛНГ-ВМС или имеющих противопоказания к установке внутриматочной спирали.

Согласно рекомендациям Ассоциации акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG), следует воздерживаться от назначения циклических прогестагенов [359]. Для того, чтобы вызвать полноценную регрессию ГЭ, лечение должно длиться не менее 6 мес. По окончании лечения рекомендуется динамическое наблюдение за состоянием эндометрия при помощи его биопсии с интервалом в 6 мес., при этом необходимо получить два последовательных 6-месячных отрицательных гистологических заключения. Пациенткам с ИМТ более 35 кг/м², лечившимся пероральными прогестинами, рекомендуется ежегодное наблюдение ввиду высокого риска рецидива. При появлении аномального маточного кровотечения следует проводить тщательное динамическое наблюдение и ультразвуковой контроль состояния эндометрия каждые 2 мес [360, 430]. Необходимо отметить, что хирургическое лечение не является методом выбора первой линии терапии у пациенток с доброкачественной ГЭ, так как консервативное лечение имеет достаточно высокий уровень полного ответа у этой категории больных.

При атипичской ГЭ преобладание количества железистого компонента над стромальным увеличивается еще больше, чем при гиперплазии без атипии [360, 724]. Кроме того, наблюдаются дезорганизация желез эндометрия с клеточными митозами, цитологическая атипия, проявляющаяся выраженным увеличением ядер с базофильными ядрышками. Наличие EIN повышает риск прогрессирования в инвазивный рак до 27,5% в отсутствие своевременного полноценного лечения [366, 651].

Ряд авторов указывают, что при АГЭ существует высокая вероятность присутствия фокусов злокачественного процесса [430, 650]. Окончательным и радикальным методом лечения EIN для пациенток, у которых нет репродуктивных намерений и медицинских противопоказаний к операции, остается тотальная экстрафасциальная экстирпация матки с придатками. Предпочтение отдается лапароскопическому доступу, а лимфаденэктомия рутинно не выполняется [651, 724].

Дифференциация АГЭ и эндометриоидной карциномы эндометрия низкой степени злокачественности чрезвычайно затруднена, так как данные патологии встречаются в сочетании, а эндометриоидные карциномы обычно возникают на фоне гиперплазии. Злокачественное прогрессирование подтверждается микроскопически, когда отдельные железы теряют целостность, что приводит к их слиянию и формированию крибриформных структур [650, 724].

Рак тела матки чаще всего диагностируется на ранней стадии, поскольку его симптомы наиболее часто проявляются в виде аномального маточного кровотечения, что заставляет женщин обращаться за медицинской помощью. Стандартное лечение РТМ ранних стадий включает тотальную гистерэктомию (абдоминальную, лапароскопическую или роботизированную), двустороннюю сальпингоовариэктомию и биопсию лимфатических узлов, которая в настоящее время рассматривается в аспекте детекции сигнальных лимфатических узлов [254, 650, 651].

Хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками является высокоэффективным при АГЭ и эндометриоидной аденокарциноме стадии IA высокой степени дифференцировки (G1) по FIGO (Federation International of Gynaecology and Obstetrics) с общей выживаемостью более 95% у пациенток без сохранения репродуктивных намерений.

Для больных, имеющих намерение реализовать в дальнейшем свою репродуктивную функцию, разработаны клинические рекомендации и внедрено высокоэффективное лечение с сохранением фертильности при предраковой патологии эндометрия (EIN) и ранней стадии эндометриоидной аденокарциномы эндометрия без инвазии в миометрий.

Мы проанализировали доступные литературные источники и постарались обобщить имеющиеся подходы к лечению пациенток репродуктивного возраста, желающих сохранить фертильность.

Консервативное лечение у женщин, страдающих РТМ и EIN, имеет высокий риск персистенции и рецидива [58, 238, 587, 642]. Согласно результатам исследований по различным стратегиям, назначение прогестинов представляет собой основной вариант лечения [216, 245, 342, 680]. Механизм действия прогестерона заключается в подавлении рецепторов эстрогена, активации ферментов метаболизма эстрогена и регуляции клеточного цикла циклинзависимой киназой (Cdk). Необходимо отметить, что прогестин повышает экспрессию белка p27 (ингибитора комплекса циклин E/Cdk2), что, в свою очередь, способствует приостановке клеточного цикла [223, 363, 403].

Для доставки прогестагенов в эндометрий существуют два основных способа: левоноргестрел-содержащие внутриматочные системы (ЛНГ-ВМС) и системная гормональная терапия, основанная на пероральных прогестинах (мегестрол и медроксипрогестерон). Внутриматочные системы предпочтительнее, так как они обеспечивают более высокую локальную дозу концентрации прогестинов, чем пероральный путь, что позволяет избежать побочных эффектов, связанных с системным введением прогестагенов, таких как увеличение массы тела и аномальные маточные кровотечения [153, 631, 716]. Это обстоятельство существенно повышает комплаентность пациентки, а также способствует более высокой скорости разрешения заболевания [496, 683]. Повышение эффективности лечения может быть связано с более высокой локальной концентрацией прогестагенов в эндометрии, достигнутой с помощью ЛНГ-ВМС.

Имеющиеся данные об использовании внутриматочных систем в качестве средства для сохранения фертильности при атипичской гиперплазии и начальном РТМ неоднозначны: частота полного ответа варьируется в пределах от 37,1 до 100%, а среднее время достижения полного ответа составляет 9,8 мес [479, 496, 631].

С.С. Gunderson и соавт. опубликовали в 2012 г. систематический обзор с участием 391 пациентки, получившей лечение пероральными прогестинами или ЛНГ-ВМС. Из них у 111 женщин была верифицирована атипичная гиперплазия эндометрия, у 280 – начальный РТМ. Средний возраст больных в исследовании составил 31,7 года. В ходе исследования были получены следующие

результаты: полный ответ опухоли отмечался более чем у половины больных, при этом статистически значимых различий между эффективностью применения пероральных препаратов и внутриматочной спирали не регистрировалось. Важно отметить, что при стратификации по типу заболевания частота полного ответа на гормонотерапию была выше у женщин с АГЭ по сравнению с больными, страдающими РТМ. Рецидивы заболевания чаще наблюдались в группе больных с карциномой, чем в группе пациенток с гиперплазией. Кроме того, по имеющимся данным о репродуктивных результатах 36,2% женщин забеременели хотя бы один раз, связи между количеством беременностей и вариантом заболевания выявлено не было, как и не наблюдалось связи со способом зачатия (ВРТ или естественное зачатие). Во всех случаях беременности были рождены здоровые дети [272].

Аналогичные результаты были получены в метаанализе, проведенном Q. Zhang и соавт. (2017), в котором исследователи сравнивали различные методы лечения высокодифференцированной карциномы эндометрия и АГЭ с сохранением фертильности у молодых женщин. Было выявлено, что скорость регрессии была статистически значимо выше, а частота рецидивов статистически значимо ниже при приеме пероральных прогестагенов у пациенток с АГЭ, чем с РТМ (88,7 против 79,5% и 9,2 против 27,3%, соответственно). Статистически значимых различий по числу живорожденных детей выявлено не было, показатель рождаемости в группе женщин с АГЭ составил 28,7%, в группе больных РТМ он достигал 32,3%. Полученные в ходе этого исследования результаты подтверждают высокую вероятность ответа на гормональную терапию АГЭ по сравнению с РТМ [716].

S.N. Westin и соавт. (2021) представили результаты эффективности лечения и последующего наблюдения 57 пациенток в течение одного года. У 36 женщин (63,2%) была диагностирована АГЭ, у 21 (36,8%) – эндометриоидная аденокарцинома тела матки grade 1. Пациентки получали лечение с помощью внутриматочной спирали с левоноргестрелом. Положительный результат был получен у 47 (83%) участниц исследования, в том числе у 90,6% пациенток с АГЭ и у 66,7% – с РТМ. Полный ответ на проведенную терапию был отмечен у 37 женщин (29 – с АГЭ, 8 – с РТМ), из которых 36 пациентки ответили на терапию в первые 3 мес лечения. Рецидив был зафиксирован у четырех больных РТМ (9,5%) после положительного первоначального ответа [683]. Эти данные свидетельствуют о более высокой эффективности лечения с применением гормональной терапии в группе больных с АГЭ по сравнению с группой пациенток, страдающих РТМ. Для установления возможных причин отсутствия ответа на лечение были проведены дополнительные исследования, по результатам которых авторы обнаружили, что из принимавших участие в исследовании пациенток, между ответившими и не ответившими на лечение не наблюдалось статистически значимых различий по возрасту (44,5 против 53,4 года; $p = 0,10$) и ИМТ (43,4 против 51,3 кг/м²; $p = 0,16$). Исследование уровня пролиферативной активности показало, что у пациенток, не ответивших на проведенное лечение, исходный уровень Ki-67 был статистически значимо выше, чем у ответивших

($p = 0,023$). Среди пациенток, образцы ткани эндометрия которых исследовались на экспрессию генов (14 человек), у женщин, не ответивших на лечение, исходная экспрессия генов DKK3 была значительно ниже. Было также обнаружено, что терапевтический эффект прогестерона оказывает супрессивное влияние на экспрессию генов в эндометрии, таких как *PgR*, *EIG121*, *IGF-1*, *IGF-2*, *IGFBP1*, *RALDH2*, *SFRP1*, *SFRP4*, *DKK3*, *FZD8*, *FZD10*, *TCF7* и *WNT5A*, которые изменены у женщин после лечения эстрогенами [496, 631]. Полученные результаты позволяют убедиться в том, что действие прогестерона осуществляется на молекулярном уровне и является важным в плане распознавания потенциальных маркеров реакции и резистентности, регулируемых эстрогенами. Кроме того, подтверждена необходимость дополнительного изучения исследуемых маркеров с целью улучшения результатов лечения пациенток с АГЭ и РТМ, получающих органосохраняющую гормональную терапию.

Также известно, что измененные *PIK3CA*, *HER2*, *ARID1A*, *P53*, *LICAM* и *FGFR2* являются предикторами плохого прогноза рака эндометрия, поэтому следует тщательнее подходить к выбору тактики лечения пациенток из-за высокого риска прогрессирования и рецидива РТМ [479].

В ретроспективном исследовании, проведенном U. Leone Roberti Maggiore и соавт. (2019), были описаны результаты наблюдения 48 пациенток, из которых 28 страдали АГЭ, 16 имели диагноз РТМ высокой степени дифференцировки, 4 пациентки – РТМ умеренной степени дифференцировки, получавших лечение с помощью ЛНГ-ВМС. Средний возраст участниц исследования был равен ($34,5 \pm 5,0$) года. Средняя продолжительность наблюдения составила ($82,6 \pm 47,2$) мес. У абсолютного большинства (89,3%) пациенток с АГЭ наблюдался полный ответ, у 7,1% – частичный ответ и у 3,6% имело место прогрессирование заболевания. Среди пациенток с РТМ grade 1 частичный ответ регистрировался в 81,2% случаев, полный – в 6,3%, прогрессия была обнаружена в 12,5% наблюдений. Хорошие результаты были отмечены в группе больных РТМ grade 2: полный ответ выявлен у 75,0% пациенток, частичный – у 25,0%. Время до полного ответа составляло от 4 до 10 мес после проведенной терапии [381].

Относительно репродуктивных результатов U. Leone Roberti Maggiore и соавт. (2019) указали, что только 19 пациенток с полным ответом пытались реализовать репродуктивную функцию, из них 11 женщин – естественным путем, а 8 воспользовались вспомогательными репродуктивными технологиями. В результате 14 из 19 пациенток забеременели (6 естественным путем и 8 с помощью ВРТ). Беременность одним плодом имела место у 11 из 14 женщин, у трех пациенток была зафиксирована многоплодная беременность. Живых здоровых детей родили 12 женщин; роды путем операции кесарево сечение были проведены у трех пациенток, остальные родили самостоятельно. В одном случае произошел выкидыш на 20-й нед, еще в одном была зафиксирована внутриутробная гибель плода [381].

Кроме того, U. Leone Roberti Maggiore и соавт. (2019) продемонстрировали 4 случая консервативного лечения пациенток с РТМ grade 2, в которых был

показан обнадеживающий показатель полного ответа (75%). Однако у всех трех пациенток, у которых наблюдался полный ответ, приблизительно через 14 мес случился рецидив, и, несмотря на рекомендации о скорейшей реализации репродуктивной функции, забеременеть они не пытались [381]. Таким образом, полученные данные дают предпосылки к расширению показаний для органосохраняющего лечения у пациенток, страдающих РТМ grade 2. Но для подтверждения надежности эти результаты должны быть подтверждены на большем количестве больных.

В литературе приводятся исследования, посвященные комбинации терапии прогестагенами и другими препаратами, такими как агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), ингибиторы ароматазы [479, 496]. Так, А.И. Пашов и соавт. (2012) представили результаты органосохраняющего лечения 24 пациенток репродуктивного возраста с АГЭ или ранними стадиями РТМ. Терапия АГЭ заключалась в 6 инъекциях аГнРГ с интервалом между ними в 4 нед, ЛНГ-ВМС вводили после 3-й инъекции лейпрорелина ацетата на период не менее 6 мес. Терапия раннего РТМ grade 1 включала 9 инъекций аГнРГ с аналогичным интервалом введения внутриматочной спирали, которую устанавливали на период не менее 12 мес. Из 24 женщин репродуктивную функцию реализовали лишь три, о причинах отсутствия беременности у остальных пациенток данных нет [496].

О применении комбинации аГнРГ и ЛНГ-ВМС также сообщают О.В. Новикова и соавт. (2021) в ретроспективном исследовании, в котором они описывают онкологические и репродуктивные результаты 418 пациенток с АГЭ (228 человек) и РТМ (190 человек) в возрасте от 19 до 46 лет. Было обнаружено, что полный ответ наблюдался у 96% у больных с АГЭ и у 88% пациенток, страдающих РТМ. Авторы исследования пришли к выводу о том, что при АГЭ схема с использованием пероральных прогестинов по частоте полного ответа уступала таковой с ЛНГ-ВМС (87 и 95%, соответственно). При РТМ наилучший результат был получен при лечении по схеме ЛНГ-ВМС + аГнРГ + 3 РДВ, где полный ответ составил 96%. Попытки зачатия предпринимали 68% пациенток, в том числе 38% – с использованием ВРТ; всего родили 97 женщин. Рецидивы заболевания в группе больных с АГЭ составили 26%, у больных РЭ – 36% [479].

Важно отметить, что частота рецидивов у пациенток, не рожавших после лечения, была выше, чем у рожавших. Женщины, которые приняли решение отложить беременность и в качестве поддерживающей терапии применяли ЛНГ-ВМС, имели более высокие показатели безрецидивной выживаемости по сравнению с теми, кому поддерживающая терапия не проводилась. При сравнении безрецидивной выживаемости в группе пациенток, воспользовавшихся ВРТ, и группе, где беременность наступила естественным путем, статистически значимых различий в значениях этого показателя получено не было. После родов на радикальную гистерэктомию согласились 11 пациенток. Пациенткам, отказавшимся от адьювантной гистерэктомии после родов и не планировавшим повторную беременность, была рекомендована в качестве поддерживающей терапии установка ЛНГ-ВМС. За период наблюдения за пациентками, дав-

шими согласие на установку ЛНГ-ВМС, рецидивов отмечено не было. Таким образом, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в сочетании с ВМС продемонстрировали удовлетворительные результаты лечения АГЭ и раннего РТМ. В качестве поддерживающей терапии после лечения установка ЛНГ-ВМС приводила к увеличению показателей безрецидивной выживаемости [479].

На основании большого количества исследований Российское общество клинической онкологии (Russian Society of Clinical Oncology, RUSSCO) признало сочетание ЛНГ-ВМС и аГнРГ предпочтительным вариантом лечения неинвазивного РТМ IA стадии grade 1 и в качестве профилактики рецидивов женщинам, решившим отложить беременность.

Н. Zhou и соавт. (2017) представили результаты ретроспективного исследования, включавшего 29 больных моложе 45 лет, получавших аГнРГ в комбинации с ЛНГ-ВМС, либо с летрозолом. Всем пациенткам проводилась динамическая оценка с забором гистологического материала с помощью РДВ каждые 3 мес. Авторы исследования обнаружили, что частота полного ответа составила 100 и 88%, а частота рецидивов – 5,9 и 8,3% в группах больных АГЭ и РТМ, соответственно [722]. Летрозол является представителем группы ингибиторов ароматазы и оказывает антиэстрогенный эффект посредством конкурентного связывания с ферментом синтеза эстрогенов как в нормальных, так и в опухолевых тканях. Как следствие, он подавляет рост опухолевой ткани в гормоночувствительных опухолях. Комбинированное применение АГнРГ в комплексе с летрозолом представляет собой новый вариант лечения РТМ и АГЭ, подходящий пациенткам с непереносимостью прогестагенов.

Ј. Chae-Kim и соавт. (2021) провели метаанализ, посвященный сравнению двух методов лечения (терапия прогестагеном в монорежиме и комбинация прогестина и метформина) пациенток, страдающих АГЭ и РТМ. В результате была выявлена более низкая частота рецидивов у больных, получавших как прогестины, так и метформин, чем у пациенток, лечение которых осуществлялось только прогестинами. При этом показатели ремиссии, клинической беременности и живорождения в сравниваемых группах не различались. В исследование были включены 621 женщина с АГЭ или ранним раком эндометрия, желающая сохранить фертильность. Комбинированную терапию получала 241 пациентка (38,8%), монотерапию – 380 женщин (61,2%). В группе больных, которым была назначена комбинированная терапия, средний возраст составлял 33,8 года, средний ИМТ – 31,9 кг/м², в группе монотерапии прогестином значения этих показателей были равны 34,6 года и 27,5 кг/м², соответственно. Более низкая частота рецидивов регистрировалась в группе женщин, получавших комбинированное лечение, однако статистически значимых различий в сравниваемых группах не наблюдалось ($p = 0,14$). Статистически значимых различий по репродуктивным данным также получено не было. Частота наступления беременности и шансы живорождения существенно не различались [134].

Данные метаанализа, выполненного D. Chu и соавт. (2018), свидетельствуют о лучших результатах при добавлении метформина к консервативной тера-

пии у больных РТМ, что увеличивало значения показателей их общей выживаемости и снижало риск рецидива рака [146]. Иные выводы при сравнении комбинированного лечения и монотерапии были получены в метаанализе А. Prodromidou и соавт. (2021), которые не обнаружили различий в частоте полного и частичного ответа при добавлении метформина к терапии прогестинами у больных РТМ, желающих сохранить репродуктивную функцию [524].

Противоречивость результатов можно объяснить, вероятно, типом прогестина и различными путями его введения. Так, в ретроспективном исследовании, проведенном К. Matsuo и соавт. (2020), пациентки с АГЭ были разделены на группы в зависимости от получения пероральных и внутриматочных прогестинов с метформином или без такового. В группе женщин, которым была установлена ЛНГ-ВМС, средний возраст составил 35 лет, ИМТ – 39,9 кг/м², в группе получавших перорально прогестин – соответственно, 36 лет и 37,7 кг/м². Согласно полученным результатам, большая частота полного ответа наблюдалась в группе женщин, получавших ЛНГ-ВМС и метформин [423].

Противоопухолевое действие метформина мало изучено. Хорошо известно, что действие метформина приводит к уменьшению факторов риска развития АГЭ и РТМ, таких как сахарный диабет 2-го типа и инсулинорезистентность [61, 156]. Метформин снижает экспрессию рецепторов эстрогена и повышает экспрессию рецепторов прогестерона, оказывая тем самым влияние на процессы роста и дифференцировки эндометрия [93, 588]. Следовательно, метформин усиливает угнетающее действие прогестерона на разрастание клеток эндометрия, подавляя элементы резистентности раковых клеток к прогестерону при терапии прогестинами. Другими эффектами метформина являются ингибирование субпопуляции раковых стволовых клеток в случаях интраэпителиальной неоплазии [397, 682], а также предотвращение превращения эпителиальных клеток в мезенхимальные [143, 259].

Примечателен тот факт, что молекулярные мишени метформина аналогичны мишеням современных противоопухолевых лекарств, таких как сорафениб и эверолимус, применяемых для лечения прогрессирующих онкологических заболеваний [143, 607, 631]. Эти данные предполагают возможность сохранения фертильности у пациенток с РТМ grade 2, открывая путь для применения этого препарата у женщин репродуктивного возраста. Однако полученные к настоящему времени результаты должны быть подтверждены на большей популяции пациенток.

Маркерами, потенциально определяющими переход на альтернативную терапию из-за их более высокой распространенности у пациенток, не ответивших на стандартное лечение, являются Ki67 (маркер клеточной пролиферации) с высокой экспрессией и ДКК3 (супрессор опухоли), экспрессирующийся в низких количествах [144, 152].

Таким образом, прогестинотерапия является наиболее широко используемым подходом к лечению женщин, страдающих АГЭ и начальными стадиями РТМ, желающих сохранить фертильность. Доказана эффективность и безопасность консервативной терапии, продемонстрированы удовлетворительные по-

казатели полного ответа опухоли на проводимую терапию. Консервативная терапия прогестинами благоприятно влияет на факт наступления беременности и живорождения. На сегодняшний день в руководствах RUSSCO и Европейского общества гинекологической онкологии (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO) гистерэктомия и двусторонняя аднексэктомия по-прежнему настоятельно рекомендуются в качестве терапии первой линии. Методы органосохраняющего лечения в исследованиях разных авторов отличаются. Так, наилучшие онкологические результаты были достигнуты у больных, получающих внутриматочные прогестины [153], однако схемы назначения, сроки наблюдения, частота взятия диагностических биопсий, характеристики женщин (возраст, этническая принадлежность, ИМТ) были различными, что может вносить разногласия в полученные результаты. Основываясь на показателях частичного и полного ответа, а также продолжительности безрецидивного периода, можно заключить, что прогестины более эффективны для терапии АГЭ, чем при лечении РТМ. При этом не следует забывать, что дифференциация между АГЭ и начальным РТМ гистологически довольно сложна и зависит от опыта гистолога и того, насколько скрупулезно были изучены морфологические образцы, так как фокусы РТМ могут не попасть в исследуемую область. Помимо этого, имеются данные исследований, в которых анализировались комбинации прогестинов с другими препаратами, такими как метформин, аГнРГ, ингибиторы ароматазы [61, 93, 156, 423, 524, 588, 682], что дает почву для возможно нового подхода к терапии с сохранением фертильности, поэтому должны быть проведены исследования с большим объемом выборки.

Исследователями предпринимались попытки расширения показаний к органосохраняющему лечению РТМ. Так, критерием отбора пациенток было предложено наличие эндометриоидной аденокарциномы grade 2, однако выборка была столь небольшой [381], что сложно говорить о достоверности исходов лечения, поэтому необходимы дополнительные долгосрочные исследования.

Необходимо помнить и о том, что любое органосохраняющее лечение потенциально может иметь худшие онкологические результаты по сравнению с радикальными методами из-за персистенции или рецидива заболевания. Следовательно, постоянное динамическое наблюдение является обязательным. Интересны утверждения о существовании маркеров резистентности к терапии и, соответственно, ожидаемых худших прогнозах [631], что свидетельствует о необходимости более обстоятельного отбора кандидатов для консервативной терапии.

Вероятность рецидива никогда не будет исключена, а скорость его выявления имеет первостепенное значение для дальнейшего прогноза заболевания. Доказано, что назначение поддерживающей гормональной терапии и (или) реализация репродуктивных намерений в кратчайшие сроки после достижения полного ответа на терапию снижают вероятность рецидивов.

Рецидив онкопатологии уменьшает шансы больных на зачатие на 80% [217, 286, 338]. В исследовании, выполненном Y. Fan и соавт. (2021), были определены факторы, положительно влияющие на наступление беременности после сохраняющей фертильность терапии, и сделаны выводы о том, что беременность

Рак и беременность

может обезопасить эндометрий от рецидива. Кроме того, авторы этого исследования утверждают, что применение ВРТ не оказывает пагубного влияния на онкологические результаты [217].

После благополучного деторождения и нежелания женщины в дальнейшем реализовывать репродуктивную функцию, а также по истечении возраста, когда планирование беременности неактуально, или в случае рецидива заболевания, рекомендуется проведение гистерэктомии. Важно, что повторное консервативное лечение возможно только в тщательно подобранных случаях под строгим наблюдением онкогинеколога. В ряде исследований продемонстрированы удовлетворительные онкологические исходы и репродуктивные показатели после лечения рецидивов с сохранением фертильности [495, 700]. Однако в таких случаях требуется осторожность при ведении больных, в силу того, что данные были получены на небольшой когорте пациенток, перенесших органосохраняющее лечение. Представленные в литературных источниках случаи демонстрируют низкую пятилетнюю безрецидивную выживаемость [683, 700].

В НИИ онкологии Томского НИМЦ имеется достаточно большой опыт консервативного лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия у пациенток репродуктивного возраста. Данные о количестве пролеченных больных, особенностях наблюдения, онкологических и репродуктивных результатах представлены в табл. 8.

Таблица 8. Особенности проведения и эффективность лечения больных атипической гиперплазией эндометрия и начальным раком тела матки

Показатель	Атипическая гиперплазия эндометрия	Начальный рак эндометрия grade 1
Количество пациенток	18	27
Средний возраст, лет	35,0 ± 5,7	36,6 ± 5,1
Средний срок наблюдения, мес	49,2 ± 6,2	42,5 ± 7,3
Количество больных с рецидивом заболевания	5	11
Повторное лечение заболевания	5	10
Беременность: естественным путем с применением ВРТ	12 9 3	20 16 4
Беременность повторная	0	2
Токолитическая терапия во время беременности	4	6
Масса тела новорожденных, г	2900 ± 270	3100 ± 309
Оценка по шкале Апгар	8–8	8–8

окончание таблицы 8

Срок родоразрешения, нед.	37,5 ± 7,2	38,1 ± 4,1
Прерывание беременности, количество случаев	2	3
Ведение после родоразрешения: хирургическое лечение отказ от хирургического лечения	0 12	4 16

Полученные нами результаты показывают, что исходы лечения практически не отличаются от таковых, представленных в литературе. Из 18 больных АГЭ беременности наступили у 12 женщин, из 36 пациенток с РТМ grade 1 – у 20. Прерывание беременности по различным причинам было зафиксировано у 5 пациенток. Средний срок наблюдения составил (49,2 ± 6,2) мес у больных АГЭ и (42,5 ± 7,3) мес – при РТМ. Обращает на себя внимание тот факт, что на хирургическое лечение после успешного родоразрешения согласились лишь 4 пациентки, остальные настаивали на дальнейшем динамическом наблюдении.

Приводим клинические примеры консервативной терапии у больных АГЭ и РТМ grade 1.

Клиническое наблюдение 1

Больная А., 36 лет, обратилась к врачу-онкогинекологу НИИ онкологии Томского НИМЦ по направлению врача акушера-гинеколога с диагнозом «атипическая гиперплазия эндометрия». Гистологическое заключение после пересмотра морфологических препаратов: диффузная железисто-кистозная гиперплазия эндометрия с фокусами АГЭ. По данным анамнеза, у женщины в течение 9 мес отмечались периодические межменструальные мажущие кровянистые выделения из половых путей. Гинекологический паритет: беременностей – 2, роды – 1, аборт – 1. Гормональную терапию не получала. Гинекологические заболевания: хронический аднексит.

В связи с тем, что пациентка сохраняла репродуктивные намерения, было принято решение о выборе консервативной тактики лечения: установлена левоноргестрелвысвобождающая внутриматочная система «Мирена», назначен препарат «Люкрин-депо», период лечения составил 6 мес. Динамическое наблюдение проводилось с интервалом 2 мес. Через месяц после окончания лечения пациентке была проведена гистероскопия с РДВ с целью контроля и оценки эффективности лечения. Гистологическое заключение: эндометрий средней секреторной фазы цикла, без патологических изменений. Пациентке были даны рекомендации по наблюдению с периодичностью 1 раз в 3 мес. Через 8 мес после окончания лечения при контрольном обследовании была выявлена беременность малого срока. Дальнейшее наблюдение проводилось совместно с врачом акушером-гинекологом женской консультации по месту жительства. Беременность протекала без осложнений. В срок 39 нед родилась доношенная девочка. Вес при рождении составил 3200 г, оценка по шкале Апгар – 7–9 бал-

лов. В настоящее время период наблюдения составляет 4 года, ребенок растет и развивается согласно возрасту. Пациентка находится на динамическом наблюдении, данные за патологию эндометрия отсутствуют.

Клиническое наблюдение 2

В данном случае представлен вариант консервативного лечения больной с начальным раком эндометрия высокой степени дифференцировки.

Больная Р., 33 года, обратилась в НИИ онкологии Томского НИМЦ с диагнозом: полипоз эндометрия с фокусом высокодифференцированной аденокарциномы в одном из полипов. Пересмотр морфологических препаратов в отделении патоморфологии НИИ онкологии подтвердил данный диагноз. В связи с настойчивым желанием женщины сохранить репродуктивную функцию было принято решение о назначении консервативной терапии, в связи с чем была установлена ЛНГ-ВМС «Мирена», а также назначен препарат группы агонистов рилизинг-факторов «Люкрин-депо», период лечения составил 9 мес. По окончании лечения проведена контрольная гистероскопия. Морфологическое заключение: эндометрий фазы пролиферации с единичным фокусом EIN.

С пациенткой была проведена беседа о возможных последствиях и рисках продолжения консервативной терапии, однако она продолжала настаивать на органосохраняющем лечении. Далее была назначена терапия, аналогичная прежней, на срок 6 мес. После повторного лечения вновь была проведена контрольная гистероскопия с РДВ и получено гистологическое заключение: эндометрий секреторной фазы без патологических изменений.

Женщина находилась на динамическом наблюдении, через 11 мес после окончания лечения была зафиксирована беременность малого срока. Но, к сожалению, на сроке 9 нед при УЗИ было выявлено, что беременность не развивается, в связи с чем проведено выскабливание полости матки. С целью поиска причины замершей беременности пациентка прошла обследование на наличие TORCH-инфекций методом иммуноферментного анализа. Был получен положительный результат на цитомегаловирусную инфекцию, после чего проведена соответствующая противовирусная терапия.

Через 9 мес. после выскабливания по поводу замершей беременности у пациентки вновь была диагностирована беременность. На этот раз беременность протекала без осложнений, и в срок 38 нед женщина самостоятельно родила здоровую девочку весом 3100 г, оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов. При обследовании новорожденной каких-либо отклонений и особенностей обнаружено не было.

Через два года пациентка вновь забеременела и родила здорового мальчика.

В настоящее время период наблюдения составляет 62 мес после окончания лечения. При контрольном обследовании женщины в НИИ онкологии Томского НИМЦ патологических изменений органов малого таза у нее выявлено не было. Оба ребенка в настоящее время растут и развиваются согласно возрасту.

Таким образом, представленные клинические случаи наглядно демонстрируют возможность успешного лечения как АГЭ, так и начального РТМ. Следу-

ет отметить необходимость тщательного динамического наблюдения за данной категорией больных и возможность коллегиального принятия решений междисциплинарного консилиума с участием акушера-гинеколога, онкогинеколога, терапевта, репродуктолога при определении тактики лечения на всех этапах проводимой терапии.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия

Рак шейки матки (РШМ) возникает в результате многостадийного процесса канцерогенеза, а персистенция инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого риска представляет собой основной этиологический фактор в развитии опухолевого процесса за счет прогрессирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) в инвазивный рак [18].

Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN II–III), в их числе преинвазивный рак (*carcinoma in situ*, CIS), а также микроинвазивный РШМ встречаются часто, преимущественно у женщин детородного возраста. В мире ежегодно выявляется примерно 10 млн больных CIN III/CIS, т.е. в 20 раз больше, чем инвазивным раком [18]. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии как этапы развития РШМ выявляют у 1% беременных, а аномальные картины в мазках – у 5% [621].

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия относится к предраковым заболеваниям и представляет собой изменения в строении клеток слизистой оболочки шейки матки, которые выражаются в утолщении, разрастании и нарушении «специализации» клеток, а также в созревании и отторжении эпителия. Согласно определению ВОЗ (2014), цервикальной интраэпителиальной неоплазией называется патологический процесс, при котором в покровном эпителии шейки матки появляются клетки с различной степенью атипии (с нарушением дифференцировки клеток) и последующим изменением слоистости эпителия [18, 525]. Разделяют легкую (первую) степень, умеренную (вторая степень) и выраженную (тяжелую) дисплазию [18]. Первая степень цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN I) характеризуется нормальным расположением поверхностного и промежуточного слоев. При второй степени (CIN II) наблюдаются изменения, которые поражают более половины толщины эпителиального слоя. При тяжелой дисплазии (CIN III) изменения охватывают значительную часть толщи эпителиального пласта, за исключением нескольких поверхностных слоев, состоящих из зрелых клеток, которые сохранили нормальное строение [298].

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия является предшественником РШМ и обычно выявляется с помощью цитологического скрининга по тесту Папаниколау (Pap-тест) и (или) ДНК-тестирования на ВПЧ высокого риска. Частота встречаемости аномальной картины цитологических исследований шейки матки во время беременности и в отсутствие таковой одинаково высока. Почти у 1% женщин детородного возраста, ежегодно проходящих скрининг в отношении РШМ, диагностируется CIN различной степени.

Чаще всего дисплазией шейки матки страдают женщины детородного возраста, от 25 до 35 лет. Наиболее часто развитие дисплазии шейки матки вызывают онкогенные типы ВПЧ. По данным статистики, эта причина выявляется у 95–98% пациенток с CIN. При длительном (1–1,5 года) нахождении в организме, в частности, в клетках плоского эпителия, папилломавирусная инфекция вызывает изменения в их строении. Этому способствуют некоторыеотягощающие фоновые факторы: иммунодефицит – подавление иммунной реактивности хроническими заболеваниями, стрессами, лекарственными препаратами, неправильным питанием; табакокурение (активное и пассивное) – в 4 раза повышается вероятность развития дисплазии шейки матки; хронические воспаления половых органов; нарушения гормонального фона, вызванные беременностью, употреблением гормоноводержащих лекарств; раннее начало половой жизни и роды; травматические повреждения шейки матки [15].

Возможность раннего скрининга опухолевых поражений и их лечения имеет большое значение для снижения заболеваемости и смертности от инвазивного РШМ.

Организованный скрининг CIN и РШМ в России практически отсутствует, но наступившая беременность служит поводом для обращения к врачу и обследования в общем числе и тех женщин, которые не наблюдались у гинеколога. При цитологическом исследовании мазков выявляют эпителиальные повреждения, в мазке из цервикального канала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаруживают вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска.

Интересным является тот факт, что при беременности зона трансформации открывается полностью, что способствует значительно лучшей визуализации ранее скрытых повреждений и, соответственно, повышается эффективность кольпоскопического и цитологического исследований. В силу этой особенности диагностика CIN или начального РШМ при беременности – закономерно частое явление [15].

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии, которые считаются преинвазивными поражениями, имеют разную степень выраженности, и тактика лечения напрямую зависит от степени тяжести дисплазии. CIN I рекомендуется лечить консервативно, чтобы сохранить шейку матки, в то время как при CIN II и CIN III локальное иссечение шейки матки рассматривается преимущественно как вмешательство в объеме широкой конусовидной резекции, которое проводится и с лечебной, и с диагностической целью [525]. Однако следует помнить, что эта процедура приводит к повышению во время беременности таких рисков, как преждевременные роды и аборт [15, 298].

До недавнего времени беременность рассматривалась как особое состояние, подверженное осложнениям, при котором имеются противопоказания к любым процедурам, проводимым на шейке матки. С одной стороны, опасность кровотечения, инфицирования и риск выкидыша представляют собой основные проблемы, которые значительно сокращают количество необходимых диагностических процедур на шейке матки. С другой стороны, случайное вы-

явление предракового заболевания шейки матки во время беременности иногда может привести к необоснованному решению о прерывании беременности ввиду риска прогрессирования инвазивного рака. В последние годы история последовательного развития неопластического процесса шейки матки широко изучается. Диагностика и лечение предраковых поражений шейки матки во время беременности по-прежнему представляют серьезную проблему для клиницистов и пациенток [233, 635].

В настоящее время точное влияние беременности на течение ВПЧ-инфекции до конца не известно. Теоретически, «парафизиологическая» иммунологическая толерантность, характеризующая беременность, может способствовать развитию инфекции или, по крайней мере, снижать эффективность работы иммунной системы в борьбе с инфекцией. Известно, что пациенты с ослабленным иммунитетом, как правило, подвергаются более высокому риску инфицирования ВПЧ и связанных с ним поражений, а также развития РШМ [94, 233]. Вместе с тем, иммунный ответ положительно коррелирует с элиминацией вируса в виде регресса поражений эпителия, даже у больных, получающих иммунодепрессивные препараты для контроля трансплантированных органов [158].

Кроме того, в целом ряде литературных источников показано, что молодые матери и те, у кого был более высокий гинекологический паритет, имели более высокие показатели инфицирования ВПЧ, тогда как возраст 25 лет и старше, внутриэпителиальное поражение плоского эпителия высокой степени (high grade squamous intraepithelial lesions, HSIL) и инфекции ВПЧ типов 16, 18 были значимыми факторами риска прогрессирования или персистенции внутриэпителиальных поражений шейки матки в послеродовом периоде [438].

В исследовании, проведенном Л.И. Короленковой и соавт. (2011), было показано, что высокая вирусная нагрузка в группе беременных женщин связана с естественной иммуносупрессией во время беременности и, как следствие, с активной репликацией вируса, и скорее свидетельствует об активации продуктивной инфекции, чем о прогрессии CIN. У ряда пациенток с тяжелыми изменениями в мазках в результате гистологического исследования эпителиальные повреждения не были подтверждены или выявлены CIN I–II [15].

В крупном когортном популяционном исследовании (Kuy-giou M., et al., 2017) сравнивались здоровые беременные женщины и беременные с CIN. Было обнаружено, что женщины с CIN оказались моложе, чем здоровые женщины. Но в сравнении с больными РШМ пациентки с CIN были статистически значимо младше [362].

Общая распространенность положительной ДНК ВПЧ, выявленной у беременных женщин, существенно не отличается от таковой у небеременных. Данный факт свидетельствует о том, что у беременных женщин не регистрируется высокий риск развития интраэпителиальных поражений шейки матки и РШМ, ассоциированного с ВПЧ [594, 712].

S. Schuster и соавт. (2018) констатируют, что при наличии CIN 63% пациенток были родоразрешены через естественные родовые пути, 37% – с помощью

кесарева сечения. Вне зависимости от способа родоразрешения в послеродовом периоде частота спонтанной регрессии CIN была одинаковой, отрицательной динамики патологического процесса в обеих группах не наблюдалось [579].

Е. Siegler и соавт. (2017) представили результаты активного и выжидательного ведения беременных с CIN III, установленной при цитологическом исследовании. При активной тактике ведения в 15–16 нед беременности пациентки подвергались электроконизации шейки матки. После проведенного эксцизионного лечебно-диагностического вмешательства, по результатам гистологического исследования был сформулирован окончательный клинический диагноз «инвазивный рак» у 4,6%, «аденокарцинома *in situ*» – у 88,4%, «CIN I» – у 7,0% пациенток. Обращает на себя внимание тот факт, что во время проведения лечебно-диагностических вмешательств не было зафиксировано ни одного случая периоперационного кровотечения. По результатам исследования было показано, что 91,9% пациенток были родоразрешены в срок; 5,4% – преждевременно (в 34–36 нед); 2,7 % беременностей закончились самопроизвольным выкидышем [594]. Однако в другой группе пациенток, где применялась выжидательная тактика на протяжении беременности с динамической оценкой патологического процесса в послеродовом периоде, у 6 % женщин в последующем был верифицирован инвазивный РШМ, в связи с чем им выполнялась радикальная гистерэктомия, у 66 % пациенток имелась CIN II–III и у 28 % – CIN I [594].

М. Kuygiou и соавт. (2017) провели сравнительный анализ результатов активной и выжидательной тактики ведения беременностей при CIN. В группе пациенток, которым осуществлялось хирургическое лечение, более часто наблюдались преждевременные роды (срок 33–37 нед). Так, при активном ведении преждевременные роды были зафиксированы у 10,7%, при выжидательной тактике – у 5,4% пациенток. При этом было отмечено, что риск досрочного родоразрешения коррелировал с глубиной удаляемого конуса более 10 мм. Кроме того, регистрировалась более высокая частота преждевременного разрыва плодных оболочек (6,1 и 3,4%, соответственно), малого веса плода к соответствующему сроку гестации (7,9 и 3,7%, соответственно) и перинатальной смертности (0,9 и 0,7%, соответственно) [362].

Таким образом, результаты многочисленных исследований доказывают тот факт, что многолетний период прогрессии тяжелых CIN до инвазивного рака, иногда исчисляемый десятилетиями, позволяет обосновать и рекомендовать консервативную тактику ведения беременных больных и рассчитывать на благополучный исход как для пациентки, так и для плода. При тяжелых повреждениях CIN II–III, включая преинвазивный рак, откладывание специального лечения до доношенной беременности не ухудшает прогноз заболевания и является безопасным. Лечение может быть проведено в послеродовом периоде [362, 594].

В связи с физиологическими изменениями во время беременности, как цитологически, так и кольпоскопически может иметь место гипердиагностика эпителиальных повреждений. Для уточнения степени CIN и определения

возможной инвазии целесообразны множественные направленные биопсии поврежденного эпителия экзоцервикса или петлевая эксцизия зоны трансформации [362].

Необходимо отметить, что при обнаружении микроинвазивного процесса возможно донашивание беременности, при этом родоразрешение целесообразно проводить с помощью кесарева сечения. При отрицательной динамике в процессе наблюдения за больными микрокарциномой возможно преждевременное родоразрешение по достижении зрелости плода [42, 45, 54].

В НИИ онкологии Томского НИМЦ имеется достаточный опыт наблюдения и лечения данной категории больных. Представляем два клинических случая, демонстрирующих тактику ведения, лечения и наблюдения больных с тяжелой интраэпителиальной неоплазией шейки матки.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Ю., 28 лет, обратилась к врачу-онкогинекологу по направлению акушера-гинеколога с диагнозом, установленным цитологически при первичном скрининге на сроке 12–13 нед беременности. Цитологическое заключение: CIN III.

При дообследовании в НИИ онкологии была проведена кольпоскопия: кольпоскопическая картина удовлетворительная, визуализация стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия частичная. Зона трансформации 2-го типа (экзоцервикс + эндоцервикс). Форма шейки матки цилиндрическая, гипертрофирована, деформирована. Многослойный плоский эпителий зрелый, имеется эктопия цилиндрического эпителия. Визуализируются ретенционные кисты, открытые железы (крипты). Наблюдается децидуальная эктопия.

Уксусная проба: ацетобелый эпителий плотный, граница поражения четкая; грубая неравномерная мозаика, грубая пунктация. Проявление ацетобелости быстрое. Проба Шиллера: неравномерное йодположительное окрашивание, границы йоднегативного участка четкие. Во влагалище кольпоскопическая картина удовлетворительная, многослойный плоский эпителий зрелый.

Заключение: аномальная кольпоскопическая картина 3-й степени. Внутриэпителиальная неоплазия 2–3-й степени (рис. 42).

Пациентке была проведена биопсия шейки матки. Произведен забор материала в виде пяти гистологических образцов объемом по 4–5 мм³. Гистологическое заключение: CIN III (HSIL) многослойного плоского эпителия шейки матки.

На акушерско-гинекологическом консилиуме с участием врача-онкогинеколога было принято решение о пролонгации беременности и родоразрешении в соответствующие сроки. Пациентке до родоразрешения проводилось цитологическое исследование 1 раз в 6 нед.

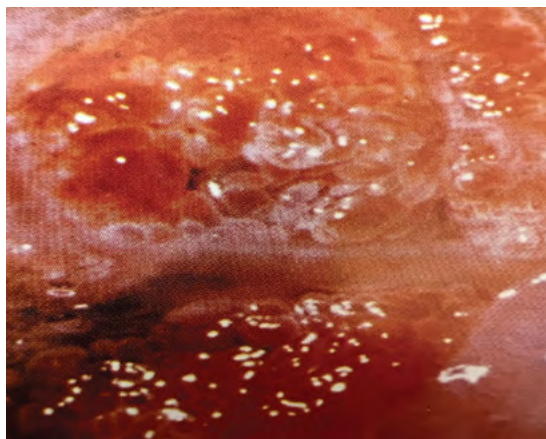


Рис. 42. Кольпоскопическая картина больной Ю., 28 лет

В сроке 38 нед на базе Томского ОПЦ им. Е.Д. Евтушенко (г. Томск) было проведено родоразрешение путем кесарева сечения. Родился мальчик весом 3280 г, оценка по шкале Апгар – 7–9 баллов.

Через 6 нед после родоразрешения в условиях гинекологического отделения НИИ онкологии Томского НИМЦ женщина получила хирургическое лечение в объеме: электрохирургическая резекция шейки матки, РДВ.

Гистологическое заключение: в соскобе из полости матки – эндометрий средней секреторной фазы цикла. В соскобе из цервикального канала – покровный многослойный плоский неороговевающий эпителий. В биоптате шейки матки CIN III (HSIL) в пласте покровного многослойного плоского неороговевающего эпителия шейки матки ICDO 8077/2. Цервикальная эктопия. Хронический цервицит.

Пациентке проведено исследование ПЦР на ВПЧ высокого канцерогенного риска, выявлен ВПЧ 18-го типа с высокой степенью нагрузки. В этой связи пациентке и ее половому партнеру было назначено лечение противовирусными препаратами.

К настоящему времени женщина находится на динамическом наблюдении в течение трех лет, данные за патологию шейки матки отсутствуют. Ребенок растет и развивается согласно возрасту.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Д., 36 лет, обратилась в НИИ онкологии Томского НИМЦ с диагнозом: эрозия шейки матки, беременность 27–28 нед.

После дообследования были получены данные за CIN III (HSIL) шейки матки. При осмотре в зеркалах выявлено: шейка матки цилиндрической формы, эрозирована, контактно кровоточит, на 12 ч условного цифрового циферблата – экзофитный компонент.

Кольпоскопия: отмечается быстрое побеление, имеется плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами, грубая мозаика, грубая пунктуация (рис. 43).

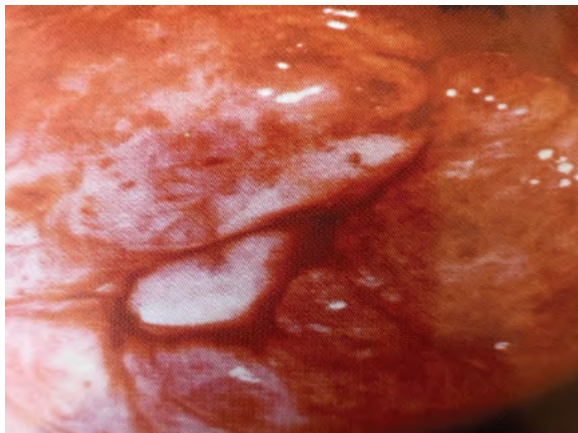


Рис. 43. Кольпоскопическая картина больной Д., 36 лет

Зев щелевидной формы, цервикальный канал заполнен полипозным образованием. Имеются атипичные сосуды, изъязвления. Частично укусно-белым, с атипичией сосудов, визуализируются остатки цилиндрического эпителия.

С учетом результатов дообследования было принято решение о поведении биопсии шейки матки. Гистологическое заключение биоптата шейки матки: в препаратах фрагменты слизистой оболочки влагалитической порции шейки матки, покровный эпителий неороговевающий. На большом протяжении на всю толщину эпителия наблюдается пролиферация атипичных эпителиоцитов с крупными округлыми гиперхромными ядрами и фигурами митозов, определяющимися на различных уровнях эпителия.

Иммуногистохимическое исследование: весь слой атипичного эпителия экспрессирует в ядрах и цитоплазме протеин 16, в пластинке неравномерная лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью гранулоцитов, немногочисленные эндоцервикальные кисты. Патоморфологическое заключение: цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени, плоскоклеточная карцинома *in situ* на фоне эпидермизирующегося эндоцервикоза, ассоциированного с хроническим слабоактивным экзоцервицитом.

Пациентке была выбрана выжидательная тактика ведения, наблюдение проводилось 1 раз в 3 нед с цитологическим контролем.

Плановое родоразрешение путем кесарева сечения было проведено на сроке 39 нед. Родился доношенный мальчик, вес при рождении 3800 г, оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов.

Через 4 нед после родоразрешения пациентка была обследована в условиях НИИ онкологии Томского НИМЦ. По результатам цитологического исследования был выявлен плоскоклеточный РШМ. Врачебный консилиум принял решение о целесообразности специального лечения, в связи с чем больной было проведено хирургическое лечение в объеме операции Вертгейма с транспозицией яичников. Выбор объема операции был обусловлен тем обстоятельством, что пациентка на тот момент не пожелала сохранять репродуктивные намерения.

Рак и беременность

Гистологическое заключение: плоскоклеточная карцинома умеренной степени дифференцировки, без ороговения, лимфоваскулярной инвазии и перинеурального роста. Горизонтальное распространение – 29 мм, глубина инвазии – 4 мм. По линии резекции опухоли нет. В 27 лимфатических узлах опухолевые клетки не обнаружены. ICD-O code: 8070/3. Таким образом, окончательный диагноз: рак шейки матки, IA стадия.

К настоящему времени женщина находится на динамическом наблюдении в НИИ онкологии в течение 5 лет. Данных за рецидив нет. Ребенок растет и развивается согласно возрасту, патологических отклонений не обнаружено.

Оба представленных клинических случая демонстрируют правильный выбор тактики ведения пациенток, которая позволила максимально продлить период вынашивания до родоразрешения в сроки оптимальной доношенности. При этом обе пациентки получили специальное лечение в ближайшие рекомендуемые сроки после родоразрешения.

Таким образом, предраковые заболевания, такие как гиперплазия эндометрия и цервикальная интраэпителиальная неоплазия, выявленные в период беременности, характеризуются в абсолютном большинстве случаев благоприятным течением и не являются опасными в прогностическом плане, что можно связать с гормональными изменениями в организме беременной женщины. Трансформация названных патологий в инвазивный рак наблюдается сравнительно редко, а тщательные диагностические мероприятия в период гестации позволяют вовремя выявить данный процесс и назначить своевременное лечение.

Глава 12

РАК ТЕЛА МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Рак тела матки традиционно находится на верхних позициях среди злокачественных новообразований у женщин. Так, согласно данным статистики, данная патология занимает 3-е ранговое место в структуре всех онкологических нозологий женской популяции в России и 6-е место – в мире [4, 32]. Заболеваемость РТМ с каждым годом неуклонно растет: если в 2011 г. в России было зарегистрировано 143,2 случая РТМ на 100 тыс. населения, то к 2021 г. этот показатель достиг 191,6 случая на 100 тыс. населения [32]. В США РТМ составляет 3,4% (66 200 женщин) всех новых случаев рака, занимая 9-е место среди всех ЗНО и является 14-й по значимости причиной смерти от рака с уровнем смертности 5,1 случая на 100 тыс. женского населения в год по состоянию на 2016–2020 гг. [4]. Количество выявления новых случаев РТМ в мире в течение 2010–2019 гг. увеличивалось в среднем на 0,7% ежегодно, достигнув в 2020 г. 845 825 случаев. Ежегодно во всем мире на долю РТМ приходится около 80 тыс. смертей. Показатели смертности с поправкой на возраст росли в течение 2011–2020 гг. в среднем на 1,6% ежегодно [264, 526]. В России РТМ по показателю летальности в течение года с момента установления диагноза занимает 19-е место среди всех онкологических нозологий, в 2021 г. значение этого показателя составляло 7% [32]. Объяснить относительно низкую летальность от рассматриваемой патологии в сравнении с высоким показателем ее распространенности можно, вероятно, тем, что выявляемость РТМ на I–II стадиях составляет 84,6% (данные 2021 г.), тогда как на III–IV стадиях – всего 15,6% [100, 211, 526, 653].

Возможности органосохраняющего лечения РТМ достаточно ограничены. В связи с тем, что данная патология поражает орган, необходимый для вынашивания беременности, т.е. напрямую снижает репродуктивный потенциал женщины, можно утверждать, что РТМ является не только важнейшей медицинской, но и социальной проблемой.

Большинство случаев РТМ диагностируют у женщин в возрасте 45–74 лет. Примерно 80% случаев приходится на постменопаузальный возраст, около 15% – на пременопаузальный возраст и около 5% выявлений данной патологии регистрируются у женщин моложе 40 лет [41, 317, 437].

Чаще всего ЗНО матки представляют собой карциномы эндометрия, происходящие из эпителия матки и гистологически подразделяющиеся на эндометриоидный, серозный, светлоклеточный и смешанный типы, а также карциносаркому матки. В зависимости от гистологического типа карциномы эндометрия имеют различную частоту встречаемости, клиническую картину, прогноз и связанные с ним эпидемиологические факторы риска.

Рак тела матки, ассоциированный с беременностью, встречается не более чем в 1% случаев, как и рак вульвы и саркомы тела матки [28, 169, 260]. К настоящему времени в литературе нет сведений о случаях прогрессирования РТМ

Рак и беременность

на фоне беременности, что обусловлено протективным влиянием прогестерона на развитие эпителиальных злокачественных опухолей тела матки. Общеизвестен тот факт, что прогестерон является антагонистом эстрогенов (эстрадиола, эстриола, эстрона) по части пролиферативного эффекта на эндометрий [264, 314, 391, 704]. Нормальное соотношение гестагенов и эстрогенов у небеременных женщин необходимо для физиологической зуртрофии эндометрия и, как следствие, препятствует развитию атипической гиперплазии эндометрия – фонового процесса для РТМ. На протяжении первых двух триместров беременности преобладает синтез прогестерона, причем после 7-й нед гестации этот процесс происходит преимущественно в плаценте, затем гормональное соотношение меняется, и преобладает продукция эстрогенов. Высокий уровень эстрогенов к концу беременности стимулирует образование щелевых контактов между клетками миометрия, способствуя проведению возбуждения и родовой деятельности [19, 80, 139, 151, 348]. Данные физиологические изменения гормональной активности в период гестации отображены на рис. 44.

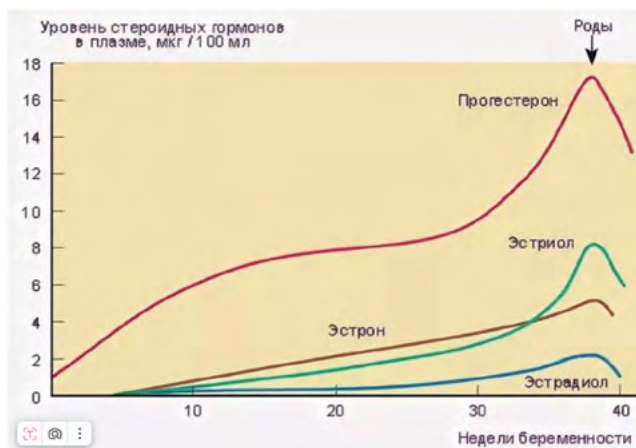


Рис. 44. Изменения гормонального статуса у женщин в период беременности (Леонтьева Н.В., 2022) [19]

Тем не менее, некоторые авторы считают роль гормональной теории переоцененной и рассматривают другие защитные механизмы беременности в отношении РТМ. В 1983 г. Я.В. Бохман предложил патогенетическую классификацию РТМ, согласно которой различают два типа рассматриваемой патологии: I тип (преимущественно высокодифференцированный) является эстрогензависимым, встречается чаще у женщин, страдающих ожирением; II тип считается эстрогеннезависимым, возникает на фоне атрофичного эндометрия и является низкодифференцированным. Следовательно, можно предположить, что эстрогенное и антиэстрогенное воздействие не связано с риском развития РТМ II типа. Однако результаты ряда исследований показали, что увеличение паритета является защитным фактором от развития обоих типов рака эндометрия [172, 300]. Кроме того, не было обнаружено различий в уровнях циркулирующих эстрадиола и прогестерона между типами РТМ у женщин в пре- и постменопаузе [324, 405].

Ряд исследователей сообщают, что беременность, осложненная такими патологиями, как преэклампсия и гестационный сахарный диабет, а также преждевременные роды значительно повышают риск развития РТМ [140, 640, 671]. Несмотря на повышенный риск, который связан с преэклампсией, у женщин с данной патологией уровень эстрогена ниже, чем у женщин с нормотензивной беременностью [372, 593, 672]. Кроме того, у женщин при второй-третьей беременности уровень прогестерона на протяжении всей беременности значительно ниже, чем у первородящих женщин [433, 565, 575]. Приведенные выше данные подтверждают предположение о том, что защитный эффект беременности от рака эндометрия может быть опосредован не только эндокринными механизмами.

Между плацентой и опухолями существует интересное сходство: и трофобласты, и раковые клетки проявляют пролиферативные и инвазивные свойства. Трофобласты мигрируют от базальной мембраны, теряют поляризованную структуру, проникают в здоровый эндометрий, ремоделируют спиральные артерии матки и блокируют обнаружение иммунной системой матери [416, 514]. Таким образом, плацента человека растет как высокоинвазивная опухолевидная ткань, проникая в стенку матки. Однако, в отличие от опухолей, этот процесс строго контролируется биологическими агентами как пространственно, так и во времени, и изучен недостаточно. Тем не менее можно отметить возросший в последнее время интерес исследовательских групп к внеклеточным везикулам, которые представляют собой одно из звеньев физиологической системы контроля данного процесса. Внеклеточные везикулы представляют собой заключенное в липидный бислой клеточное содержимое. Они высвобождаются из каждой клетки организма и, как известно, участвуют в межклеточных, межклеточноорганных и межклеточноорганизменных коммуникациях. Плацента является источником внеклеточных везикул, которые, высвобождаясь из плаценты, влияют на функцию клеток-мишеней путем доставки переносимых ими биологически активных веществ [395, 589].

Недавно проведенные исследования показали, что внеклеточные везикулы, выделенные из плаценты беременных, содержат микроРНК, задействованную в биологических путях, ассоциированных с канцерогенезом. P. Pillay и соавт. (2020) идентифицировали три микроРНК (miR-302d-3p, miR-223-3p и miR-451a) во внеклеточных везикулах, выделенных организмом матери и предотвращающих метастазирование опухоли, в частности, miR-302d-3p – известный агент для передачи сигналов эстрогена и протеогликанов, который при aberrантной экспрессии может способствовать росту, выживанию и миграции опухолевых клеток [514]. Результаты другого недавнего исследования показали, что 7 микроРНК (miR-519a-5p, miR-199b-3p, miR-199a-3p, miR-148a-3p, miR-26a-5p, miR-512-3p и miR-143-3p), идентифицированных в плацентарных внеклеточных везикулах, подавляют пролиферацию и миграцию раковых клеток эндометрия и способствуют гибели раковых клеток [395].

В 2019 г. группой датских исследователей были опубликованы результаты объемного ретроспективного исследования, включавшего 2 311 332 женщины, рожденные в период с 1935 по 2002 г. Источниками информации служили Датская система регистрации гражданских состояний, Национальный реестр аборт-

тов, Медицинский регистр рождений и раковый регистр. Было зарегистрировано 3 947 650 беременностей с различными исходами, а также 6743 случая РТМ. После сложных статистических корректировок, а также поправок на возраст, период наблюдения, социально-экономические факторы, была обнаружена прямая связь между первой беременностью и снижением риска развития рака эндометрия, независимо от того, закончилась она искусственным абортom (скорректированный относительный риск 0,53 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,45–0,64) или родами (0,66; 0,61–0,72). Каждая последующая беременность была связана с дополнительным снижением риска, независимо от того, закончилась она искусственным абортom (0,81; 0,77–0,86) или родами (0,86; 0,84–0,89). Авторы исследования сделали вывод о том, что в первом триместре беременности существуют определенные механизмы протекции в отношении РТМ [300].

Исследования, подтверждающие указанные выше данные, присутствуют в достаточном количестве. Например, F.E. Lundberg и соавт. (2019) проанализировали данные популяционной когорты из 2 882 847 женщин. Регрессионный анализ Кокса был использован для изучения заболеваемости раком различных локализаций среди бесплодных женщин. В целом бесплодие было связано с более высокой частотой развития рака яичников (скорректированный относительный риск (ОР) 1,53; 95% ДИ 1,38–1,71) и эндометрия (ОР 1,25; 95% ДИ 1,11–1,40), но не рака молочной железы (ОР 0,96; 95% ДИ 0,92–1,01) [405]. Схожие исследования и результаты были продемонстрированы группой авторов из Республики Корея [145, 689]. Протективное влияние беременности и грудного вскармливания было показано китайскими коллегами. Исследование 2015 г., помимо беременности, указывает на снижение риска развития рака эндометрия при грудном вскармливании (скорректированный ОР 0,62; 95% ДИ 0,41–0,94). Причем с каждым месяцем грудного вскармливания риск снижается на 1,2% [713].

Отдельно следует отметить взаимосвязь у женщин, в том числе и беременных, риска развития рака эндометрия и наличия метаболического синдрома (МС). Данный факт неоднократно являлся предметом многих исследований российских и зарубежных исследователей. Полученные ими результаты доказывают взаимосвязь беременности и риска возникновения МС [391, 640]. Было также показано, что МС или отдельные его компоненты повышают риск возникновения целого ряда ЗНО: рака эндометрия, поджелудочной железы, молочной железы, колоректального рака [100, 645, 653]. При этом было доказано существование стойкой взаимосвязи высокого риска возникновения рака эндометрия и МС [211, 437, 689]. Данная корреляция не удивительна, так как МС является не только фактором риска развития рака эндометрия, но и непосредственно вовлечен в патогенез данной опухоли через различные механизмы влияния на регуляцию ключевых функций, таких как пролиферация и клеточная подвижность опухолевых клеток, апоптоз, метастазирование и ангиогенез [41].

Отдельно были также рассмотрены конкретные каскады биохимических и метаболических взаимодействий, приводящие к канцерогенезу. Ключевым пу-

тем влияния МС на канцерогенез является система инсулиноподобных факторов роста (ИФР): ИФР-I, ИФР-II, а также 6 связывающих ИФР белков (IGFBPs) и тирозинкиназный рецептор инсулиноподобного фактора роста (ИФР-ТР). Не подлежит сомнению тот факт, что при ожирении развиваются инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [317, 640]. В норме около 95–97% половых стероидов находятся в комплексе с глобулином, связывающим половые стероиды. В условиях гиперинсулинемии, опосредованной состоянием инсулинорезистентности при МС, в печени резко снижается синтез глобулина, связывающего половые стероиды, а также белка, связывающего ИФР. Следствием данного процесса является увеличение в плазме крови количества биологически доступных фракций половых гормонов, в основном тестостерона и эстрадиола, а также ИФР, что, безусловно, приводит к увеличению их воздействия на органы и ткани-мишени. Помимо этого, в жировой ткани наблюдается активная конверсия стероидных гормонов. При участии ароматазы происходит превращение андрогенов в эстрогены, преимущественно андростендиона в эстрон. Таким образом, при МС за счет повышения концентрации биодоступных фракций эстрогенов развивается состояние относительной гиперэстрогении. Длительное воздействие эстрогенов на эндометрий в условиях отсутствия прогестерона способствует развитию в нем пролиферативных процессов. Вдобавок к этому повышенные концентрации эстрогена опосредованно увеличивают синтез ИФР-I в эндометрии, а персистирующий низкий уровень белка, связывающего ИФР, увеличивает биодоступность данного фактора роста. ИФР-I напрямую, без участия эстрогенов, стимулирует пролиферацию эндометрия. Подводя итог, следует сказать, что сочетание изменений гормонального фона при МС, увеличение локального синтеза ИФР и эстрогенов создают благоприятные условия для развития гиперплазии эндометрия [28, 645].

Неоднозначное отношение у исследователей к роли β -ХГЧ в патогенезе РТМ. Так, ранние исследования трактовали результаты экспрессии в опухолевой ткани рака эндометрия рецепторов к β -ХГЧ как благоприятные факторы для опухолевого роста, однако биохимические и молекулярные механизмы, задействованные в этом процессе, рассмотрены не были [151, 314]. Позднее были опубликованы несколько статей, в которых детально объяснены механизмы воздействия β -ХГЧ на рецепторы ЛГ и пути активации. Было продемонстрировано, что помимо β -ХГЧ важную роль в канцерогенезе также играет лютеинизирующий гормон (ЛГ). Связывание комплекса ЛГ/ β -ХГЧ с соответствующими рецепторами приводит к активации цАМФ-киназы (протеинкиназы А) и последующей активации рецепторов β -1-интегрина и экспрессии MMP-2, которые, как известно, играют одну из ключевых ролей в неопластическом и метастатическом процессах при ЗНО [348, 689]. Кроме того, было продемонстрировано, что β -ХГЧ усиливает передачу сигналов через рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), процесс, который обычно участвует в имплантации эмбриона и, кроме того, занимает не последнее место в механизмах канцерогенеза [139, 348, 640]. Тем не менее, имеются определенные опасения необоснованных заключений о роли β -ХГЧ в канцерогенезе рака эндометрия, так как, во-первых, не все исследования

показывают подтверждающие результаты, а, во-вторых, многие механизмы действия данного гормона беременности не выяснены в отношении пула опухолевых клеток [80, 353].

Если говорить о влиянии беременности на течение и прогноз рака эндометрия, необходимо отметить, что все исследователи сходятся во мнении о благоприятном прогнозе. В 2020 г. Т.К. Kogenaga и К.С. Tewari опубликовали статью, в которой изложили стратегии ведения пациенток с гинекологическим раком, а также продемонстрировали клинические случаи и представили статистические данные о встречаемости каждой из патологий в период гестации. В своей статье они обобщили данные о 26 случаях РТМ, диагностированного во время беременности или в течение года после нее, при этом 16 случаев заболевания были выявлены после аборта в первом триместре, 9 – диагностированы в течение 12 мес после родов и один случай был обнаружен при гистерэктомии по поводу приращения плаценты. Преобладали G1 и G2 степени дифференцировки (23 наблюдения), прогноз у этих пациенток был благоприятным [353].

А.Г. Eriksson и соавт. (2019) представили крайне интересный клинический случай. У 41-летней женщины с первичным бесплодием, множеством безуспешных попыток ЭКО в течение 4 лет, на контрольной гистероскопии визуализировали полип эндометрия, была взята биопсия. По данным патоморфологического исследования выявлена эндометриоидная аденокарцинома G1 с участками светлоклеточной аденокарциномы ст. Ia по FIGO T_{1a}N_xM₀. От предложенного лечения женщина отказалась по причине желания реализовать репродуктивные намерения. Через 3 мес тест на беременность оказался положительным. Вследствие стойких намерений пациентки сохранить беременность, врачебный консилиум принял решение пролонгировать беременность с последующим определением тактики лечения после родоразрешения. Ребенок родился путем кесарева сечения на сроке 37 нед. Далее было принято решение выполнить стандартный при данной патологии объем оперативного пособия, однако с учетом светлоклеточного компонента вмешательство было дополнено лимфодиссекцией и резекцией большого сальника. По настоятельному желанию пациентки была выполнена лишь односторонняя аднексэктомия. В результате послеоперационного патоморфологического исследования диагноз подтвердился: эндометриоидная аденокарцинома ст. II по FIGO T₂N₀M₀. Светлоклеточного компонента обнаружено не было. Аджьювантное лечение не проводилось. На момент публикации статьи пациентка прошла 4 контрольных обследования, данных за рецидив или отдаленные метастазы не получено. Таким образом, авторы демонстрируют крайне благоприятный вариант течения РТМ [209]. Этот факт подтверждается и другими клиническими наблюдениями [640, 645].

Обширные сведения о влиянии паритета на редукцию риска эндометриального рака можно найти в исследованиях зарубежных коллег. Так, Qi-Jun Wu и соавт. (2015) сообщают о снижении риска развития рака эндометрия с каждой последующей беременностью, при этом не имело значение, закончилась ли она успешным родоразрешением или нет [689].

Таким образом, рак эндометрия, ассоциированный с беременностью, является редкой патологией и характеризуется благоприятным течением и прогнозом. В литературе не представлено ни одного случая прогрессирования на фоне беременности. Вместе с тем механизмы ее протективного влияния мало изучены, что, очевидно, требует дальнейших исследований в данном направлении.

В НИИ онкологии Томского НИМЦ имеется большой опыт консервативного лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия у пациенток репродуктивного возраста, а также успешного лечения распространенного РТМ, ассоциированного с беременностью.

При анализе литературы, посвященной РТМ, мы не обнаружили ни одного зарубежного или отечественного литературного источника с описанием клинических случаев синхронного рака эндометрия и рака яичников, ассоциированных с беременностью.

Представляем клинический пример лечения пациентки, страдающей данным вариантом первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) – синхронным раком эндометрия и рака яичников, ассоциированных с беременностью.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 32 года, обратилась на прием к врачу-онкогинекологу НИИ онкологии Томского НИМЦ. Сбор анамнеза показал, что у пациентки одна беременность, желанная. Находилась под динамическим наблюдением врача акушера-гинеколога по месту жительства по поводу беременности с 12 нед, в надлежащие сроки пройдены скрининги беременных, при которых грубых пороков развития плода не отмечалось. Также было установлено, что 2 нед назад в роддоме по месту жительства женщине было проведено плановое хирургическое родоразрешение путем кесарева сечения в сроке 40 нед, при котором, согласно протоколу хирургического вмешательства, были обнаружены папиллярные разрастания в дне и по задней стенке матки. Ревизия малого таза показала лишь несколько увеличенные яичники и небольшой выпот в полости малого таза.

По данным планового гистологического исследования и пересмотра гистологических препаратов в отделении патоморфологии НИИ онкологии Томского НИМЦ было получено заключение: в пределах препаратов тела матки картина эндометриоидной карциномы low-grade (G1-G2). Опухоль прорастает всю толщину миометрия. Убедительных признаков сосудистой инвазии не обнаружено (рис. 45). Фрагменты зрелой плаценты типичного гистологического строения с признаками полнокровия сосудов, фрагменты пуповины без особенностей.

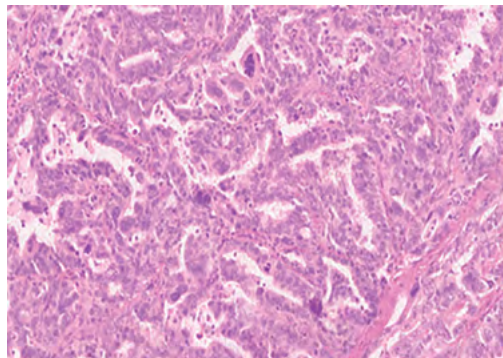


Рис. 45. Микропрепарат эндометрия больной Н., 32 года. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 20$

ставлен диагноз: (С54.1). Рак тела матки IV ст. ($T_{1b}N_xM_0$).

В Томском НИИ онкологии было проведено дообследование. По данным МРТ, УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства было выявлено объемное образование миометрия тела матки и объемные образования яичников. Асцит. Канцероматоз брюшины. Данные МРТ органов

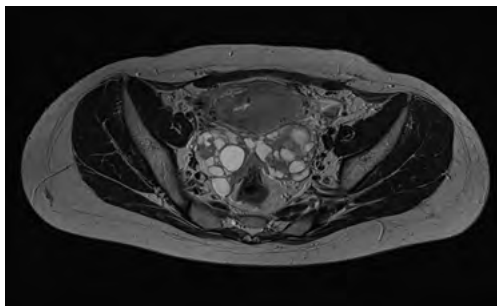


Рис. 46. МРТ органов малого таза больной Н., 32 года, с внутривенным контрастированием

малого таза представлены на рис. 46. Были определены значения показателей онкомаркеров: СА125 – 1531 Ед/мл, НЕ4 – более 1500 пмоль/л (индекс ROMA >99%). С учетом полученных результатов обследования было принято решение о проведении лапаротомии, хирургического стадирования с экспресс цито- и гистологическим исследованием. В брюшной полости была обнаружена свободная жидкость. По результатам экспрессцитологии получено заключение: клетки железистого рака. При ревизии выявлено, что матка увеличена до 10 нед с множественными папиллярными разрастаниями до 10 мм. В проекции придатков обнаружены образования, сливающиеся между собой, плотно спаянные с телом матки, окружающей клетчаткой, прямой кишкой, передней стенкой сигмовидной кишки, формируя единый конгломерат размерами 20 \times 30 \times 10 см. По париетальной и висцеральной брюшине множественные папиллярные разрастания до 20 мм (канцероматоз) (рис. 47). Сальник каменной плотности, тотально замещен опухолевой тканью, на всем протяжении плотно фиксирован к передней брюшной стенке. По результатам гистологического исследования биоптата опухоли яичников (№27077-81/22) получены фокусы серозной карциномы яичников High grade.

Патоморфологическое заключение: опухоль представлена преимущественно железисто-ворсинчатыми, компактно расположенными резко извитыми железистыми структурами различной величины, с фокусами, представленными крибриформными структурами и участками микрососочкового строения. Эпителий опухолевых структур цилиндрический, с эозинофильной цитоплазмой, округлыми и овальными ядрами с мелкодисперсным хроматином, различным ядрышком в части клеток, фигурами митозов. Вы-

ставлен диагноз: (С54.1). Рак тела матки IV ст. ($T_{1b}N_xM_0$).

ставлен диагноз: (С54.1). Рак тела матки IV ст. ($T_{1b}N_xM_0$).

ставлен диагноз: (С54.1). Рак тела матки IV ст. ($T_{1b}N_xM_0$).

ставлен диагноз: (С54.1). Рак тела матки IV ст. ($T_{1b}N_xM_0$).

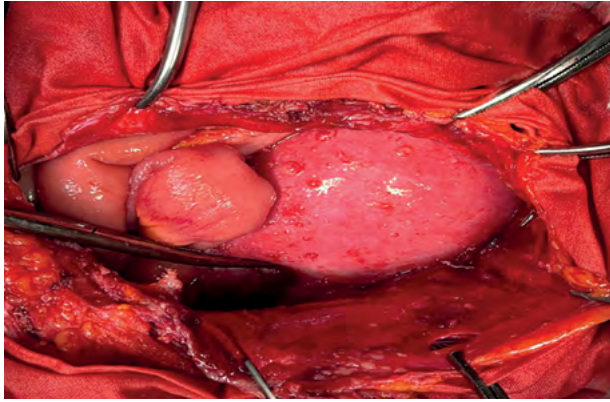


Рис. 47. Этап операции: лапаротомия, хирургическое стадирование. Множественные папиллярные разрастания по брюшине

Было проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого обнаружена герминальная мутация гена *BRCA1*: T300G (cys61Gly).

Консультация врача-химиотерапевта: рекомендовано проведение курсов полихимиотерапии по схеме: паклитаксел + карбоплатин с оценкой эффекта через каждые 2 курса.

В динамике в процессе лечения после 6-го курса полихимиотерапии отмечалось снижение показателей опухолевых маркеров (CA125 – 10,5 Ед/мл, HE4 – 84,4 пмоль/л) и уменьшение размеров опухоли по данным МРТ и УЗИ органов малого таза и брюшной полости. В результате было принято решение о целесообразности выполнения циторедуктивной операции.

Была проведена лапаротомия, при ревизии выявлено, что матка увеличена до 10 × 8 × 6 см. В проекции придатков с обеих сторон визуализируются объемные образования, слева фиксирована сигмовидная кишка. Большой сальник с метастатическими узлами, фиксирован к передней брюшной стенке и петлям кишечника в нескольких местах. В результате проведена полная циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками, экстирпация большого сальника с проведением интраоперационной лучевой терапии в дозе 10 Гр. Плановое гистологическое заключение: Residual High-grade серозная карцинома с поражением обоих яичников, канцероматозом большого сальника. Отмечаются множественные участки периневральной, лимфоваскулярной инвазии. Киста желтого тела в левом яичнике. Хронический цервицит вне обострения. Эндометрий пролиферативного типа с фиброзом стромы и наличием интрамурально лейомиомы с гиалинозом и очаговым кальцинозом стромы. Параметрий типичного гистологического строения. Лечебный патоморфоз первичной опухоли по Г.А. Лавниковой: III степень. С учетом данных планового гистологического исследования (№ 8252-54к/22): эндометриоидная карцинома тела матки, low grade, G1-2 по FIGO, IV степень лечебного патоморфоза (по Г.А. Лавниковой) (рис. 48).

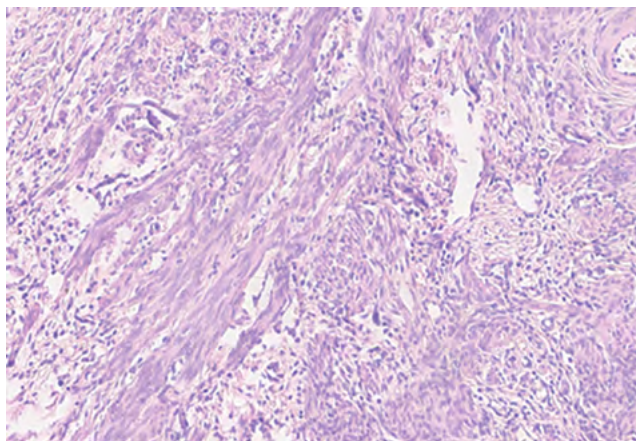


Рис. 48. Микропрепарат тела матки больной Н., 32 года. Эндометрий пролиферативного типа с фиброзом стромы и наличием интрамуральной лейомиомы с гиалинозом и очаговым кальцинозом стромы. Параметрий типичного гистологического строения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 20$

Далее было принято решение о проведении курсов полихимиотерапии в адьювантном режиме, всего было проведено 4 курса без признаков прогрессирования опухолевого процесса.

В настоящее время пациентка получает олапариб в качестве поддерживающей терапии (с учетом *BRCА+*-статуса). Лечение переносит удовлетворительно, нежелательные явления не зафиксированы.

Уникальность данного случая состоит, во-первых, в наличии синхронного рака эндометрия и яичников, а во-вторых, в ассоциированности данного процесса с беременностью.

Таким образом, рак тела матки, диагностированный на фоне беременности, характеризуется благоприятным прогнозом. Учитывая преобладание прогестерона над эстрогенами в организме беременной женщины, можно утверждать, что данная онкологическая патология не склонна к прогрессированию в период беременности. В литературе мы не встретили описания подобных наблюдений. В связи с относительно индолентным течением РТМ на фоне беременности у женщины появляется возможность выносить плод до сроков, на которых возможно родоразрешение, а затем начать получать специализированное лечение без рисков для своего здоровья и здоровья ребенка.

Глава 13

РАК ШЕЙКИ МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

В России частота встречаемости рака шейки матки составляет 127,6 случая на 100 тыс. населения [32]. У лиц женского пола в возрасте 15–39 лет данная патология занимает в мире 1-е ранговое место среди всех злокачественных опухолей. В возрасте 20–29 лет заболеваемость ежегодно увеличивается на 6,7%, в 30–39 лет – на 3%, при этом в возрасте 35–40 лет РШМ является основной причиной смерти женщин от ЗНО [421].

Около 30% РШМ диагностируется у пациенток репродуктивного возраста, но лишь 3% из них сочетается с беременностью. Средний возраст женщин на момент постановки диагноза составляет около 35 лет, средний срок гестации – 19,5 нед. Локализация опухоли в шейке матки диктует особенности лечения рака при сочетании с беременностью. Выбор тактики лечения зависит от стадии заболевания, размера опухоли, статуса лимфатических узлов, срока беременности, а также от желания пациентки сохранить беременность и в дальнейшем – репродуктивную функцию.

У женщин, страдающих онкологическим заболеванием в сочетании с беременностью, возникает тяжелая дилемма: должна ли она потерять ребенка, чтобы спасти свою жизнь или рисковать своей жизнью ради спасения ребенка. Если заболевание не диагностировано на поздних сроках беременности, приоритет в лечении должен быть отдан сохранению жизни и здоровья женщины [387, 472].

Таким образом, при лечении инвазивного РШМ в сочетании с беременностью создается парадоксальная ситуация: в интересах женщины диагностика и лечение РШМ желательны на ранних сроках беременности, и тогда повышаются ее шансы на выживание; в интересах жизни плода – более позднее установление диагноза и начало лечения.

При лечении рака во время беременности необходимо не только определить основные параметры (стадию онкологического процесса, курабельность пациентки), но и подобрать адекватные схемы лечения, опирающиеся на основные рекомендации (RUSSCO, Клинические рекомендации Минздрава РФ), применять мультидисциплинарный подход.

Тактика ведения больных во время беременности достаточно сложна и зависит от стадии опухолевого процесса, морфологического варианта опухоли и срока беременности. В настоящее время выбор невелик, и ни один из представленных ниже вариантов не идеален. В случае диагностики РШМ в сочетании с беременностью возможны три варианта развития событий.

1-й вариант – прервать беременность и тем самым дать возможность проведения адекватного лечения. Это самый надежный вариант для максимально возможного сохранения здоровья женщины, но он неприемлем для больных, желающих сохранить беременность. Этот вариант скорее всего должен быть предложен в начале беременности.

Рак и беременность

2-й вариант – приостановить лечение онкологической патологии до родоразрешения, что может быть связано с огромным риском для матери. Кроме того, женщине придется ухаживать за недоношенным ребенком во время лечения рака. Такой вариант предпочтительнее рассматривать при низком риске прогрессирования РШМ и большом сроке беременности.

3-й вариант: лечить рак насколько это возможно при продолжающейся беременности, с минимизацией риска для плода.

На рис. 49 представлен алгоритм ведения больных РШМ на фоне беременности по рекомендациям ESGO (2023).

Диагностика (биопсия, конизация) Diagnosis (biopsy, conization)									
Обследование (кольпоскопия, УЗИ, МРТ) Examination (colposcopy, ultrasound, MRI)									
IA2-IB1 (<2 cm)				IB1 (2-4 cm)			IB2-IIA		
<22 нед. <22 weeks		>22 нед. >22 weeks		<22 нед. <22 weeks		>22 нед. >22 weeks		<22 нед. <22 weeks	
ТЛАЗ PLND		НАХТ NACT	ОЛПР DPT	ТЛАЗ PLND		НАХТ NACT	ОЛПР DPT	ПБ+СЛ AB+ST	НАХТ NACT
л/у+ LNs+	л/у- LNs-			л/у+ LNs+	л/у- LNs-				
ПБ+СЛ AB+ST	СЛ ST	ОЛПР DPT		ПБ+СЛ AB+ST	НАХТ NACT				

Примечание. ТЛАЗ – тазовая лимфаденэктомия; НАХТ – неoadъювантная химиотерапия; ОЛПР – отсроченное лечение после родов; ПБ – прерывание беременности; СЛ – стандартное лечение.
Note. PLND – pelvic lymphadenectomy; NACT – neoadjuvant chemotherapy; DPT – delayed postpartum treatment; AB – abortion; ST – standard treatment; LNs – lymph nodes.

Рис. 49. Алгоритм ведения больных раком шейки матки на фоне беременности

Согласно рекомендациям ESGO (2023), при IA1 стадии РШМ по FIGO рекомендуется проведение конусной биопсии без необходимости дополнительного лечения (риск метастазирования в лимфатические узлы – 1,2%), при этом предпочтительным способом родоразрешения является вагинальное.

При РШМ стадии IA2 во время беременности рекомендуется проведение конусовидной биопсии, далее родоразрешение путем кесарева сечения с последующей радикальной гистерэктомией и лимфодиссекцией в полном объеме. Часто используется транспозиция яичников за пределы поля облучения с целью сохранения их функции. Алгоритмы лечения больных РШМ во время беременности, согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) (2022), представлены на рис. 50.

Согласно представленным алгоритмам, подходы к лечению РШМ отличаются преимущественно у пациенток при сроке беременности до 22 нед. Так, у больных со стадиями IA2–IB1 рекомендовано проведение тазовой лимфаденэктомии. При наличии метастатического поражения тазовых лимфатических узлов рекомендуется прерывание беременности с последующей стандартной терапией при стадиях IA2–IIA. При отсутствии метастатического поражения тазовых лимфатических узлов рекомендовано проведение простой

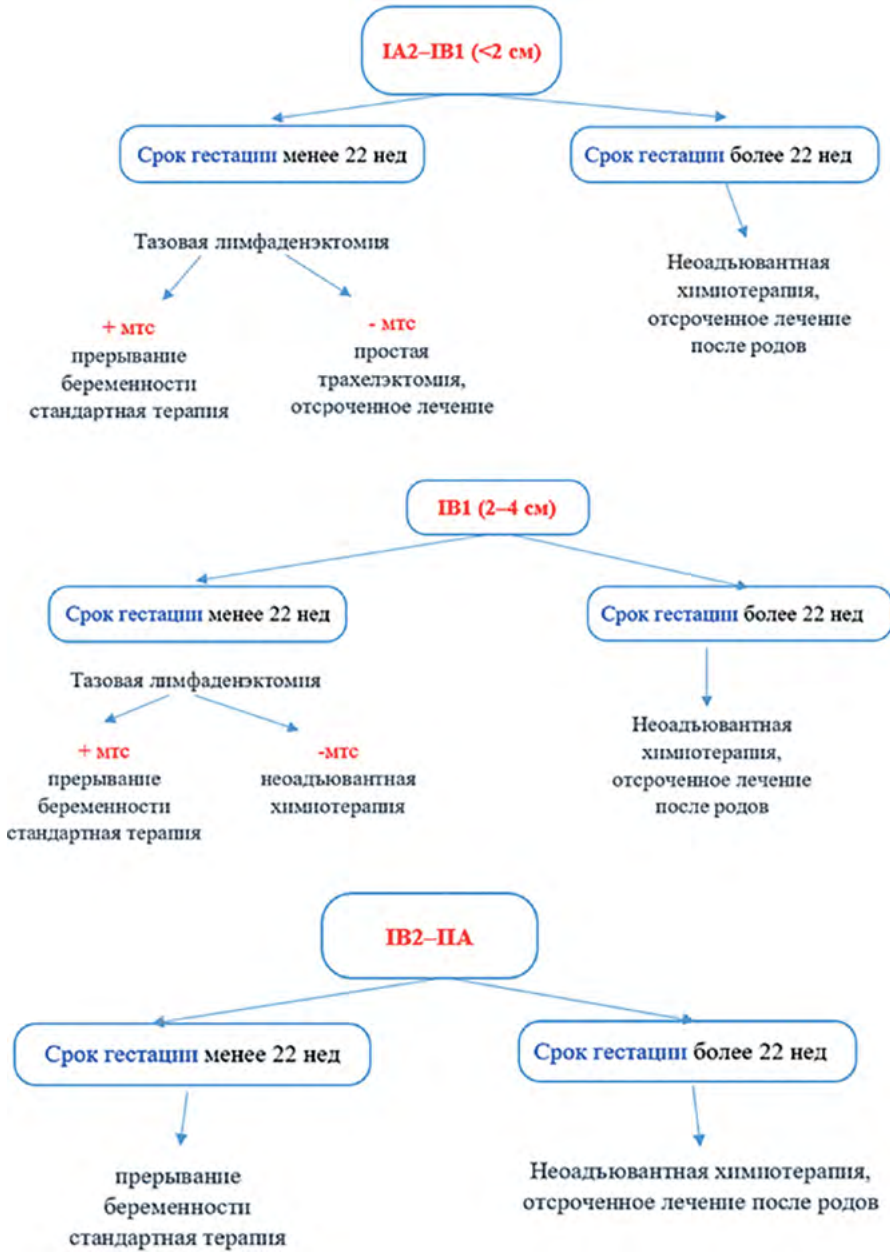


Рис. 50. Алгоритмы лечения больных раком шейки матки во время беременности, согласно рекомендациям ESMO (2022)

трахелэктомии, хотя известны и случаи успешного выполнения радикальной трахелэктомии в период беременности (рис. 51, 52) с последующим лечением при стадиях IA2-IB1 (размер опухоли менее 2 см), при стадии IB1 (2-4 см) – проведение курсов неoadьювантной полихимио-терапии [469, 633].

Рак и беременность

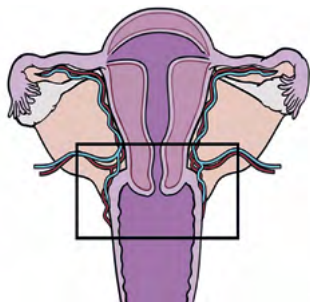


Рис. 51. Объем удаляемых тканей (показан прямоугольником) при простой трахелэктомии (авт. А.Л. Чернышова)



Рис. 52. Объем удаляемых тканей при радикальной трахелэктомии (фото из архива профессора РАН А.Л. Чернышовой)

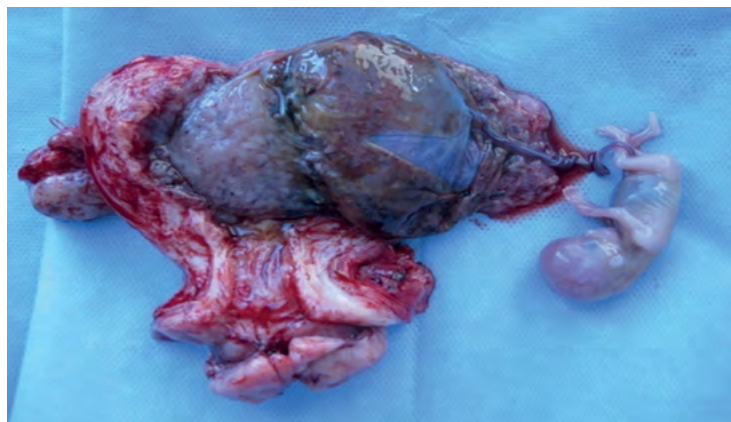


Рис. 53. Радикальная гистерэктомия с плодом (фото из архива профессора С.Э. Красильникова)

При стадиях IB₂–IIA пациенткам, срок гестации у которых не превышает 22 нед, рекомендуется прерывание беременности с последующей химиотерапией стандартными схемами [279, 726]. В случае, если женщина не желает сохранять в дальнейшем репродуктивную функцию, принимается решение об удалении матки вместе с плодом (рис. 53).

При сроке беременности более 22 нед тактика ведения больных с диагностированными стадиями IA₂–IIA одинакова: рекомендуется проведение курсов неоадьювантной химиотерапии с последующим лечением после родоразрешения [493, 590].

У больных РШМ стадии IIВ и выше методом выбора является химиолучевое лечение, которое проводится двумя путями – лучевой компонент лечения после аборта или при сохранении плода в матке [306, 386]. Во втором случае самопроизвольный выкидыш происходит в течение 1–2 мес после начала химиолучевой терапии. Следует отметить, что выбор второго варианта лечения сопровождается высоким риском тяжелых акушерских осложнений (инфицирование, диссеминированное внутрисосудистое свертывание).

При выявлении РШМ стадий IB2–IVA после 22-й нед беременности предлагается проведение курсов химиотерапии (цисплатин либо карбоплатин 1 раз в 3 нед, либо комбинация препаратов платины с таксанами). Хирургическое и (или) химиолучевое лечение (в зависимости от стадии онкологического процесса и поражения лимфатических узлов) проводится после родоразрешения (рис. 54).

Необходимо сделать акцент на наиболее важных прогностических факторах при РШМ, прежде всего, размере опухоли и статусе регионарных лимфатических узлов. Тазовая лимфаденэктомия считается безопасной и выполняется при сроке беременности до 22 нед, в связи с чем имеет смысл проведение лапароскопического стадирования, которое играет важную роль в снижении частоты осложнений [553, 555].

Биопсия сторожевых лимфатических узлов рекомендуется с использованием индоцианина зеленого, но категорически противопоказано использование радиофармпрепаратов в связи с высокой дозой облучения. Выполнение радикальной трахелэктомии не рекомендовано из-за ряда осложнений у пациенток и новорожденных [554].

За последние годы, по данным литературы, накоплен значительный опыт ведения, лечения и наблюдения больных РШМ в сочетании с беременностью. Прежде всего, это связано с изучением фармакокинетики лекарственных препаратов, улучшающих исходы для матери и плода, персонализированным подходом к ведению и лечению данной категории больных [538, 659].

Применение химиотерапии возможно только во втором-третьем триместрах, так как на этих сроках риск осложнений сравнительно низкий. Практически все цитостатики преодолевают плацентарный барьер. Так как эти химиопрепараты приводят к разрушению клеток, они могут негативно повлиять на развитие плода, спровоцировать спонтанный аборт, мальформации и тератогенез [659, 709]. Назначение химиотерапии рекомендуется после 18–20 нед беременности, когда формирование ЦНС плода практически закончено. Рекомендуется прекратить химиотерапию за 3 нед до родоразрешения из-за риска угнетения кроветворения у матери и новорожденного. Если ребенок родился в течение 2 нед после хими-



Рис. 54. Радикальная гистерэктомия через 8 нед. после родоразрешения (из архива профессора С.Э. Красильникова)

отерапии, то существует высокий риск развития у него нейропатии, при этом категорически не рекомендуется кормление грудью [103].

По результатам проведенного ими систематического обзора и метаанализа, F. Zagouri и соавт. (2019) сделали вывод о том, что таксаны в сочетании с производными платины можно безопасно назначать больным РШМ во втором и третьем триместрах беременности [709]. При этом более раннее использование таксанов (в первом триместре) остается сомнительным, поскольку существует высокая вероятность прерывания беременности или врожденных аномалий у плода [306].

Информация о применении бевацизумаба у беременных, страдающих РШМ, ограничена. По данным проведенных недавно исследований, назначение ингибиторов ангиогенеза (бевацизумаб) приводило к выраженным тератогенным проявлениям: на животных моделях было показано, бевацизумаб способен вызвать потерю беременности [541].

В 2022 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования, проведенного в Японии в период с 2012 по 2017 г. и посвященного изучению РШМ, сочетанного с беременностью [208]. Авторы представили данные о материнских и неонатальных исходах. В этом многоцентровом ретроспективном обсервационном исследовании изучались клинические особенности и методы лечения РШМ, связанного с беременностью, в 523 больницах Японии. По данным исследования, средний срок беременности на момент постановки диагноза составлял 14 (12–16) нед, средний срок родоразрешения – 37 (37–39) нед. Группа пациентов, у которых был диагностирован РШМ, связанный с беременностью, на сроке более 22 нед, включала в себя 40 женщин. Из них 34 (85,0%) находились под тщательным наблюдением до родов без вмешательства. Из 163 участниц исследования, у которых был диагностирован РШМ на сроке беременности менее 22 нед, 111 продолжили беременность, а 52 женщины прервали ее. Девяносто пациентов со стадией заболевания IV1 получили различные варианты лечения, включая прерывание беременности. Женщины, у которых был верифицирован РШМ стадии IV1 и которые сохранили беременность (59 человек), были распределены по группам в зависимости от первичного лечения: строгое наблюдение, конизация, трахелэктомия и неоадьювантная химиотерапия. Существенных различий между этими группами в выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости больных не наблюдалось. Перцентиль массы тела при родах была статистически значимо ниже в группе неоадьювантной химиотерапии, чем в группе строгого наблюдения ($p = 0,029$). Частота доношенных родов была относительно выше в группе больных, получавших трахелэктомию (35%), чем в других группах. Авторы исследования сделали вывод о том, что решение о лечении РШМ, связанного с беременностью, должно приниматься после оценки стадии заболевания с учетом преимуществ как для беременной женщины, так и для плода. Кроме того, они отметили, что каких-либо значимых преимуществ в онкологических результатах в зависимости от вида специализированного лечения пациентки не получали, эффективность лечения оказалась примерно одинаковой [208].

Отдельный вопрос вызывает проблема родоразрешения беременных, больных РШМ. Согласно рекомендациям ESMO (2022), способ родоразрешения

определяется наличием или отсутствием остаточной опухоли. При отсутствии таковой в шейке матки (стадия IA1–2 после конизации шейки матки, R0) возможны роды через естественные родовые пути. При наличии опухоли предпочтительно кесарево сечение. При этом, в зависимости от клинической ситуации и дальнейших репродуктивных намерений пациентки, данное вмешательство можно сочетать с простой или радикальной трахелэктомией, простой или расширенной гистерэктомией.

В когортном исследовании, проведенном С.А. Bigelow и соавт. (2017), было установлено, что плановое кесарево сечение является предпочтительным методом родоразрешения [103]. По данным этих же авторов, вагинальные роды у женщин, страдающих инвазивным раком, не влияют на прогрессирование заболевания и выживаемость. Несмотря на полученные результаты, С.А. Bigelow и соавт. пришли к выводу о том, что плановое кесарево сечение может быть предложено в качестве оптимального способа родоразрешения, при котором имеется возможность оценить распространенность опухоли и при наличии возможности осуществить радикальное хирургическое пособие [103]. В свою очередь, С. Iavazzo и соавт. (2018) предложили отложить срок родоразрешения до 37–39-й нед гестации [306].

Таким образом, можно сформулировать основные положения по ведению больных РШМ в сочетании с беременностью.

1. Для диагностики рака шейки матки у беременных целесообразно использовать жидкостную цитологию.

2. МРТ-диагностика у больных раком шейки матки возможна на любом сроке беременности.

3. Для исключения метастазов в регионарные лимфатические узлы возможен не только лапароскопический доступ (золотой стандарт), но и лапаротомный при сроке беременности от 12 до 24 нед.

4. При подозрении на микроинвазивный РШМ у беременных может быть выполнена «плоская» конизация шейки матки без кюретажа цервикального канала в сроке 12–20 нед гестации. С целью профилактики кровотечения следует наложить лигатуры на 3 и 9 часах условного циферблата. Ложе конуса обрабатывается при помощи биполярного коагулятора. В течение первых 12 ч после операции применяется превентивный токолиз.

5. При стадии заболевания IA1 должна производиться широкая конусовидная резекция шейки матки, в дальнейшем рекомендуется только динамическое наблюдение.

6. Лимфаденэктомия (лапароскопическая и лапаротомная) показана в интервале между 13-й и 24-й нед беременности при стадии РШМ IA2 и IB1, если размер опухоли не превышает 2 см и она не проникает более чем на половину толщины цервикальной стромы.

7. Если лимфатические узлы не поражены метастазами, то выполняется трахелэктомия (абдоминальная или вагинальная) с цервикальным церкляжем. Вагинальный доступ более предпочтителен, так как является менее инвазивным.

8. Если лимфоузлы поражены метастазами, то проводится стандартное лечение.

9. Радикальная гистерэктомия с плодом у пациенток, не желающих сохранить беременность, выполняется при стадиях заболевания IA2–IIA в сроке до 24 нед.

10. При стадии заболевания IB1 (размер опухоли превышает 2 см, инвазия более половины толщины цервикальной стромы) возможны два варианта комбинированного лечения. Первый вариант – лимфаденэктомия (лапароскопическая или лапаротомическая) в сочетании с химиотерапией (3–6 циклов). У пациенток с лимфатическими узлами без поражения метастазами беременность пролонгируют до 32 нед, затем в 34–36 нед осуществляют кесарево сечение в сочетании с радикальной гистерэктомией. Второй вариант – химиотерапия без лимфаденэктомии с последующим кесаревым сечением в сочетании с радикальной гистерэктомией, при этом целью неоадьювантной химиотерапии является уменьшение размеров опухоли.

11. Во время беременности в качестве химиотерапевтических агентов должны использоваться цисплатин и паклитаксел при плоскоклеточном раке, а при аденокарциноме препаратами выбора являются цисплатин и доксорубин.

12. Химиолучевое лечение у больных РШМ IIB–IIIB стадий заболевания, не желающих сохранить беременность, может проводиться в первом–втором триместрах беременности.

13. Химиотерапия должна проводиться максимум до 30–32-й нед беременности. Интервал между химиотерапией и родами должен составлять не менее 3 нед.

14. Влагиалищные роды можно рассматривать в случае, если на шейке матки нет признаков остаточной опухоли с последующим (через 4–6 нед) выполнением трахелэктомии с лимфаденэктомией.

15. В случае гибели плода применяются индуцированный аборт или гистеротомия (малое кесарево сечение); после проведения гистеротомии лучевая терапия должна быть отложена на 4 нед.

16. Неблагоприятным для женщины в прогностическом плане считается выявление РШМ во втором и третьем триместрах беременности.

17. Централизация лечения беременных пациенток со злокачественными опухолями способствует достижению наилучшего онкологического, а также перинатального результата.

За последние 10 лет в НИИ онкологии Томского НИМЦ проведено обследование и лечение 28 пациенток, страдающих РШМ, ассоциированным с беременностью.

Ниже приведены наиболее интересные и информативные клинические случаи сочетания РШМ и беременности.

Клиническое наблюдение 1

Представлено клиническое наблюдение успешной реализации репродуктивной функции после радикальной трахелэктомии у больной РШМ IB стадии.

Больная К., 37 лет, поступила в отделение онкогинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в июне 2017 г.

Из анамнеза: менархе в 14 лет, установились сразу, по 4 дня через 28 дней, регулярные умеренные, безболезненные. В 2002 г. имелись 1 роды, в 2012 г.

была выполнена сальпингэктомия слева по поводу пиосальпинкса. В 2013 г. впервые была выявлена эрозия шейки матки, в условиях женской консультации проведена диатермокоагуляция.

В мае 2017 г. в гинекологическом отделении по месту жительства была взята биопсия шейки матки, гистологическое заключение биоптата: плоскоклеточный рак шейки матки с инвазией до 6 мм. Жидкостная цитология (№2726): комплексы клеток, подозрительные на плоскоклеточный рак.

При поступлении в НИИ онкологии Томского НИМЦ проведено полное клинико-лабораторное обследование. При осмотре в зеркалах и бимануальном исследовании: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу, влагалище емкое. Шейка матки увеличена до 4,5 см, эрозирована, контактно кровоточит, на участке от 11 до 4 часов условного циферблата визуализируются единичные папиллярные разрастания. Своды эластичные, свободные. Тракции за шейку матки безболезненные, выделения из половых путей слизистые, скудные. Тело матки нормальных размеров, плотное, подвижное, безболезненное при пальпации. Область придатков матки справа свободна, слева в спайках, придатки ограниченно подвижные.

Кольпоскопическое исследование: влагалищная часть шейки матки покрыта многослойным плоским эпителием. В области передней губы маточного зева после применения 5% раствора уксусной кислоты четко визуализируется выпуклый участок эпителия, который слегка прокрашивается в уксусно-белый цвет. В направлении наружного зева видны многочисленные открытые железы. Между 11 и 4 часами условного циферблата визуализируются атипичные сосудов высокой степени, грубая пунктуация, грубые мозаичные структуры, разорванные спутанные сосуды, а также трубчатые структуры капилляров. При соприкосновении с тканью отмечается повышенная кровоточивость. Проба Шиллера: в области передней и задней губ маточного зева визуализируются многочисленные участки эпителия с отрицательной реакцией на йод.

Под контролем кольпоскопии взяты мазки-отпечатки для цитологического исследования, выполнена биопсия шейки матки (участок от 2 до 4 часов условного циферблата). Цитологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки. Гистологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки с инвазией в строму до 6–7 мм умеренной степени дифференцировки.

Далее был проведен анализ ДНК ВПЧ, для выделения которого использовались соскобы из цервикального канала шейки матки. Применялась технология количественной мультиплексной ПЦР в режиме реального времени, у больной был выявлен 18-й тип ВПЧ, Ig > 5. Опухолевый маркер SCC (антиген плоскоклеточной карциномы) в сыворотке крови – 1,7 нг/мл.

По данным УЗИ и МРТ органов малого таза и брюшной полости: матка размерами 34 × 31 × 42 мм, расположена обычно, с четкими ровными контурами. Миометрий однородной структуры, не изменен, М-эхо – 4 мм. Шейка матки – 48 × 36 × 37 мм, зернистого неоднородного характера, в ее толще – единичные анэхогенные жидкостные включения до 5 мм, внутренний зев и цервикальный

канал не расширены. Контуры передней и задней губы неровные, четкие, определяются гиперэхогенные линейные штрихи без акустических эффектов. Яичники нормальных размеров, без патологии. Лимфатические узлы не увеличены.

После дообследования было принято решение о проведении органосохраняющего лечения в объеме лапароскопии, радикальной трахелэктомии. Операция была проведена в 2018 г. с использованием новых технологий, разработанных в НИИ онкологии Томского НИМЦ – определением сторожевых лимфатических узлов с целью улучшения ранней диагностики микрометастазов (патент РФ №2535614, дата регистрации 24.04.2018) и установкой импланта из никелида титана для формирования запирающего аппарата матки и укрепления зоны анастомоза (патент РФ №2661077, дата регистрации 11.07.2018).

За сутки до операции в подслизистое пространство по периметру опухоли был введен радиофармпрепарат «Алотех» в дозе 80 МБк, после чего выполнена регистрация распределения радиоактивного нанокolloида в тазовой области на гамма-камере с двумя фиксированными детекторами «E.SAM180» (Siemens, Германия) через 18 ч после введения РФП. Исследование выполняли при настройке гаммакамеры на фотопик излучения ^{99m}Tc (140 кэВ) при ширине энергетического окна дифференциального дискриминатора – 15%. Для исследования использовали высокоразрешающий параллельный коллиматор для низких энергий излучения. Изображение регистрировали в 16 проекциях в матрицу 64 × 64 пиксел. Время экспозиции на одну проекцию составляло 30 с. В результате проведенного исследования была определена предварительная локализация сторожевых лимфоузлов: справа в области наружной подвздошной артерии, слева – в области запирающей ямки.

Оперативное вмешательство осуществляли лапароскопическим доступом в условиях карбоксиперитонеума 12 мм рт. ст. и общего комбинированного обезболивания с применением миорелаксантов. Положение пациентки – в стандартной литотомической позиции с установкой маточного манипулятора с атравматичным наконечником. Первым этапом была проведена ревизия органов малого таза, из особенностей: выявлен спаечный процесс в области левых придатков и переднем своде. После рассечения спаек было проведено вскрытие лимфоваскулярных пространств (пузырно-влагалищное, паравезикальные пространства (медиальное и латеральное), параректальные пространства (медиальное – Okabayashi, латеральное – Latzko), прямокишечно-влагалищное) с целью подготовки к интраоперационному определению сторожевых лимфатических узлов.

Этапы оперативного вмешательства представлены на рис. 55–57.

Для интраоперационной детекции сторожевых лимфоузлов применяли лапароскопический гаммасканер «Rad Pointer», состоящий из гаммазонда для измерения локальных концентраций РФП и специального программного обеспечения. Сторожевым считали лимфоузел с наибольшим уровнем гаммаизлучения [31, 45]. При помощи сканера определяли уровень радиоактивности в месте введения РФП (составил 1789 имп/с/кБк) и в проекции расположения сторожевых лимфатических узлов (справа – 585 имп/с/кБк в области проксимального отдела наружной подвздошной артерии, слева – 852 имп/с/кБк в области запирающей ямки).

Рис. 55. Этап оперативного вмешательства: вскрытие лимфоваскулярных пространств

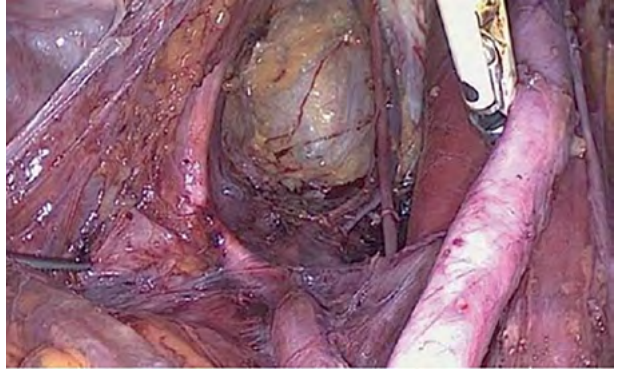
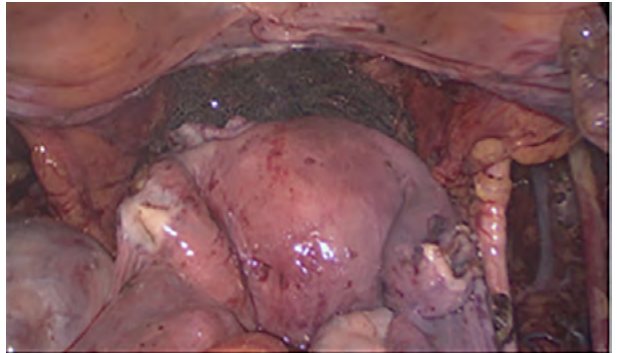


Рис. 56. Этап интраоперационной детекции сторожевых лимфоузлов: измерение уровня РФП справа



Рис. 57. Окончательный вид операционной раны: установка импланта из никелида титана



Полученные значения выражены в виде цифрового эквивалента с отображением результатов на дисплее компьютера (рис. 56). Выявленные лимфоузлы выделялись из окружающей клетчатки и извлекались в специализированном контейнере через 10-миллиметровый троакар. Далее была проведена тазовая лимфодиссекция в пределах стандартных границ с резекцией параметриев, туннелированием мочеточников, пересечением шейной ветви маточной артерии и отсепаровкой окружающих тканей от сводов влагалища. В отделении патоморфологии было проведено экспресс-морфологическое исследование

Рак и беременность

выделенных сторожевых лимфоузлов: лимфоузлы разрезали на параллельные пласты размером 2 мм. С поверхности срезов делали мазки-отпечатки – по 6–10 на стекло. На один лимфоузел приходилось 4–6 стекол. Препараты просматривали с помощью микроскопа Zeiss Axio Scope A1 (Германия). По данным морфологического исследования метастатическое поражение отсутствует.

Далее был выполнен второй этап хирургического лечения – трахелэктомия, по линии проксимальной границы резекции экспресс-морфологическое исследование также показало отсутствие опухолевых клеток. Удаленные лимфатические узлы и шейка матки с клетчаткой были направлены на плановое гистологическое исследование.

Завершающим этапом операции явилось наложение маточно-влагалищного анастомоза, с последующим формированием запирающего аппарата матки и укреплением зоны анастомоза с использованием импланта с памятью формы – сетки из сверхэластичной никелидтитановой нити (марка ТН-1). Имплант в полость малого таза проводили через боковое траокарное отверстие. Сетку моделировали по месту установки в границах от нижнего сегмента матки до верхней трети влагалища (см. рис. 57). С целью первичной иммобилизации имплант был зафиксирован отдельными швами по периметру. Размеры сетки: ширина 4–5 см, длина 5–7 см, диаметр нити 0,08–0,1 мм, размеры ячеек сетки от 3 до 5 мм. Длина сетчатого импланта соответствует анатомии дефекта и позволяет сделать не менее одного полного оборота вокруг анастомоза с небольшим перекрытием [26, 42].

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Гистологическое исследование послеоперационного материала № 18926-46/18: плоскоклеточный рак с инвазией 7 мм, распространенность 8 мм, хронический цервицит в стадии обострения с незрелой метаплазией, границы резекции без атипии, без опухолевых эмболов и наличия метастазов в лимфоузлах.

Контрольное УЗИ органов малого таза (24.12.2017): состояние после радикальной трахелэктомии.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями о проведении динамического наблюдения 1 раз в 3 мес в условиях НИИ онкологии.

В апреле 2018 г. (через 4 мес после радикальной трахелэктомии) при контрольном обследовании выявлена беременность сроком 6–7 нед. Наблюдение и ведение беременности проводилось на базе Томского ОПЦ (г. Томск). На сроке гестации 29 нед пациентка была госпитализирована в отделение патологии беременных Томского ОПЦ для динамического наблюдения и подготовки к родоразрешению. За время наблюдения неоднократно проводились УЗИ органов малого таза, кардиотокография плода: длина сформированного запирающего аппарата матки составила 1,5–1,8 см, данных за несостоятельность анастомоза не выявлено (рис. 58).

8 декабря 2018 г. на сроке 38 нед было проведено плановое родоразрешение путем кесарева сечения, родилась девочка весом 3390 гр, оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов. При ревизии органов малого таза какая-либо патология и дефекты анастомоза выявлены не были. Интраоперационно было проведено кон-

трольное цитологическое исследование из зоны анастомоза и забор смывов из брюшной полости. Данных за опухолевый процесс не обнаружено.

Послеоперационный период протекал без особенностей, заживление швов первичным натяжением. Ребенок развивается без патологических отклонений.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение интересно с нескольких

позиций: после оперативного лечения беременность наступила достаточно быстро, что отчасти можно объяснить применением менее травматичного лапароскопического доступа при оперативном вмешательстве. Отмечена высокая эффективность применения никелидтитанового импланта с памятью формы, позволившего сформировать запирающий аппарат матки во время беременности и укрепить маточно-влагалищный анастомоз, что способствовало вынашиванию беременности до доношенного срока. Кроме того, применение концепции сторожевых лимфоузлов в дальнейшем позволит сократить объемы лимфодиссекции у данной категории больных, что значительно снизит травматичность операции и улучшит репродуктивные результаты.



Рис. 58. Состояние имплантата из никелида титана в зоне анастомоза во время кесарева сечения (фото из архива профессора РАН А.Л. Чернышовой)

Клиническое наблюдение 2

Данное клиническое наблюдение демонстрирует наш опыт выбора тактики наблюдения, лечения и родоразрешения у больной с распространенным РШМ, выявленным во втором триместре беременности.

Пациентка Н., 41 год, обратилась в отделение онкогинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в августе 2021 г. с диагнозом РШМ, беременность 13–14 нед. Ранее пациентка была обследована в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Республики Хакасии (г. Абакан), направлена в НИИ онкологии Томского НИМЦ для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Из анамнеза: хронический аднексит, эрозия шейки матки (обнаружена 5 лет назад), лечение не проводилось. ВПЧ 18+. Гинекологический паритет: беременностей – 2, роды – 1 (2002 г., девочка), аборт – 1. Брак второй. Наследственный анамнез: опухоль головного мозга у отца. Гормональную терапию в анамнезе не получала.

Бимануальный осмотр: наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу, влагалище емкое. Своды уплотнены, преимущественно передний и левый боковой инфильтрированы до половины. Шейка матки укорочена, гипертрофирована до 7 см, с изъязвлениями и явле-

ниями некроза, контактно кровоточит. Матка увеличена до 13–14 нед, плотная, подвижная. Придатки пальпаторно не изменены. Выделения из половых путей слизисто-сукровичные, скудные.

Пересмотр препаратов № 8660к/21: инвазивная плоскоклеточная неороговевающая карцинома шейки матки умеренной степени дифференцировки, распространенность не менее 0,5 см, глубина инвазии на всю толщину фрагментов биопсии (не менее 1 см).

У пациентки выявлена сопутствующая патология: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь без эзофагита. Хронический НР-ассоциированный гастрит вне обострения. Дивертикул двенадцатиперстной кишки. Варикозная болезнь вен нижних конечностей, С2ЕпАsPn.

При ультразвуковом исследовании выявлено наличие двусторонней подвздошной лимфаденопатии (подозрение на метастазирование). По фетометрии – беременность 13–14 нед. Объемное образование шейки матки с вовлечением цервикального канала и окружающей клетчатки.

Магнитно-резонансная томография с использованием внутривенного болюсного контрастного препарата мультихэнс, 15 мл. Выполнено исследование органов малого таза в T1- и T2-взвешенных режимах, режиме TIRM и DWI. Матка размерами 112 × 91 × 104 мм, интенсивность сигнала от миометрия однородная, без очаговых изменений, дифференцировка слоев сглажена. В полости матки определяется плод. Плацента по задней стенке матки. В шейке матки, преимущественно по передней полуокружности с переходом на заднюю, определяется образование неоднородной солидной структуры с наличием полостей, с бугристыми контурами. Образование распространяется за пределы шейки матки в клетчатку с обеих сторон, инфильтрирует передние отделы наружного зева шейки, с вовлечением передней стенки в/3 влагалища. Образование распространяется на ретровезикальную клетчатку преимущественно справа, на стенки мочевого пузыря в области устья 24 × 10 мм. Также определяется близкое расположение опухоли с вероятным вовлечением стенки прямой кишки на расстоянии 50 мм от наружного сфинктера по левой передней полуокружности до 14 мм и протяженностью 16 мм. Размеры образования не менее 66 × 44 × 42 мм. При контрастировании определяется интенсивное неоднородное накопление парамагнетика. Цервикальный канал расширен. Сигнал от эндоцервикса неоднородный, определяются единичные кисты размерами 8 мм. Мочевой пузырь содержит небольшое количество мочи, дефектов наполнения в его просвете не выявлено. Устья мочеточников проходят по наружному контуру образования с обеих сторон. Размеры яичников: правый – 33 × 31 × 29 мм, левый – 19 × 13 × 22 мм. Определяются лимфатические узлы общие подвздошные размером до 11 мм, в области бифуркации подвздошных сосудов и книзу цепочкой справа до 17 × 12 × 29 мм, слева – до 16 × 11 × 25 мм, с признаками ограничения диффузии, накапливающие парамагнетик. Также определяются паховые лимфоузлы до 17 мм. Видимые костные структуры без признаков дополнительных образований. В полости малого таза свободная жидкость не определяется.

Заключение: Образование шейки матки с обширным распространением, прорастание в мочевой пузырь. Признаки метастатического поражения подвздошных лимфоузлов. Плод в полости матки. Кисты шейки матки. Паховая лимфаденопатия.

По данным спиральной КТ органов брюшной полости и грудной клетки, патологических изменений выявлено не было. Уровень опухолевого маркера SCC = 5,6 нг/мл.

С учетом полученных данных клинико-лабораторного обследования было принято решение о целесообразности проведения консилиума совместно с сотрудниками Томского ОПЦ.

Решение перинатального консилиума: согласно Приказа МЗ и СР РФ от 03.12.2007 №736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» класс II, показано прерывание беременности в условиях многопрофильного стационара с последующим лечением онкологического заболевания.

Несмотря на предложенную лечебную тактику пациентка продолжала категорически настаивать на пролонгировании беременности. В связи с этим было рекомендовано: с учетом желания больной продолжить лечение в НИИ онкологии, провести биохимический скрининг и УЗИ во втором триместре в НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, поставить на учет по беременности в женской консультации по месту жительства, запланировать родоразрешение после 28 нед беременности в федеральном учреждении оказания акушерской помощи третьего уровня.

В условиях НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ было проведено УЗИ: беременность 17 нед 3 дня. Фетометрия соответствует сроку гестации. Анатомия плода, плацента, пуповина и околоплодные воды без патологии. При проведении перинатального биохимического скрининга было получено следующее заключение: риск трисомии по 21-й паре хромосом, задержке развития плода и риск развития дефектов зародка нервной трубки – ниже популяционного.

Далее была проведена телемедицинская консультация с ведущими специалистами из ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ и НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава РФ». По результатам консилиума было сформулировано заключение: на основании представленной документации, учитывая распространенность опухолевого процесса (РШМ IVA, T4N1M0) на ретровезикальную клетчатку, прорастание опухоли в мочевой пузырь, метастатическое поражение тазовых и парааортальных лимфоузлов, бифуркационной группы, согласно клиническим рекомендациям, пациентке было предложено прерывание беременности с последующей химиолучевой терапией по радикальной программе. Однако, ввиду категорического отказа пациентки от прерывания беременности, возможно обсуждение вопроса об индивидуальном плане лечения: проведение курсов полихимиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин каждые 21 день, с оценкой клинической эффективности лечения и решением вопроса о дальнейшей тактике лечения. С больной вновь была проведена

беседа в рамках консилиума Томского ОПЦ, в составе которого присутствовали врачи-онкогинекологи, врачи акушеры-гинекологи, реаниматологи, психолог и юрист. Решение пациентки осталось неизменным, в связи с чем было принято решение о проведении курсов полихимиотерапии.

После дообследования и коррекции лабораторных показателей (лечение железодефицитной анемии и явлений гиперкоагуляции), в условиях отделения онкогинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ пациентке были проведены два курса химиотерапии по схеме: паклитаксел + карбоплатин, которые она перенесла удовлетворительно. На момент начала курсов полихимиотерапии срок беременности составил 17–18 нед.

При поступлении в отделение онкогинекологии для проведения очередного, третьего, курса полихимиотерапии у больной появились кровянистые выделения из половых путей с тенденцией к усилению и ноющие тянущие боли внизу живота. В связи с нарастанием интенсивности кровотечения, явлений гипотонии и анемии больной в экстренном порядке был проведен консилиум совместно со специалистами Томского ОПЦ, на котором принято решение о родоразрешении на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ с привлечением специалистов Томского ОПЦ.

Ультразвуковое исследование перед операцией: беременность 27–28 нед, маточно-плацентарный и плодовый-плацентарный кровотоки в пределах нормы. Объемное образование шейки матки с распространением на окружающие ткани с выраженными явлениями распада и некроза.

В экстренном порядке пациентке была проведена операция: лапаротомия, кесарево сечение, перевязка внутренних подвздошных артерий. Дальнейший ход оперативного вмешательства был обсужден коллегиально, принято решение: в связи с наличием возможности проведения радикального хирургического лечения (R0) объем операции расширить до передней эквисцирации малого таза, тазовой лимфодиссекции, гетеротопической пластики мочевого пузыря из петли тонкой кишки с формированием уростомы в модификации операции по Брикеру. В ходе операции были взяты мазки-отпечатки по линии резекции, по брюшине. Данных за наличие опухолевых клеток не получено. Выбор данного объема хирургического вмешательства был обусловлен стремлением максимально улучшить как онкологический результат, так и качество жизни больной после лечения.

Продолжительность операции составила 7 ч 50 мин.

Послеоперационный период протекал гладко, из особенностей – формирование неописто-влагалищного свища.

Гистологическое заключение: инвазивная плоскоклеточная карцинома шейки матки G2 с ороговением. Опухоль инфильтрирует всю толщину стенки шейки матки, прорастает в стенку мочевого пузыря до уровня верхних слоев подслизистой оболочки, внутренний зев и нижний сегмент матки. В просвете сосудов многочисленные опухолевые эмболы. В клетчатке обнаружены метастазы опухоли без признаков экстракапсулярного роста. В лимфоузлах слева – умеренный гистеоцитоз синусов, очаговый склероз капсулы. По границам резекции опухоли нет. Минимальные признаки лекарственного патоморфоза I–II степени по Лавниковой. PD-L1 статус опухоли – позитивный (CPS-10).

Ребенок был извлечен в плодном пузыре, вскрытие оболочек которого выполнялось непосредственно на операционном столе. Родился мальчик, весом 970 г, ростом 36 см. Оценка по шкале Апгар – 6–8 баллов. Респираторная поддержка проводилась в течение 5 нед. В возрасте 6 нед ребенок был переведен из отделения реанимации в отделение патологии новорожденных и далее был выписан из стационара с диагнозом: недоношенность 28 нед, экстремально низкая масса тела. Постконцептуальный возраст – 38 нед. Сопутствующая патология: респираторный дистресс-синдром новорожденных тяжелой степени. Бронхолегочная дисплазия. Неонатальная желтуха. Анемия смешанного генеза. Врожденный порок сердца. Открытый аортальный порок, гемодинамически значимый, медикаментозное закрытие. Внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й степени слева. Транзиторный гипотиреоз. Ретинопатия недоношенных 2-й стадии, 3-я зона, самопроизвольный регресс. Гидроцеле справа.

Пациентке были проведены три курса полихимиотерапии по прежней схеме. Через 3 мес после окончания лечения по результатам обследования опухолевый маркер SCC 0,5 (в пределах нормы), по анализам – без патологических изменений. Данных за наличие неоцисто-влагалищного свища нет (отмечается полное закрытие). Из особенностей по МРТ органов малого таза: выявлены признаки наличия объемного образования в левой подвздошной области до 3 см, без накопления контрастного вещества.

Далее больной был проведен курс химиолучевого лечения по радикальной программе.

В настоящее время пациентка находится на динамическом наблюдении, срок наблюдения составляет 50 мес, данных за рецидив онкопатологии не выявлено. Ребенок растет и развивается согласно возрасту.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует особенности течения беременности в сочетании с распространенным онкологическим процессом шейки матки, показывает особенности и сложности ведения и родоразрешения данной категории больных, наглядно демонстрирует необходимость комплексного взаимодействия в принятии совместных решений врачей различных специальностей – онкогинеколога, морфолога, радиолога, химиотерапевта, акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, неонатолога, а также психолога и юриста в каждом конкретном случае.

Клиническое наблюдение 3

Данное клиническое наблюдение проводилось на базе двух клиник: НИИ онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ (г. Новосибирск) и НИИ онкологии Томского НИМЦ (г. Томск). Представлена оригинальная комбинация лечебных мероприятий, которая позволила обеспечить функциональную сохранность матки и придатков у пациентки, страдающей РШМ II стадии, нуждающейся в проведении комплексного радикального

лечения: неoadъювантной химиотерапии (суперселективной) на базе НИИ онкологии ФГБУ НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина Минздрава РФ и выполнении расширенной органосохраняющей операции с интраоперационным и последующим лучевым воздействием на область малого таза. Основным техническим приемом являлась транспозиция матки с придатками, которую выполняли в составе радикальной абдоминальной трахелэктомии, что позволило вывести маточно-овариальный комплекс из зоны лучевой нагрузки [590, 726]. По завершении лучевого лечения матку с придатками ретранспозировали в малый таз и формировали маточно-влагалищный анастомоз при помощи импланта из никелида титана. После окончания комбинированного лечения через 9 мес после лечения у пациентки выявлена беременность малого срока без применения ВРТ.

Пациентка К., 33 года, обратилась в НИИ онкологии ФГБУ НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина Минздрава РФ. При поступлении предъявляла жалобы на контактные кровянистые выделения из половых путей, умеренной интенсивности ноющие тянущие боли внизу живота, снижение массы тела за последние 3 мес. Ранее женщина проходила обследование в женской консультации по месту жительства, где ей была проведена широкая конусовидная резекция шейки матки с раздельным диагностическим выскабливанием. По данным представленного гистологического материала и по результатам проведенного клинко-диагностического обследования, пациентке был поставлен диагноз: рак шейки матки cT_{2b}N₀M₀, IIb стадия (ICD-O code 8071/3), экзофитно-эндофитная форма, параметральный вариант.

Из анамнеза: менархе с 15 лет, цикл регулярный, длительность менструаций – 4 дня, умеренной интенсивности, безболезненные. Гинекологический анамнез не отягощен, гинекологический паритет: беременности – 0, роды – 0. Учитывая настойчивое желание больной сохранить репродуктивную функцию было принято решение о проведении комбинированного органосохраняющего лечения по радикальной программе.

В плане специализированного лечения, в связи с заболеванием, согласно практическим клиническим рекомендациям Минздрава РФ, международным рекомендациям NCCN и рекомендациям по лечению злокачественных опухолей RUSSCO, пациентке, с учетом морфологического типа опухоли и стадии заболевания, были проведены два курса суперселективной химиотерапии по схеме: паклитаксел + цисплатин (рис. 59). Цисплатин 120 мг внутриа-териально капельно (5 мл/мин, 200 мл в правую маточную артерию, 200 мл в левую маточную артерию) в первый день. Во второй день проведена инфузия паклитаксела 280 мг внутривенно капельно. Оба курса химиотерапии пациентка перенесла удовлетворительно, без патологических изменений по клиническим анализам.



Рис. 59. Сеанс суперселективной химиотерапии

Оценка эффекта от курсов полихимиотерапии проведена через 2 нед после окончания лечения, по данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием: МР-картина неполного регресса опухолевого процесса шейки матки, значительное уменьшение (более 70%) размеров опухолевого инфильтрата.

Далее пациентка была переведена в НИИ онкологии Томского НИМЦ, где продолжила лечение согласно разработанному и утвержденному протоколу научных исследований «Комбинированное органосохраняющее лечение рака шейки матки» [14, 26, 43, 49].

При осмотре в зеркалах было выявлено увеличение шейки матки до 6 см, с единичными папиллярными разрастаниями вокруг наружного зева в области эндоцервикса, эпителий контактно кровоточит. Своды выражены удовлетворительно, не инфильтрированы. Матка и придатки нормальных размеров, подвижность их не нарушена, тракции безболезненные.

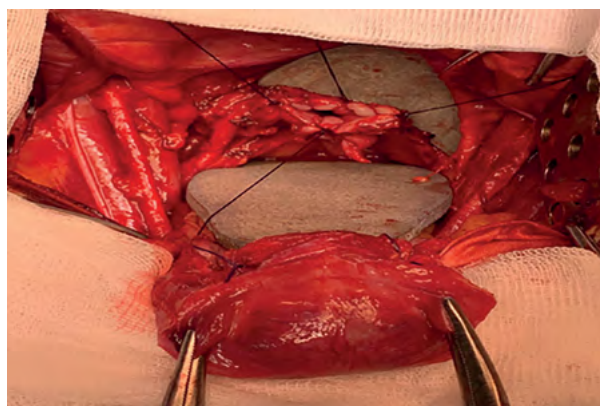
Кольпоскопия: шейка матки субконической формы, ближе к эндоцервикусу вокруг зева выявляются участки, которые прокрашиваются в искусно-белый цвет, выявлено достаточно большое количество открытых и закрытых желез. Отчетливо визуализируются атипичные сосуды в виде разорванных и спутанных структур, с нарушенной структурой капилляров, при этом выявляются множественные йоднегативные участки эпителия, отмечается выраженная кровоточивость.

Для оценки вирусной нагрузки ВПЧ использовалась количественная мультиплексная технология ПЦР, были выявлены 16-й и 33-й типы ВПЧ с высокой вирусной нагрузкой. Уровень опухолевого маркера плоскоклеточного рака SCC в сыворотке крови составил 1,78 нг/мл.

На следующем этапе лечения пациентке было проведено хирургическое лечение в объеме: лапаротомия, радикальная трахелэктомия с транспозицией матки в параумбиликальную область, тазовая лимфодиссекция с сеансом интраоперационной лучевой терапии на культю влагалища в дозе 10 Гр, что соответствует 24,8 Гр по изоэффекту (рис. 60).



a



б

Рис. 60. Сеанс интраоперационной лучевой терапии: *a* – коллиматор бетатрона направлен на поле облучения; *б* – экранирование свинцовыми пластинами близлежащих органов

Хирургическое лечение в объеме радикальной трахелэктомии осуществляли трансабдоминальным доступом в литотомической позиции в условиях общего комбинированного обезболивания с применением миорелаксантов. Технически хирургическое вмешательство выполняли в несколько этапов: на первом этапе была проведена мобилизация матки с пересечением круглых связок и вскрытием лимфоваскулярных пространств: пузырно-влагалищного, паравезикальных и параректальных пространств. Вторым этапом проводилось определение сторожевых лимфатических узлов с использованием гамма-сканера «Амплитуда» (г. Зеленоград), с последующим их выделением и иссечением. Для определения сторожевых лимфоузлов использовали инновационный РФП «Аллотех $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » (г. Томск) в общей дозе 80 МБк (0,4 мл), введенный накануне в окологречное пространство. Выявленные с помощью гамма-сканера сторожевые лимфоузлы маркировали и направляли на срочное экспресс-морфологическое исследование. В данном клиническом случае исследование этих лимфоузлов осуществляли с целью повышения точности диагностики микрометастазов. Результат экспресс-морфологического исследования: данных за метастатическое поражение лимфоузлов не обнаружено.

Далее пациентке была проведена тазовая лимфодиссекция в полном объеме в пределах стандартных границ.

Следующим этапом было выполнено туннелирование мочеточников, пересечение маточных артерий и отсечение матки на уровне нижнего сегмента, влагалища – на уровне верхней трети. По границам резекции осуществляли контроль линии резекции, данных за наличие опухолевых клеток не получено. Артерии и вены воронкообразных связок были выделены с обеих сторон до уровня их отхождения от магистральных коллекторов поясничной области (аорта и нижняя полая вена, почечные сосуды) и транспозированы в область мезогастрия в целях исключения лучевого повреждения.

На культю влагалища был проведен сеанс ИОЛТ в дозе 10 Гр, для экранирования прямой кишки и мочевого пузыря использовались защитные пластины из свинца. Далее влагалище было ушито наглухо.

Послеоперационный период протекал гладко, швы сняты на 7-е сут, заживление первичным натяжением. Получено плановое гистологическое заключение №16235-65/22: инвазивная плоскоклеточная карцинома шейки матки умеренной степени дифференцировки (G2) без ороговения с распространением на цервикальный канал, распространенность по поверхности до 0,8 см, инвазия в толщу до 0,8 см, без признаков лимфоваскулярной инвазии и метастатического поражения лимфатических узлов ($n = 28$). Лекарственный патоморфоз (по Г.А. Лавниковой) 2–3-й степени (рис. 61).

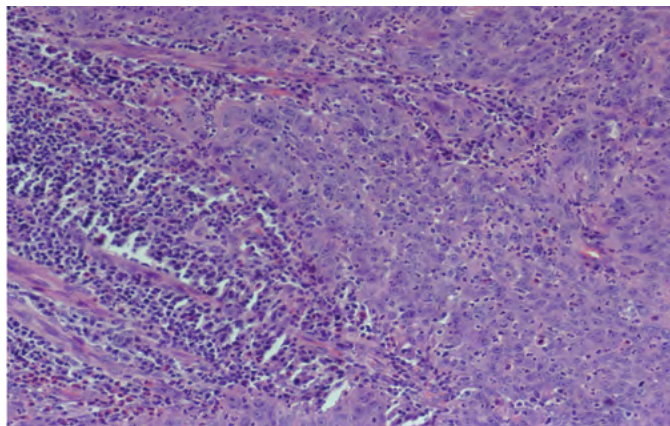


Рис. 61. Микропрепарат шейки матки пациентки К, 33 года: лекарственный патоморфоз 2–3-й степени по Г.А. Лавниковой. Окраска гематоксилином и эозином. Ув $\times 20$

В последующем пациентке была проведена гамматерапия в стандартном режиме фракционирования дозы: разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, 5 фракций в неделю. Суммарная очаговая доза на область параметрия составила 44–46 Гр. Курсовая суммарная доза с учетом ИОЛТ и длительности перерыва в лечении после операции соответствовала 60 Гр по изоэффекту. Курсовая доза смешан-

Рак и беременность

ного облучения ИОЛТ и дистанционной лучевой терапии у больной составила 60–65 Гр по изоэффекту. Курс лучевой терапии пациентка перенесла удовлетворительно, без осложнений и особенностей.

После завершения лучевой терапии пациентке было проведено контрольное обследование, в ходе которого данные за прогрессирование опухолевого процесса получены не были. На этом основании мы сочли целесообразным проведение реконструктивно-пластического этапа хирургического лечения.

Через 2 нед после окончания лучевой терапии была проведена релапаротомия, ретранспозиция матки в малый таз с наложением маточно-влагалищного анастомоза. На зону анастомоза был установлен сетчатый имплант из никелида титана с памятью формы (толщина нити 80 мкм), который был фиксирован по периметру маточно-влагалищного анастомоза отдельными швами.

Послеоперационный период протекал без осложнений, эпителизация зоны анастомоза прошла в течение 3 нед.

В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением с периодичностью 1 раз в 3 недели. Через 4 мес после окончания комбинированного лечения данные за прогрессирование опухолевого процесса отсутствовали. Менструальная функция восстановлена, показатели гормонов стероидного генеза в пределах нормы. Кровоток сохранен на должном уровне, что свидетельствует о достаточной эффективности транспозиции матки в указанных границах (рис. 62).

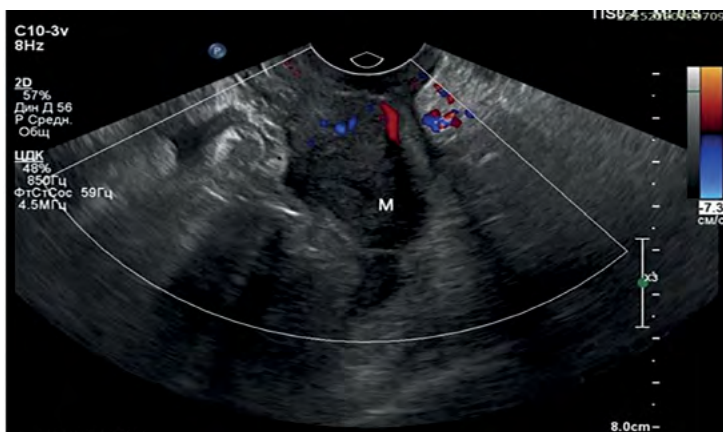


Рис. 62. Ультразвуковое исследование с доплерографией, 3 мес после окончания комбинированного лечения: сохраненный кровоток в ретранспозированной матке

Пациентке были даны рекомендации: консультация врача-репродуктолога через 12 мес с целью оценки репродуктивного потенциала для рассмотрения вопроса о целесообразности использования методов ВРТ. Однако через 9 мес после окончания курса комбинированного лечения при контрольном обследовании у женщины была выявлена беременность малого срока. По данным УЗИ органов малого таза, срок беременности составил 7–8 нед.

Пациентка находится под наблюдением врача акушера-гинеколога Томского ОПЦ и врача-онкогинеколога.

Описанный клинический случай демонстрирует высокую эффективность консолидированного взаимодействия онкологов НИИ онкологии НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина и НИИ онкологии Томского НИМЦ. В данном клиническом случае были применены сразу несколько высокотехнологичных методик лечения, разработанных в стенах клиник этих медицинских учреждений. Полученный результат свидетельствует об обнадеживающих перспективах в совершенствовании органосохраняющего лечения в онкогинекологии. Дальнейшее наблюдение и внедрение описанной методики позволит значительно улучшить как онкологические, так и репродуктивные результаты органосохраняющего лечения у молодых больных инвазивным РШМ. Участие в данном исследовании врачей акушеров-гинекологов и репродуктологов позволяет достигнуть конечную цель разработанного комплексного метода лечения – вынашивание беременности [40, 47, 48].

Таким образом, представленное клиническое наблюдение показывает возможность успешного органосохраняющего хирургического лечения в составе комплексного лечения по радикальной программе у женщин репродуктивного возраста, больных раком шейки матки IIБ стадии. Представленные примеры наглядно подтверждают возможность расширения показаний для проведения органосохраняющего лечения у больных РШМ не только при стадиях IA–IB2, но и при IB3–IIB.

Глава 14

РАК ЯИЧНИКОВ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Рак яичников (РЯ) – группа ЗНО, исходящих из эпителия яичников. В связи с тем, что клиническое течение и методы лечения рака брюшины и маточных труб сходны с таковыми при РЯ, все три нозологические формы, как правило, рассматриваются в одном разделе. Помимо этого, выделяют неэпителиальные опухоли яичников, субстратом для возникновения которых являются клетки не покровного эпителия яичников, а герминогенные, клетки гранулызы, тека-клетки, стромальные фибробласты и стероидные клетки [9, 36]. Отдельно рассматриваются пограничные, или атипические пролиферирующие, опухоли яичников, которые, за редким исключением, характеризуются отсутствием деструктивной стромальной инвазии [10]. Современная гистологическая классификация ЗНО яичников представлена в виде схемы на рис. 63.



Рис. 63. Гистологическая классификация злокачественных новообразований яичников (ВОЗ, 2020)

В эпидемиологическом плане РЯ занимает 7 место в структуре всех злокачественных опухолей и 8 место по показателю смертности от рака всех нозологий среди женской популяции в мире [448]. Кроме того, РЯ занимает лидирующие позиции по онкологическим показателям (общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования) в сравнении с другими ЗНО женских репродуктивных органов [9].

В России наблюдается схожая ситуация. По данным статистики, в 2021 г. в Российской Федерации зарегистрировано 12 566 новых случаев ЗНО яични-

ков. В структуре общей онкологической заболеваемости населения России рассматриваемая патология занимает 9 место. Среди злокачественных опухолей женских половых органов РЯ находится на 3 месте после ЗНО эндометрия и шейки матки. Численность контингента больных РЯ в России неуклонно растет. Так, если в 2011 г. было зафиксировано 64,5 больных на 100 тыс. населения, то в 2021 г. этот показатель составил уже 80,5. Таким образом, прирост показателя за 10 лет составил 25% [32].

Частота РЯ варьирует в зависимости от этнической принадлежности. Самая высокая распространенность данной онкологической патологии наблюдается у европеоидов (12 случаев на 100 тыс. населения), за которыми следуют латиноамериканки (10,3 на 100 тыс.), азиатки (9,2 случая на 100 тыс.). Самые низкие показатели распространенности РЯ зарегистрированы у представительниц негроидной расы, в частности, африканской популяции (0,4 случая на 100 тыс.). При этом показатели смертности от РЯ в странах центральной Африки традиционно одни из самых высоких, что связано с социальными факторами: отсутствием качественной и доступной медицинской помощи, низким уровнем медицинского просвещения среди населения [241]. Данные о показателях заболеваемости и смертности от РЯ представлены на рис. 64, 65.

Учитывая приведенные эпидемиологические данные, важно отметить, что к настоящему времени в системе здравоохранения, как России, так и зарубежных стран отсутствует программа скрининга, позволяющая своевременно диагностировать РЯ [500].

В большом количестве исследований были выявлены как предрасполагающие, так и протективные факторы в отношении ЗНО яичников (табл. 9). Факторы риска подразделяются на демографические, репродуктивные, гинекологические, гормональные, генетические и поведенческие, которые связаны непосредственно с образом жизни.

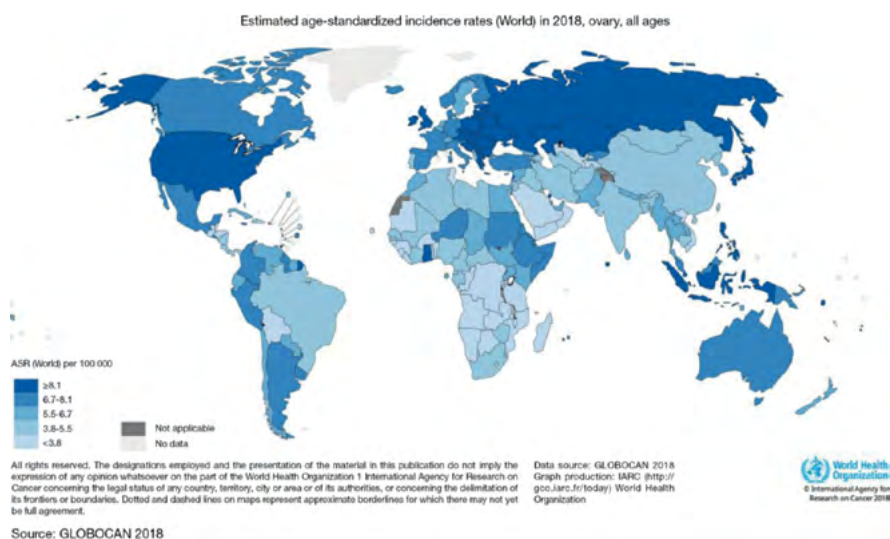


Рис. 64. Показатели заболеваемости раком яичников в мире (GLOBOCAN, 2018)

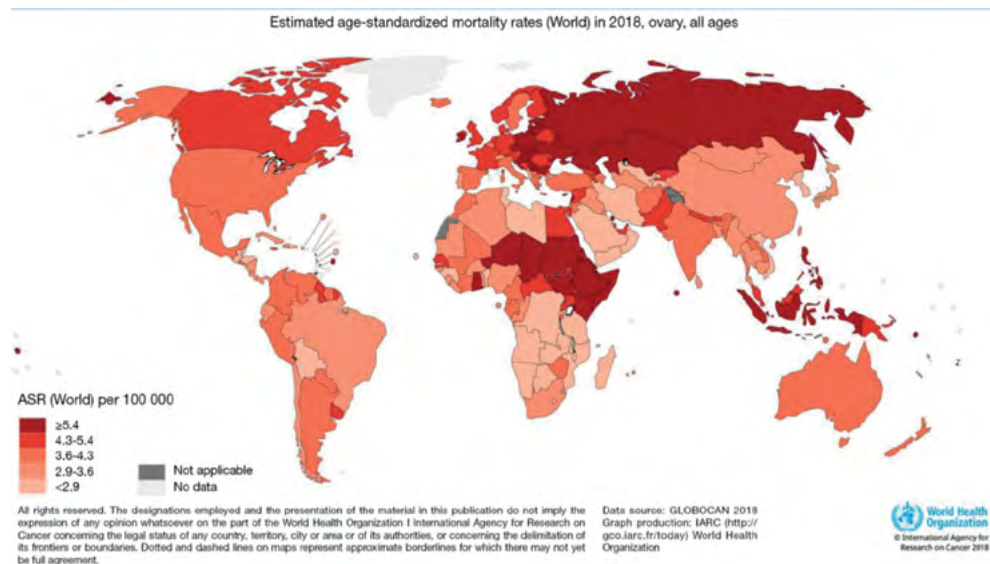


Рис. 65. Показатели смертности от рака яичников в мире (GLOBOSCAN, 2018)

Таблица 9. Факторы, влияющие на развитие рака яичников (Singla A., 2019) [602]

Факторы	Протективные	Предрасполагающие	Спорные
Демографические			
возраст старше 65 лет		+	
Репродуктивные:			
нерегулярный менструальный цикл		+	
раннее менархе и позднее наступление менопаузы		+	
гинекологический паритет			+
инфекционные заболевания в период беременности		+	
Гинекологические:			
воспалительные заболевания органов малого таза		+	
эндометриоз		+	
Гормональные:			
прием комбинированных оральных контрацептивов			+

окончание таблицы 9

Факторы	Протектив- ные	Предраспо- лагающие	Спорные
заместительная гормональная терапия			+
применение методов ВРТ			+
Генетические:			
семейный онкологический анамнез		+	
BRCA мутации		+	
синдром Линча		+	
Образ жизни:			
высококалорийное питание			+
употребление алкоголя, кофеин-содержащих напитков, табакокурение			+
ожирение			+

Было также доказано, что лактация снижает риск возникновения РЯ. Вместе с тем имеются данные о взаимосвязи снижения риска развития РЯ и приема гормональных контрацептивов [687], что противоречит полученным A. Singla и соавт. (2019) результатам.

Генетический фактор играет важную роль в развитии многих видов ЗНО, в том числе РЯ. Примерно у 23% больных РЯ наблюдается наследственная предрасположенность. Причина этого в большинстве случаев – герминальная мутация в генах *BRCA1* и *BRCA2*, на долю которых приходится 20–25% серозного РЯ высокой степени злокачественности [513, 617]. Ряд других наследственных видов рака этой локализации связаны с мутациями различных генов, играющих решающую роль в реакции на повреждение ДНК, таких как гены репарации несоответствия при синдроме Линча, *TP53* – при синдроме Ли–Фраумени, *STK11* – при синдроме Пейтца–Егерса, *CHEK2*, *RAD51*, *BRIP1* и *PALB2*, а также гены, кодирующие белки, необходимые для участия в гомологичной рекомбинации [513, 562]. В данном контексте уместно упомянуть исследование OVATAR, которое является первым крупным российским наблюдательным исследованием для оценки подходов к лечению РЯ, в котором приняли участие 29 отечественных онкологических центров (496 пациенток). Исследование проводилось в период с 2014 по 2018 г. Первичной конечной точкой было описание подходов к первичному лечению. Однако интересным также оказался и тот факт, что частота мутаций в генах *BRCA1/2* в российской женской популяции достаточно высока – 28,4% (у 141 из 496 пациенток) [30], что выше средних мировых значений [513, 562].

Рак яичников, безусловно, является инвалидизирующим заболеванием, а, учитывая крайне ограниченные возможности органосохраняющего лечения

ввиду поражения непосредственно репродуктивных органов и проведения хирургического лечения в радикальном объеме, также и важнейшей медико-социальной и демографической проблемой.

Взаимосвязь РЯ и беременности интересует многих зарубежных и отечественных представителей фундаментальной и практической онкологии. В современных эпидемиологических исследованиях показано, что комбинация ЗНО яичников и беременности является одной из самых часто встречаемых и составляет 7% от общего числа случаев, уступая лишь онкопатологиям молочной железы, шейки матки и лейкозам [241, 315]. Данные результаты исследователи связывают с различными сдвигами в гормональной системе материнского организма на разных уровнях. В первую очередь речь идет о женских половых гормонах. Существует достаточно большое количество исследований, демонстрирующих статистически значимую взаимосвязь между повышенными уровнями гормонов в период беременности и повышением риска возникновения определенных гистологических типов ЗНО яичников. Исследование J. Iqbal и соавт. (2019), включающее в себя обобщенные данные 47-летнего наблюдения за беременными женщинами, страдающими РЯ, показало следующие результаты: повышенные уровни эстрогена были ассоциированы с более высоким риском развития РЯ, высокие значения тестостерона и андростендиона коррелировали со значительно повышенным риском развития опухолей полового тяжа. Интересно также, что повышение уровня 17-гидроксипрогестерона было ассоциировано с увеличенным риском возникновения опухолей полового тяжа и эпителиального рака яичников [309].

Особое внимание уделяется также исследованиям основного гормона беременности – β -ХГЧ, который экспрессируется различными типами ЗНО, включая опухоли яичников, шейки матки, влагалища, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, легких и толстой кишки [349, 578]. Было высказано предположение, что β -ХГЧ способствует прогрессированию РЯ и метастазированию путем ингибирования апоптоза и индукции эпителиально-мезенхимального перехода [394, 627]. Последний трансформирует эпителиальные клетки в клетки с возможностью к миграции и инвазии и, как полагают, участвует в процессе метастазирования эпителиальных опухолей [627, 721].

Ряд исследователей обнаружили закономерность защитного влияния беременности в отношении ЗНО яичников. Так, K. Gaitskell и соавт. в 2018 г. опубликовали результаты проспективного исследования, в ходе которого изучали влияние беременности на развитие РЯ у более чем 1 млн женщин Великобритании. За период наблюдения диагноз «рак яичников» был поставлен 8 719 женщинам. Авторы получили следующие данные: у нерожавших женщин риск развития РЯ был на 24% выше, чем у женщин, родивших одного ребенка ($p = 0,01$). Значительного увеличения частоты возникновения серьезных опухолей не наблюдалось, регистрировалось лишь незначительное увеличение количества муцинозных опухолей и значительное – эндометриоидных (ОР = 1,49; 95% ДИ 1,18–1,89) и светлоклеточных опухолей (ОР = 1,68; 95% ДИ 1,29–2,20). Каждое дополнительное родоразрешение, независимо от его способа, было ассоциировано с общим снижением риска РЯ на 6%. Наблю-

далось дополнительное снижение риска примерно на 10% за 12 мес грудного вскармливания (ОР = 0,89, 95% ДИ 0,84–0,94; $p < 0,001$), без существенной гетерогенности по гистотипу [236].

Другое исследование, наглядно показывающее, что репродуктивный анамнез женщины тесно связан с риском развития у нее РЯ, было опубликовано в 2022 г. командой датских ученых. В исследование были включены жительницы Дании, за которыми наблюдали в период с 1968 по 2018 г., с проспективно зарегистрированной информацией о репродуктивном анамнезе (количество беременностей, сроки и способы родоразрешения, их исходы). В первую очередь исследовалось влияние продолжительности гестационного периода на риск развития РЯ. Среди 2,5 млн датских женщин, у которых было зарегистрировано 4,4 млн беременностей, беременность была связана со снижением риска развития РЯ на 21% (95% ДИ 14–28%), 26% (95% ДИ 21–31%), 12% (95% ДИ 7–17%) и 3% (95% ДИ 5–11%) по сравнению с отсутствием таковой для 1-й, 2-й, 3-й и 4-й беременности соответственно. При этом следует отметить, что учитывался лишь сам факт наличия беременности. Прерывание беременности не приводило к существенному изменению вышеуказанных значений [301]. Результаты данных наблюдений позволяют предположить, что от РЯ защищают главным образом биологически активные агенты ранней беременности, а не ее продолжительность.

Подобный защитный эффект имеет и грудное вскармливание. Наиболее показательным и всеобъемлющим является исследование, в котором приняли участие женщины из Европы, США и Австралии. В исследование были включены 9973 женщины с РЯ (средний возраст – 57,4 года) и 13 843 женщины контрольной группы (средний возраст – 56,4 года). Независимо от гинекологического паритета, кормление грудью когда-либо было связано со снижением риска всех инвазивных форм РЯ, особенно серозного и эндометриоидного рака высокой степени злокачественности. Продолжительность грудного вскармливания от 1 до 3 мес была связана со снижением риска на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,76–0,88), а грудное вскармливание в течение не менее 12 мес было связано со снижением риска РЯ на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,58–0,75) [88]. Аналогичные выводы можно сделать также на основании результатов других работ [450, 624].

Диагностические мероприятия при рассматриваемой нозологии должны начинаться с УЗИ с доплерографией. В данных клинических ситуациях такое исследование является методом выбора для оценки придатков во время беременности. Магнитно-резонансная томография является дополнительным методом, который может быть полезным, когда результаты УЗИ сомнительны [132]. Компьютерная томография может использоваться, главным образом, в тех случаях, когда польза для матери превышает возможные риски для плода. При этом применение контрастных веществ большинство исследователей считают относительно безопасным [234].

Тактика лечения данной группы пациенток практически не отличается от таковой при других гинекологических локализациях ЗНО, ассоциированных с беременностью. В литературе ежегодно встречаются публикации, описывающие клинические случаи органосохраняющего лечения РЯ у женщин, находящихся на различных сроках беременности. В первую очередь следует

уточнить тот факт, что такое лечение, заключающееся в резекции яичника или односторонней аднексэктомии, проводится строго на начальных стадиях при высокодифференцированных серозной, эндометриоидной или муцинозной карциномах стадий IA и IC1 при наличии возможности тщательного диспансерного наблюдения. Однако здесь следует заметить, что наследственный характер злокачественного поражения яичников (ассоциация с мутациями *BRCA*, синдромы Линча, Пейтца–Егерса, Неймегена и др.) требует исключительно радикального объема при планируемом оперативном вмешательстве [510].

На более поздних стадиях заболевания проводится процедура хирургического стадирования с биопсией брюшины, большого сальника и всех подозрительных в онкологическом отношении участков малого таза и брюшной полости. Предпочтительным в данном случае, ввиду наличия беременности, считается лапароскопический доступ, при этом гестационный срок должен составлять не менее 13 нед [234, 306].

Наравне с хирургическим вмешательством рассматривается также химиотерапевтический метод лечения. Здесь принципиально важных отличий от лечения ЗНО других локализаций не существует. Проводится 2–4 курса неоадьювантной химиотерапии с последующим циторедуктивным хирургическим вмешательством. Препаратами выбора в данной ситуации являются стандартные дуплеты – комбинация таксанов с платиной. Срок беременности для проведения химиотерапевтического лечения должен составлять более 16 нед ввиду отсутствия выраженного тератогенного эффекта на плод [234]. Проведенные исследования указывают лишь на общепринятые осложнения для плода, не отличающиеся от таковых при применении других разрешенных химиотерапевтических препаратов. Среди них: острый респираторный дистресссиндром плода, задержка внутриутробного развития, персистирующая желтуха новорожденных [674, 677].

После химиотерапевтического лечения и успешного родоразрешения необходимо провести, если это возможно, циторедуктивное оперативное вмешательство в максимальном объеме. В настоящий момент рекомендуется производить симультанные оперативные родоразрешения и циторедуктивные операции [75, 320]. Одновременное выполнение кесарева сечения и циторедуктивных вмешательств позволяет снизить операционную травму у матери, препятствует дальнейшему имплантационному метастазированию и сокращает сроки реабилитации женщины [89, 120, 464].

Литература изобилует примерами РЯ, ассоциированного с беременностью [46, 75, 89, 120, 320, 464]. Сводная статистика показывает относительно благоприятный прогноз, однако каждый клинический случай строго индивидуален. Поэтому необходимо учитывать гистологический тип ЗНО, степень его распространенности, сопутствующую патологию пациентки. Учитывая все указанные выше факторы, должна применяться тактика персонализированного лечения с участием мультидисциплинарного консилиума в составе онкогинеколога, акушера-гинеколога, врача терапевта и анестезиолога.

Представляем клинические примеры ведения больных РЯ, ассоциированного с беременностью.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка В., 28 лет. Обратилась на прием к врачу-онкогинекологу НИИ онкологии Томского НИМЦ в мае 2020 г. по направлению врача акушера-гинеколога Кемеровского ОПЦ (г. Кемерово). На момент обращения женщина состояла на учете по беременности в поликлинике Кемеровского ОПЦ, срок беременности 21–22 нед. При выполнении планового скрининга пациентке было проведено УЗИ органов малого таза. Заключение: в полости матки один живой плод, срок беременности 21–22 нед, сердечная деятельность плода определяется, частота сердечных сокращений – 142 в минуту. Обвитие пуповины вокруг шеи плода не обнаружено. Плацента расположена по передней стенке матки и в дне на 6 см выше внутреннего зева шейки матки. Толщина плаценты 22 мм. Количество околоплодных вод в норме. Структура околоплодных вод гомогенная. Пуповина имеет три сосуда. Врожденные пороки развития плода не обнаружены. Тонус миометрия нормальный. Длина шейки матки – 40 мм, внутренний зев закрыт. Яичники: справа – до 8 см, слева – до 9 см, бугристые, кистозно-солидного характера, с папиллярными компонентами.

На базе НИИ онкологии Томского НИМЦ было проведено дообследование. МРТ ОМТ: двусторонние опухоли яичников. Опухолевые маркеры: СА-125 – 980 Ед/мл, НЕ-4 – 656 пмоль/л. С учетом проведенного обследования было рекомендовано: лапароскопия, биопсия опухоли, хирургическое стадирование. По данным гистологического исследования: high-grade серозная карцинома яичников.

Далее был проведен врачебный консилиум и организована телемедицинская консультация с НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (г. Москва). Пациентке были разъяснены возможные варианты лечения, в том числе проведение курсов полихимиотерапии до родоразрешения с дальнейшим лечением после родов. Также была предоставлена информация о рисках и возможных осложнениях при дальнейшем наблюдении и лечении РЯ на фоне беременности. Пациентка совместно с супругом приняли решение о прерывании беременности и дальнейшем лечении рака яичников в онкологическом диспансере по месту жительства. Беременность была прервана, после чего проведено комбинированное лечение по поводу РЯ.

На момент последнего осмотра после окончания лечения продолжительность наблюдения составила 23 мес, данных за рецидив нет.

Клиническое наблюдение 2

Этот клинический случай демонстрирует благоприятное течение РЯ на фоне беременности.

Пациентка К., 26 лет. В 2019 г. обратилась в Новосибирский областной клинический онкологический диспансер (г. Новосибирск) на прием к онкогинекологу с жалобами на тянущие боли внизу живота. За два месяца до обращения были проведены плановое родоразрешение путем операции кесарево сечение, а также цистэктомия правого яичника в связи с наличием объемного

Рак и беременность

образования. Родился здоровый доношенный ребенок (мальчик), вес при рождении 3200 г, оценка по шкале Апгар – 7–9 баллов.

Согласно данным гистологического исследования по месту жительства: цистаденома яичника. Пересмотр гистологических препаратов в Новосибирском областном клиническом онкологическом диспансере: муцинозная карцинома. На момент обращения онкомаркеры без особенностей (СА-125 – 50 Ед/мл, HE4 – 88 пмоль/л).

Ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости, забрюшинного пространства: патологии не выявлено.

Бимануальное исследование: матка и придатки смещаемы, не увеличены. При пальпации в проекции придатков определяется незначительная болезненность.

Был проведен врачебный консилиум и организована телемедицинская консультация с НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург) с целью определения дальнейшей лечебной тактики. С учетом молодого возраста пациентки, ее желания сохранить репродуктивную функцию, а также отсутствия распространенности процесса, было рекомендовано провести повторную лапаротомию, ревизию, правостороннюю аднексэктомию, биопсию контрлатерального яичника, оментэктомию.

Через 2 дня было проведено оперативное вмешательство в указанном объеме. Результаты цитологического исследования: смывов и участков брюшины – мезотелий, атипических клеток нет. Плановое гистологическое исследование: кистозно-атрезированные фолликулы яичников (фрагмент яичника слева), признаки хронического сальпингоофорита (придатки справа), сальник представлен зрелой жировой тканью, опухоли нет.

Пациентка была выписана на 7-е сут с диагнозом (C56) Муцинозный рак яичников ст. IA T1aN₀M₀. Учитывая гистологическое заключение, объем выполненного оперативного вмешательства, отсутствие факторов риска, пациентке было рекомендовано динамическое наблюдение.

В июне 2023 г. (период наблюдения составил 49 мес) на контрольном осмотре данных за рецидив не выявлено.

Таким образом, представленный пример наглядно иллюстрирует благоприятный прогноз в отношении рака яичников, ассоциированного с беременностью, даже при условии выполнения нерадикального лечения. Анализ литературных данных и наш собственный опыт подтверждают, что акушерские исходы при раке яичников во время беременности зависят от стадии и гистологического типа опухоли, но в целом являются благоприятными. Тем не менее, пациентки должны быть информированы о потенциальных рисках различных вариантов лечения. Выбор тактики лечения: срок беременности, на котором будет выполняться оперативное лечение, режим химиотерапии, частота обследования с визуализирующим наблюдением состояния плода, а также динамическое наблюдение, психологическая поддержка пациентки и оптимальное планирование срока родоразрешения являются наиболее важными факторами, влияющими на успешный акушерский и перинатальный исход.

Глава 15

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Злокачественные новообразования мочевыделительной системы, ассоциированные с беременностью, встречаются крайне редко и занимают небольшую долю в общей структуре онкологических патологий у беременных – менее 1% [163, 434]. Однако, несмотря на малое распространение, они являются серьезной медицинской проблемой, что обусловлено непосредственной близостью к беременной матке, а вследствие этого и сложностью выполнения хирургических вмешательств, а также скрытым течением онкологического процесса.

По данным литературы, наиболее частым ЗНО мочевыделительной системы является рак почки. За более чем 60 лет наблюдений описано около 40 клинических случаев рака почки, ассоциированного с беременностью. Второе ранговое место по распространенности занимает рак мочевого пузыря (РМП). За этот временной период было зарегистрировано около 30 таких клинических случаев [122, 637]. Что касается остальных локализаций уретеролиального тракта, то до настоящего времени не описано ни одного случая рака уретры и мочеточников в период гестации.

Распространенность рака почки в России увеличивается с каждым годом. Если в 2011 г. частота встречаемости данной патологии составляла 78,5 случая на 100 тыс. населения, то в 2021 г. – уже 132,8 случая [32].

Было выявлено несколько факторов риска, способствующих развитию рака почки: ожирение, курение и гипертония [490]. Ожирение традиционно считается значимым фактором риска развития многих патологий, в том числе и ЗНО почек. В проспективном исследовании VITAL, проведенном L.C. Macleod и соавт. (2013), было обнаружено, что у лиц с морбидным ожирением ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$) риск развития почечно-клеточного рака выше на 71% по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела ($\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$) [409].

Предполагается, что репродуктивные и гормональные факторы во время беременности также могут способствовать развитию рака почки, хотя точные механизмы, лежащие в основе этого процесса, до конца не изучены. Период беременности характеризуется повышенными уровнями прогестерона и эстрогена. Когортные исследования продемонстрировали положительную связь между гинекологическим паритетом и риском развития рака почки [577]. Женщины, перенесшие в анамнезе экстирпацию матки с придатками и, соответственно, вступившие в менопаузу в репродуктивном возрасте, имеют повышенный риск развития рака почки по сравнению с женщинами с сохранным маточно-овариальным комплексом (ОР 1,42; 95% ДИ 1,01–2,00). Женщины в возрасте наступления менопаузы от 45 до 49 лет по сравнению с теми, у кого начало менопаузы пришлось на возраст 50–54 года, также имели повышенный риск развития рака почки (ОР 1,61; 95% ДИ 1,10–2,35). Возраст наступления менархе, а также использование

оральных контрацептивов и заместительная гормональная терапия не оказывают существенного влияния на риск развития почечно-клеточного рака [577].

Во время беременности в почках происходят значительные физиологические изменения. Например, скорость клубочковой фильтрации и поток почечной плазмы увеличиваются примерно на 50 и 80%, соответственно, по сравнению со значениями этих показателей до беременности. Распространенным явлением может быть физиологический гидронефроз, вызванный задержкой жидкости. При этом ренин-ангиотензин-альдостероновая система подвергается усиленной регуляции [142]. Предполагается, что полиморфизм гена ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к повышению риска развития рака почки. Анатомические изменения в почках во время беременности также могут способствовать окислительному стрессу и воспалению нефронов. Кроме того, стероидные гормоны непосредственно или через факторы роста могут действовать как промоторы злокачественных изменений, стимулируя пролиферацию почечных клеток. Эти изменения могут сделать нефроны более уязвимыми к циркулирующим канцерогенам [183].

Н.-В. Guan и соавт. опубликовали в 2013 г. результаты исследования, в котором раскрыли эпидемиологические и патофизиологические аспекты рака почки. Было показано, что число родоразрешений прямо пропорционально риску развития рака почки [270].

Клиническая картина ЗНО почек, ассоциированных с беременностью, обычно характеризуется бессимптомным течением, и часто опухоль обнаруживается случайно во время рутинного УЗИ. Боль в проекции почки является основной жалобой пациенток, связанной с клиническими проявлениями рака почки. Другими симптомами являются гематурия и артериальная гипертензия. Классическая триада боли, пальпируемого образования и гематурии встречается реже и, как правило, только на поздних стадиях заболевания [336]. Перечисленные симптомы могут возникать и при нормальной физиологической беременности.

Выбор методов визуализации ЗНО во время беременности, как правило, ограничен. У небеременных пациенток диагноз почечно-клеточного рака обычно ставится с помощью УЗИ с последующей КТ для оценки распространенности первичной опухоли, поражения лимфатических узлов и выявления отдаленных метастазов. Для определения стадии опухолевого процесса проводится КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием. Однако из-за потенциального тератогенного воздействия ионизирующего излучения, получаемого при КТ, ее применения у беременных избегают. Поэтому методом выбора является УЗИ и МРТ без контрастирования ввиду способности гадолиния проникать через гематоплацентарный барьер, а также по причине малой изученности влияния на плод контрастов на его основе [313].

Общепринято, что, если рак почки был диагностирован в первом триместре беременности, операцию не следует откладывать, несмотря на потенциальный риск самопроизвольного аборта или врожденных аномалий. Прерывание беременности также может быть предложенным вариантом с целью расширения возможности лечебных мероприятий для пациентки. Тема хирургического вмешательства во втором триместре остается предметом споров. Некоторые

авторы не рекомендуют хирургическое вмешательство в этот период, объясняя свою позицию риском выкидыша, повышенного тонуса матки и артериальной гипотензии у беременной из-за интраоперационного кровотечения. Последние два осложнения могут препятствовать маточно-плацентарной перфузии и приводить к дистрессу плода. Поэтому операция может быть отложена до 28-й нед беременности, чтобы обеспечить созревание легких плода [102]. Вместе с тем интересно, что в большинстве описанных в литературе случаев резекция почки или нефрэктомия была проведена при сроке беременности до 28 нед. Некоторые эксперты полагают, что второй триместр является оптимальным временем для операции, поскольку риск преждевременных родов повышается по мере развития беременности [142]. Объем оперативного вмешательства также остается предметом дискуссии и определяется индивидуально в каждом конкретном клиническом случае с учетом стадии и гистологических особенностей опухоли, соматического статуса пациентки, срока гестации. При опухолях T1 по классификации TNM рекомендуется выполнить резекцию почки, в то время как при опухолях T2 и больших размеров – радикальную нефрэктомию. Эти процедуры могут осуществляться с использованием различных методов, включая открытый, лапароскопический или роботизированный подходы [92].

Прогноз у беременных пациенток, которым был диагностирован рак почки, весьма противоречив. В целом достаточное количество случаев, описанных в литературе, демонстрирует благоприятное протекание заболевания в период беременности, а отдаленные онкологические результаты являются обнадеживающими. Однако существуют и отрицательные примеры: случаи с обширной диссеминацией и рецидивами в различные сроки, характеризующиеся летальным исходом. Вместе с тем, ни в зарубежной, ни в отечественной литературе не обнаружено случаев, свидетельствующих о летальном исходе для плода [37, 122].

Злокачественные новообразования мочевого пузыря представляют собой восьмой по распространенности тип рака у женщин. Ежегодно в женской популяции в мире регистрируется около 125 тыс. новых случаев этой патологии. Возраст женщин на момент постановки диагноза обычно составляет 65–70 лет. Уровень смертности от РМП среди женщин варьируется от 0,5 до 4 случаев на 100 тыс. женского населения [542]. Статистические данные в Российской Федерации отличаются незначительно. В 2021 г. было зарегистрировано 13139 новых случаев ЗНО мочевого пузыря. Если рассматривать показатель распространенности данной патологии на 100 тыс. населения России, то однозначно прослеживается отрицательная динамика. Так, если в 2011 г. этот показатель составлял 58,4 случая на 100 тыс. населения, то в 2021 г. он достиг уже 80,0 [32].

Рак мочевого пузыря связан с профессиональным воздействием определенных химических веществ [124]. В 40% случаев употребление табака также является риском развития РМП, который положительно коррелирует с интенсивностью курения. Кроме того, обнаружено, что длительное пассивное курение увеличивает риск развития РМП у некурящих людей [325]. Существуют и другие факторы риска развития РМП: хроническое воспаление мочевыводящих путей, применение циклофосфида, воздействие лучевой терапии.

Особый интерес представляет опубликованный Ху Х. и соавт. в 2020 г. мета-анализ, основанный на семи ранее вышедших проспективных исследованиях. Эти авторы обнаружили, что риск развития РМП, в отличие от рака почки, статистически значимо повышен в группе нерожавших женщин, по сравнению с рожавшими ($p = 0,017$). Менопауза также является неблагоприятным фактором в отношении данной патологии. Любопытно, что никакой связи между применением заместительной гормональной терапии и развитием ЗНО мочевого пузыря не наблюдалось [696]. В нескольких когортных исследованиях было показано, что возраст наступления менопаузы менее 45 лет может быть связан с более высоким риском развития РМП [59, 328]. При более детальном рассмотрении взаимосвязи гинекологического паритета и риска развития РМП было отмечено отсутствие тенденции к снижению риска с увеличением числа родов. Данное обстоятельство наводит на мысль о наличии порогового уровня, достигаемого после первых родов [328].

У беременных женщин наблюдается резкое повышение уровней эстрогенов и прогестерона, однако точные механизмы, посредством которых они влияют на риск развития РМП, остаются неясными. К.Л. Hoffman и соавт. (2013) обнаружили, что ралоксифен подавляет рост клеток РМП посредством зависимой от рецептора эстрогена индукции апоптоза и ингибирования пролиферации [297]. Было показано также, что альфа-рецептор эстрогена ($ER\alpha$) играет защитную роль при раке мочевого пузыря посредством передачи сигналов *circ_0023642 / miR-490-5p / EGFR* [688].

В литературе описано немного случаев сочетания рака мочевого пузыря и беременности. В большинстве своем данная патология в период гестации протекает достаточно благоприятно [455, 552, 598, 600, 648]. Единственным симптомом, заставляющим женщин обратиться к врачу, являлась макрогематурия, которую, однако, зачастую связывают с беременностью, а не с онкологическим заболеванием. Вместе с тем существуют и данные об агрессивном течении РМП при беременности [68, 147].

Основной проблемой диагностики РМП является оценка общих симптомов. Как уже было отмечено выше, практически во всех описанных клинических случаях присутствовала макрогематурия. Данный симптом, как известно, не является патогномичным для опухолей мочевыделительного тракта и может быть ошибочно трактован как следствие физиологических изменений матки во время беременности, а также предрасположенности женщины к урологическим заболеваниям в период гестации. Поэтому практикующие врачи зачастую ошибочно назначают терапию по поводу цистита, пиелонефрита, не прибегая к детальному обследованию беременной, что является грубой ошибкой. Также клиницистов должны насторожить рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, резистентные к различным линиям терапии [98, 188].

Ряд затруднений возникают также и на этапе диагностических обследований. Как известно, золотым стандартом в диагностике патологии мочевого пузыря является цистоскопия. Однако это инвазивный метод, сопровождающийся некоторыми побочными эффектами. Помимо этого, в конце третьего триместра проведение цистоскопии может быть технически невозможным

в связи с низким предлежанием плода. Данное обстоятельство диктует необходимость использования альтернативных диагностических инструментов, одним из которых является компьютерная томография. Использование КТ подразумевает лучевую нагрузку, причем в данном случае нет возможности экранировать матку с развивающимся в ней плодом ввиду ее анатомической близости к мочевому пузырю. Кроме того, для улучшения чувствительности данного метода рекомендуется внутривенное контрастирование, отношение к которому у акушеров-гинекологов крайне неоднозначное [237]. Магнитно-резонансная томография может быть альтернативным вариантом диагностики, поскольку является безопасной в период беременности. У медицинской общественности также не сформировалось четкое мнение об использовании парамагнетиков в период гестации. Указанные ограничения делают практикующих специалистов более консервативными в выборе диагностического метода. Именно по этой причине для диагностики опухолей мочевого пузыря, как и в случае с почками, главным образом используется УЗИ [253].

Первоочередным моментом в лечении РМП, как и других онкологических заболеваний, является баланс между оптимальным лечением беременной женщины с удовлетворительными онкологическими результатами и отсутствием риска для развивающегося плода. Химиотерапию, согласно современным исследованиям, возможно применять только после первого триместра [179, 213, 686]. Что касается оперативного лечения РМП, то выбор методики должен быть также индивидуализированным в каждом конкретном случае с учетом гистологической характеристики опухоли, срока гестации и сопутствующей патологии (при наличии). В отсутствие мышечной инвазии ограничиваются выполнением трансуретральной резекции с последующим динамическим наблюдением каждые 3 мес. При выявлении инвазии в мышечный слой возможно проведение внутривезикулярной химиотерапии после 14 нед беременности [57, 124]. После выполнения оперативного вмешательства дальнейшая тактика ведения пациентки определяется на основании результатов планового морфологического исследования. Пациенток разделяют на группы риска. Так, женщины из группы низкого риска должны находиться под динамическим наблюдением врача-онкоуролога и регулярно проходить цистоскопию. Больным из группы высокого риска следует провести повторную операцию, а решение о лечении необходимо принимать на основании гистологических данных [552]. Безопасность инстилляций БЦЖ-вакциной в настоящее время неясна, однако имеются сообщения об их применении во втором триместре беременности у пациентки с карциномой *in situ* [339]. Митомицин противопоказан в качестве внутривезикулярной терапии во время беременности из-за его тератогенного действия [230].

Большой интерес вызывает акушерская тактика. Следует отметить, что она будет радикально отличаться в зависимости от условий инвазии мышечного слоя. В случае немышечно-инвазивного РМП (T₀, T₁, T_{1S}) и успешно выполненной трансуретральной резекции опухоли ограничиваются динамическим наблюдением. Прерывание беременности по онкологическим показаниям не требуется. При обнаружении мышечно-инвазивного РМП (начиная со стадии T₂) в первом и втором триместрах беременности, согласно международным рекомендациям,

следует прервать беременность с последующей цистэктомией. Если же онкологический процесс диагностируется в третьем триместре, то рекомендуется выжидательная тактика до 32–34-й нед, плановое кесарево сечение с последующей цистэктомией через 3 нед [686]. Выполнение симультанных оперативных вмешательств не рекомендуется, так как это увеличивает риск кровотечения, учитывая близость расположения тазовых органов, физиологические изменения матки в период беременности и, соответственно, сложность выполнения цистэктомии [68]. Что касается отведения мочи после указанного вмешательства, следует отметить отсутствие конкретных рекомендаций, поэтому выбор той или иной методики остается за хирургом. В настоящее время нет данных относительно адьювантной химиотерапии или иммунотерапии при чисто плоскоклеточных опухолях мочевого пузыря. Послеоперационная лучевая терапия является альтернативным методом адьювантного лечения в случае прерывания беременности по желанию женщины или же успешного родоразрешения.

Представляем клинические случаи сочетания злокачественных новообразований мочевых путей (почки, мочеточника, мочевого пузыря) и беременности. Материал этих наблюдений был любезно предоставлен заведующим урологическим отделением Томской ОКБ В.А. Мосеевым, за что авторы выражают ему благодарность.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка К., 33 года, обратилась на прием к врачу-урологу Томской ОКБ по направлению акушера-гинеколога Томского ОПЦ. При обследовании и проведении планового скрининга беременных у нее было выявлено объемное образование левой почки. При поступлении женщина жалоб не предъявляла. На момент обращения у пациентки имелась беременность сроком 18 нед.

Из анамнеза: данная беременность желанная, вторая по счету. Два года назад проводилось медикаментозное прерывание беременности мифепристоном.

УЗИ органов брюшной полости и почек: объемное образование верхнесреднего сегмента левой почки экстраренальное, с четкими ровными контурами, гиперэхогенное, однородное, гиперваскулярное. Структура почечных синусов не изменена. Чашечно-лоханочная система не расширена.

МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: объемное образование верхнего полюса левой почки до 95 мм в диаметре, оказывающее объемное воздействие на хвост поджелудочной железы и левый надпочечник, прилежит к селезенке, минимально смещает почку книзу, деформирует верхние отделы чашечно-лоханочной системы (т.е. признаков прорастания капсулы не выявлено). Правая почка без патологических изменений.

С учетом полученных данных было принято решение о проведении консилиума с участием врачей акушеров-гинекологов, онкологов, урологов, нефрологов, психотерапевтов с целью определения тактики в отношении протонирования беременности до получения результатов патоморфологического исследования удаленной по жизненным показаниям опухоли почки. Больная была информирована о необходимости оперативного лечения, риске интраопе-

рациональных осложнений, в том числе высоком риске геморрагических осложнений на фоне коагулопатии, о риске жизнедеятельности плода. Кроме того, женщина была проинформирована о высоком жизнеугрожающем риске прогрессирования онкологического процесса на фоне иммуносупрессии.

В результате проведенного консилиума было принято решение о хирургическом лечении по поводу опухоли почки, пролонгировании беременности с дальнейшим наблюдением.

Далее было проведено хирургическое лечение в объеме нефрэктомии слева: в положении больной на правом боку по X межреберью, без вскрытия плевральной полости, осуществлен доступ в левое забрюшинное пространство. Паранефральная клетчатка выражена незначительно, не изменена. Тупым и острым путем выделены нижний и средний сегменты левой почки по передней поверхности. Весь верхний полюс почки занимает опухоль до 10 см в диаметре. Пальпаторная ревизия почечной вены – тромб не определяется. Увеличенные лимфатические узлы в воротах почки и парааортально также не определяются. По передней поверхности выделена почечная ножка, наложены зажимы, ножка отсечена и перевязана. Левая почка полностью выделена из паранефральной клетчатки. Перевязан и отсечен мочеточник. Почки удалены. Признаков инвазии опухолевого процесса за фиброзную капсулу нет (рис. 66). Надпочечник макроскопически не изменен.



Рис. 66. Макропрепарат левой почки пациентки К., 33 года. В верхнем полюсе – опухолевый узел диаметром 10 см, с четкими границами, на разрезе – однородная бесструктурная ткань темно-коричневого цвета

Гистологическое заключение: хромоподобная почечная карцинома левой почки с прорастанием в почечную паренхиму, ворота почки, с наличием в просвете сосудов ворот почки опухолевых клеток (С 64 по МКБ-10).

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Хирургическое лечение не повлияло на течение беременности.

Родоразрешение было проведено в сроке 38 нед путем кесарева сечения по акушерским показаниям. Родилась здоровая девочка, вес при рождении 3600 г. Оценка по шкале Апгар – 7–8 баллов.

В настоящее время пациентка находится на динамическом наблюдении, период наблюдения составляет 5 лет. При контрольном обследовании данных за рецидив опухолевого процесса не получено. Ребенок растет и развивается согласно возрасту, без патологических отклонений.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка С., 30 лет, обратилась на прием врача-уролога Томской ОКБ по направлению акушера-гинеколога Томского ОПЦ с диагнозом: Уролителиаз. Почечная колика справа. Беременность 15 нед.

При поступлении предъявляла жалобы на слабость, недомогание, тошноту, рвоту до 3 раз в сутки, боли в области поясницы, преимущественно справа, с иррадиацией в нижнюю конечность, с тенденцией к усилению последние 2 нед, периодический подъем температуры до 37,8 °С, преимущественно в вечернее время. Перечисленные жалобы беспокоят около 2 мес.

Данная беременность – третья, желанная, в анамнезе два аборта. Гормональную терапию пациентка не принимала. Наследственный анамнез отягощен по линии отца – рак легкого.

В урологическом отделении Томской ОКБ было проведено дообследование. Из особенностей: УЗИ почек: признаки нарушения оттока мочи справа, ОАМ – эритроцитурия. С целью восстановления оттока мочи, предупреждения гнойно-деструктивных осложнений по абсолютным показаниям пациентке было проведено оперативное пособие в объеме катетеризации правой почки. Согласно протоколу операции, слизистая и полость мочевого пузыря не изменены, устья мочеточников расположены типично, щелевидные. Из правого устья четкого сброса мочи не определялось, около устья фиксирован сгусток крови. В правое устье беспрепятственно проведен мочеточниковый катетер №6 на 27 см. Получен сброс мочи редкими каплями.

С учетом клинических данных и данных дообследования для уточнения причины и уровня обструкции мочевого тракта, оценки содержимого чашечно-лоханочной системы через 7 дней после процедуры катетеризации пациентке было проведено плановое хирургическое вмешательство под внутривенным наркозом, доступ трансуретральный в модифицированном литотомическом положении: уретеропиелоскопия справа, биопсия правого мочеточника, установка стента-катетера внутреннего дренирования в правую почку.

Описание операции: по катетеру проведен эндоскоп ретроградно с минимальной ирригацией под эндовидеонавигацией: в верхней трети мочеточника визуализируются множественные разнокалиберные сгустки крови и фибрина, в лоханке застойная моча с гемолизированной кровью, старые сгустки крови, диффузные кровоизлияния на слизистой чашечно-лоханочной системы и наложения фибрина. Конкремент достоверно не обнаружен. Взята биопсия слизистой мочеточника. В полостную систему почки установлен стент-катетер внутреннего дренирования №4,7 (30 см) типа «двойной свиной хвост».

Послеоперационный период протекал гладко, болевой синдром купировался, температурная реакция не отмечалась.

Через несколько дней после вмешательства проведена магнитно-резонансная урография: верхний полюс правой почки на уровне средней трети тела L1, левой – на уровне средней трети тела Th12. Контуры почки ровные, четкие. Дифференциация коркового и мозгового вещества сохранена. Структурные изменения со стороны паренхимы почек не выявлены. Чашечно-лоханочная система не расширена. На уровне ворот правой почки определяется мягкотканое образование с достаточно четкими контурами, размерами 27/14/27 мм (поперечный/переднезадний/вертикальный). При внутривенном контрастировании отмечается равномерное накопление парамагнетика. Надпочечники расположены обычно, Y-образной формы, в размерах не увеличены, без узловых образований. Контуры ровные, четкие.

Заключение: очаговое образование в проекции ворот почки справа.

УЗИ плода, заключение: беременность 17 нед.

Через 2 нед после операции было получено гистологическое заключение биопсии слизистой мочеточника: мелкие фрагменты переходно-клеточной опухоли с увеличением мелких слоев клеток. На светооптическом уровне нельзя исключить высокодифференцированную переходно-клеточную карциному. Категория 5. С 66.

С учетом полученных данных был проведен консилиум на базе Томского ОПЦ с участием врачей-онкологов. Рассматривался вопрос о целесообразности прерывания беременности. По согласованию с пациенткой было принято решение об интраамниальном прерывании беременности, которое было проведено на базе Томской ОКБ. Далее пациентка получила курс комбинированного лечения по радикальной программе на базе Томского ООД.

В настоящее время женщина находится на динамическом наблюдении в Томском ООД, длительность наблюдения составляет 6 лет, данных за рецидив нет.

Анализируя представленный клинический случай, следует отметить, что выбор тактики лечения проводился в ходе консилиума с участием акушеров-гинекологов, онкоурологов, неонатологов и психотерапевта. В данном случае тактика лечения (прерывание беременности с последующей терапией) определялась с учетом пожеланий пациентки и ее семьи. Однако, если бы пациентка решительно настаивала на сохранении беременности, возможно было проведение курсов полихимиотерапии во время беременности с последующим хирургическим лечением после родоразрешения.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка Т., 33 года, обратилась на прием в Томскую ОКБ по направлению врача акушера-гинеколога женской консультации №3 г. Томска, где она наблюдалась по поводу беременности. На момент обращения срок беременности у пациентки составлял 21 нед.

Никаких жалоб женщина не предъявляла, но при прохождении планового скрининга по данным УЗИ было выявлено объемное образование мочевого пузыря в проекции устья правого мочеточника размером 25 × 16 мм, на тонком основании с кровотоком при цветовом доплеровском картировании.

Рак и беременность

Из анамнеза: у пациентки хронический цистит, обострения наблюдались примерно 2–3 раза в год. Гинекологический паритет: беременностей – 4, включая настоящую; роды – 1, аборт – 2, выкидыши – 0. Гормональную терапию не получала. Наследственный анамнез отягощен по линии матери – рак легкого.

Пациентка была госпитализирована в урологическое отделение Томской ОКБ. Было принято решение о проведении уретероцистоскопии, ТУР-биопсии мочевого пузыря с целью патоморфологической верификации опухолевого процесса и определения тактики вынашивания беременности.

Хирургическое вмешательство проводили под внутривенной седацией, положение больной на операционном столе – модифицированное, литотомическое. При осмотре: мочевой пузырь деформирован беременной маткой, по задней его стенке, примерно на середине расстояния от шейки до верхушки, чуть справа от средней линии определяется новообразование по типу «цветной капусты» до 2 см в максимальном измерении на ножке (до 3–4 мм), контактно кровоточит. Новообразования других локализаций не выявлены. Опухоль резецирована в биполярном режиме у основания ножки, отправлена на морфологическое исследование. Дополнительно проведена вапоризация стенки пузыря с основанием опухоли и коагуляция слизистой по периферии. Гистологическое заключение: неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома low grade мочевого пузыря.

На базе Томского ОПЦ им. И.Д. Евтушенко был проведен консилиум с участием врачей акушеров-гинекологов, онкологов, неонатологов и психотерапевта. С учетом наличия онкологического процесса, срока беременности пациентки, ее настойчивого желания сохранить беременность было принято решение о сохранении беременности, вынашивании до 38 нед и родоразрешении, с последующим лечением при необходимости и динамическом наблюдении в онкологическом учреждении.

В запланированные сроки родилась девочка, вес при рождении 3200 г, оценка по шкале Апгар – 7–9 баллов.

В настоящее время длительность динамического наблюдения за пациенткой составляет 2 года, признаков рецидива нет. Ребенок растет и развивается согласно возрасту, патологических отклонений не наблюдается.

Таким образом, рак мочевыводящих путей, ассоциированный с беременностью, протекает по-разному. Рак мочевого пузыря в целом не характеризуется агрессивным течением, в отличие от рака почек, поэтому его обнаружение и своевременно начатое лечение способствуют благоприятному исходу как для женщины, так и для плода. Для рака почки, напротив, свойственны стремительное течение, раннее метастазирование и способность в короткие сроки привести к летальному исходу. В случаях и той, и другой локализации лечение и акушерская тактика должны быть персонализированными, с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов.

Глава 16

ОПУХОЛИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Женский таз играет важную роль в акушерском отношении, формируя, в первую очередь, родовой канал, по которому плод проходит в момент родов. Помимо этого, таз играет роль костного вместилища для внутренних органов, в частности, репродуктивной системы. Поэтому важно рассматривать опухолевые поражения тазового кольца, особенно злокачественные, в аспекте заболеваний, негативно влияющих на репродуктивную функцию женщины. Новообразования данной локализации в большинстве случаев приводят к инвалидизации женщины, затрудняют самостоятельный акт родов, являются косвенной причиной потери фертильности, а в ряде случаев и утраты репродуктивной функции [187].

В общей структуре онкологических заболеваний в мире первичные ЗНО костно-хрящевой системы занимают около 1% [7]. Ежегодно регистрируется не более 1500 случаев онкологического процесса данной локализации. Так, в 2021 г. заболеваемость в России составила 1162 случая. Рассматривая встречаемость данных ЗНО относительно половой принадлежности, следует отметить более высокую частоту возникновения онкологического процесса в мужской популяции. Так, в 2021 г. этот показатель у мужчин составил 0,92 случая на 100 тыс. населения и 0,73 – у женщин [32]. Ранжирование данных опухолей по морфологическому типу выглядит следующим образом: первое место по распространенности занимает остеосаркома, для которой характерно наибольшее распределение среди пациентов, преимущественно 15–29 лет. За ней следует хондросаркома, поражающая, напротив, людей более старших возрастных групп. Третье место делят между собой саркома Юинга и хордома. Остальные морфологические варианты (недифференцированная плеоморфная саркома кости, адамантинома и ангиосаркома) встречаются значительно реже. Необходимо также упомянуть о вторичных поражениях костей таза, обусловленных метастазированием гематогенным путем из первичного очага. В кости метастазируют практически все известные злокачественные новообразования, хотя, конечно, основную массу костных метастазов формируют опухоли эпителиальной природы. Особенно часто, по данным наблюдений, это опухоли молочной и щитовидной желез, простаты, почек и легких [212, 284].

Современная медицина располагает широким арсеналом методов лечения больных с опухолевыми поражениями костей скелета и таза и включает в себя лучевую и химиотерапию, хирургические методы лечения. Однако ввиду того, что многие виды сарком не чувствительны или обладают слабой чувствительностью к химиотерапии и различным режимам лучевой терапии, на первое место выходят различные хирургические методики. Именно поэтому приоритетным вариантом лечения такой категории больных является хирургическое удаление опухоли.

Различают радикальные органосохраняющие операции и радикальные органонуносящие оперативные вмешательства. Последние выполняются при невозможности произвести органосохраняющие вмешательства ввиду определенных обстоятельств: при поражении магистральных сосудисто-нервных пучков, прорастании всех мышечных футляров, угрозе кровотечения. Так или иначе радикальные оперативные вмешательства, проведенные на костных структурах таза, влекут за собой снижение качества жизни, поэтому в последнее время было предложено множество конструкций с широким диапазоном свойств с целью замещения дефектов данной области.

Перспективным направлением считается реконструкция тазового кольца различными материалами: свободные васкуляризированные лоскуты [210], ауто-трансплантаты костных лоскутов [723], структуры из медицинских сплавов.

В настоящее время набирает популярность технология аддитивной печати, позволяющая создать индивидуальные 3D-модели протезов под конкретного пациента. Данная технология появилась сравнительно недавно. Лидерами в этой области являются коллеги из Китая. Ими проведен целый ряд исследований, в которых описываются случаи протезирования тазового кольца имплантатами, обладающими различными характеристиками [136, 275, 393, 718].

В 2022 г. было опубликовано ретроспективное исследование, в котором A. Khal и соавт. оценивали качество жизни и отдаленные результаты протезирования пациентов онкологического профиля, перенесших радикальные вмешательства на области таза. Оценку проводили при помощи MSTS-score системы и ряда других показателей. Авторы сделали вывод о том, что операции с применением различных конструкций приводят к удовлетворительным результатам в отношении качества жизни, однако применение той или иной конструкции и подбор параметров должны быть индивидуализированы для каждого конкретного пациента [335].

В литературе встречается крайне мало описаний успешно реализованной репродуктивной функции после лечения женщин по поводу злокачественных новообразований костей таза, что объясняется рядом причин: область тазового кольца является редкой локализацией в структуре ЗНО костной системы и среди всех органов и систем в человеческом организме, к тому же у исследователей не возникает особого интереса к изучению взаимосвязи беременности и онкологических поражений таза у женщин. Ученых интересует в большей степени взаимосвязь беременности с онкологией непосредственно репродуктивных органов, щитовидной и молочной желез ввиду того, что можно проследить влияние гормонального статуса на рецепторный аппарат опухолевых клеток во время беременности.

В 2016 г. V.V. Varsan и соавт. опубликовали статью, в которой описали случай длительного наблюдения за пациенткой после тотальной сакрэктомии на фоне миофибробластической саркомы. Диагноз пациентке был выставлен в 15-летнем возрасте. Была проведена операция в вышеуказанном объеме, после чего больная прошла длительный курс реабилитации в послеоперационном периоде. Спустя 5 лет после оперативного вмешательства девушка забеременела естествен-

ным путем и родила при помощи кесарева сечения на 37-й нед здоровую девочку весом 2700 г и ростом 45 см. На момент публикации статьи ребенку исполнилось 3,5 года, развитие соответственно возрасту. Менее чем через год после рождения дочери женщина повторно забеременела. В срок 37 нед она родила с помощью кесарева сечения здоровую девочку, вес которой составил 3600 г, рост – 50 см. Пациентка регулярно наблюдается у онкоортопедов, признаков рецидива на момент публикации не выявлено [95].

Успешная реализация репродуктивной функции при помощи процедуры ЭКО после комбинированного лечения саркомы Юинга описывается в статье К.А. Rodriguez-Wallberg и его коллег из Швеции (2015). Пациентке 23 лет планировалась химиолучевое лечение на область таза. Женщина была проинформирована о рисках проведения назначенной терапии. Первым этапом была произведена криоконсервация тканей яичников, так как пациентка настаивала на сохранении репродуктивной функции. Затем последовало лечение: лучевая терапия на область таза в режиме гиперфракционирования (1,5 Гр дважды в день по схеме 5/2 в течение 4 нед) и параллельно была начата химиотерапия в течение 40 нед согласно Итальянско-Скандинавскому протоколу лечения ISG/SSG III. Через 7, 8 и 10 лет после длительного наблюдения и отсутствия данных за рецидив были произведены процедуры трансплантации кортикальной ткани яичников в четыре зоны: мезосальпинкс билатерально, подбрюшинно в области пузырно-маточной складки и в область правого яичника с целью увеличения овариального резерва и получения ооцитов. Успешная беременность наступила спустя 6 лет неудачных попыток проведения ЭКО. На сроке 38 нед путем кесарева сечения была рождена здоровая девочка весом 2970 г, оценка по шкале Апгар – 9–10 баллов [548].

К настоящему времени опубликованы несколько наблюдений из разных стран о случаях успешных беременностей и рождения детей, в том числе через естественные родовые пути [277, 329].

Ниже представлен клинический опыт ведения данной категории больных в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка К, 19 лет, жительница республики Тыва, обратилась в 1998 г. в клинику НИИ онкологии. Основной диагноз: липосаркома мягких тканей верхней трети правого бедра, состояние после хирургического лечения. При дообследовании было выявлено объемное образование (рецидивный узел) в глубокие ткани области бедренного треугольника, опухоль доходит до костей таза и тазобедренного сустава. В клинике НИИ онкологии было выполнено широкое иссечение опухоли с интраоперационной лучевой терапией на ложе опухоли в дозе 20 Гр.

Далее пациентка наблюдалась врачом-онкологом по месту жительства. Через 5 лет при контрольном обследовании был выявлен рецидив. Значительных размеров опухолевый узел прорастал мышцы верхней трети правого бедра, окутывал тазобедренный сустав, врастал в ткани таза через запирающее отверстие.

Рак и беременность

Учитывая распространенность опухолевого процесса пациентке был предложен радикальный вариант лечения – межподвздошно-брюшная ампутация правой нижней конечности (рис. 67). Молодая женщина перенесла это хирургическое вмешательство удовлетворительно, рана зажила первичным натяжением.



Рис. 67. Рентгенография органов малого таза с захватом области нижних конечностей больной К. после межподвздошно-брюшной ампутации правой нижней конечности

Последующая реабилитация и специальное экзопротезирование (рис. 68) позволили женщине адаптироваться к обычной жизни и выйти замуж. Огромное желание иметь ребенка, длительный (более 3 лет) безрецидивный период, тщательное врачебное сопровождение позволили ей зачать и успешно выносить беременность. Однако отсутствие полноценного тазового вместилища для беременной матки, несовершенство каркасности брюшной стенки вынудили врачей провести родоразрешение путем кесарева сечения на 7-м мес беременности. Родился мальчик весом 1900 г, оценка по шкале Апгар – 6–8 баллов.



Рис. 68. Внешний вид больной К., состояние после экзопротезирования правой нижней конечности

Последующее динамическое наблюдение женщины в течение 22 лет показало нормальное состояние пациентки. Данных за рецидив и отдаленные метастазы у нее не выявлено. Сын женщины развивался нормально на уровне сверстников (рис. 69).

Анализ подобных историй болезни заставляет хирургов обращать больше внимания на восстановление каркасообразующих структур: крыльев подвздошных костей, мышц брюшной стенки и, особенно, апоневроза. Первоначально использовали пластику местными тканями, но их прочность при таком варианте часто оказывалась недостаточной. По этой причине грыжи и, как следствие, физические ограничения встречаются достаточно часто. Применение различных сеток типа «эсфил» (полипропиленовый сетчатый эндопротез апоневроза) показало хорошие результаты, однако полное отсутствие растяжимости значительного участка брюшной стенки могло помешать растущим размерам матки уже на втором, тем более, на третьем триместре беременности. В связи с этим были разработаны и апробированы альтернативные варианты пластики, как костных, так и мягкотканых структур каркасов нижнего этажа брюшной полости и малого таза.

В НИИ онкологии Томского НИМЦ совместно с лабораторией медицинских имплантов с памятью формы Томского государственного университета была разработана технология использования медицинских имплантов с памятью формы из никелида титана для тех случаев, когда замещался мышечный дефект брюшной стенки, для этого была предложена специальная вязаная сетка из сверхэластичной никелидтитановой нити (патент № 2164385 от 27.03.2001) (рис. 70).



Рис. 69. Пациентка К. в окружении семьи через 5 лет после межподвздошно-брюшной ампутации правой нижней конечности

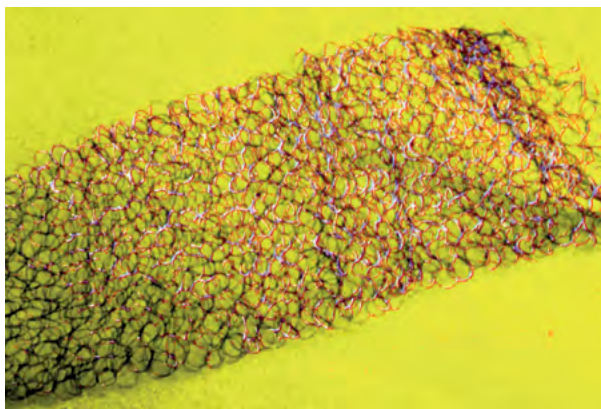


Рис. 70. Сверхэластичный имплант из никелида титана

Подобная структура вместе с апоневрозом позволяет тканям умеренно растягиваться, сохраняя необходимое их напряжение, и затем, после завершения нагрузок, возвращаться в исходное положение (патент 2301642 от 27.06.2007).

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Л., 26 лет, в 2019 г. обратилась в клинику НИИ онкологии Томского НИМЦ с жалобами на боль в правой половине таза, хромоту, периодически сопровождающуюся резкой болью. После проведения полного комплекса обследования поставлен диагноз:

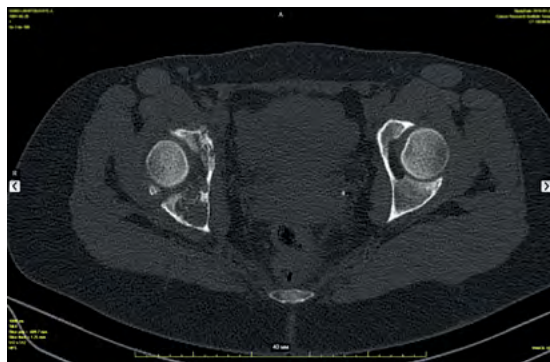


Рис. 71. КТ-картина тазобедренных суставов и костей таза больной Л., 26 лет на момент поступления: хондросаркома правой тазовой кости

хондросаркома (G2) правой тазовой кости. Патологический перелом вертлужной впадины. Угроза внутритазовой дислокации головки бедренной кости (рис. 71).

Учитывая отсутствие консервативных вариантов помощи, рассматривался хирургический метод в объеме резекции тазовой кости с одномоментной реконструкцией костей тазового кольца и эндопротезированием тазобедренного сустава.

На этапах подготовки к лечению женщина интересовалась возможностью после лечения иметь собственного ребенка.

Был проведен онкологический консилиум, составлен план лечения и реабилитации. Восстановление костных структур производили путем создания

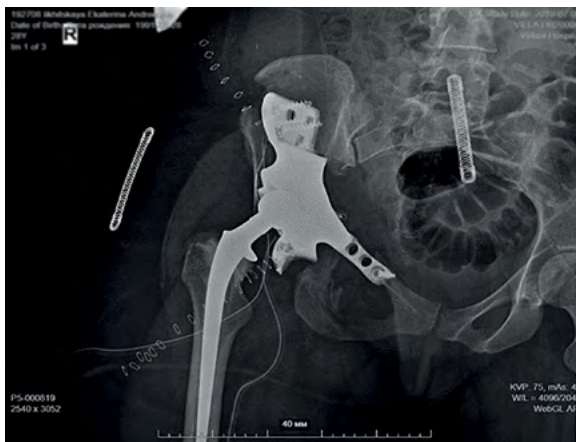


Рис. 72. Компьютерное моделирование хирургического этапа лечения и реконструкции тазового кольца больной Л.

индивидуального импланта с помощью цифровых технологий с аддитивным способом печати специальным медицинским титановым порошком (рис. 72).

Операция была проведена в апреле 2019 г. в объеме: широкая центральная резекция правой тазовой кости (типы I–III). Реконструкция. Онкологическое эндопротезирование тазового кольца и тазобедренного сустава (рис. 73).

Рис. 73. Рентгенография правого тазобедренного сустава и костных структур тазового кольца пациентки Л., 26 лет, после хирургического лечения и индивидуального эндопротезирования



Срочное цитологическое исследование: с линии опиления клеток опухоли не выявлено.

Уже через год реабилитации пациентка могла выполнять повседневную домашнюю работу, заниматься в бассейне (рис. 74).

Рис. 74. Пациентка Л. через год после операции с полной реконструкцией тазового кольца и тазобедренного сустава



На втором году после операции женщина вышла на работу и вернулась к привычному служебному графику. При контрольном осмотре признаков рецидива и метастазов не выявлено.

Через 2,5 года после операции женщина сообщила, что находится на втором месяце беременности, которая наступила естественным способом. По мнению врача акушера-гинеколога женской консультации, беременность протекала нормально. Эндопротез таза и тазобедренного сустава не мешал развитию плода. Конструкция не создавала помех для контрольных обследований, включая УЗИ (рис. 75).

На втором триместре беременности женщина продолжала вести активный образ жизни. В последующем был приобретен специальный поддерживающий бандаж для более комфортного самочувствия пациентки при увеличивающейся массе ее тела.



Рис. 75. УЗИ органов малого таза пациентки Л. на 5-м мес. беременности



Рис. 76. Пациентка Л. на третий день после родоразрешения. Самостоятельный уход за ребенком

Несмотря на удовлетворительное состояние женщины и плода, пациентка была госпитализирована в отделение патологии беременных Томского ОПЦ на сроке 35 нед под наблюдение, с ней была проведена беседа о целесообразности родов посредством кесарева сечения. Родоразрешение было проведено на неделю раньше предполагаемой даты родов.

На третий день женщина самостоятельно справлялась с уходом за собой и сыном (рис. 76).

Через полгода после родов пациентка прошла очередное контрольное обследование. Через год на рентгенограмме отмечены признаки незначительной нестабильности фиксации в области симфиза без каких-либо клинических проявлений.

На сегодняшний день у онкологов и ортопедов нет рекомендаций по планированию и вынашиванию беременности, родоразрешению. Из приобретенного нами опыта лечения и наблюдения за пациентками после лечения опухолей тазового кольца можно сформулировать ряд рекомендаций.

1. При признаках опухолевого поражения тазового кольца необходимо обратиться в специализированное онкологическое учреждение, имеющее собственный опыт хирургических вмешательств на костях таза, специалисты которого владеют современными технологиями реконструкции таза, суставов и сочленений, фасциально-мышечных структур.

2. Необходимо учитывать, что характер нагрузок на зону рекон-

струкции во время беременности будет меняться (рис. 77). Если в первом и втором триместрах достаточно ношения бандажа для обеспечения стабильности тазобедренного сустава, то в третьем потребуется удержание крыльев таза и конструкции с помощью специальных поддерживающих живот бандажей (рис. 78).

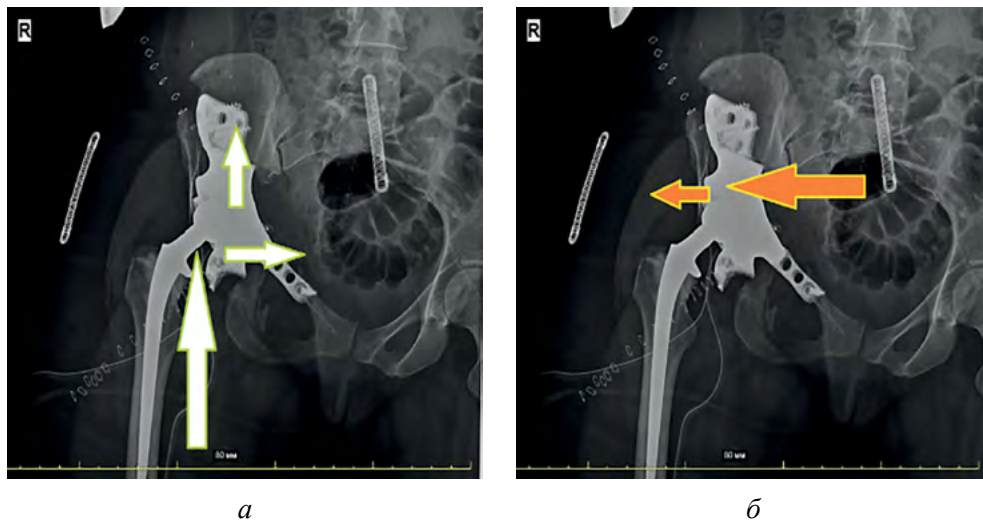


Рис. 77. Векторы нагрузки на зону реконструкции таза в первом (а) и третьем (б) триместрах беременности



Рис. 78. Бандажи для первого, второго (а) и третьего (б) триместров беременности

Рак и беременность

3. Планирование беременности рекомендуется не ранее чем через 12 мес после окончания специального лечения.

4. Ведение беременности и последующее родоразрешение рекомендуется в акушерском стационаре III уровня.

5. Пациентка должна быть проинформирована о необходимости и целесообразности периодических госпитализаций для сохранения удовлетворительного течения беременности, а также госпитализации до начала родов и готовности к родоразрешению путем кесарева сечения.

6. Обязательным является обследование у онкоортопеда в течение всего периода беременности и через 6 мес после родоразрешения с целью оценки онкологического статуса, состояния структур таза и положения элементов эндопротеза.

Таким образом, на сегодняшний день для молодых женщин, пострадавших от опухолевых поражений костей таза и прилегающих к ним мягких тканей, существует возможность органосохраняющего лечения, сохранения основных функций и физиологии органов малого таза. При своевременном обращении к специалистам возможно деторождение, формирование и сохранение полноценной семьи.

Глава 17

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Лимфопролиферативные заболевания, или лимфомы, – это разнообразная группа злокачественных заболеваний, в их основе лежит клональная экспансия лимфоидных клеток различной степени дифференцировки, которые проходят созревание, пролиферацию и дифференцировку в лимфоидных органах, таких как лимфатические узлы, костный мозг, селезенка, тимус, а также лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками. Общепринятым считается подразделение всех лимфопролиферативных заболеваний на ходжкинские и неходжкинские лимфомы. Отличительной чертой лимфомы Ходжкина (ЛХ) является персистенция в пораженных лимфатических узлах клеток Березовско-го–Штернберга–Рида. Это гигантские клетки, возникшие из В-лимфоцитов, которые претерпели мутационные изменения и избежали иммунологического надзора. Неходжкинские лимфомы, которые включают в себя около 80 различных морфологических вариантов, подразделяются на Т-клеточные и В-клеточные.

В последние годы на территории Российской Федерации регистрируется постоянный рост лимфопролиферативных заболеваний. Так, если в 2016 г. распространенность лимфом среди населения России составляла 135,6 случая на 100 тыс. населения, то в 2021 г. этот показатель достигал уже 153,3 случая на 100 тыс. населения.

В 2021 г. в России было зарегистрировано 15144 новых случая заболевания различными лимфомами, при этом на первой стадии выявлено лишь около 10% от общего числа, а остальные стадии регистрировались с примерно одинаковой частотой [32]. Заболевание может возникать в любом возрасте, но преимущественно в период 16–35 лет, и в этой возрастной группе в российской популяции среди заболевших преобладают женщины. Необходимо отметить, что лимфомы занимают 4-е ранговое место среди ЗНО, встречающихся во время беременности [32, 714].

Достоверно известно, что риск возникновения лимфом увеличивается у лиц, подвергшихся ионизирующему облучению, воздействию некоторых химических, вирусных агентов, а также страдающих аутоиммунными заболеваниями и находящихся в состоянии иммуносупрессии. По данным литературы, кумулятивный риск смерти больных непосредственно от ЛХ в течение 25 лет после лечения составляет 24,2%, от первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) – 13,5% [60, 431].

В ряде исследований было показано, что ПМЗО являются ведущей причиной смерти больных ЛХ в отдаленном периоде [327, 560, 714].

В настоящее время основное место в структуре постметахронных опухолей заняли солидные, обычно появляющиеся у больных ЛХ по прошествии 15 лет после окончания лечения [11, 431].

В России имеются лишь отдельные работы, в которых указывается частота возникновения ПМЗО у больных ЛХ [11].

Как известно, у женщин в период гестации наблюдается физиологическая иммуносупрессия. Доказано, что в этот период уменьшаются популяции естественных киллеров, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, особенно в первом и третьем триместрах. Помимо этого, беременность сопровождается снижением уровней фактора некроза опухолей α , IL-2, -4, -10. Происходит резкий сдвиг в сторону иммунного ответа с участием Т-хелперов 2-го типа [60, 714]. В совокупности все эти изменения способствуют ускользанию опухолевых клеток от иммунологического надзора. Кроме того, опухолевые клетки снижают положительный потенциал противоопухолевого иммунитета путем подавления экспрессии или утраты антигенов главного комплекса гистосовместимости 1-го и 2-го типов, а также выработки и презентации иммуносупрессивных молекул PD-L1 на своей поверхности [327, 431]. Таким образом, иммуносупрессия, вызванная физиологическими изменениями иммунной системы беременной женщины, опосредованно способствует росту опухолевого клеточного пула.

В ряде исследований было показано, что беременность сопровождается воспалительными реакциями в первом и третьем триместрах, однако во втором триместре преобладает противовоспалительный профиль иммунных реакций [560]. В период гестации на первый план выходит воспалительная реакция с доминирующим участием Th2-типа и увеличенным числом Т-регуляторных клеток, оказывающих иммуносупрессивное влияние [361]. Данный механизм, безусловно, крайне важен для исключения иммунного ответа матери на антигены плода, однако дает потенциальную почву для возникновения различных злокачественных новообразований, в том числе и лимфом.

Связь ЗНО лимфатической системы и беременности, и в первую очередь, у больных с лимфомой Ходжкина, была показана в ряде статей. По данным исследований, касающихся этиологии данного заболевания, смещение ответа Т-клеток в сторону микросреды Th2-типа способствует выживанию В-клеток и, таким образом, индуцирует пролиферацию опухолевых клеток при ЛХ. В свою очередь, считается, что регуляторные Т-клетки, количество которых увеличивается у беременных женщин, подавляют цитотоксические Т-лимфоциты, необходимые для раннего выведения клеток-предшественников ЛХ [248]. Несмотря на, казалось бы, очевидную неблагоприятную взаимосвязь между беременностью и ЛХ, большая часть исследований демонстрируют благоприятный прогноз в отношении течения и исхода данной онкологической патологии в сочетании с беременностью. Так, итальянские специалисты во главе с F. Gaudio провели ретроспективное исследование, включавшее 89 женщин в возрасте до 50 лет, больных ЛХ. Период наблюдения составлял с 2006 по 2015 г. В исследуемой группе у 8 (9%) пациенток данное заболевание было диагностировано во время беременности или в первый год после рождения ребенка. Было показано, что беременность является протективным фактором в отношении неблагоприятного исхода у больных ходжкинской лимфомой. Все рецидивы онкологического процесса регистрировались только у небеременных на момент постановки первичного диагноза женщин. Любопытен тот факт, что рецидивы и плохая чувствительность к химиотерапевтическим препаратам первой линии коррелировали с первыми родами в более позднем возрасте. В результате авторы исследования сделали вывод о благоприятном

влиянии родов в раннем возрасте на течение и исход лимфом Ходжкина [248].

Результаты крупного ретроспективного мультицентрового исследования были опубликованы группой ученых из разных стран, в том числе России. Научная группа во главе с С. Maggen (Бельгия) проанализировала 134 случая лечения лимфомы Ходжкина, ассоциированной с беременностью, в период с 1 января 1969 г. по 1 августа 2018 г. В исследование включались женщины, получавшие химиотерапию по схеме ABVD (доксорубицин (А), блеомицин (В), винбластин (V), дакарбазин (D)), лучевую терапию, а также не получавшие какого-либо лечения на этапе беременности. Последним было назначено специальное лечение после родоразрешения. В состав исследовательской группы вошли онкологи и акушеры-гинекологи, поэтому оценке подлежали не только онкологические, но и акушерские исходы. География пациенток была широкой: Бельгия, Дания, Израиль, Испания, Италия, Мексика, Нидерланды, Россия, США, Чехия. Помимо основной группы была сформирована контрольная, состоявшая из 211 небеременных женщин, больных лимфомой Ходжкина. Было установлено, что у женщин, получавших специфическое в отношении ЛХ лечение (химиотерапевтическое или лучевое), наблюдался высокий риск развития акушерских осложнений: преждевременные роды (12%), маловодие (6%), предродовой разрыв плодных оболочек (5%). При этом в сравниваемых группах было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий по показателям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [411]. По мнению авторов этого исследования, лечение онкологического заболевания целесообразно начинать в послеродовом периоде, что позволяет минимизировать осложнения со стороны матери и плода, одновременно не влияя на показания выживаемости. Такой взгляд может изменить позицию клиницистов в отношении тактики лечения с упором на наблюдение и назначение терапии в послеродовом периоде без ущерба здоровью женщины и плода. Однако данное утверждение справедливо только для лимфом, что необходимо особенно подчеркнуть, так как промедление со специфическим лечением в случаях солидных опухолей чревато быстрым прогрессированием и высокой вероятностью летального исхода, как для матери, так и для плода.

Большинство исследователей придерживаются традиционного подхода в терапии ЛХ – назначение преимущественно химиотерапевтического лечения по схеме ABVD по завершению первого триместра беременности, а некоторые исследователи даже рекомендуют рассмотреть возможность проведения дополнительной терапии кортикостероидами или винбластином во время первого триместра [83, 454, 584].

Схожие наблюдения продемонстрированы и в работах, посвященных изучению неходжкинских лимфом, ассоциированных с беременностью. P.R. Di Ciaccio и соавт. в своем ретроспективном мультицентровом исследовании (2023), охватывавшем временной период с 2009 по 2020 г. и территорию Австралии Новой Зеландии, показали отсутствие существенных различий в акушерских и неонатальных исходах у 73 пациенток с различными подтипами неходжкинских лимфом и ХЛ по сравнению с данными у здоровых женщин. Единственное статистически значимое различие между группами – это высокая частота тромбоэмболических осложнений среди беременных женщин [191].

Исследование, проведенное С. Maggen и соавт. (2021), было основано на данных 80 пациенток из Бельгии за период с 1986 по 2019 г. Авторы обнаружили высокую частоту преждевременных родов (52%), при этом, однако, отсутствовал повышенный риск неблагоприятных исходов у пациенток, получавших дородовое лечение, по сравнению с больными, которым проводилось отсроченное лечение [410].

В последние два десятилетия для лечения лимфопролиферативных заболеваний появился широкий спектр новых терапевтических агентов, таких как моноклональные антитела, ингибиторы контрольных точек, иммуномодулирующие агенты, а также открытые совсем недавно Т-клетки с химерным рецептором антигена (CAR-Ts) [231]. Эти препараты произвели революцию в тактике лечения, обеспечив лучшие результаты за счет целенаправленного воздействия и улучшенных профилей безопасности. Однако все не так однозначно в отношении группы беременных пациенток. Текущие данные о потенциальной фетотоксичности этих препаратов скудны и основаны главным образом на доклинических моделях. Имеющиеся сведения, полученные на моделях на животных, свидетельствуют о значительной токсичности большинства этих агентов. Единичные исследования также демонстрируют высокие показатели эмбрио- и фетотоксического действия. Среди спектра осложнений наиболее часто фигурируют пороки развития, респираторные и гематологические осложнения [406]. Данные обстоятельства указывают на то, что применение вышеперечисленных агентов, вероятно, будет ограничено только теми ситуациями, когда польза для женщины будет значительно превышать риски для плода [406].

В НИИ онкологии Томского НИМЦ за последние 10 лет были пролечены 21 пациентка с различными вариантами лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с беременностью. Представляем наиболее показательные случаи лечения данной патологии в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка М., 24 года. На фоне беременности сроком 27 нед была направлена участковым терапевтом на прием к онкологу по месту жительства с жалобами на одышку, отек лица, головокружение, периодическую ночную потливость и однократный эпизод обморочного состояния. Наличие лихорадки или озноба отрицала. Получала амбулаторное лечение от пневмонии джозамицином, без динамики. За неделю до обращения женщина отметила затруднение дыхания, особенно после коротких прогулок, усиление отеков на ногах и увеличение шейных лимфатических узлов.

При осмотре: температура 38,1 °С, частота сердечных сокращений – 113 в минуту, частота дыхания – 26 вдохов в минуту, сатурация – 99%, АД – 99/70 мм рт. ст. Сердечно-сосудистая и бронхолегочная системы без патологии. Отмечается шейная и паховая лимфаденопатия. Онкологический анамнез не отягощен.

Лабораторное обследование: без патологии.

Рентгенография органов грудной клетки: большое правостороннее уплотнение.

Чтобы исключить тромбоэмболию легочной артерии была назначена КТ грудной клетки, в ходе которой выявлено образование в средостении справа от средней линии размером 11,1 × 8,2 см.

Пациентка была направлена в НИИ онкологии Томского НИМЦ для консультации онколога-химиотерапевта в связи с подозрением на лимфому. Эхо-КГ: небольшой перикардиальный выпот с сохраненной фракцией выброса.

Госпитализирована в НИИ онкологии Томского НИМЦ для проведения биопсии правого шейного лимфатического узла. По результатам биопсии: смешанно-клеточный вариант лимфомы Ходжкина. Выставлен диагноз: лимфома Ходжкина ст. IВ. Учитывая сложившуюся ситуацию, был проведен консилиум на базе Томского ОПЦ им. И.Д. Евтушенко с участием врачей акушеров-гинекологов, онкологов-химиотерапевтов, неонатологов и психолога. По результатам заключения консилиума и с учетом пожеланий пациентки было принято решение пролонгировать настоящую беременность с одновременным назначением химиотерапевтического лечения злокачественного заболевания. Начато химиотерапевтическое лечение по схеме ABVD. Контрольное обследование после двух курсов лечения показало рассасывание правостороннего плеврального выпота. Лечение было прервано ввиду необходимости восстановления системы гемопоза перед родами.

Далее было проведено родоразрешение путем операции кесарево сечение в сроке 37 нед. Родился здоровый мальчик весом 3800 г, ростом 48 см; оценка по шкале Апгар – 8–8 баллов.

Пациентка была выписана из акушерского стационара на 7-е сут. В условиях НИИ онкологии Томского НИМЦ она продолжила химиотерапевтическое лечение (4 курса). После окончания курсов полихимиотерапии, по результатам контрольного обследования, в том числе СКТ органов грудной клетки, был отмечен полный регресс инфильтрата.

Далее был проведен курс лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю).

В настоящий момент пациентка находится на динамическом наблюдении, отмечается состояние стойкой ремиссии на протяжении 3 лет.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Р., 32 года, находилась под наблюдением врача-онколога НИИ онкологии Томского НИМЦ с 12-й нед беременности, когда обратилась с жалобами на учащенное сердцебиение и периодические боли в груди. Единственной особенностью при физикальном осмотре был выявленный систолический шум, локализующийся в левой верхней части грудины. Эхо-КГ и показатели крови без особенностей, за исключением повышенного уровня лактатдегидрогеназы – 1627 Ед/л Компьютерная томография органов грудной клетки: в средостении большое образование размером 11 × 13 см, с распространением на левую половину шеи и сдавливающее легочную артерию.

Пациентка была госпитализирована в онкологический стационар, где ей была проведена биопсия лимфоузлов средостения, в результате которой обна-

Рак и беременность

ружены клетки большого размера с положительной экспрессией CD20, CD30, CD45 и отрицательные в отношении CD3, CD10, CD15, CD34, TdT, CD23. Стерильная пункция костного мозга не выявила иммунофенотипических признаков злокачественного поражения. Учитывая наличие беременности, женщине было проведено дообследование с помощью МРТ брюшной полости и малого таза, в результате которой также отклонений не наблюдалось. Был установлен диагноз: первичная медиастинальная диффузная крупно-клеточная В-клеточная лимфома стадии IIА с объемным поражением средостения.

На базе Томского ОПЦ им. И.Д. Евтушенко был проведен консилиум с участием врачей акушеров-гинекологов, онкологов-химиотерапевтов, неонатологов, гематолога и психолога. По заключению консилиума и с учетом пожеланий пациентки принято решение пролонгировать настоящую беременность с одновременным назначением химиотерапевтического лечения злокачественного заболевания. Было начато лечение стандартными дозами R-СНОР режима (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон) с межкурсовым интервалом 3 нед, в общей сложности 6 циклов. Лечение началось на 13-й нед беременности, а последний курс химиотерапии был проведен на 31-й нед. Эхокардиограмма плода на 28-й нед беременности не выявила никаких признаков структурного или функционального заболевания сердца у плода. Лечение завершено без осложнений.

На 34-й нед беременности пациентка поступила в Томский ОПЦ им. И.Д. Евтушенко с преждевременным излитием околоплодных вод. Родоразрешение проведено путем кесарева сечения. Родилась здоровая девочка весом 3000 г, ростом 40 см. Оценка по шкале Апгар – 9–9.

При проведении через неделю после родов позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии было установлено полное рассасывание опухоли средостения.

Затем пациентка прошла консолидирующую лучевую терапию средостения: СОД 36 Гр в 20 фракциях.

После 20 мес наблюдения у нее по-прежнему нет признаков заболевания, а у ее годовалой дочери не выявлено задержек в развитии и физических отклонений.

Таким образом, на основании изложенного можно сделать вывод о том, что лимфома является одним из наиболее частых злокачественных новообразований, выявляемых во время беременности. При этом лимфома Ходжкина встречается чаще, чем неходжкинские лимфомы. Решение о выборе тактики лечения должно приниматься междисциплинарным консилиумом с учетом морфологического варианта опухоли, соматического статуса, срока беременности и наличия у пациентки сопутствующих патологий. При этом должны быть сопоставлены риски антенатальной терапии с потенциально нежелательным эффектом отсрочки радикального лечения. Особое внимание следует обратить на пациенток в первом триместре (особенно до 12 нед), в некоторых случаях, когда показана комбинированная химиотерапия, на таком сроке гестации рекомендуется проведение медикаментозного аборта ввиду высокого риска тератогенности.

Во втором и третьем триместрах беременности применение стандартных режимов химиотерапии сопряжено с минимальными осложнениями у женщины или рисками для плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение и прогноз злокачественных новообразований, ассоциированных с беременностью, отличаются от таковых у небеременных женщин. Молекулярно-генетические особенности, гормональные перестройки и физиологические сдвиги в период гестации значительно влияют на развитие опухолевого процесса в организме женщины.

В данной монографии было продемонстрировано как торпидное течение опухолевого процесса для некоторых злокачественных образований (меланома, рак легкого, ЗНО ЖКТ, рак орофарингеальной зоны и др.), так и индолентное для других (лимфомы, опухоли костных структур, гинекологический рак).

Как уже неоднократно подчеркивалось, лечение пациенток, страдающих данными заболеваниями, должно быть персонализированным. Следует учитывать не только клиническую ситуацию, свойства опухолевого процесса, но и желание самой беременной женщины сохранить либо прервать беременность. Решение о прерывании или пролонгировании беременности и начале специфического лечения необходимо принимать на междисциплинарном врачебном консилиуме с участием анестезиолога, неонатолога, акушера-гинеколога, врачей онкологов различных профилей (химиотерапевта, радиотерапевта, хирурга), а также психолога. Женщина должна быть в полной мере осведомлена о рисках и последствиях, которые несет в себе та или иная тактика лечения.

Лечение женщин с гестационным раком должно проходить на базе специализированных мультипрофильных онкологических учреждений при постоянном контакте с акушерами-гинекологами. Родоразрешение таких пациенток должно проводиться в акушерских стационарах третьего уровня с привлечением в операционную бригаду онкологов-хирургов для возможного выполнения симультанных операций.

Таким образом, изучение проблемы сочетания злокачественных новообразований и беременности позволяет по-новому посмотреть на ранее существовавшее убеждение о необходимости прерывания беременности для успешного лечения онкологического заболевания. Современные результаты диагностики и лечения онкологических больных позволяют доказать высокую эффективность и безопасность современных методов лечения для успешного вынашивания здорового ребенка без вреда для здоровья матери.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Чистякова Г.Н., Пестряева Л.А., Гагарина Е.М. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17. – № 5. – С. 7–12. <https://doi.org/10.17116/rosakush20171757-12>.
2. Бочкарсва Н.В., Крицкая Н.Г., Кондакова И.В. и др. Взаимосвязь апоптоза и неопластогенеза с активностью ферментов метаболизма эстрогенов в опухолях эндометрия // Российский онкологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 18–23. – EDN ILJBVB.
3. *Вакцинация против ВПЧ – первичная профилактика рака шейки матки* / Л.А. Коломиец, О.Н. Чуруксаева, Л.Н. Уразова и др. – 2-е изд., перераб. и доп. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2011. – 116 с. EDN QWEZFH.
4. *Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)* [Электронный ресурс]: URL: <http://www.who.int/topics/ru> (дата обращения: 18.07.2023).
5. *Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)* [Электронный ресурс]: URL: <http://www.who.int/topics/ru> (дата обращения: 28.11.2022).
6. *Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)* [Электронный ресурс]: URL: <http://www.who.int/topics/ru> (дата обращения: 16.02.2023).
7. *Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)* [Электронный ресурс]: URL: <http://www.who.int/topics/ru> (дата обращения: 10.04.2023).
8. *Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)* [Электронный ресурс]: URL: <http://www.who.int/topics/ru> (дата обращения: 24.04.2023).
9. Гуторов С.Л., Давыдова И.Ю., Новикова Е.Г. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных неэпителиальных опухолей яичников // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2022. – Т. 12. – С. 212–228.
10. Давыдова И.Ю., Валиев Р.К., Карселадзе А.И. и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2022. – Т. 12. – С. 229–239.
11. Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Павлов В.В. Риски постметахронных злокачественных опухолей у больных лимфомой Ходжкина после лучевого, химиолучевого лечения // ОГ. – 2016. – №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/riski-postmetahronnyh-zlokachestven-nyh-opuholey-u-bolnyh-limfomoy-hodzhkina-posle-luchevogo-himioluchevogo-lecheniya>.
12. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Особенности новой классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021: взгляд клинициста // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т. 2 (4). – С. 77–90. doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90.
13. *Камптосар* (иринотекан). Pharmacia and Upjohn Co., 2014. <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=533>. IX.41.
14. Корнева О.В., Тришкин А.Г., Чернышова А.Л., Вялова К.В. Клинический случай сохранения репродуктивного потенциала у пациентки с инвазивным раком шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2023. – Т. 19. – № 2. – С. 138–142. Doi: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-138-142. EDN KBKUKY.

15. *Короленкова Л.И., Брюзгин В.В., Брюзгин В.В.* Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии CIN II–III/преинвазивный рак и микрокарцинома шейки матки у беременных // *Акушерство и гинекология.* – 2011. – Т. 5. – С. 68–73.
16. *Красовская О.В.* Оплодотворение яйца кролика *in vitro* // *Арх. анат., гистол.* – 1934. – Т. 13. - № 2. – С. 327–342.
17. *Красовская О.В.* Трансплантация яйца кролика в матку другого животного // *Архив анат., гистол.* – 1936. – Т. 15. - № 2. – С. 135–145.
18. *Кухарев Д.Ю., Савицкая В.М., Кострова Е.В. и др.* Особенности течения беременности при дисплазии шейки матки. Определение значимых факторов риска // *Молодой ученый.* – 2018. – № 14 (200). – С. 133–134. – URL: <https://moluch.ru/archive/200/49200>
19. *Леонтьева Н.В.* Особенности гормонального статуса во время беременности // *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины.* 2022. – № 1. – С. 22–27. <https://doi.org/10.24412/2790-1289-2022-1-2227>
20. *Луценко Л.А.* Патология щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста: преемупционная подготовка и тактика ведения во время беременности // *Международный эндокринологический журнал.* – 2015. – № 2 (66). – С. 111–116.
21. *Мерабишвили В.М., Кальянго К., Вальков М.Ю., Дяченко А.А.* Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями головного мозга (с71). Популяционное исследование // *Вопросы онкологии.* – 2020. – Т. 66. - № 5. – С. 489–499. – doi: 10.37469/ 0507-3758-2020-66-5-489-499. – EDN LVYKNA.
22. *МКБ-10* // *Злокачественные опухоли.* – 2022. – Т. 12. - № 3S2-2. – С.262–284. – EDN ICOMAM.
23. *Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х., и др.* Практические рекомендации по лекарственному лечению пациентов с метастазами в головном мозге // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO,* 2022. – Т. 12. – С. 141–154.
24. *Новикова О.В., Новикова Е.Г., Авасова Ч.А., Мокина В.Д.* Рак эндометрия на фоне беременности // *Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению: тез. I Национального конгресса, Москва, 19–21 мая 2016 года. Спецвыпуск.* – М.: КВАЗАР, 2016. – С. 115. – EDN WDMBON.
25. *Онкогинекология: Национальное руководство / Г.Р. Абузарова, И.И. Алентов, С.В. Анпилов [и др.]; под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 384 с. – (Национальные руководства). – doi: 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384. EDN RCNLIG.
26. *Патент № 2521848 С1* Российская Федерация, МПК А61В 17/42. Способ органосохраняющего лечения инвазивного рака шейки матки: № 2013122527/14; заявл. 15.05.2013; опубл. 10.07.2014 / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Ю.М. Былина [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – EDN JGMMTR.

27. *Петров И.А., Чуркин Е.О., Архипова Я.И. и др.* Современные вопросы онкофертильности и онкорепродукции // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2024. – Т. 20. - № 1. – С. 131–138. – doi: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-131-138. – EDN EVDBVW.
28. *Рак эндометрия и метаболический синдром / Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева, А.Л. Чернышова.* – Томск: Иван Федоров, 2010. – 228 с. – EDN QLXHTD.
29. *Романенко Т.Г., Чайка О.И.* Особенности функционирования щитовидной железы у беременных на фоне йододефицита // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 4 (60). – С. 89–94.
30. *Савец В.В., Тюляндина А.С., Кекеева Т.В. и др.* Финальный анализ неинтервенционного исследования OVATAR: диагностические и лечебные подходы к лечению рака яичников в России. Анализ группы с мутациями *BRCA* // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9. - № 3S1. – С. 90–91. – EDN PPNJТ.
31. *Синилкин И.Г., Чернов В.И., Коломиец Л.А. и др.* Первый опыт клинического применения нового отечественного радиофармпрепарата ^{99m}Tc-гамма-оксид алюминия для визуализации сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях // Медицинская визуализация. – 2016. – № 2. – С. 57–62. – EDN VWOIPJ.
32. *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой.* – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с.
33. *Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др.* Активность протеасом и их субъединичный состав при гиперпластических процессах и раке эндометрия // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 4. – С. 64–68. EDN OOAHHR.
34. *Трухачева Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец Л.А. и др.* Оценка степени распространенности рака шейки матки при использовании MPT // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 64–70. – EDN TSLSAD.
35. *Туманова Л.Е., Коломиец Е.В.* Современный взгляд на эндокринную функцию плаценты (обзор литературы) // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 4 (68). – С. 33–36.
36. *Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и др.* Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2022. – Т. 12. – С. 198–211.
37. *Франк М.А., Петров Д.В., Гаитова М.Р. и др.* Рак почки у беременных (анализ клинических случаев) // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rak-pochki-u-beremennyh-analiz-klinicheskikh-sluchaev> (дата обращения: 30.10.2023).
38. *Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Комарова Е.Ф. и др.* Гормональный профиль меланомы и окружающих ее тканей // Молекулярная медицина. – 2014. – № 6.
39. *Чернышова А.Л.* Прогноз и особенности течения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома: дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2009. – 293 с. – EDN QEEESD.

40. Чернышова А.Л., Антипов В.А., Коломиец Л.А. и др. Опыт проведения радикальной трахелэктомии с транспозицией матки в комбинированном органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки IV–II стадий // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67. – № 1. – С. 85–90. Doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-1-85-90. EDN PLGZHV.
41. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Асадчикова О.Н. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 68–74. – EDN KASISZ.
42. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Гюнтер В.Э., Марченко Е.С. Новые хирургические аспекты органосохраняющего лечения у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трахелэктомии // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63. – № 5. – С. 743–747. EDN ZXOKCP.
43. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Иванова Т.В. и др. Течение и исход беременности на фоне распространенного рака шейки матки // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 6. – С. 170–175. – doi: 10.18565/aig.2022.6.170-175. EDN ETPTA.
44. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Крицкая Н.Г., Суходоло И.В. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия // Российский онкологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 22–25. – EDN OKEIQH
45. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г. и др. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов) // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 6. – С. 807–811. – EDN XEPBZV6
46. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трущук Ю.М. и др. Клинический случай синхронного рака эндометрия и яичников, ассоциированного с беременностью // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2023. – Т. 19. – № 2. – С. 133–137. – doi: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-133-137. – EDN DHXZJK
47. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трущук Ю.М. и др. Оценка репродуктивных результатов и качества жизни у больных после радикальной трахелэктомии // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18. – № 2. – С. 77–85. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-77-85. EDN ZNCTOY
48. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трущук Ю.М. и др. Применение импланта из никелида титана при радикальной трахелэктомии у больных репродуктивного возраста инвазивным раком шейки матки // Онкогинекология. – 2022. – № 2 (42). – С. 35–43. doi: 10.52313/22278710_2022_2_35. EDN ZNTZOM
49. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И. Радикальная трахелэктомия при раке шейки матки. – Новосибирск: СО РАН, 2020. – 147 с. – EDN UZVIRV
50. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Черняков А.А. и др. Особенности течения меланомы на фоне беременности // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69. – № 2. – С. 322–327. – doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-322-327. – EDN TDZHIK

51. Чернышова А.Л., Черняков А.А., Трущук Ю.М. и др. Молекулярно-генетический и биохимический профили злокачественных новообразований на фоне беременности // Успехи молекулярной онкологии. – 2024. – Т. 11. - № 3. – С. 32–40. – doi: 10.17650/2313-805X-2024-11-3-32-40. – EDN GWPBAM
52. Шидловская Н.В., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. и др. Рак щитовидной железы и беременность. Особенности течения и перинатальные исходы // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17.- № 6. – С. 8388.
53. Эндокринология: Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 1072 с.
54. Яковлева О.В., Глухова Т.Н., Рогожина И.Е., Скупова И.Н. Беременность и цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15. - № 1. – С. 19–23.
55. Abdel-Rahman O., Ghosh S. Pregnancy and perinatal outcomes following exposure to antineoplastic agents around pregnancy within the US FDA Adverse Event Reporting System. *Future Oncol.* 2022 Jul; 18(21): 2635-2642. doi: 10.2217/fon-2021-1255. Epub 2022 May 25. PMID: 35611663
56. Abir R., Ben-Aharon I., Garor R., Yaniv I., Ash S., Stemmer S.M., Ben-Haroush A., Freud E., Kravarusic D., Sapir O., Fisch B. Cryopreservation of *in vitro* matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility pre-servation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy. *Hum Reprod.* 2016 Apr.; 31(4): 750-762. doi: 10.1093/humrep/dew007. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26848188
57. Abraham J., Gully J.L. *Clinical Oncology.* 15th Ed. 2019. P. 204–216.
58. Abu Hashim H., Ghayaty E., El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct.; 213(4): 469-478.
59. Abufaraj M., Shariat S., Moschini M., et al. The impact of hormones and reproductive factors on the risk of bladder cancer in women: results from the Nurses' Health Study and Nurses' Health Study II. *Int J Epidemiol.* 2020 Apr 1; 49(2): 599-607. doi: 10.1093/ije/dyz264. PMID: 31965144. PMCID: PMC7266530.
60. Abu-Raya B., Michalski C., Sadarangani M., Lavoie P.M. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Front Immunol.* 2020 Oct 7: 11:575197. doi: 10.3389/fimmu.2020.575197 PMID: 33133091. PMCID: PMC7579415.
61. Acosta-Torres S., Murdock T., Matsuno R., et al. The addition of metformin to progestin therapy in the fertility-sparing treatment of women with atypical hyperplasia/endometrial intraepithelial neoplasia or endometrial cancer: Little impact on response and low live-birth rates. *Gynecol. Oncol.* 2020; 157: 348-356. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.02.008
62. *ACR Manual on Contrast Media.* American College of Radiology. 2018.
63. Adami H.O., Hsieh C.C., Lambe M., et al. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet.* 1994; 344(8932): 1250-1254.
64. Akimoto N., Ugai T., Zhong R., et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer – a call to action. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Apr; 18(4): 230-243. doi: 10.1038/s41571-020-00445-1 Epub 2020 Nov 20. PMID: 33219329. PMCID: PMC7994182.

65. Al Darwish F.M., Meijerink L., Coolen B.F., Strijkers G.J., Bekker M., Lely T., Terstappen F. From Molecules to Imaging: Assessment of Placental Hypoxia Biomarkers in Placental Insufficiency Syndromes. *Cells*. 2023 Aug 17; 12(16): 2080. doi: 10.3390/cells12162080. PMID: 37626890. PMCID: PMC10452979.
66. Al Mansour L., Tylski P., Chene G., Plaisant F., Janier M., Bolze P.A., You B., Defez D., Tordo J., Flaus A. Estimated Fetal Radiation Dose From 18 F-FDG PET/CT During the Second and Third Trimesters of Pregnancy. *Clin Nucl Med*. 2024 Jul 1; 49(7): 605-609. doi: 10.1097/RLU.0000000000005249 Epub 2024 May 23. PMID: 38778468
67. Alexander A., Harris R.M., Grossman D., et al. Vulvar melanoma: diffuse melanosis and metastasis to the placenta. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50: 293–298.
68. Alleemudder D.I., Alleemudder A.I., Harry D., Fountain S. Bladder squamous cell carcinoma in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2016; 36(3): 388-389. doi: 10.3109/014433615.2015.1085844 Epub 2015 Oct 14. PMID: 26467844
69. Alonso S., Castellanos T., Lapuente F., Chiva L. Hysteroscopic surgery for conservative management in endometrial cancer: a review of the literature. *A Cancer Medical Science*. 2015; 9: 505.
70. Alvarez M., Solé M., Devesa M., Fábregas R., Boada M., Tur R., Coroleu B., Veiga A., Barri P.N. Live birth using vitrified-warmed oocytes in invasive ovarian cancer: case report and literature review. *Reprod Biomed Online*. 2014 Jun; 28(6): 663-668. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.02.010 Epub 2014 Mar 4. PMID: 24745835.
71. Amant F., Berveiller P., Boere I.A., Cardonick E., Fruscio R., Fumagalli M., Halaska M.J., Hasenburg A., Johansson A.L.V., Lambertini M., Lok C.A.R., Maggen C., Morice P., Peccatori F., Poortmans P., Van Calsteren K., Vandenbroucke T., van Gerwen M., van den Heuvel-Eibrink M., Zagouri F., Zapardiel I. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol*. 2019 Oct 1; 30(10): 1601-1612. doi: 10.1093/annonc/mdz228 PMID: 31435648.
72. Amant F., von Minckwitz G., Han S.N., et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 2532-2539.
73. Amarjothi J.M.V., Ramasamy V., Senthil Kumaran G.R., Naganath Babu O.L. Challenges Associated with Colorectal Cancer in Pregnancy. *Case Rep Gastroenterol*. 2019 Jun 13; 13(2): 253-257. doi: 10.1159/000500078 PMID: 31275088. PMCID: PMC6600118.
74. Amouzegar Hashemi F. Radiotherapy in Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:125-127. doi: 10.1007/978-3-030-41596-9 16. PMID: 32816271.
75. Ande E., Jain S., Rouabhi S., Yoong W. Unexpected borderline ovarian tumours (BOT) in late pregnancy: challenges in management and review of literature. *BMJ Case Rep*. 2020 Dec 13; 13(12): e237970. doi: 10.1136/bcr-2020-237970 PMID: 33318250. PMCID: PMC7737075
76. Angell T.E., Alexander E.K. Thyroid Nodules and Thyroid Cancer in the Pregnant Woman. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2019. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.003.

77. Anis R., Gaballah K. Oral cancer in the UAE: a multicenter, retrospective study. *Libyan J Med.* 2013 Aug 27; 8(1): 21782. doi: 10.3402/ljm.v8i0.21782. PMID: 23985381. PMCID: PMC3756533
78. Antonouli S., Di Nisio V., Messini C., Daponte A., Rajender S., Anifandis G. A comprehensive review and update on human fertility cryopreservation methods and tools. *Front Vet Sci.* 2023 Apr 18; 10: 1151254. doi: 10.3389/fvets.2023.1151254. PMID: 37143497; PMCID:PMC10151698
79. Araujo L., Rebic N., Dau H., et al. Reproductive Health Experiences of Females Diagnosed with Young-Onset Colorectal Cancer: A Multi-Method Cross-Sectional Survey. *Curr Oncol.* 2022 Jan 21; 29(2): 465-478. doi: 10.3390/currenocol29020042 PMID: 35200542; PMCID:PMC8870126
80. Arcangeli A., Noci I., Fortunato A., Scarselli G.F. The LH/hCG axis in endometrial cancer: a new target in the treatment of recurrent or metastatic disease. *Obstet Gynecol Int.* 2010; 2010.
81. Ariyoshi Y., Shimahara M., Omura K., Yamamoto E., Mizuki H., Chiba H., Imai Y., Fujita S., Shinohara M., Seto K. Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2002. Epidemiological study of malignant tumors in the oral and maxillofacial region: survey of member institutions of the Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2002. *Int J Clin Oncol.* 2008 Jun; 13(3): 220-228. doi: 10.1007/s10147-007-0756-9 Epub 2008 Jun 14. PMID: 18553231.
82. Arrieta O., Zatarain-Barrón Z.L., Aldaco F., Barrón F., Báez-Saldaña R., CamposGómez S., et al. Lung cancer in Mexico. *J Thorac Oncol.* 2019;14: 1695-1700. doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.018.
83. Aviles A., Nambo M.J., Neri N. Lymphoma and pregnancy. *Jpn J Clin Oncol.* 2017 May 1;47(5):467-468. doi: 10.1093/jjco/hyx004. PMID: 28159981
84. Azim H.A., Metzger-Filho O., de Azambuja E., et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01 - 01). *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 133: 387-391.
85. Azim H.A. Jr, Pavlidis N., Peccatori F.A. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy: Part II: Hematological tumors. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36: 110-121.
86. Azim H.A. Jr, Peccatori F.A., Pavlidis N. Lung cancer in the pregnant woman: to treat or not to treat, that is the question. *Lung Cancer.* 2010;67:251-256.
87. Azim H.A. Jr, Peccatori F.A., Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36(2): 101-109.
88. Babic A, Sasamoto N, Rosner BA, et al. Association Between Breastfeeding and Ovarian Cancer Risk. *JAMA Oncol.* 2020 Jun 1;6(6): e200421. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0421. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32239218. PMCID: PMC7118668.
89. Bacalbaşa N., Bălescu I., Vilcu M., et al. Cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer in the second trimester of pregnancy-a case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 17; 99(29): e21127. doi: 10.1097/MD.00000000000021127. PMID: 32702865. PMCID: PMC7373629.

90. Bahroudi Z., Zarnaghi M.R., Izadpanah M., Abedelahi A., Niknafs B., Nas-rabadi H.T., Seghinsara A.M. Review of ovarian tissue cryopreservation techniques for fertility preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2022 Feb; 51(2): 102290. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102290 Epub 2021 Dec 11. PMID: 34906692.
91. Bailey C.E., Hu C.Y., You Y.N., et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975–2010. *JAMA Surg.* 2015 Jan; 150(1): 17-22. doi: 10.1001/jamasurg.2014.1756. Erratum in: *JAMA Surg.* 2015 Mar 1; 150(3): 277. PMID: 25372703 PMCID:PMC4666003.
92. Ball E., Waters N., Cooper N., et al. Evidence-based guideline on lapa-rosco-
py in pregnancy: Commissioned by the British Society for Gynaecological Endos-
copy (BSGE) endorsed by the Royal College of Obstetricians & Gynaecologists
(RCOG). *Facts Views Vis Obgyn.* 2019; 11(1): 5-25.
93. Banno K., Kisu I., Yanokura M., et al. Progestin therapy for endometrial cancer:
the potential of fourth-generation progestin (review). *Int J Oncol.* 2012; 40: 1755-1762.
94. Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., et al. LINE-1 hypermethylation in white
blood cell DNA is associated with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *BMC
Cancer.* 2017 Aug 30; 17(1): 601. doi: 10.1186/s12885-017-3582-0. PMID: 28854904.
PMCID: PMC5577847.
95. Barsan V.V., Briceño V., Gandhi M., Jea A. Long-term follow-up and preg-
nancy after complete sacrectomy with lumbopelvic reconstruction: case report and
literature review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 Jan 4; 16: 1. doi: 10.1186/
s12884-015-0735-5 PMID: 26728010. PMCID: PMC4700628.
96. Bateni S.B., Sutradhar R., Everett K., et al. The Association Between Preg-
nancy Timing and Cumulative Exposure on Survival in Melanoma. *Ann Surg
Oncol.* 2023 Jun 29. doi: 10.1245/s10434-023-13819-3 Epub ahead of print.
PMID: 37386307.
97. Baulies S., Cusido M., Tresserra F., et al. Biological and pathological features in
pregnancy-associated breast cancer: a matched case-control study. *Eur J Gynaecol
Oncol.* 2015; 36: 420e3.
98. Bayne C.E., Farah D., Herbst K.W., Hsieh M.H. Role of urinary tract infec-
tion in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.*
2018 Aug; 36(8):1181-1190. doi: 10.1007/s00345-018-2257-z Epub 2018 Mar 8.
PMID: 29520590.
99. Behrens I., Basit S., Jensen A., Lykke J.A., Nielsen L.P., Wohlfahrt J., Kjær S.K.,
Melbye M., Boyd H.A. Hypertensive disorders of pregnancy and subsequent risk of
solid cancer – A nationwide cohort study. *Int J Cancer.* 2016 Jul 1; 139(1): 58-64.
doi: 10.1002/ijc.30065 Epub 2016 Mar 25. PMID: 26919086.
100. Belladelli F, Montorsi F, Martini A. Metabolic syndrome, obesity and cancer risk.
Curr Opin Urol. 2022 Nov 1; 32(6): 594-597. doi: 10.1097/MOU.0000000000001041.
Epub 2022 Sep 8. PMID: 36081396.
101. Bellido C., Barbero P., Forcén L., et al. Lung adenocarcinoma during pregnancy:
clinical case and literature review. *J Maternal-Fetal Neonatal Med.* 2019; 32: 3300-
3302. doi: 10.1080/14767058.2018.1461830.
102. Berdzi C., Flasko T. Renal tumor in pregnancy: a case report and review of the
literature. *Urol Int.* 2017; 99(3): 367-369. doi: 10.1159/000437337.

103. Bigelow C.A., Horowitz N.S., Goodman A., et al. Management and outcome of cervical cancer diagnosed in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216: 276.e1-276.e6.
104. Bird S.T., Gelperin K., Sahin L., et al. First-trimester exposure to gadolinium-based contrast agents: a utilization study of 4.6 million U.S. Pregnancies. *Radiology.* 2019; 293(1): 193e200. doi: 10.1148/radiol.2019190563.
105. Blot W.J., McLaughlin J.K., Winn D.M., Austin D.F., Greenberg R.S., Preston-Martin S., Bernstein L., Schoenberg J.B., Stemhagen A., Fraumeni J.F. Jr. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988 Jun 1; 48(11): 3282-3287. PMID: 3365707.
106. Boere I., Lok C., Poortmans P., et al. Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022 Jun; 82: 46-59. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.05.001. Epub 2022 May 9. PMID: 35644793.
107. Bonfield C.M., Engh J.A. Pregnancy and brain tumors. *Neurol Clin.* 2012 Aug; 30(3):937-946. doi: 10.1016/j.ncl.2012.04.003. Epub 2012 Jun 9. PMID: 22840798.
108. Botteri E., Støer N.C., Weiderpass E., et al. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Melanoma: A Nationwide Register-Based Study in Finland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019 Nov; 28(11): 1857-1860. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0554. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31455672
109. Boudy A.S., Grausz N., Selleret L., et al. Use of tyrosine kinase inhibitors during pregnancy for oncogenic-driven advanced non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer.* 2021; 161: 68-75. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.09.001.
110. Boussios S., Han S.N., Fuscio R., et al. Lung cancer in pregnancy: report of nine cases from an international collaborative study. *Lung Cancer.* 2013; 82: 499-505.
111. Bozkurt M., Antonoff M., Jaramillo S., et al. Gastroesophageal Cancer During Pregnancy: a Case Report and Review of the Literature. *J Gastrointest Cancer.* 2019 Sep; 50(3): 634-640. doi: 10.1007/s12029-018-0093-4. PMID: 29577180.
112. Bradley P.J., Raghavan U. Cancers presenting in the head and neck during pregnancy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Apr; 12(2): 76-81. doi: 10.1097/00020840-200404000-00004. PMID: 15167041.
113. Brandizzi D., Gandolfo M., Velazco M.L., Cabrini R.L., Lanfranchi H.E. Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Sep 1; 13(9): E544-548. PMID: 18758396.
114. Brandt J.P., Gerriets V. Bleomycin. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32310355.
115. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov. Vol. 68, N 6. – P. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12.
116. Brenner M., Hearing V.J. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem Photobiol.* 2008; 84(3): 539-549. doi: 10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x.

117. Brewer M., Kueck A., Runowicz C.D. Chemotherapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2011 Dec; 54(4): 602-618. doi: 10.1097/GRF.0b013e318236e9f9. PMID: 22031250.
118. Brinton L.A., Felix A.S., McMeekin D.S., et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol.* 2013 May; 129(2): 277-284. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.023. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23485770. PMCID: PMC4006113.
119. Bu J., Bu X., Liu B., Chen F., Chen P. Inhibition of metastasis of oral squamous cell carcinoma by anti-PLGF treatment. *Tumour Biol.* 2015 Apr.;36(4): 2695-701. doi: 10.1007/s13277-014-2892-y. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25432135.
120. Bueno Moral A.I., Vilches Jiménez J.C., Serrano Olave A., et al. Advanced Ovarian Cancer during Pregnancy. Tumour Evolution Analysis and Treatment Approach. *Medicina* (Kaunas). 2021 Apr 28; 57(5): 426. doi: 10.3390/medicina57050426. PMID: 33924942. PMCID: PMC8145017.
121. Buonomo B., Brunello A., Noli S., et al. Tamoxifen Exposure during Pregnancy: A Systematic Review and Three More Cases. *Breast Care* (Basel). 2020 Apr; 15(2): 148-156. doi: 10.1159/000501473. Epub 2019 Jul 25. PMID: 32398983. PMCID: PMC7204783.
122. Caglayan A., Rabbani R.D., Sanchez E., et al. Gestational Renal Cell Cancer – An Update. *Anticancer Res.* 2023 Sep; 43(9): 3871-3880. doi: 10.21873/anticancer.16574. PMID: 37648307.
123. Cairncross Z.F., Shack L., Nelson G., Friedenreich C.M., Ray J., Fell D.B., Lisonkova S., Bhatti P., Sikdar K., McMorris C., Metcalfe A. Long-term Mortality in Individuals Diagnosed With Cancer During Pregnancy or Postpartum. *JAMA Oncol.* 2023 Jun 1; 9(6): 791-799. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.0339. PMID: 37022714; PMCID: PMC10080404.
124. Campbell S.C., Lerner S.P., Eltmore J.G. Screening for bladder cancer – literature review current through: www.UPTODATE.com. Sep 15, 2020.
125. Campos B., Olsen L.R., Urup T., Poulsen H.S. A comprehensive profile of recurrent glioblastoma. *Oncogene.* 2016 Nov 10; 35(45): 5819-5825. doi: 10.1038/onc.2016.85. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27041580.
126. Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (accessed on 5 October 2021).
127. Cao S., Okekpe C.C., Dombrovsky I., Valenzuela G.J., Roloff K. Colorectal Cancer Diagnosed During Pregnancy With Delayed Treatment. *Cureus.* 2020 May 24; 12(5): e8261. doi: 10.7759/cureus.8261. PMID: 32596079; PMCID: PMC7313435.
128. Cao Q., Zhu H., Zhang J., et al. Pregnancy Outcomes in Thyroid Cancer Survivors: A Propensity Score Matched Cohort Study. *Front Endocrinol.* 2022; 13: 816132. doi: 10.3389/fendo.2022.816132.
129. Capriglione S., Manzano A., Gulino F.A., Lopez S. Management of gynecological cancer in pregnant patients. *Minerva Ginecol.* 2019 Apr;71(2): 133–145. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04324-1. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30318875.
130. Carbone L., Somma T., Iorio G.G., Vitulli F., Conforti A., et al. Meningioma during pregnancy: what can influence the management? A case series and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25): 8767-8777. doi: 10.1080/14767058.2021.2004585. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34822317.

131. Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004 May; 5(5): 283–291. doi: 10.1016/S1470-2045(04)01466-4. PMID: 15120665.
132. Causa Andrieu P.I., Wahab S.A., Nougaret S., Petkovska I. Ovarian cancer during pregnancy. *Abdom Radiol (NY)*. 2023 May; 48(5): 1694-1708. doi: 10.1007/s00261-022-03768-y. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36538079.
133. Ceausu M., Hostiuc S., Sajin M., et al. Gestational lung adenocarcinoma: case report. *Int J Surg Pathol.* 2014; 22(7): 6636.
134. Chae-Kim J., Garg G., Gavrilova-Jordan L., et al. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31: 1499–1505. doi: 10.1136/ijgc-2021-002699.
135. Chang M.C. Fertilization of rabbit ova *in vitro*. *Nature.* 1959; 184, Suppl 7: 466-467. doi: 10.1038/184466a0.
136. Chao A.H., Neimanis S.A., Chang D.W., et al. Reconstruction after internal hemipelvectomy: outcomes and reconstructive algorithm. *Ann Plast Surg.* 2015; 74(3): 342-349.
137. Chao L.X., Patterson S.S., Rademaker A.W., et al. Melanoma perception in people of color: A targeted educational intervention. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18(3): 419-427. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0244-y>
138. Chen J., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017; 148: 87-165. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.001. Epub 2017 May 22. PMID: 28662830; PMCID: PMC5548443.
139. Chen L., Xie Y., Fan J., et al. HCG induces β 1,4-GalT I expression and promotes embryo implantation. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(5): 4673-4683.
140. Chen Q., Tong M., Guo F., Lau S., Zhao M. Parity correlates with the timing of developing endometrial cancer, but not subtype of endometrial cancer. *J Cancer.* 2015; 6(11): 1087-1092.
141. Chen Y., Zheng Y., Yu K., Wu B. Maternal deaths among patients with cancer in the United States. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Nov 19;100(46): e27922. doi: 10.1097/MD.00000000000027922. PMID: 34797349; PMCID: PMC8601337.
142. Cheung K.L., Lafayette R.A. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 May; 20(3): 209-214. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.012. PMID: 23928384. PMCID: PMC4089195.
143. Chlebowski R.T., Schottinger J.E., Shi J., et al. Aromatase inhibitors, tamoxifen, and endometrial cancer in breast cancer survivors. *Cancer.* 2015; 121: 2147-2155. doi: 10.1002/cncr.29332.
144. Cho H.H., Kim M.R., Kim J.H. Outpatient Multimodality Management of Large Submucosal Myomas Using Transvaginal Radiofrequency Myolysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21: 1049-1054. doi: 10.1016/j.jmig.2014.04.019.
145. Cho H.W., Ouh Y.T., Lee K.M., et al. Long-term effect of pregnancy-related factors on the development of endometrial neoplasia: A nationwide retrospective cohort study. *PLoS One.* 2019 Mar 28; 14(3): e0214600. doi: 10.1371/journal.pone.0214600. PMID: 30921436. PMCID: PMC6438517.

146. *Chu D., Wu J., Wang K., et al.* Effect of metformin use on the risk and prognosis of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018; 18: 438. doi: 10.1186/s12885-018-4334-5.
147. *Church E., Dieh A.* A rare case of aggressive squamous cell carcinoma of the bladder in pregnancy. *Obstet Med*. 2013 Dec; 6(4): 182-183. doi: 10.1258/om.2012.120021. Epub 2013 May 3. PMID: 27656255. PMCID:PMC5004330.
148. *Cift T., Aydogan B., Akba M., et al.* Case report: gastric carcinoma diagnosed at the second trimester of pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2011; 2011: 532854. doi: 10.1155/2011/532854. Epub 2011 Jul 14. PMID: 22567511. PMCID: PMC3335580.
149. *Clemente S.M., Martínez-Costa O.H., Monsalve M., Samhan-Arias A.K.* Targeting Lipid Peroxidation for Cancer Treatment. *Molecules*. 2020 Nov 5; 25(21): 5144. doi: 10.3390/molecules25215144. PMID: 33167334. PMCID:PMC7663840.
150. *Cohen-Kerem R., Railton C., Oren D., Lishner M., Koren G.* Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg*. 2005 Sep;190(3): 467-473. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.03.033. PMID: 16105538.
151. *Cole L.A., Butler S.* Hyperglycosylated hCG, hCG β and Hyperglycosylated hCG β : interchangeable cancer promoters. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Feb 26; 349(2): 232-8. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.029. Epub 2011 Nov 12. PMID: 22101319.
152. *Collins G., Mesiano S., DiFeo A.* Effects of Metformin on Cellular Proliferation and Steroid Hormone Receptors in Patient-Derived, Low-Grade Endometrial Cancer Cell Lines. *Reprod. Sci*. 2019; 26: 609-618. doi: 10.1177/1933719118779734.
153. *Colombo N., Creutzberg C., Amant F., et al.* ESMO- ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2016; 27: 16-41. doi: 10.1093/annonc/mdv484.
154. *Committee on Obstetric Practice American Society of Anesthesiologists.* Non-obstetric surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019; 133:e285e6.
155. *Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation.* *Obstetrics and Gynecology*. 2017; 130(4): e210-e216. doi: 10.1097/AOG.0000000000002355
156. *Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., et al.* ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31: 12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
157. *Connell L.C., Mota J.M., Braghiroli M.I., Hoff P.M.* The Rising Incidence of Younger Patients With Colorectal Cancer: Questions About Screening, Biology, and Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2017 Apr; 18(4): 23. doi: 10.1007/s11864-017-0463-3. PMID: 28391421.
158. *Conner S.N., Frey H.A., Cahill A.G., et al.* Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2014; 123(4): 752-761. doi: 10.1097/AOG.0000000000000174.
159. *Conover C.A., Oxvig C.* PAPP-A and cancer. *J Mol Endocrinol*. 2018 Jul; 61(1): T1–T10. doi: 10.1530/JME-17-0236. PMID: 29844094.
160. *Constantin A., Constantin R., Achim F., et al.* Pregnancy and Gastric Cancer: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023 May 29;13(11): 1909. doi: 10.3390/diagnostics13111909. PMID: 37296761. PMCID: PMC10252424.

161. Corrales-Rodriguez L, Arrieta O, Mas L, et al. An international epidemiological analysis of young patients with nonsmall cell lung cancer (AduJov-CLICaP). *Lung Cancer*. 2017; 113: 30-36. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.022.
162. Costanzo V, Bardelli A, Siena S, Abrignani S. Exploring the links between cancer and placenta development. *Open Biol*. 2018 Jun; 8(6): 180081. doi: 10.1098/rsob.180081. PMID: 29950452; PMCID: PMC6030113.
163. Cottreau C.M., Dashevsky I., Andrade S.E., et al. Pregnancy-Associated Cancer : A U.S. Population-Based Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019; 28(2): 250-257. doi: 10.1089/jwh.2018.6962.
164. Coughlin S.S. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1152: 9-29. doi: 10.1007/978-3-030-20301-6_2. PMID: 31456177.
165. Cramer D.W., Williams K., Vitonis A.F., et al. Puerperal mastitis: a reproductive event of importance affecting anti-mucin antibody levels and ovarian cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2013; 24: 1911e23.
166. Creux H., Monnier P., Son W.Y., Buckett W. Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after *in vitro* fertilization and *in vitro* maturation treatments. *J Assist Reprod Genet*. 2018; 35(4): 583-592.
167. Croci D.O., Cerliani J.P., Dalotto-Moreno T., Méndez-Huergo S.P., Mascanfroni I.D., et al. Glycosylation-Dependent Lectin-Receptor Interactions Preserve Angiogenesis in Anti-VEGF Refractory Tumors. *Cell*. 2014; 156: 744-758. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.043.
168. Czeyda-Pommersheim F., Kluger H., Langdon J., et al. Melanoma in pregnancy. *Abdom Radiol (NY)*. 2023 May; 48(5): 1740-1751. doi: 10.1007/s00261-022-03796-8. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36719425.
169. da Silva A.A., do Carmo J.M., Li X., et al. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol*. 2020 May; 36(5): 671-682. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.066. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32389340. PMCID:PMC7219403.
170. Daassi D., Mahoney K.M., Freeman G.J. The importance of exosomal PDL1 in tumour immune evasion. *Nat Rev Immunol*. 2020 Apr; 20(4): 209-215. doi: 10.1038/s41577-019-0264-y. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31965064.
171. D'Addio F., Riella L.V., Mfarrej B.G., et al. The link between the PDL1 costimulatory pathway and Th17 in fetomaternal tolerance. *J Immunol*. 2011 Nov 1; 187(9): 4530-4541. doi: 10.4049/jimmunol.1002031. Epub 2011 Sep 26. PMID: 21949023. PMCID: PMC3197965.
172. Daggez M., Dolanbay M., Akgun H., et al. Human chorionic gonadotropin expression in endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: could it be a new marker? *Int J Gynecol Cancer*. 2023 May 1; 33(5): 707-712. doi: 10.1136/ijgc-2023-004279. PMID: 37001896.
173. Dagogo-Jack I., Gainor J.F., Porter R.L., et al. Clinicopathologic features of NSCLC diagnosed during pregnancy or the peripartum period in the era of molecular genotyping. *J Thorac Oncol*. 2016; 11: 1522-1528. doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.031.
174. Dalianis T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers for prediction of response to therapy (Review). *Int J Oncol*. 2014 Jun; 44(6): 1799-1805. doi: 10.3892/

- ijo.2014.2355. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24676623. PMCID: PMC4063535.
175. Daras M., Cone C., Peters K.B. Tumor progression and transformation of low-grade glial tumors associated with pregnancy. *J Neurooncol.* 2014 Jan; 116(1): 113-117. doi: 10.1007/s11060-013-1261-9. PMID: 24078174.
176. Dau H., Saad El Din K., McTaggart-Cowan H., et al. Health information seeking behaviors among individuals with young-onset and average-onset colorectal cancer: an international cross-sectional survey. *Support Care Cancer.* 2020 Dec; 28(12): 6011-6021. doi: 10.1007/s00520-020-05446-5. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32296980.
177. Davies J.E., Pollheimer J., Yong H.E., Kokkinos M.I., Kalionis B., Knofler M., Murthi P. Epithelial-mesenchymal transition during extravillous trophoblast differentiation. *Cell Adhes. Migr.* 2016; 10: 310-321.
178. de Haan J., Lok C.A., de Groot C.J., et al. Melanoma during pregnancy. *Melanoma Research.* 2017; 27(3): 218-223. doi: 10.1097/cmr.0000000000000327.
179. de Haan J., Verheecke M., Van Calsteren K., et al. International Network on Cancer and Infertility Pregnancy (INCIP). Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol.* 2018 Mar; 19(3): 337-346. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30059-7. Epub 2018 Jan 26.
180. De Munck N., Vajta G. Safety and efficiency of oocyte vitrification. *Cryobiology.* 2017 Oct; 78: 119-127. doi: 10.1016/j.cryobiol.2017.07.009. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28774548.
181. De Roo C., Tilleman K. In Vitro Maturation of Oocytes Retrieved from Ovarian Tissue: Outcomes from Current Approaches and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2021 Oct 13; 10(20): 4680. doi: 10.3390/jcm10204680. PMID: 34682803. PMCID: PMC8540978.
182. De Vos M., Grynberg M., Ho T.M., Yuan Y., Albertini D.F., Gilchrist R.B. Perspectives on the development and future of oocyte IVM in clinical practice. *J Assist Reprod Genet.* 2021 Jun; 38(6): 1265-1280. doi: 10.1007/s10815-021-02263-5. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34218388. PMCID: PMC8266966.
183. Deckers I.A., van den Brandt P.A., van Engeland M., et al. Polymorphisms in genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal cell cancer risk: interplay with hypertension and intakes of sodium, potassium and fluid. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1; 136(5): 1104-1116. doi: 10.1002/ijc.29060. Epub 2014 Jul 10. PMID: 24978482.
184. Del Mastro L., Ceppi M., Poggio F., Bighin C., Peccatori F., Demeestere I., Levaggi A., Giraudi S., Lambertini M., D'Alonzo A., Canavese G., Pronzato P., Bruzzi P. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 2014 Jun; 40(5): 675-683. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.12.001. Epub 2013 Dec 8. PMID: 24360817.
185. Dell'Aquila K, Hodges H, Moshiri M, Katz DS, Elojeimy S, Revzin MV, Tembelis M, Revels JW. Imaging evaluation of lymphoma in pregnancy with review of clinical assessment and treatment options. *Abdom Radiol (NY).* 2023 May; 48(5): 1663-1678. doi: 10.1007/s00261-022-03779-9. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36595067; PMCID: PMC9808767.

186. *Derwahl M., Nicula D.* Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocrine Related Cancer*. 2014; 21: 273-283.
187. *DeSilva J.M., Rosenberg K.R.* Anatomy, Development, and Function of the Human Pelvis. *The Anatomical Record*. 2017; 300(4): 628-632. doi: 10.1002/ar.23561. PMID: 28297176.
188. *DeSouza K., Chowdhury S., Hughes S.* Prompt diagnosis key in bladder cancer. *Practitioner*. 2014 Jan; 258(1767): 23-27. PMID: 24617100.
189. *Dewerchin M., Carmeliet P.* Placental growth factor in cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2014; 18: 1339-1354.
190. *Dhar K.K., Needhi Rajan T., Koslowski M., Woolas R.P.* Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2005; 97(3): 924-927.
191. *Di Ciaccio P.R., Mills G., Shipton M.J., et al.* The clinical features, management and outcomes of lymphoma in pregnancy: A multicentre study by the Australasian Lymphoma Alliance. *Br J Haematol*. 2023 Jun; 201(5): 887-896. doi: 10.1111/bjh.18727. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36880558.
192. *Díaz B.C., Salmerón-Moreno K.* Localization of Brain Tumors // Principles of Neuro-Oncology / eds. A. Monroy-Sosa, S.S. Chakravarthi, J.G. de la Garza-Salazar, A. Meneses Garcia, A.B. Kassam. Springer, 2021. Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-54879-7>.
193. *Dolmans M.M., von Wolff M., Poirot C., Diaz-Garcia C., Cacciottola L., Boissel N., Liebenthron J., Pellicer A., Donnez J., Andersen C.Y.* Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril*. 2021 May; 115(5): 1102-1115. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.008. PMID: 33933173.
194. *Dong W., Li J., Huang Y., et al.* Differential expression patterns of estrogen receptor (ER)- α splice variants between papillary thyroid cancer and nodular thyroid goiter. *Med Sci Monit*. 2012; 18: 351-355.
195. *Dong W., Zhang H., Le J., et al.* Estrogen induces metastatic potencial of papillary thyroid cancer cells through estrogen receptor α and β . *Int J Endocrinol*. 2013; 2013. Article ID 941658.
196. *Doverspike L., Kurtz S., Selvaggi K.* Palliative Chemotherapy: Does It Only Provide False Hope? The Role of Palliative Care in a Young Patient With Newly Diagnosed Metastatic Adenocarcinoma. *J Adv Pract Oncol*. 2017 May-Jun; 8(4): 382-386. Epub 2017 May 1. PMID: 30018843. PMCID: PMC6040871.
197. *Driscoll M.S., Martires K., Bieber A.K., et al.* Pregnancy and melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2016; 75(4): 669-678.
198. *Du Z., Qu H.* The relationship between ovarian function and ovarian limited dose in radiotherapy postoperation of ovarian transposition in young patients with cervical cancer. *Cancer Med*. 2017 Mar; 6(3): 508-515. doi: 10.1002/cam4.924. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28211638. PMCID: PMC5345660.
199. *Duff D., Long A.* Roles for RACK1 in cancer cell migration and invasion. *Cell Signal*. 2017 Jul; 35: 250-255. doi: 10.1016/j.cellsig.2017.03.005. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28336233.

200. Duska L.R., Garrett A., Rueda B.R., et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol.* 2001 Nov; 83(2): 388-93. doi: 10.1006/gyno.2001.6434. PMID: 11606102.
201. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal-redux. *Cancer Immunol Res.* 2015 Jan; 3(1): 1-11. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0209. PMID: 25568067; PMCID: PMC4288010.
202. Eckenstein M., Thomas A.A. Benign and malignant tumors of the central nervous system and pregnancy. *Handb Clin Neurol.* 2020; 172: 241-258. doi: 10.1016/B978-0-444-64240-0.00014-3. PMID: 32768091.
203. Edwards R.G. Maturation *in vitro* of human ovarian oocytes. *Lancet.* 1965; 2: 7419: 926-929. DOI: 10.1016/s0140-6736(65)92903-x.
204. Egberts F., Momkvist A., Egberts J.H., et al. Clinicopathologic prognostic markers of survival: an analysis of 259 patients with malignant melanoma ≥ 1 mm. *Tumour Biol.* 2010 Jan; 31(1): 8-15. doi: 10.1007/s13277-009-0002-3. Epub 2009 Dec 18. PMID: 20237897.
205. Eliassen A.M., Hauff S.J., Tang A.L., Thomas D.H., McHugh J.B., Walline H.M., Stoerker J., Maxwell J.H., Worden F.P., Eisbruch A., Czerwinski M.J., Papagerakis S.M., Chepeha D.B., Bradford C.R., Hanauer D.A., Carey T.E., Prince M.E. Head and neck squamous cell carcinoma in pregnant women. *Head Neck.* 2013 Mar; 35(3): 335-342. doi: 10.1002/hed.22973. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22422571; PMCID: PMC3399935.
206. El-Messidi A., Patenaude V., Abenhaim H.A. Incidence and outcomes of women with non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a population-based study on 7.9 million births. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41: 582-589.
207. Enninga E.A.L., Holtan S.G., Creedon D.J., et al. Immunomodulatory effects of sex hormones: requirements for pregnancy and relevance in melanoma. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(4): 520-535.
208. Enomoto S., Yoshihara K., Kondo E., et al. Trends in Pregnancy-Associated Cervical Cancer in Japan between 2012 and 2017: A Multicenter Survey. *Cancers (Basel).* 2022 Jun 23; 14(13): 3072. doi: 10.3390/cancers14133072. PMID: 35804845/ PMCID: PMC9264791.
209. Eriksson A.G., Fallaas Dahl G., Nesbakken A.J., et al. Endometrial cancer during pregnancy: management strategies. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Sep; 29(7): 1221-1224. doi: 10.1136/ijgc-2019-000756. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31434687.
210. Erol B., Sofulu O., Sirin E., et al. Pelvic Ring Reconstruction After Iliac or Iliosacral Resection of Pediatric Pelvic Ewing Sarcoma: Use of a Double-Barreled Free Vascularized Fibular Graft and Minimal Spinal Instrumentation. *J Bone Joint Surg Am.* 2021 Jun 2; 103(11): 1000-1008. doi: 10.2106/JBJS.20.01332. PMID: 33770022.
211. Esposito K., Chiodini P., Colao A., et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2012 Nov; 35(11):2402-2411. doi: 10.2337/dc12-0336. PMID: 23093685. PMCID: PMC3476894.
212. Esposito M., Guise T., Kang Y. The Biology of Bone Metastasis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Jun 1; 8(6): a031252. doi: 10.1101/cshperspect.a031252. PMID: 29101110. PMCID: PMC5980796.

213. *Esposito S., Tenconi R., Preti V., et al.* Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes // *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep; 95(38): e4899. doi: 10.1097/MD.0000000000004899. PMID: 27661036. PMCID: PMC5044906.
214. *Evans S.R.T., Sarani B., Bhanot P., Feldman E.* Surgery in pregnancy. *Curr Probl Surg*. 2012; 49(6): 333e88. doi: 10.1067/j.cpsurg.2012.02.003.
215. *Fabijanovic D., Serman L.* Epigenetic control of cell invasion-the trophoblast model. *Biomol. Concepts*. 2012; 3: 487-494.
216. *Fan Z., Li H., Hu R., et al.* Fertility-Preserving Treatment in Young Women with Grade 1 Presumed Stage IA Endometrial Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28: 385-393. doi: 10.1097/IGC.0000000000001164.
217. *Fan Y., Li X., Wang J., et al.* Analysis of pregnancy-associated factors after fertility-sparing therapy in young women with early stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Aug 3; 19(1): 118. doi: 10.1186/s12958-021-00808-y. PMID: 34344384; PMCID: PMC8330111.
218. *Fancher K.M., Giannetti V., McLaughlin B.T.* Ethics of chemotherapy during pregnancy. *Am J Health Syst Pharm*. 2019 Feb 1; 76(4): 242-246. doi: 10.1093/ajhp/zxy041. PMID: 30715184.
219. *Fang W., Fu C., Chen X., Mou X., Liu F., et al.* Neurokinin-2 Receptor Polymorphism Predicts Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer Patients. *Oncol. Lett*. 2015; 9: 2003-2006. doi: 10.3892/ol.2015.3016.
220. *Farhadi S.A., Hudalla G.A.* Engineering Galectin–Glycan Interactions for Immunotherapy and Immunomodulation. *Exp. Biol. Med*. 2016; 241: 1074-1083. doi: 10.1177/1535370216650055.
221. *Farhoosh R.* New insights into the kinetic and thermodynamic evaluations of lipid peroxidation. *Food Chem*. 2022 May 1; 375: 131659. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.131659. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34865926.
222. *Fasano G., Dechène J., Antonacci R., Biramane J., Vannin A.S., Van Langendonck A., Devreker F., Demeestere I.* Outcomes of immature oocytes collected from ovarian tissue for cryopreservation in adult and prepubertal patients. *Reprod Biomed Online*. 2017 Jun; 34(6): 575-582. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.03.007. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28365199.
223. *Fastrez M., Houba C., Vandromme J., Rozenberg S.* Fertility-sparing management of gynecological cancers. *Maturitas*. 2015; 82: 141-145. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.06.031.
224. *Feldman R., Gatalica Z., Knezetic J., et al.* Molecular profiling of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016 Apr; 38 (Suppl 1): E1625-1638. doi: 10.1002/hed.24290. Epub 2015 Nov 28. PMID: 26614708. PMCID: PMC5063170.
225. *Fell D.B., Dodds L., Joseph K.S., et al.* Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb; 107(2 Pt1): 277-84. doi: 10.1097/01.AOG.0000195059.82029.74. PMID: 16449112.
226. *Fenig E., Mishaeli M., Kalish Y., Lishner M.* Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev*. 2001 Feb; 27(1): 1-7. doi: 10.1053/ctrv.2000.0193. PMID: 11237773.

227. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136(5): E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25220842.
228. Ferreira L.M.R., Meissner T.B., Tilburgs T., Strominger J.L. HLA-G: at the interface of maternal-fetal tolerance. *Trends Immunol*. 2017; 384: 272-286. doi: 10.1016/j.it.2017.01.009.
229. Findeklee S. Overview Tumour Disease and Oncologic Therapy During Pregnancy. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2018 Apr; 222(2): 61-65. doi: 10.1055/s-0044-100259. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29390200.
230. Flaig T.W., Spiess P.E., Agarwal N., et al. Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Mar; 18(3): 329-354. doi: 10.6004/jnccn.2020.0011. PMID: 32135513.
231. Flint T.R., Jones J.O., Ferrer M., et al. A comparative analysis of immune privilege in pregnancy and cancer in the context of checkpoint blockade immunotherapy. *Seminars in Oncology*. 2018; 45(3): 170-175. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.03.005>.
232. Forster M.T., Baumgarten P., Gessler F., Maurer G., Senft C., et al. Influence of pregnancy on glioma patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019 Mar; 161(3): 535-543. doi: 10.1007/s00701-019-03823-6. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30693372.
233. Fregnani C.M.S., Fregnani J.H.T.G., Paiva C.E., et al. Translation and cultural adaptation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Cervical Dysplasia (FACIT-CD) to evaluate quality of life in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017 Apr-Jun; 15(2): 155-161. doi: 10.1590/S1679-45082017AO3910.
234. Fruscio R., de Haan J., Van Calsteren K., Verheecke M., Mhallem M., Amant F. Ovarian cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 May; 41: 108-117. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.013. Epub 2016 Oct 1. PMID: 28029502.
235. Fuselier C., Dumoulin A., Paré A., Nehmé R., Ajarrag S., Granger Joly de Boissel P., Chatenet D., Doucet N., St-Pierre Y. Placental Galectins in Cancer: Why We Should Pay More Attention. *Cells*. 2023 Jan 29; 12(3): 437. doi: 10.3390/cells12030437. PMID: 36766779. PMCID: PMC9914345.
236. Gaitskell K., Green J., Pirie K., et al. Million Women Study Collaborators. Histological subtypes of ovarian cancer associated with parity and breastfeeding in the prospective Million Women Study. *Int J Cancer*. 2018 Jan 15; 142(2): 281-289. doi: 10.1002/ijc.31063. Epub 2017 Oct 12. PMID: 28929490. PMCID: PMC5725697.
237. Galgano S.J., Porter K.K., Burgan C., Rais-Bahrami S. The Role of Imaging in Bladder Cancer Diagnosis and Staging. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Sep 16; 10(9): 703. doi: 10.3390/diagnostics10090703. PMID: 32948089. PMCID: PMC7555625.
238. Gallos I.D., Ofinran O., Shehmar M., et al. Current management of endometrial hyperplasia – a survey of United Kingdom consultant gynaecologists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Oct; 158(2): 305-307.
239. Gamage T., Schierding W., Hurley D., Tsai P., Ludgate J.L., Bhoothpur C., Chamley L.W., Weeks R.J., Macaulay E.C., James J.L. The role of DNA methylation in human trophoblast differentiation. *Epigenetics*. 2018; 13: 1154-1173.

240. *Gambichler T., Susok L.* Uncomplicated pregnancy and delivery under ongoing nivolumab therapy for metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2022 Apr 1; 32(2): 131-132. doi: 10.1097/CMR.0000000000000801. PMID: 35254337.
241. *Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K.* Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020 Aug; 9(4): 47. doi: 10.21037/cco-20-34. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32648448.
242. *Garavello W., Spreafico R., Gaini R.M.* Oral tongue cancer in young patients: a matched analysis. *Oral Oncol.* 2007 Oct; 43(9): 894-897. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.10.013. Epub 2007 Feb 16. PMID: 17307026.
243. *Garbe C., Amaral T., Peris K., et al.* European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics. Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022 Jul; 170: 236-255. doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.008. Epub 2022 May 12. PMID: 35570085.
244. *Garg R., Cheng V., Ellis U., et al.* Direct medical costs of young-onset colorectal cancer: a worldwide systematic review. *BMC Health Serv Res.* 2022 Aug 30; 22(1): 1100. doi: 10.1186/s12913-022-08481-6. PMID: 36042470. PMCID: PMC9426038.
245. *Garzon S., Uccella S., Zorzato P.C., et al.* Fertility-Sparing management for endometrial cancer: Review of the literature. *Minerva Med.* 2021; 112: 55-69. doi: 10.23736/S0026-4806.20.07072-X.
246. *Gatson N.T.N.* Managing Central Nervous System Tumors During Pregnancy. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2022 Feb 1; 28(1): 122-146. doi: 10.1212/CON.0000000000001107. PMID: 35133314.
247. *Gatta L.A., Kuller J.A., Rhee E.H.J.* Pregnancy outcomes following cervical conization or loop electrosurgical excision procedures. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 Aug; 72(8): 494-9. doi: 10.1097/OGX.0000000000000468.
248. *Gaudio F., Nardelli C., Masciandaro P., et al.* Pregnancy rate and outcome of pregnancies in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma. *Annals of Hematology.* 2019. doi: 10.1007/s00277-019-03684-0.
249. *Gaugler-Senden I.P.M., Tamsma J.T., van der Bent C., et al.* Angiogenic Factors in Women Ten Years after Severe Very Early Onset Preeclampsia. *PLoS One.* 2012; 7: e43637.
250. *Ge Z., Wu S., Zhang Z., Ding S.* Mechanism of tumor cells escaping from immune surveillance of NK cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2020 Jun; 42(3): 187-198. doi: 10.1080/08923973.2020.1742733. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32223464.
251. *Gentilini O., Masullo M., Rotmensz N., et al.* Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: Biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31: 232-236.
252. *Germann N., Goffinet F., Goldwasser F.* Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol.* 2004 Jan; 15(1): 146-50. doi: 10.1093/annonc/mdh009. PMID: 14679135.

253. Gharibvand M.M., Kazemi M., Motamedfar A., et al. The role of ultrasound in diagnosis and evaluation of bladder tumors. *J Family Med Prim Care*. 2017 Oct-Dec; 6(4): 840-843. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_186_17. PMID: 29564274. PMCID: PMC5848409.
254. Ghoniem K., Larish A.M., Dinoi G., et al. Oncologic outcomes of endometrial cancer in patients with low-volume metastasis in the sentinel lymph nodes: An international multi-institutional study. *Gynecol. Oncol.* 2021; 162: 590-598. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.06.031.
255. Gil S., Goetgheluck J., Paci A., et al. Efficacy and safety of gefitinib during pregnancy: case report and literature review. *Lung Cancer*. 2014; 85: 481-484.
256. Girardelli S., Albano L., Mangili G., et al. Meningiomas in Gynecology and Reproduction: an Updated Overview for Clinical Practice. *Reprod Sci*. 2022 Sep; 29(9): 2452-2464. doi: 10.1007/s43032-021-00606-2. Epub 2021 May 10. PMID: 33970444.
257. Girault A., Dommergues M., Nizard J. Impact of maternal brain tumours on perinatal and maternal management and outcome: a single referral centre retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Dec; 183: 132-136. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.10.027. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25461366.
258. Girotti M.R., Salatino M., Dalotto-Moreno T., Rabinovich G.A. Sweetening the Hallmarks of Cancer: Galectins as Multifunctional Mediators of Tumor Progression. *J. Exp. Med*. 2019; 217: e20182041. doi: 10.1084/jem.20182041.
259. Goad J., Ko Y.A., Kumar M., et al. Oestrogen fuels the growth of endometrial hyperplastic lesions initiated by overactive Wnt/beta-catenin signaling. *Carcinogenesis*. 2018; 39: 1105-1116.
260. Gobato A.O., Vasques A.C., Zambon M.P., et al. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2014 Mar; 32(1): 55-62. doi: 10.1590/s0103-05822014000100010. PMID: 24676191. PMCID: PMC4182990.
261. Gomes C.F., Sousa M., Lourenço I., et al. Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know? *Ann Gastroenterol*. 2018 Jul-Aug; 31(4): 385-394. doi: 10.20524/aog.2018.0264. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29991883. PMCID: PMC6033757.
262. Gomez-Hidalgo N.R., Mendizabal E., Joigneau L., Pintado P., De Leon-Luis J. Breast cancer during pregnancy: results of maternal and perinatal outcomes in a single institution and systematic review of the literature. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Jan; 39(1): 27-35. doi: 10.1080/01443615.2018.1457631. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29912592.
263. Gompel A. Hormones et cancers du sein. *Presse Med*. 2019 Oct; 48(10): 1085-1091. doi: 10.1016/j.lpm.2019.09.021. Epub 2019 Oct 26. PMID: 31662219.
264. Gompel A. Progesterone and endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Nov; 69: 95-107. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.003. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32732107.
265. Gordon-Alonso M., Bruger A.M., van der Bruggen P. Extracellular Galectins as Controllers of Cytokines in Hematological Cancer. *Blood*. 2018; 132: 484-491. doi: 10.1182/blood-2018-04-846014.

266. Gordon-Alonso M., Hirsch T., Wildmann C., van der Bruggen P. Galectin-3 Captures Interferon-Gamma in the Tumor Matrix Reducing Chemokine Gradient Production and T-Cell Tumor Infiltration. *Nat. Commun.* 2017; 8: 793. doi: 10.1038/s41467-017-00925-6.
267. Goyal S., Yadav A., Madan R., Chitkara A., Singh R., et al. Managing brain tumors in pregnancy: The oncologist's struggle with maternal-fetal conflict. *J Cancer Res Ther.* 2022 Jan-Mar; 18(1): 5-18. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1343_20. PMID: 35381756.
268. Gregori S., Amodio G., Quattrone F., Panina-Bordignon P. HLA-G Orchestrates the Early Interaction of Human Trophoblasts with the Maternal Niche. *Front Immunol.* 2015 Mar 30; 6: 128. doi: 10.3389/fimmu.2015.00128. PMID: 25870595. PMCID: PMC4378286.
269. Guan H., Guo Z., Liang W., Li H., Wei G., Xu L., Xiao H., Li Y. Trop2 enhances invasion of thyroid cancer by inducing MMP2 through ERK and JNK pathways. *BMC Cancer.* 2017 Jul 14; 17(1): 486. doi: 10.1186/s12885-017-3475-2. PMID: 28709407. PMCID: PMC5513028.
270. Guan H.-B., Wu Q.J., Gong T.T. Parity and kidney cancer risk: evidence from epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Dec; 22(12): 2345-2353. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0759-T. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24108791.
271. Gulino F.A., Ettore C., Pappalardo E., et al. A primary lesion of advanced melanoma in pregnancy: case report and review of literature of the advanced cases in the last ten years. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jun; 35(11): 2195-2202. doi: 10.1080/14767058.2020.1777538. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32552096.
272. Gunderson C.C., Fader A.N., Carson K.A., Bristow R.E. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade I adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2012 May; 125(2): 477-482. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22245711.
273. Gunnala V., Schattman G. Oocyte vitrification for elective fertility preservation: the past, present, and future. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017 Feb; 29(1): 59-63. doi: 10.1097/GCO.0000000000000339. PMID: 27922944.
274. Guo X., Liu G., Schauer I.G., Yang G., Mercado-Uribe I., Yang F., Zhang S., He Y., Liu J. Overexpression of the β subunit of human chorionic gonadotropin promotes the transformation of human ovarian epithelial cells and ovarian tumorigenesis. *Am J Pathol.* 2011; 179: 1385-1393. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.05.018.
275. Guo Z., Peng Y., Shen Q., et al. Reconstruction with 3D-printed prostheses after type I + II + III internal hemipelvectomy: Finite element analysis and preliminary outcomes. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023 Jan 9; 10: 1036882. doi: 10.3389/fbioe.2022.1036882. PMID: 36698627. PMCID: PMC9868148.
276. Gupta A., Driskol M.S. Do hormones influence melanoma? Facts and controversies. *Clinics in Dermatology.* 2010; 3: 287-292.
277. Gutkin P.M., Chen E.L., Miller C.J., et al. Successful Full-term Pregnancies After High-dose Pelvic Radiotherapy for Ewing Sarcoma: A Case Report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020 Nov; 42(8): e807–e809. doi: 10.1097/MPH.0000000000001581. PMID: 31415018.

278. Guy G.P., Thomas C.C., Thompson T., et al. Vital signs: Melanoma incidence and mortality trends and projections – United States, 1982–2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64(21): 591-596.
279. Gwacham N.I., McKenzie N.D., Fitzgerald E.R., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by fertility sparing surgery in cervical cancers size 2–4 cm; emerging data and future perspectives. *Gynecol Oncol.* 2021 Sep; 162(3): 809-815. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.06.006. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34130862.
280. Gziri M.M., Goffin F., Debieve F., Amant F. Cancer pendant la grossesse: importance d'un registre national et Européen [Cancer diagnosis during pregnancy: importance of a national and European registration]. *Rev Med Liege.* 2013 Oct; 68(10): 527-530. French. PMID: 24298727.
281. Hackmon R., Pinnaduwa L., Zhang J., Lye S.J., Geraghty D.E., Dunk C.E. Definitive class I human leukocyte antigen expression in gestational placentation: HLA-F, HLA-E, HLA-C, and HLA-G in extravillous trophoblast invasion on placentation, pregnancy, and parturition. *Am J Reprod Immunol.* 2017 Jun; 77(6). doi: 10.1111/aji.12643. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28185362.
282. Han S.A., Kim S.W. BRCA and Breast Cancer-Related High-Penetrance Genes. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1187: 473-490. doi: 10.1007/978-981-32-9620-6_25. PMID: 33983595.
283. Hanna G.J., Woo S.B., Li Y.Y., et al. Tumor PD-L1 expression is associated with improved survival and lower recurrence risk in young women with oral cavity squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018 May; 47(5): 568-577. doi: 10.1016/j.ijom.2017.09.006. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28969885.
284. Hansen J.A., Naghavi-Behzad M., Gerke O., et al. Diagnosis of bone metastases in breast cancer: Lesion-based sensitivity of dual-time-point FDG-PET/CT compared to low-dose CT and bone scintigraphy. *PLoS One.* 2021 Nov 18; 16(11): e0260066. doi: 10.1371/journal.pone.0260066. PMID: 34793550. PMCID: PMC8601566.
285. Hayama M., Chida M., Tamura M., et al. Unexpected rapid growth of estrogen receptor positive lung cancer during pregnancy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 20: 325-328.
286. He Y., Wang Y., Zhou R., Wang J. Oncologic and obstetrical outcomes after fertility-preserving retreatment in patients with recurrent atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30: 1902-1907. doi: 10.1136/ijgc-2020-001570.
287. Heape W. Preliminary note on the transplantation and growth of mammalian ova within a uterine foster-mother. *Proc Roy Soc.* 1891; 48: 457-458.
288. Heesterbeek C.J., Tjan-Heijnen V.C.G., Heimovaara J.H., Lenaerts L., Lok C., Vriens I.J.H., Van Opstal D., Boon E.M.J., Sie D., de Die-Smulders C.E.M., Amant F., Macville M.V.E. Dutch NIPT Consortium. Prenatal cell-free DNA testing of women with pregnancy-associated cancer: a retrospective cross-sectional study. *Lancet Reg Health Eur.* 2024 Aug 7; 45: 101024. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101024. PMID: 39220433; PMCID: PMC11363838.
289. Heikila A., Handstrom J., Maepraa H., et al. Loss of estrogen receptor α expression in follicular thyroid carcinoma predicts poor outcome. *Thyroid.* 2013; 23: 456-465.

290. Heimovaara J.H., Huis In 't Veld E.A., Lok C.A.R., Garcia A.C., Halaska M.J., Boere I., Gziri M.M., Fruscio R., Painter R.C., Cardonick E., van den Heuvel-Eibrink M.M., Masturzo B., Van Calsteren K., van Zuylen L., Amant F. International Network on Cancer Infertility and Pregnancy. Maternal death by cancer in pregnancy: A descriptive study of the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. *BJOG*. 2024 Nov;131(12):1694-1704. doi: 10.1111/1471-0528.17894. Epub 2024 Jun 25. PMID: 38923226.
291. Helmo F.R., Lopes A.M.M., Carneiro A.C.D.M., Campos C.G., Silva P.B., Dos Reis Monteiro M.L.G, Rocha L.P., Dos Reis M.A., Etchebehere R.M., Machado J.R., Corrêa R.R.M. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Pathol Res Pract*. 2018 Jan; 214(1): 7-14. doi: 10.1016/j.prp.2017.10.021. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29174227.
292. Hemmingsen C.H., Kjaer S.K., Bennetsen A.K.K., Dehlendorff C., Baandrup L. The association of reproductive factors with risk of non-epithelial ovarian cancer and comparison with serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2021 Aug; 162(2): 469-474. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.05.008. Epub 2021 May 18. PMID: 34016454.
293. Herzon F.S., Morris D.M., Segal M.N., Rauch G., Parnell T. Coexistent thyroid cancer and pregnancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120: 1191-1193.
294. Hilly O., Shkedy Y., Hod R., Soudry E., Mizrahi A., Hamzany Y., Bachar G., Shpitzer T. Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: comparison with patients older than 60 years. *Oral Oncol*. 2013 Oct; 49(10): 987-990. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.07.005. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23927849.
295. Hilton H.N., Clarke C.L., Graham J.D. Estrogen and progesterone signaling in the normal breast and its implications for cancer development. *Mol Cell Endocrinol*. 2018 May 5; 466: 2-14. doi: 10.1016/j.mce.2017.08.011. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28851667.
296. Ho V.N.A., Pham T.D., Le A.H., Ho T.M., Vuong L.N. Live birth rate after human chorionic gonadotropin priming *in vitro* maturation in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res*. 2018; 11: 70.
297. Hoffman K.L., Lerner S.P., Smith C.L. Raloxifene inhibits growth of RT4 urothelial carcinoma cells via estrogen receptor-dependent induction of apoptosis and inhibition of proliferation. *Horm Cancer*. 2013 Feb; 4(1): 24-35. doi: 10.1007/s12672-012-0123-9. Epub 2012 Sep 11. PMID: 22965848. PMCID: PMC3541450.
298. Hou D., Yang B., Li Y., Sun M. Utility of Scoring System for Screeing and Early Warning of Cervical Cancer Based on Big Data Analysis. *Front Public Health*. 2022 Jun 20; 10: 920956. doi: 10.3389/fpubh.2022.920956. PMID: 35795701. PMCID: PMC9251193.
299. Huang Y., Wang H.-C., Zhao J., Wu M.-H., Shih T.-C. Immunosuppressive Roles of Galectin-1 in the Tumor Microenvironment. *Biomolecules*.2021; 11: 1398. doi: 10.3390/biom11101398.
300. Husby A., Wohlfahrt J., Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *BMJ*. 2019 Aug 14; 366: 14693. doi: 10.1136/bmj.14693. PMID: 31412996. PMCID: PMC6693051.
301. Husby A., Wohlfahrt J., Melbye M. Pregnancy duration and ovarian cancer risk: A 50-year nationwide cohort study. *Int J Cancer*. 2022 Nov 15; 151(10): 1717-1725.

- doi: 10.1002/ijc.34192. Epub 2022 Jul 12. PMID: 35751416. PMCID: PMC9796914.
302. Huang Y., Dong W., Le J. et al. Differential expression patterns and clinical significance of estrogen receptor α and β in papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2014; 114: 383.
303. Hyam D.M., Conway R.C., Sathiyaseelan Y., Gebiski V., Morgan G.J., Walker D.M., Veness M.J. Tongue cancer: do patients younger than 40 do worse? *Aust Dent J*. 2003 Mar; 48(1): 50-54. doi: 10.1111/j.1834-7819.2003.tb00009.x. PMID: 14640158.
304. IARC. Human Papillomaviruses. WHO; Lyon, France, 2007. Vol. 90.
305. IARC. Iarc Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. A Review of Human Carcinogens. B. Biological Agents. WHO; Lyon, France: 2011. Human papillomaviruses. – Vol. 100B. P. 261–301.
306. Iavazzo C., Minis E.E., Gkegkes I.D. Current management of gynecologic cancer in pregnancy. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2018 Jun 4; 19(2): 104-110. doi: 10.4274/jtgga.2018.0044. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29699959. PMCID: PMC5994818.
307. Ichimura S., Ohara K., Kono M., Mizutani K., Kitamura Y., et al. Molecular investigation of brain tumors progressing during pregnancy or postpartum period: the association between tumor type, their receptors, and the timing of presentation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021 Aug; 207: 106720. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106720. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34102420.
308. Ilancheran A., Low J., Ng J.S. Gynaecological cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Jun; 26(3): 371-377. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.12.009. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22301055.
309. Iqbal J., Kahane A., Park A.L., et al. Hormone Levels in Pregnancy and Subsequent Risk of Maternal Breast and Ovarian Cancer: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Feb; 41(2): 217-222. doi: 10.1016/j.jogc.2018.03.133. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30528445.
310. Isla A., Alvarez F., Gonzalez A., Garcia-Grande A., Perez-Alvarez M., Garcia-Blazquez M. Brain tumor and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1997 Jan; 89(1):19-23. doi: 10.1016/s0029-7844(96)00381-x. PMID: 8990430.
311. Ismail S.K., Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007; 21(5): 755-769. doi: 10.1016/j.bpg.2007.05.008. PMID: 17889806.
312. Jaganjac M., Cindrić M., Jakovčević A., Žarković K., Žarković N. Lipid peroxidation in brain tumors. *Neurochem Int*. 2021 Oct; 149: 105118. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105118. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34197897.
313. Jain C. ACOG committee opinion No. 723: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2019; 133(1):. 186. doi: 10.1097/AOG.0000000000003049.
314. Jankowska A.G., Andrusiewicz M., Fischer N., Warchol P.J. Expression of hCG and GnRHs and their receptors in endometrial carcinoma and hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20: 92-101. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181bbe933.
315. Javitt M.C. Cancer in pregnancy: overview and epidemiology. *Abdom Radiol (NY)*. 2023 May; 48(5): 1559-1563. doi: 10.1007/s00261-022-03633-y. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35960309.

316. Jemal A., Siegel R., Ward E., et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56: 106-130.
317. Jenkins H.N., Rivera-Gonzalez O., Gibert Y., Speed J.S. Endothelin-1 in the pathophysiology of obesity and insulin resistance. *Obes Rev.* 2020 Dec;21(12): e13086. doi: 10.1111/obr.13086. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32627269. PMCID: PMC7669671.
318. Jeong H., Choi S., Song J.W., et al. Regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 by progesterone and its impact on labetalol elimination. *Xenobiotica.* 2008 Jan; 38(1): 62-75. doi: 10.1080/00498250701744633. PMID: 18098064. PMCID: PMC3691104.
319. Jerry D.J., Shull J.D., Hadsell D.L., et al. Genetic variation in sensitivity to estrogens and breast cancer risk. *Mamm Genome.* 2018 Feb; 29(1-2): 24–37. doi: 10.1007/s00335-018-9741-z. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29487996. PMCID: PMC5936622.
320. Jiang X., Ye Z., Yu W., et al. Chemotherapy for ovarian cancer during pregnancy: A systematic review and meta-analysis of case reports and series. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Oct; 47(10): 3425-3436. doi: 10.1111/jog.14957. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34342108.
321. Jin J., Wu X., Yin J., et al. Identification of genetic mutations in cancer: Challenge and opportunity in the new era of targeted therapy. *Front Oncol.* 2019; 9: 263/BIBTEX. doi: 10.3389/FONC.2019.00263/BIBTEX.
322. Jones A., Povlow M.R. Colorectal Cancer Presenting with Constipation During Pregnancy. *Cureus.* 2017 Apr 25; 9: 4: e1190. doi: 10.7759/cureus.1190. PMID: 28553568; PMCID: PMC5444916.
323. Jonklaas J., Nogueras-Gonzalez G., Munsell M., et al. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 878-887.
324. Jordan S.J., Na R., Weiderpass E., et al. Pregnancy outcomes and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of individual participant data in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Int J Cancer.* 2021; 148(9): 2068-2078.
325. Jubber I., Ong S., Bukavina L., et al. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *Eur Urol.* 2023 Aug;84(2): 176-190. doi: 10.1016/j.eururo.2023.03.029. Epub 2023 May 16. PMID: 37198015.
326. Jung H.Y., Fattet L., Yang J. Molecular pathways: Linking tumor microenvironment to epithelial-mesenchymal transition in metastasis. *Clin Cancer Res.* 2015; 21: 962-968. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3173.
327. Jungles K.M., Holcomb E.A., Pearson A.N., et al. Updates in combined approaches of radiotherapy and immune checkpoint inhibitors for the treatment of breast cancer. *Front Oncol.* 2022 Oct 26; 12: 1022542. doi: 10.3389/fonc.2022.1022542. PMID: 36387071. PMCID: PMC9643771.
328. Kabat G.C., Kim M.Y., Luo J., et al. Menstrual and reproductive factors and exogenous hormone use and risk of transitional cell bladder cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer Prev.* 2013 Sep; 22(5): 409-16. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32835f3ba3. PMID: 23442343.
329. Kakogawa J., Ogawa M., Suzuki N., Tabata T. Successful pregnancy after limb-sparing hemipelvectomy for Ewing sarcoma: Case report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021 Jul; 60(4): 787-790. doi: 10.1016/j.tjog.2021.05.038. PMID: 34247828.

330. Kal H.B., Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005 May; 6(5): 328-333. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70169-8. PMID: 15863381.
331. Karbhari N., Thomas A.A. Clinical management of brain tumors in pregnancy. *Curr Opin Oncol.* 2022 Nov 1; 34(6): 691-697. doi: 10.1097/CCO.0000000000000894. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36170169.
332. Kareva I. Immune suppression in pregnancy and cancer: Parallels and insights. *Transl Oncol.* 2020; 13: 100759. doi: 10.1016/J.TRANON.2020.100759.
333. Karowicz-Bilinska A. Carcinoid in appendix in pregnancy. *Ginekol Pol.* 2022; 93(12): 1028–1029. doi: 10.5603/GP.a2021.0252. PMID: 35315028.
334. Kavouridis V.K., Calvachi P., Cho C.H., Smith T.R. Patterns of Interaction Between Diffuse Low-Grade Glioma and Pregnancy: An Institutional Case Series. *World Neurosurg.* 2021 Jun; 150: e236-e252. doi: 10.1016/j.wneu.2021.02.136. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33706019.
335. Khal A., Zucchini R., Sambri A., et al. Reconstruction of the pelvic ring in iliac or iliosacral resections: allograft or autograft? *Musculoskelet Surg.* 2022 Mar; 106(1): 21-27. doi: 10.1007/s12306-020-00666-8. Epub 2020 May 10. PMID: 32390095.
336. Khaled H., Lahloubi N.A., Rashad N. Review on renal cell carcinoma and pregnancy: A challenging situation. *J Adv Res.* 2016; 7(4): 575-580. doi: 10.1016/j.jare.2016.03.007.
337. Khare P., Bose A., Singh P., Singh S., Javed S., Jain S.K., Singh O., Pal R. Gonadotropin and tumorigenesis: Direct and indirect effects on inflammatory and immunosuppressive mediators and invasion. *Mol Carcinog.* 2017 Feb; 56(2): 359-370. doi: 10.1002/mc.22499. Epub 2016 May 17. PMID: 27152491.
338. Khawaja M.R., Nick A.M., Madhusudanannair V., et al. Phase I dose escalation study of temsirolimus in combination with metformin in patients with advanced/refractory cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016; 77: 973-977. doi: 10.1007/s00280-016-3009-7.
339. Khochikar M.V. Management of urological cancers during pregnancy. *Nat Rev Urol.* 2010 Apr; 7(4): 195-205. doi: 10.1038/nrurol.2010.25. Epub 2010 Mar 9. PMID: 20212515.
340. Kim J., Sun C.L., Mailey B., et al. Race and ethnicity correlate with survival in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2010 Jan; 21(1): 152-160. doi: 10.1093/annonc/mdp290. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19622590.
341. Kim J.W., Kim J.S., Cho J.Y., Lee D.H. Successful video-assisted thoroscopic lobectomy in a pregnant woman with lung cancer. *Lung Cancer.* 2014; 85: 331-4.
342. Kim M.K., Seong S.J., Kim Y.S., et al. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel – intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209: 358.e1-358.e4. doi: 10.1016/j.ajog.2013.06.031.
343. Kim Y., Lee S.H., Ahn J.S., et al. Efficacy and safety of afatinib for EGFR-mutant non-small cell lung cancer, compared with gefitinib or erlotinib. *Cancer Res Treat.* 2019; 51: 502-509. doi: 10.4143/CRT.2018.117.

344. Kiuru M, Li Q, Zhu G, et al. Melanoma in women of childbearing age and in pregnancy in California, 1994–2015: a population-based cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Nov; 36(11): 2025–2035. doi: 10.1111/jdv.18458. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35870141; PMCID:PMC9560982.
345. Knabben L, Mueller M.D. Breast cancer and pregnancy. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2017; 32(1). doi: 10.1515/hmbci-2017-0026.
346. Knofler M, Haider S, Saleh L, Pollheimer J, Gamage T, James J. Human placenta and trophoblast development: Key molecular mechanisms and model systems. *Cell Mol. Life Sci*. 2019.
347. Koenigs M.B., Lefranc-Torres A., Bonilla-Velez J., Patel K.B., Hayes D.N., Glomski K., Busse P.M., Chan A.W., Clark J.R., Deschler D.G., Emerick K.S., Hammon R.J., Wirth L.J., Lin D.T., Mroz E.A., Faquin W.C., Rocc J.W. Association of Estrogen Receptor Alpha Expression With Survival in Oropharyngeal Cancer Following Chemoradiation Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Sep 1; 111(9): 933–42. doi: 10.1093/jnci/djy224. PMID: 30715409; PMCID: PMC6748818.
348. Kölbl A.C., Schlenk K., Behrendt N., Andergassen U. The importance of hCG in human endometrial adenocarcinoma and breast cancer. *Int J Biol Markers*. 2018 Jan; 33(1): 33–39. doi: 10.5301/ijbm.5000290. PMID: 28967068.
349. Konishi Y, Kawamata F, Nishihara H., et al. Tumor budding and human chorionic gonadotropin beta expression correlate with unfavorable patient outcome in colorectal carcinoma. *Med. Oncol*. 2018; 35: 104. <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1164-x>.
350. Konstantinopoulos P.A., Matulonis U.A. Current status and evolution of preclinical drug development models of epithelial ovarian cancer. *Front Oncol*. 2013; 3: 296.
351. Kooijman J.J., van Riel W.E., Dylus J., et al. Comparative kinase and cancer cell panel profiling of kinase inhibitors approved for clinical use from 2018 to 2020. *Front Oncol*. 2022; 0: 953013. doi: 10.3389/FONC.2022.953013.
352. Koren G, Carey N, Gagnon R, et al. RETIRED: Cancer chemotherapy and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013 Mar.; 35(3): 263–278. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30999-3. PMID: 23470115.
353. Korenaga T.K., Tewari K.S. Gynecologic cancer in pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2020 Jun; 157(3): 799–809. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.03.015. Epub 2020 Apr 5. PMID: 32268951. PMCID: PMC7380448.
354. Korevaar T.I., Steegers E.A., de Rijke Y.B., et al. Reference ranges and determinants of total hCG levels during pregnancy: the Generation R Study. *Eur J Epidemiol*. 2015; 30: 1–7.
355. Kornepati A.V.R., Vadlamudi R.K., Curiel T.J. Programmed death ligand 1 signals in cancer cells. *Nat Rev Cancer*. 2022 Mar; 22(3): 174–189. doi: 10.1038/s41568-021-00431-4. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35031777. PMCID: PMC9989967.
356. Kosary C.L., Altekruse S.F., Ruhl J., et al. Clinical and prognostic factors for melanoma of the skin using SEER registries: Collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. *Cancer*. 2014; 120 (Suppl 23): 3807–3814. <https://doi.org/10.1002/cncr.29050>.
357. Kourelis K, Tsue T, Girod D, Tawfik O, Sykes K, Shnayder Y. Negative prognostic factors for head and neck cancer in the young. *J BUON*. 2013 Apr-Jun; 18(2): 459–464. PMID: 23818362.

-
358. Kreis N.N., Friemel A., Ritter A., Roth S., Rolle U., Louwen F., Yuan J. Function of p21 (Cip1/Waf1/CDKN1A) in Migration and Invasion of Cancer and Trophoblastic Cells. *Cancers*. 2019; 11: 989.
359. Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985; 56: 403-412. doi: 1002/1097-0142(19850715)56:2<403:aid-cncr2820560233>3.0.co;2-x.
360. Kurman R.J., Norris H.J. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer*. – 1982; 49: 2547-2559. doi: 1002/1097-0142(19820615)49:12<2547: aid-cncr2820491224>3.0 co;2-0.
361. Kushekhar K., van den Berg A., Nolte I., et al. Genetic associations in classical Hodgkin lymphoma: a systematic review and insights into susceptibility mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2014; 23: 2737-2747.
362. Kyrgiou M., Athanasiou A., Kalliala I.E.J., et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 11. Art. No.: CD012847. doi: 10.1002/14651858. CD012847.
363. La Rosa V.L., Garzon S., Gullo G., et al. Fertility preservation in women affected by gynaecological cancer: The importance of an integrated gynaecological and psychological approach. *E Cancer Medical Science*. 2020; 14: 1035. doi: 10.3332/ecancer.2020.1035.
364. Labby Z.E., Barraclough B., Bayliss R.A., Besemer A.E., Dunkerley D.A.P., Howard S.P. Radiation treatment planning and delivery strategies for a pregnant brain tumor patient. *J Appl Clin Med Phys*. 2018 Sep; 19(5): 368-374. doi: 10.1002/acm2.12262. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30062720. PMCID: PMC6123144.
365. Lacey J.V. Jr., Chia V.M., Rush B.B., et al. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan. *Int J Cancer*. 2012; 131: 1921-1929. doi: 1002/ijc.27457.
366. Lacey J.V., Sherman M.E., Rush B.B., et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 10.; 28(5): 788-792.
367. Lagiou P., Tamimi R., Mucci L.A., et al. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol*. 2003 Apr; 101(4): 639-644. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02730-8. PMID: 12681864.
368. Lambertini M., Ginsburg E.S., Partridge A.H. Update on fertility preservation in young women undergoing breast cancer and ovarian cancer therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Feb; 27(1): 98-107. doi: 10.1097/GCO.000000000000138. PMID: 25490381.
369. Lambertini M., Horicks F., Del Mastro L., Partridge A.H., Demeestere I. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: From biological evidence to clinical application. *Cancer Treat Rev*. 2019 Jan; 72: 65-77. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.11.006. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30530271.
370. Lambertini M., Kroman N., Ameye L., Cordoba O., Pinto A., Benedetti G., Jensen M.B., Gelber S., Del Grande M., Ignatiadis M., de Azambuja E., Paesmans M., Peccatori F.A., Azim H.A. Jr. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer

According to Estrogen Receptor Status. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Apr 1; 110(4): 426-429. doi: 10.1093/jnci/djx206. PMID: 29087485; PMCID: PMC6658852.

371. Lambertini M., Peccatori F.A., Demeestere I., Amant F., Wyns C., Stukenborg J.B., Paluch-Shimon S., Halaska M.J., Uzan C., Meissner J., von Wolff M., Anderson R.A., Jordan K. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020 Dec; 31(12): 1664-1678. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.006. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32976936.

372. Lan K.C., Lai Y.J., Cheng H.H., et al. Levels of sex steroid hormones and their receptors in women with preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020; 18(1): 12.

373. Lancaster H.O. Some geographical aspects of the mortality from melanoma in Europeans. *Med J Aust.* 1956; 43(26): 1082-1087.

374. Large M.J., Wetendorf M., Lanz R.B., et al. The epidermal growth factor receptor critically regulates endometrial function during early pregnancy. *PLoS Genet.* 2014 Jun 19; 10(6): e1004451. doi: 10.1371/journal.pgen.1004451. PMID: 24945252. PMCID: PMC4063709.

375. Lee E.D. Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 2, a common immunological link to adverse pregnancy outcomes and cancer clearance? // Placenta. 2017 Aug; 56: 40-43. doi: 10.1016/j.placenta.2017.03.012. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28343731. PMCID: PMC5522626.

376. Lee S.F., Burge M., Eastgate M. Metastatic colorectal cancer during pregnancy: A tertiary center experience and review of the literature. *Obstet Med.* 2019 Mar; 12(1): 38-41. doi: 10.1177/1753495X18755958. Epub 2018 Mar 19. PMID: 30891091; PMCID: PMC6416694.

377. Lee S.Y., Pearce E.N. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Mar; 18(3): 158-171. doi: 10.1038/s41574-021-00604-z. Epub 2022 Jan 4. PMID 34983968. PMCID PMC9020832.

378. Lee Y., Lim H., Chang H.S., Park C. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. *J Korean Med Sci.* 2014; 29: 676-679.

379. Lee Y.Y., Roberts C.L., Dobbins T., Stavrou E., Black K., et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study. *Br J Obstetr Gynaecol.* 2012; 119: 1572-1582.

380. Lempiäinen A., Stenman U.H., Blomqvist C., Hotakainen K. Free beta-subunit of human chorionic gonadotropin in serum is a diagnostically sensitive marker of seminomatous testicular cancer. *Clin Chem.* 2008;54: 1840-1843. doi: 10.1373/clinchem.2008.108548.

381. Leone Roberti Maggiore U., Martinelli F., Dondi G. Efficacy and fertility outcomes of levonorgestrel-releasing intra-uterine system treatment for patients with atypical complex hyperplasia or endometrial cancer: a retrospective study. *J Gynecol Oncol.* 2019 Jul; 30(4): e57. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e57. Epub 2019 Feb 26. PMID: 31074240. PMCID: PMC6543108.

382. Levi-Setti P.E., Patrizio P., Scaravelli G. Evolution of human oocyte cryopreservation: slow freezing versus vitrification. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016 Dec; 23(6): 445-450. doi: 10.1097/MED.000000000000289. PMID: 27653002.
383. Li S.S., Hsu Y.T., Yen C.C., Chen Y.W., Wu P.Y., Chang K.C., Li C.Y., Chen T.Y. Maternal survival of patients with pregnancy-associated cancers in Taiwan – A national population-based study. *Cancer Med.* 2020 Dec; 9(24): 9431-9444. doi: 10.1002/cam4.3565. Epub 2020 Oct 25. PMID: 33099894; PMCID: PMC7774740.
384. Li J., Yin M., Song W., et al. B subunit of human chorionic gonadotropin promotes tumor invasion and predicts poor prognosis of early-stage colorectal cancer. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 45: 237-249.
385. Li W.Q., Cho E., Weinstock M.A., et al. Epidemiological assessments of skin outcomes in the nurses' health studies. *Am J Public Health.* 2016; 106(9): 1677-1683. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303315>.
386. Li X., Jiang Z., Lu J., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical trachelectomy versus upfront abdominal radical trachelectomy for patients with FIGO 2018 stage IB2 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2023 Feb; 169: 106-112. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.12.002. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36543029.
387. Li X., Xia L., Chen X., et al. Simple conization and pelvic lymphadenectomy in early-stage cervical cancer: A retrospective analysis and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2020 Aug; 158(2): 231-235. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.05.035. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32518013.
388. Li Z., Du L., Li C., Wu W. Human chorionic gonadotropin β induces cell motility via ERK1/2 and MMP-2 activation in human glioblastoma U87MG cells. *J Neurooncol.* 2013 Feb; 111(3): 237-244. doi: 10.1007/s11060-012-1017-y. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23232806.
389. Li Z., Li C., Du L., Zhou Y., Wu W. Human chorionic gonadotropin β induces migration and invasion via activating ERK1/2 and MMP-2 in human prostate cancer DU145 cells. *PLoS One.* 2013; 8(2): e54592. doi: 10.1371/journal.pone.0054592. Epub 2013 Feb 12. PMID: 23424616. PMCID: PMC3570544.
390. Lieu C.H., Renfro L.A., de Gramont A., et al. Aide et Recherche en Cancérologie Digestive Foundation. Association of age with survival in patients with metastatic colorectal cancer: analysis from the ARCAD Clinical Trials Program. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20; 32(27): 2975-2984. doi: 10.1200/JCO.2013.54.9329. PMID: 25002720. PMCID: PMC4809210.
391. Lima M.D.C.P., Melo A.S.O., Sena A.S.S., et al. Metabolic syndrome in pregnancy and postpartum: prevalence and associated factors. *Rev Assoc Med Bras.* 2019 Dec; 65(12): 1489-1495. doi: 10.1590/1806-9282.65.12.1489. PMID: 31994631.
392. Linhares S., Alrammah T., Alghamdi H.A., Möller M.G. Inflammatory Breast Cancer in Pregnancy and Lactation. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1252: 143-151. doi: 10.1007/978-3-030-41596-9_20. PMID: 32816275.
393. Liu D., Jiang J., Wang L., et al. In vitro experimental and numerical study on biomechanics and stability of a novel adjustable hemipelvic prosthesis. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2019 Feb; 90: 626-634. doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.10.036. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30500700.

394. Liu N., Peng S.M., Zhan G.X., Yu J., Wu W.M., Gao H., Li X.F., Guo X.Q. Human chorionic gonadotropin β regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis in human ovarian cancer. *Oncol Rep.* 2017 Sep; 38(3): 1464-1472. doi: 10.3892/or.2017.5818. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28713970; PMCID: PMC5549031.
395. Liu Y., Cai Y., Chang Y. Dual inhibition of RNAi therapeutic miR-26a-5p targeting cMet and immunotherapy against EGFR in endometrial cancer treatment. *Ann Transl Med.* 2021; 9(1): 5.
396. Liu Y., Liu Y., Wang Y., Chen X., Chen H., Zhang J. Malignancies associated with pregnancy: an analysis of 21 clinical cases. *Ir J Med Sci.* 2015 Mar; 184(1): 175-181. doi: 10.1007/s11845-014-1083-6. Epub 2014 Feb 23. PMID: 24563259.
397. Liu Y., Patel L., Mills G.B., et al. Clinical significance of *CTNNB1* mutation and Wnt pathway activation in endometrioid endometrial carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106.
398. Loibl S., Schmidt A., Kaufman B., Denkert C., von Minckwitz G., Parokonnyaya A., Stensheim H., Thomssen Ch., van Calsteren K., Poortmans Ph., Berveiller P., Markert U., Amant F. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA Oncol.* 2015 Nov; 1(8): 1145-53. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2413.
399. Longacre T.A., Chung M.H., Jensen D.N., Hendrickson M.R. Proposed criteria for the diagnosis of well-differentiated endometrial carcinoma. A diagnostic test for myoinvasion. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19:371-406. doi: 1097/00000478-199504000-00001.
400. Lortet-Tieulent J., Soerjomataram I., Ferlay J., et al. International trends in lung cancer by histological type: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer.* 2014; 84(1): 13-22.
401. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology.* 2021; 23(8): 1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
402. Louwen F., Muschol-Steinmetz C., Reinhard J., Reitter A., Yuan J. A lesson for cancer research: Placental microarray gene analysis in preeclampsia. *Oncotarget.* 2012; 3: 759-773.
403. Lucchini S.M., Esteban A., Nigra M.A., et al. Updates on conservative management of endometrial cancer in patients younger than 45 years. *Gynecol. Oncol.* 2021; 161: 802-809. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.04.017.
404. Lukas J., Drabek J., Lukas D., et al. The epidemiology of thyroid cancer in the Czech Republic in comparison with other countries. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic.* 2013; 157(3): 266-275. Epub 08.11.2012.
405. Lundberg F.E., Iliadou A.N., Rodriguez-Wallberg K., et al. The risk of breast and gynecological cancer in women with a diagnosis of infertility: a nationwide population-based study. *Eur J Epidemiol.* 2019 May; 34(5): 499-507. doi: 10.1007/s10654-018-0474-9. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30623293. PMCID: PMC6456460.
406. Luttwak E., Gurevich-Shapiro A., Azem F., Lishner M., Klieger C., Herishanu Y., Perry C., Avivi I. Novel agents for the treatment of lymphomas during pregnancy: A comprehensive literature review. *Blood Reviews.* 2021; 49: 100831. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100831>.

407. Lv S., Wang N., Lv H., Yang J., Liu J., Li W.P., Zhang C., Chen Z.J. The Attenuation of Trophoblast Invasion Caused by the Downregulation of EZH2 Is Involved in the Pathogenesis of Human Recurrent Miscarriage. *Mol. Ther. Nucleic Acids*. 2019; 14: 377-387.
408. Macdonald H.R. Pregnancy associated breast cancer. *Breast J*. 2020 Jan; 26(1): 81-85. doi: 10.1111/tbj.13714. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31943583.
409. Macleod L.C., Hotaling J.M., Wright J.L., et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol*. 2013 Nov; 190(5): 1657-1661. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.130. Epub 2013 May 9. PMID: 23665301. PMCID: PMC4420476.
410. Maggen C., Dierickx D., Cardonick E., et al. International Network on Cancer Infertility Pregnancy (INCIP). Maternal and neonatal outcomes in 80 patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: results from the International Network of Cancer, Infertility and Pregnancy. *Br J Haematol*. 2021 Apr; 193(1): 52-62. doi: 10.1111/bjh.17103. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32945547.
411. Maggen C., Dierickx D., Lugtenburg P., et al. International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol*. 2019 Nov; 6(11):e551–e561. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30195-4. Epub 2019 Sep 26. Erratum in: *Lancet Haematol*. 2020 Apr; 7(4): e279. PMID: 31564649.
412. Maggen C., Lok C.A., Cardonick E., et al. International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). Gastric cancer during pregnancy: A report on 13 cases and review of the literature with focus on chemotherapy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Jan; 99(1): 79-88. doi: 10.1111/aogs.13731. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31529466. PMCID:PMC6972614.
413. Maggen C., van Gerwen M., Van Calsteren K., Vandenbroucke T., Amant F. Management of cancer during pregnancy and current evidence of obstetric, neonatal and pediatric outcome: a review article. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Jan 18. ijgc-2018-000061. doi: 10.1136/ijgc-2018-000061. Epub ahead of print. PMID: 30659032.
414. Maggen C., Wolters V., Cardonick E., Fumagalli M., Halaska M.J., Lok C.A.R., de Haan J., Van Tornout K., Van Calsteren K., Amant F. International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). Pregnancy and Cancer: the INCIP Project. *Curr Oncol Rep*. 2020 Feb 5; 22(2): 17. doi: 10.1007/s11912-020-0862-7. PMID: 32025953; PMCID: PMC7002463.
415. Mahiou K., Vincent L., Peignaux-Casasnovas K., et al. Impact of therapeutic strategy on disease-free and overall survival of early-stage cervical cancer: Surgery alone versus preoperative radiation. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023 May; 6(5): e1823. doi: 10.1002/cnr2.1823. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37076763. PMCID: PMC10172169.
416. Main C., Chen X., Zhao M., Chamley L.W., Chen Q. Understanding How Pregnancy Protects Against Ovarian and Endometrial Cancer Development: Fetal Antigens May Be Involved. *Endocrinology*. 2022 Oct 11;163(11): bqac141. doi: 10.1210/endo/bqac141. PMID: 36004540. PMCID: PMC9574549.
417. Maiti M., Sen K., Sen S., Lahiri S. Studies on stabilities of some human chorionic gonadotropin complexes with β -emitting radionuclides. *Appl Radiat Isot*. 2011; 69(2): 316-319.

418. *Majewski W., Stanienda K., Wicherska K., et al.* Treatment Outcome and Prognostic Factors for Malignant Skin Melanoma Treated with Radical Surgery. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16(14): 5709-5714. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.14.5709. PMID: 26320440.
419. *Marbun V.M.G., Putranto A.S.* Diagnosis and management of gastric cancer in pregnancy – an evidence-based case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020; 75: 338-344. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.09.109. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32980705. PMCID: PMC7522585.
420. *Martin C.J., Marengo M., Vassileva J., Giammarile F., Poli G.L., Marks P.* Guidance on prevention of unintended and accidental radiation exposures in nuclear medicine. *J Radiol Prot.* 2019 Sep; 39(3): 665-695. doi: 10.1088/1361-6498/ab19d8. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30991380.
421. *Martinelli F., Ditto A., Filippi F., et al.* Conization and lymph node evaluation as a fertility-sparing treatment for early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2021Mar; 31(3): 457-461. doi: 10.1136/ijgc-2020-001740. PMID: 33649014.
422. *Matsui D.M.* Therapeutic drug monitoring in pregnancy. *Ther Drug Monit.* 2012 Oct; 34(5): 507-511. doi: 10.1097/FTD.0b013e318261c372. PMID:22846897.
423. *Matsuo K., Mandelbaum R.S., Ciccone M., et al.* Route-Specific association of progestin therapy and concurrent metformin use in obese women with complex atypical hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30: 1-9. doi: 10.1136/ijgc-2020-001362.
424. *Matthews N.H., Li W.Q., Qureshi A.A., Weinstock M.A.* Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy / eds. W.H. Ward, J.M. Farma. Codon Publications, 2017. 21 p.
425. *Mazeron R., Barillot I., Mornex F., Giraud P.* Radiothérapie et grossesse. *Cancer Radiother.* 2016 Sep; 20 (Suppl.): 264-8. doi: 10.1016/j.canrad.2016.07.024. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27522188.
426. *Mazzaferrri E.* Approach to the pregnant patient with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 265-272.
427. *Mazzola R., Corradini S., Eidemüeller M., et al.* Modern radiotherapy in cancer treatment during pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Apr;136: 13-19. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.02.002. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30878124.
428. *McCawley G.M., Ferriss J.S., Geffel D., et al.* Cancer in obese women: potential protective impact of bariatric surgery. *J Am Coll Surg.* 2009; 208(6): 1093-1098.
429. *McGrane J., Bedford T., Kelly S.* Successful pregnancy and delivery after concomitant temozolomide and radiotherapy treatment of glioblastoma multiforme. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012 May; 24(4): 311. doi: 10.1016/j.clon.2012.01.005. PMID: 22449791.
430. *McKenney J.K., Longacre T.A.* Low-grade endometrial adenocarcinoma: a diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Adv Anat Pathol.* 2009; 16: 1-22. doi: 1097/PAP.0b013e3181919e15.
431. *Mehta A.K., Kadel S., Townsend M.G., et al.* Macrophage Biology and Mechanisms of Immune Suppression in Breast Cancer. *Front Immunol.* 2021 Apr 23; 12: 643771. doi: 10.3389/fimmu.2021.643771. PMID: 33968034. PMCID: PMC8102870.

432. Meiorow D., Raanani H., Maman E., Paluch-Shimon S., Shapira M., Cohen Y., Kuchuk I., Hourvitz A., Levron J., Mozer-Mendel M., Brengauz M., Biderman H., Manela D., Catane R., Dor J., Orvieto R., Kaufman B. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril*. 2014 Aug; 102(2): 488-495.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.017. Epub 2014 Jun 14. PMID: 24934489.
433. Menkhorst E., Winship A., Van Sinderen M., Dimitriadis E. Human extravillous trophoblast invasion: intrinsic and extrinsic regulation. *Reprod Fertil Dev*. 2016; 28(4): 406-415.
434. Metcalfe A., Cairncross Z.F., Friedenreich C.M., et al. Incidence of Pregnancy-Associated Cancer in Two Canadian Provinces : A Population-Based Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(6): 3100.
435. Michelsen J.J., New P.F. Brain tumour and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1969 Aug; 32(4): 305-307. doi: 10.1136/jnnp.32.4.305. PMID: 4980021. PMCID: PMC496517.
436. Michielin O., van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A., et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1; 30(12): 1884-1901. doi: 10.1093/annonc/mdz411. PMID: 31566661.
437. Mili N., Paschou S.A., Goulis D.G., et al. Obesity, metabolic syndrome, and cancer: pathophysiological and therapeutic associations. *Endocrine*. 2021 Dec; 74(3): 478-497. doi: 10.1007/s12020-021-02884-x. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34625915.
438. Miller E.S., Sakowicz A., Grobman W.A. The association between cervical dysplasia, a short cervix, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213: 543.e1-4.
439. Mitrou S., Petrakis D., Fotopoulos G., Zarkavelis G., Pavlidis N. Lung cancer during pregnancy: A narrative review. *J Adv Res*. 2016 Jul; 7(4): 571-574. doi: 10.1016/j.jare.2015.12.004. Epub 2015 Dec 21. PMID: 27408759; PMCID: PMC4921954.
440. Miyamoto S., Yamada M., Kasai Y. Anticancer drugs during pregnancy. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Sep; 46,(9): 795-804. doi: 10.1093/jjco/hyw073. Epub 2016 Jun 9. PMID: 27284093.
441. Moan J., Grigalavicius M., Baturaite Z., et al. The relationship between UV exposure and incidence of skin cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015; 31(1): 26-35. doi: 10.1111/phpp.12139.
442. Moawad N.S., Santamaria E., Rhoton-Vlasak A., Lightsey J.L. Laparoscopic Ovarian Transposition Before Pelvic Cancer Treatment: Ovarian Function and Fertility Preservation. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017 Jan 1; 24(1): 28-35. doi: 10.1016/j.jmig.2016.08.831. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27614150.
443. Mohme M., Riethdorf S., Pantel K. Circulating and disseminated tumour cells – mechanisms of immune surveillance and escape. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Mar; 14(3): 155-167. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.144. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27644321.

444. Mole R.H. The effect of prenatal radiation exposure on the developing human brain. *Int J Radiat Biol.* 1990 Apr; 57(4): 647-663. doi: 10.1080/09553009014550831. PMID: 1969898.
445. Moleti M., Trimarchi F., Vermiglio A. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract.* 2014; 20(6): 589-596.
446. Molina-Botello D., Rodríguez-Sánchez J.R., Cuevas-García J., Cárdenas-Almaraz B.V., Morales-Acevedo A., et al. Pregnancy and brain tumors; a systematic review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2021 Apr; 86: 211-216. doi: 10.1016/j.jocn.2021.01.048. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33775330.
447. Molteni Q., Warpeha R., Brisio-Molteni L., Fors E. Estradiol receptor-binding protein in head and neck neoplastic and normal tissue. *Arch Surg.* 1981; 116: 207-210.
448. Momenovahed Z., Tiznobaik A., Taheri S., Salehiniya H. Ovarian cancer in the World: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health.* 2019 Apr 30; 11: 287–299. doi: 10.2147/IJWH.S197604. PMID: 31118829. PMCID: PMC6500433.
449. Montz F.J., Bristow R.E., Bovicelli A., et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(4): 651-657.
450. Moorman P.G., Alberg A.J., Bandera E.V., et al. Reproductive factors and ovarian cancer risk in African-American women. *Ann Epidemiol.* 2016 Sep; 26(9): 654-62. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.07.004. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27528178. PMCID: PMC5035608.
451. Moosa M., Mazzaferri E.L. Outcome of Differentiated Thyroid Cancer Diagnosed in Pregnant Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1997; 82(9): 2862-2866. doi: 10.1210/jcem.82.9.4247.
452. Moran B.J., Yano H., Al Zahir N., Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007 Jun; 8(6): 536-44. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70171-7. PMID: 17540305.
453. Moratin J., Maas T., Horn D., Semmelmayer K., Zittel S., Oehme M., Engel M., Hoffmann J., Freudlsperger C., Freier K., Ristow O. Second primary squamous cell carcinoma of the oral cavity – a retrospective cohort study of therapeutic procedures and oncological outcome. *Clin Oral Investig.* 2024 Mar 26; 28(4): 229. doi: 10.1007/s00784-024-05606-5.
454. Moshe Y., Bentur O.S., Lishner M., Avivi I. The management of Hodgkin lymphomas in pregnancies. *Eur J Haematol.* 2017 Nov; 99(5): 385-391. doi: 10.1111/ejh.12956. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28850718.
455. Muezzinoglu T., Inceboz U., Baytur Y., Nese N. Bladder carcinoma in pregnancy: unusual cause for frequent urinary tract infection – case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Apr; 287(4): 833-834. doi: 10.1007/s00404-012-2552-7. Epub 2012 Sep 29. PMID: 23053309.
456. Munhoz R.R., Pereira A.A., Sasse A.D., Hoff P.M., Traina T.A., Hudis C.A., Marques R.J. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Ovarian Function Preservation in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016 Jan; 2(1): 65-73. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3251. PMID: 26426573; PMCID: PMC5003018.

457. Murtaza Hassan Kazmi S, Masood A, Gulzar S, Shafi A. Emerging Trends in Lung Cancer Presentation at a Leading Tertiary Oncology Center and the Need for Lung Cancer Screening in Pakistan. *Cureus*. 2024 Sep 28;16(9): e70381. doi: 10.7759/cureus.70381. PMID: 39469405; PMCID:PMC11514527.
458. Mustafa A., Bozdog Z., Tepe N.B., Ozcan H.C. An unexpected reason for elevated human chorionic gonadotropin in a young woman. Cervical squamous carcinoma. *Saudi Med J*. 2016; 37: 905-907. doi: 10.15537/smj.2016.8.14529.
459. Nancy P., Siewiera J., Rizzuto G., Tagliani E., Osokine I., et al. H3K27me3 dynamics dictate evolving uterine states in pregnancy and parturition. *J Clin Investig*. 2018; 128: 233-247.
460. National Cancer Institute. Thyroid Cancer – Cancer Stat Facts. – URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (accessed: 18.02.2023).
461. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines, version 3.2022: Breast Cancer, Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (accessed: 25.04.2023).
462. National Toxicology Program. NTP Monograph: Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated With Cancer Chemotherapy Use During Pregnancy. *NTP Monogr*. 2013 May; 2: i-214. PMID: 24736875.
463. Navarro V.M. Interactions between Kisspeptins and Neurokinin B. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 784: 325-347. doi: 10.1007/978-1-4614-6199-9_15/FIGURES/00155.
464. Ndhlovu E., Deng H., Dai J., et al. Juvenile granulosa cell tumor in pregnancy: case series and literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 May; 305(5): 1299-1310. doi: 10.1007/s00404-021-06283-5. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34694430.
465. Needleman S., Powell M. Radiation hazards in pregnancy and methods of prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 May; 33: 108-116. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.10.003. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26577269.
466. Nees L.K., Heublein S., Steinmacher S., et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Aug;306(2): 407-421. doi: 10.1007/s00404-021-06380-5. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35001185. PMCID: PMC9349105.
467. Negro R., Mestman J. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25: 927-943.
468. Neves I., Mota P.C., Hespanhol V.P. Lung cancer during pregnancy: an unusual case. *Rev Port Pneumol*. 2014; 20(1): 46-49.
469. Nezhad C., Roman R.A., Rambhatla A., Nezhad F. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. *Fertil Steril*. 2020 Apr; 113(4): 685-703. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.003. PMID: 32228873.
470. Ng J.H., Iyer N.G., Tan M.H., Edgren G. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head Neck*. 2017 Feb; 39(2): 297-304. doi: 10.1002/hed.24589. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27696557.
471. Ngu S.F., Ngan H.Y. Chemotherapy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 May; 33: 86-101. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.10.007. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26553395.

472. Nica A., Marchocki Z., Gien L.T., et al. Cervical conization and lymph node assessment for early stage low-risk cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Mar; 31(3): 447-451. doi: 10.1136/ijgc-2020-001785. PMID: 33649012.
473. Niknejad H., Khayat-Khoei M., Peirovi H., Abolghasemi H. Human amniotic epithelial cells induce apoptosis of cancer cells: a new anti-tumor therapeutic strategy. *Cytotherapy*. 2014; 16: 33e40.
474. Nishie H., Mizushima T., Suzuki Y., et al. Chemotherapy treatment of a pregnant woman with progressive gastric cancer. *Intern Med*. 2015; 54(10): 1207-1212. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3973. Epub 2015 May 15. PMID: 25986257.
475. Nobre G.M., Tramontin M.Y., Treistman N., et al. Pregnancy has no significant impact on the prognosis of differentiated thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab*. 2021; 65(6): 768-777.
476. Nounu A., Kar S.P., Relton C.L., Richmond R.C. Sex steroid hormones and risk of breast cancer: a two-sample Mendelian randomization study. *Breast Cancer Res*. 2022 Oct 8; 24(1): 66. doi: 10.1186/s13058-022-01553-9. PMID: 36209141; PMCID: PMC9548139.
477. Novakovic B., Saffery R. Placental pseudo-malignancy from a DNA methylation perspective: Unanswered questions and future directions. *Front Genet*. 2013; 4: 285.
478. Novakovic B., Stunnenberg H.G. I Remember You: Epigenetic Priming in Epithelial Stem Cells. *Immunity*. 2017; 47: 1019-1021.
479. Novikova O.V., Nosov V.B., Panov V.A., et al. Live births and maintenance with levonorgestrel IUD improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2021; 161: 152-159. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.01.001.
480. Nulman I., Edell H. Paediatric outcomes following in utero exposure to the diagnosis and treatment of maternal malignancy. *Eur J Cancer*. 2011 Sep; 47(Suppl. 3): S217-S229. doi: 10.1016/S0959-8049(11)70168-X. PMID: 21943978.
481. Oh K.Y., Roberts V.H.J., Schabel M.C., et al. Gadolinium chelate contrast material in pregnancy: fetal biodistribution in the nonhuman primate. *Radiology*. 2015; 276(1): 110e8. doi: 10.1148/radiol.15141488.
482. Oktay K., Harvey B.E., Partridge A.H., Quinn G.P., Reinecke J., Taylor H.S., Wallace W.H., Wang E.T., Loren A.W. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 1; 36(19): 1994-2001. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1914. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29620997.
483. Oliveira A.F., Souza L.R.M.F., Paschoini M.C., Murta E.F.C., Nomelini R.S. Chemotherapy for cervical cancer in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Apr; 39(3): 425-426. doi: 10.1080/01443615.2018.1474187. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30286666.
484. Olsen J., Pedersen L.H. Reproductive health indicators and fetal medicine – many things will change. *Scand J Work Environ Health*. 2016 Jun 1; 42(6): 561-562. doi: 10.5271/sjweh.3596. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27685865.
485. On S., Chang A. Treatment of lymphoma with rituximab and chemotherapy during pregnancy. *Leuk Lymphoma*. 2022 Dec; 63(12): 2897-2904. doi: 10.1080/10428194.2022.2100368. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35856478.
486. Ópez-Soto A., Gonzalez S., Smyth M.J., Galluzzi L. Control of Metasta-

- sis by NK Cells. *Cancer Cell*. 2017 Aug 14; 32(2): 135-154. doi: 10.1016/j.ccell.2017.06.009. PMID: 28810142.
487. *Orefice R.* Immunology and the immunological response in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021; 76: 3-12. doi: 10.1016/J.BPOBGYN.2020.07.013.
488. *O'Regan E.M., Toner M.E., Smyth P.C., Finn S.P., Timon C., Cahill S., Flavin R., O'Leary J.J., Sheils O.* Distinct array comparative genomic hybridization profiles in oral squamous cell carcinoma occurring in young patients. *Head Neck*. 2006 Apr; 28(4): 330-338. doi: 10.1002/hed.20354. PMID: 16470878.
489. *Ostrom Q.T., Adel Fahmideh M., Cote D.J., Muskens I.S., Schraw J.M., et al.* Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro Oncol*. 2019 Nov 4; 21(11): 1357-1375. doi: 10.1093/neuonc/noz123. PMID: 31301133; PMCID: PMC6827837.
490. *Padala S.A., Barsouk A., Thandra K.C., et al.* Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*. 2020 Jun; 11(3): 79-87. doi: 10.14740/wjon1279. Epub 2020 May 14. PMID: 32494314. PMCID: PMC7239575.
491. *Paik H.J., Lee S.K., Ryu J.M., Park S., Kim I., Bae S.Y., Yu J., Lee J.E., Kim S.W., Nam S.J.* Conditional disease-free survival among patients with breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan; 96(1): e5746. doi: 10.1097/MD.0000000000005746. PMID: 28072715; PMCID: PMC5228675.
492. *Papaleontiou M., Haymart M.R.* Thyroid nodules and cancer during pregnancy, post-partum and preconception planning: Addressing the uncertainties and challenges. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul; 34(4): 101363. doi: 10.1016/j.beem.2019.101363. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31786102. PMCID: PMC7242146.
493. *Pareja R., Rendón G.J., Vasquez M., et al.* Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2 cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. *Gynecol Oncol*. 2015 Jun; 137(3): 574-580. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.03.051. Epub 2015 Mar 28. PMID: 25827293.
494. *Paris I., Di Giorgio D., Carbognin L., et al.* Pregnancy-associated breast cancer: a multidisciplinary approach. *Clinical Breast Cancer*. 2020. doi: 10.1016/j.clbc.2020.07.007.
495. *Park J.-Y., Lee S.-H., Seong S.J., et al.* Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol. Oncol*. 2013; 129: 7-11. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.12.037.
496. *Pashov A.I., Tskhay V.B., Ionouchene S.V.* The combined GnRH-agonist and intrauterine levonorgestrel-releasing system treatment of complicated atypical hyperplasia and endometrial cancer: A pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2012; 28: 559-561. doi: 10.3109/09513590.2011.649813.
497. *Paslaru F.G., Panaitescu A.M., Nestian E., Iancu G., Veduta A., et al.* Medulloblastoma Presenting as Severe Headache during Pregnancy: A Case Report and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jan 14; 58(1): 127. doi: 10.3390/medicina58010127. PMID: 35056435; PMCID: PMC8778892.
498. *Passaro A., Leigh N., Blackhall F., et al.* ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2022; 33: 466-87. doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.003.

499. Patel S.C., Carpenter W.R., Tyree S., Couch M.E., Weissler M., Hackman T., Hayes D.N., Shores C., Chera B.S. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10; 29(11): 1488-1494. doi: 10.1200/JCO.2010.31.7883. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21383286.
500. Patni R. Screening for Ovarian Cancer: An Update. *J Midlife Health*. 2019 Jan-Mar; 10(1): 3-5. doi: 10.4103/jmh.JMH_46_19. PMID: 31001049. PMCID: PMC6459072.
501. Pavlidis N., Peccatori F.A., Lofts F., Greco A.F. Cancer of unknown primary during pregnancy: an exceptionally rare coexistence. *Anticancer Res*. 2011; 35(1): 575-579.
502. Peccatori F.A., Azim H.A. Jr., Scarfone G., et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115: 591-594.
503. Peeters S., Pagès M., Gauchotte G., Miquel C., Cartalat-Carel S., et al. Interactions between glioma and pregnancy: insight from a 52-case multicenter series. *J Neurosurg*. 2018 Jan; 128(1): 3-13. doi: 10.3171/2016.10.JNS16710. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28298039.
504. Peixoto P., Etcheverry A., Aubry M., Missey A., Lachat C., Perrard J., Hendrick E., Delage-Mourroux R., Mosser J., Borg C., Feugeas J.P., Herfs M., Boyer-Guittaut M., Hervouet E. EMT is associated with an epigenetic signature of ECM remodeling genes. *Cell Death Dis*. 2019 Feb 27; 10(3): 205. doi: 10.1038/s41419-019-1397-4. PMID: 30814494. PMCID:PMC6393505.
505. Pellino G., Simillis C., Kontovounisios C., et al. Colorectal cancer diagnosed during pregnancy: systematic review and treatment pathways. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jul; 29(7): 743-753. doi: 10.1097/MEG.0000000000000863. PMID: 28252463.
506. Pentheroudakis G., Orrechia R., Hoekstra H.J., Pavlidis N. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21(Suppl. 5): v266-273.
507. Pentheroudakis G., Pavlidis N. Cancer and pregnancy: Poena magna, not anymore. *Eur J Cancer*. 2006; 42(2): 126-140. doi: 10.1016/j.ejca.2005.10.014. Epub 2005 Dec 2. PMID: 16326099.
508. Pereg D., Koren G., Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev*. 2008 Jun; 34(4): 302-312. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.01.002. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18291591.
509. Pereira R.D., De Long N.E., Wang R.C., et al. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 814543. doi: 10.1155/2015/814543. Epub 2015 Jan 29. PMID:25705690; PMCID: PMC4325211.
510. Peters I., Testa A.C., Arciuolo D., et al. Low-grade serous ovarian cancer in pregnancy. *Int J Gynecol Cancer*. 2022 Jun 6; 32(6): 804-808. doi: 10.1136/ijgc-2022-003577. PMID: 35667675.
511. Piechowski J. Plausibility of trophoblastic-like regulation of cancer tissue. *Cancer Manag. Res*. 2019;11: 5033-5046.
512. Piemonte E.D., Lazos J.P., Brunotto M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med*. 2010 Aug 1; 39(7): 513-517. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.00901.x. Epub 2010 Apr 29. PMID: 20456614.

513. Pietragalla A., Arcieri M., Marchetti C., et al. Ovarian cancer predisposition beyond *BRC1* and *BRC2* genes. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Nov; 30(11): 1803-1810. doi: 10.1136/ijgc-2020-001556. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32895312.
514. Pillay P., Moodley K., Vatish M., Moodley J. Exosomal microRNAs in pregnancy provides insight into a possible cure for cancer. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(15): 5384.
515. Pincus G., Enzmann E.V. Can mammalian eggs undergo normal development *in vitro*? *Proc Nat Acad Sci USA*. 1934; 20: 121-124.
516. Policicchio D., Doda A., Muggianu G., Dipellegrini G., Boccaletti R. Ethical and therapeutic dilemmas in glioblastoma management during pregnancy: Two case reports and review of the literature. *Surg Neurol Int*. 2019 Mar 26; 10: 41. doi: 10.25259/SNI-86-2019. PMID: 31528379; PMCID: PMC6743686.
517. Pollheimer J., Vondra S., Baltayeva J., Beristain A.G., Knofler M. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment. *Front. Immunol*. 2018; 9: 2597.
518. Porcu E., Cipriani L., Dirodi M., De Iaco P., Perrone A.M., Zinzani P.L., Taf-furelli M., Zamagni C., Ciotti P.M., Notarangelo L., Calza N., Dami-ano G. Successful Pregnancies, Births, and Children Development Following Oocyte Cryostorage in Female Cancer Patients During 25 Years of Fertility Preservation. *Cancers* (Basel). 2022 Mar 10; 14(6): 1429. doi: 10.3390/cancers14061429. PMID: 35326578. PMCID: PMC8946047.
519. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013 Jan; 99(1): 37-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.028. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23083924.
520. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, the Society of Reproductive Biologists and Technologists, and the Society for Assisted Reproductive Technology. *In vitro* maturation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021; 115(2): 298-304. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.018.
521. Prasad S., Gupta S.C., Tyagi A.K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters*. 2017; 387:95-105. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.042>.
522. Predescu D., Boeriu M., Constantin A., et al. Pregnancy and Colorectal Cancer, from Diagnosis to Therapeutical Management: Short Review. *Chirurgia* (Bucur). 2020 Sept-Oct; 115(5): 563-578. doi: 10.21614/chirurgia.115.5.563. PMID: 33138893.
523. Prithviraj P., Anaka M., McKeown S.J., et al. Pregnancy associated plasma protein-A links pregnancy and melanoma progression by promoting cellular migration and invasion. *Oncotarget*. 2015; 6(18): 1593-1596.
524. Prodromidou A., Lekka S., Fotiou A., et al. The evolving role of targeted metformin administration for the prevention and treatment of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021; 50: 102164. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102164.
525. Pruski D., Malkowska-Walczak B., Paluszkiewicz A., Kędzia W. The incidence of cervical intraepithelial neoplasia in a population of pregnant women with an abnormal cytology. *Ginekol Pol*. 2017; 88(1): 20-23. doi: 10.5603/GP.a2017.0004. PMID: 28157250.

526. Pu H., Wen X., Luo D., Guo Z. Regulation of progesterone receptor expression in endometriosis, endometrial cancer, and breast cancer by estrogen, polymorphisms, transcription factors, epigenetic alterations, and ubiquitin-proteasome system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2023 Mar;227: 106199. doi: 10.1016/j.jsbmb.2022.106199. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36191723.
527. Qi Y., Xia X., Shao L., et al. An updated network metaanalysis of EGFR-TKIs and combination therapy in the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2022; 12: 616546/ BIBTEX. doi: 10.3389/FONC.2022.616546/BIBTEX.
528. Qin H., Liu X., Li F., Miao L., Li T., Xu B., An X., Muth A., Thompson P.R., Coonrod S.A., Zhang X. PAD1 promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis in triple-negative breast cancer cells by regulating MEK1-ERK1/2-MMP2 signaling. *Cancer Lett.* 2017 Nov 28; 409: 30–41. doi: 10.1016/j.canlet.2017.08.019. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28844713. PMCID: PMC5718050.
529. Qureshi W.A., Rajan E., Adler D.G., et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE Guideline: Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc.* 2005 Mar;61(3): 357-362. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02780-4. PMID: 15758903.
530. Raghu D., Mobley R.J., Shendy N.A.M., Perry C.H., Abell A.N. GALNT3 Maintains the Epithelial State in Trophoblast Stem Cells. *Cell Rep.* 2019; 26.
531. Rayego-Mateos S., Rodrigues-Diez R., Morgado-Pascual J.L., et al. Role of epidermal growth factor receptor (EGFR) and its ligands in kidney inflammation and damage. *Mediators Inflammation.* 2018; 2018: 1-22. doi: 10.1155/2018/8739473.
532. Reavey J., Vincent K., Child T., Granne I.E. Human chorionic gonadotrophin priming for fertility treatment with *in vitro* maturation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 11: CD008720.
533. Rebmann V., Switala M., Eue I., Schwahn E., Merzenich M., Grosse-Wilde H. Rapid evaluation of soluble HLA-G levels in supernatants of *in vitro* fertilized embryos. *Hum Immunol.* 2007 Apr; 68(4): 251-258. doi: 10.1016/j.humimm.2006.11.003. Epub 2006 Dec 22. PMID: 17400060.
534. Redzovic A., Laskarin G., Dominovic M., et al. Mucins help to avoid alloreactivity at the maternal fetal interface. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013: 542152.
535. Reed S.D., Voigt L.F., Newton K.M., et al. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(): 655-662.
536. Reid I., Sharma A., Gogbashian A., Kaur B., Fotopoulou C. Germ cell cancer in pregnancy – Successfully treated with chemotherapy and surgery. *Gynecol Oncol Rep.* 2023 Apr 10; 47: 101185. doi: 10.1016/j.gore.2023.101185. PMID: 37122439; PMCID: PMC10133652.
537. Rems L., Viano M., Kasimova M.A., Miklavčič D., Tarek M. The contribution of lipid peroxidation to membrane permeability in electroporation: A molecular dynamics study. *Bioelectrochemistry.* 2019 Feb; 125:46-57. doi: 10.1016/j.bioelechem.2018.07.018. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30265863.
538. Rendón G.J., Lopez Blanco A., Aragona A., et al. Oncological and obstetrical outcomes after neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer ≥ 2 cm. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Mar; 31(3): 462-

467. doi: 10.1136/ijgc-2020-002076. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33199429.
539. Revel A., Safran A., Benshushan A., Shushan A., Laufer N., Simon A. In vitro maturation and fertilization of oocytes from an intact ovary of a surgically treated patient with endometrial carcinoma: case report. *Hum Reprod.* 2004 Jul; 19(7): 1608-1611. doi: 10.1093/humrep/deh241. Epub 2004 May 27. PMID: 15166126.
540. Revelli A., Porcu E., Levi Setti P.E., Delle Piane L., Merlo D.F., Anserini P. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? *Gynecol Endocrinol.* 2013 Nov; 29(11): 993-996. doi: 10.3109/09513590.2013.819083. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24000936.
541. Ribeiro R., Baiocchi G., Tsunoda A.T., et al. Uterine transposition technique: update and review. *Minerva Ginecol.* 2019; 71: 62-71. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04360-5 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30486638>.
542. Richters A., Aben K.K.H., Kiemeny L.A.L.M. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol.* 2020 Aug; 38(8): 1895-1904. doi: 10.1007/s00345-019-02984-4. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31676912. PMCID: PMC7363726.
543. Ring A.E., Smith I.E., Jones A., et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: An 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4192-4197.
544. Robinson A.A., Watson W.J., Leslie K.K. Targeted treatment using monoclonal antibodies and tyrosine-kinase inhibitors in pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 738-743. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70242-5.
545. Rock J., Menkin M.F. In vitro fertilization and cleavage of human ovarian eggs. *Science.* 1944; 100: 105-107.
546. Rodrigues A.J., Waldrop A.R., Suharwardy S., Druzin M.L., Iv M., Ansari J.R., et al. Management of brain tumors presenting in pregnancy: a case series and systematic review. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021 Jan; 3(1): 100256. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100256. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33451609.
547. Rodriguez-Lara V., Hernandez-Martinez J.M., Arrieta O. Influence of estrogen in non-small cell lung cancer and its clinical implications. *J Thorac Dis.* 2018; 10: 482-497. doi: 10.21037/JTD.2017.12.61.
548. Rodriguez-Wallberg K.A., Karlström P.O., Rezapour M. Full-term newborn after repeated ovarian tissue transplants in a patient treated for Ewing sarcoma by sterilizing pelvic irradiation and chemotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Mar; 94(3): 324-328. doi: 10.1111/aogs.12568. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25545009. PMCID: PMC4671259.
549. Roelvink N.C., Kamphorst W., van Alphen H.A., Rao B.R. Pregnancy-related primary brain and spinal tumors. *Arch Neurol.* 1987 Feb; 44(2): 209-215. doi: 10.1001/archneur.1987.00520140069020. PMID: 3545159.
550. Rogers J.E., Dasari A., Eng C. The Treatment of Colorectal Cancer During Pregnancy: Cytotoxic Chemotherapy and Targeted Therapy Challenges. *Oncologist.* 2016 May; 21(5): 563-570. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0362. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27000464; PMCID: PMC4861360.
551. Rogers J.E., Woodard T.L., Gonzalez G.M., et al. Colorectal cancer during pregnancy or postpartum: Case series and literature review. *Obstet Med.*

2022 Jun; 15(2): 118–124. doi: 10.1177/1753495X211041228. Epub 2021 Sep 7. PMID: 35845232; PMCID: PMC9277731.

552. Rojas P.A., González C., Mendez G.P., et al. Bladder squamous cell carcinoma in a pregnant woman: case report and review of the literature. *BMC Urol.* 2021 Jan 6; 21(1): 4. doi: 10.1186/s12894-020-00772-6. PMID: 33407316. PMCID: PMC7788849.

553. Ronsini C., Solazzo M.C., Bizzarri N., et al. Fertility-Sparing Treatment for Early-Stage Cervical Cancer ≥ 2 cm: A Problem with a Thousand Nuances-A Systematic Review of Oncological Outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2022 Dec; 29(13): 8346-8358. doi: 10.1245/s10434-022-12436-w. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36064991; PMCID: PMC9640451.

554. Ronsini C., Solazzo M.C., Bizzarri N., et al. Fertility-Sparing Treatment for Early-Stage Cervical Cancer 2 cm or Larger in Size: A Problem Still Open. *Ann Surg Oncol.* 2022 Dec; 29(13): 8359-8360. doi: 10.1245/s10434-022-12556-3. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36109409.

555. Ronsini C., Solazzo M.C., Moliterno R., et al. Fertility-Sparing Treatment for Early-Stage Cervical Cancer ≥ 2 cm: Can One Still Effectively Become a Mother? A Systematic Review of Fertility Outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2023 Jun 1. doi: 10.1245/s10434-023-13542-z. Epub ahead of print. PMID: 37261562.

556. Rosell R., Cardona A.F., Arrieta O., et al. Coregulation of pathways in lung cancer patients with EGFR mutation: therapeutic opportunities. *Br J Cancer.* 2021; 125: 1602-1611. doi: 10.1038/s41416-021-01519-2.

557. Rosenquist K., Wennerberg J., Schildt E.B., Bladström A., Göran Hansson B., Andersson G. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol.* 2005 Dec; 125(12): 1327-1336. doi: 10.1080/00016480510012273. PMID: 16303683.

558. Rowe C.W., Boelaert K. Thyroid Nodules and Thyroid Cancer Prior To, During, and Following Pregnancy. 2022 Apr 26. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., Boyce A., Chrousos G., Corpas E., de Herder W.W., Dhatariya K., Hofland J., Dungan K., Hofland J., Kalra S., Kalsas G., Kapoor N., Koch C., Kopp P., Korbonits M., Kovacs C.S., Kuohung W., Laferrère B., Levy M., McGee E.A., McLachlan R., New M., Purnell J., Sahay R., Singer F., Sperling M.A., Stratakis C.A., Trencle D.L., Wilson D.P., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020. PMID: 35512035.

559. Ruiz R., Herrero C., Strasser-Weippl K., et al. Epidemiology and pathophysiology of pregnancy-associated breast cancer: a review. *Breast.* 2017; 35: 136-141.

560. Ruocco M.G., Chaouat G., Florez L. et al. Regulatory T-cells in pregnancy: historical perspective, state of the art, and burning questions. *Front Immunol.* 2014; 5: 389.

561. Russell S., Angell T., Lechner M., et al. Immune cell infiltration patterns and survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol.* 2013 Feb 27; 5(3): 24. PMID: 24723971. PMCID: PMC3979926.

562. Russo A., Incorvaia L., Capoluongo E., et al. Italian Scientific Societies. Implementation of preventive and predictive *BRCA* testing in patients with breast, ovarian, pancreatic, and prostate cancer: a position paper of Italian Scientific Societies. *ESMO Open.* 2022 Jun; 7(3): 100459. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100459. Epub 2022 May 19. PMID: 35597177. PMCID: PMC9126927.

563. *Rujoria Sh., Suriano R., Georg A., et al.* Molecular target based combinational therapeutic approaches in thyroid cancer. *J Translat. Med.* 2012; 10: 81.
564. *Sacchetto L., Zanetti R., Comber H., et al.* Trends in incidence of thick, thin and *in situ* melanoma in Europe. *Eur J Cancer.* 2018 Mar; 92: 108-118. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.024. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29395684.
565. *Sadovsky Y., Ouyang Y., Powell J.S., et al.* Placental small extracellular vesicles: current questions and investigative opportunities. *Placenta.* 2020; 102: 34-38.
566. *Sakamoto K., Kanda T., Ohashi M., et al.* Management of patients with pregnancy-associated gastric cancer in Japan: a mini-review. *Int J Clin Oncol.* 2009; 14(5): 392-396. doi: 10.1007/s10147-009-0903-6, indexed in Pubmed: 19856045.
567. *Salama M., Anazodo A., Woodruff T.K.* Preserving fertility in female patients with hematological malignancies: a multidisciplinary oncofertility approach. *Ann Oncol.* 2019 Nov 1; 30(11): 1760-1775. doi: 10.1093/annonc/mdz284. PMID: 31418765.
568. *Salama M., Isachenko V., Isachenko E., Rahimi G., Mallmann P.* Updates in preserving reproductive potential of prepubertal girls with cancer: Systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Jul; 103: 10-21. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.04.002. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27184425.
569. *Sandvik M.K., Leirgul E., Nygård O., et al.* Preeclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209: 569.e1-e10.
570. *Sargeran K., Murtomaa H., Safavi S.M., Vehkalahti M., Teronen O.* Malignant oral tumors in Iran: ten-year analysis on patient and tumor characteristics of 1042 patients in Teheran. *J Craniofac Surg.* 2006 Nov; 17(6):1230-1233. doi: 10.1097/01.scs.0000246728.23483.ce. PMID: 17119436.
571. *Sariman N., Levent E., Yener N.A., Orki A., Saygi A.* Lung cancer and pregnancy. *Lung Cancer.* 2013; 79: 321-323.
572. *Satgunaseelan L., Allanson B.M., Asher R., Reddy R., Low H.T.H., Veness M., Gopal Iyer N., Smees R.I., Palme C.E., Gupta R., Clark J.R.* The incidence of squamous cell carcinoma of the oral tongue is rising in young non-smoking women: An international multi-institutional analysis. *Oral Oncol.* 2020 Nov; 110: 104875. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104875. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32622292.
573. *Schaefer C., Peters P.W.J., Miller R.K.* (ed.). *Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment.* London: Academic Press, 2014.
574. *Schlumberger M., Borget I., Nascimento C., et al.* Treatment and follow-up of low-risk patients with thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7: 625-628.
575. *Schock H., Zeleniuch-Jacquotte A., Lundin E., et al.* Hormone concentrations throughout uncomplicated pregnancies: a longitudinal study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1): 146.
576. *Schoemaker M.J., Nichols H.B., Wright L.B., et al.* Adult weight change and premenopausal breast cancer risk: A prospective pooled analysis of data from 628463 women. *Int J Cancer.* 2020 Sep 1; 147(5): 1306-1314. doi: 10.1002/ijc.32892. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32012248; PMCID:PMC7365745.
577. *Schouten L.J., Van De Pol J., Kviatkovsky M.J., Van Den Brandt P.A.* Reproductive and external hormonal factors and the risk of renal cell cancer in the Netherlands Cohort Study. *Cancer Epidemiol.* 2022; 79: 102171. doi: 10.1016/j.canep.2022.102171.

578. Schüler-Toprak S., Treeck O., Ortman O. Human chorionic gonadotropin and breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 1587. <https://doi.org/10.3390/ijms18071587>.
579. Schuster S., Joura E., Kohlberger P. Natural history of squamous intraepithelial lesions in pregnancy and mode of delivery. *Anticancer Res.* 2018;38(4): 2439-2442. doi: 10.21873/anticancer.12496.
580. Schuurman T.N., Witteveen P.O., van der Wall E., et al. Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication? // *Breast Cancer Res Treat.* 2019 May; 175(1): 17-25. doi: 10.1007/s10549-019-05154-7. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30707336.
581. Schwartz A.G., Cote M.L. Epidemiology of Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 893: 21-41. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1_2. PMID: 26667337.
582. Seebode C., Lehmann J., Emmert S. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies. *Anticancer Res.* 2016; 36(3): 1371-1378.
583. Setiawan V.W., et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013 Jul 10; 31(20): 2607-2618. doi: 10.1200/JCO.2012.48.2596. Epub 2013 Jun 3. PMID: 23733771. PMCID: PMC3699726.
584. Shah M.R., Brandt J.S., David K.A., Evens A.M. Lymphoma Occurring During Pregnancy: Current Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Curr Oncol Rep.* 2020 Aug 17; 22(11): 113. doi: 10.1007/s11912-020-00972-1. PMID: 32804274.
585. Shan K., Feng N., Zhu D., Qu H., Fu G., et al. Free docosahexaenoic acid promotes ferroptotic cell death via lipoxygenase dependent and independent pathways in cancer cells. *Eur J Nutr.* 2022 Dec; 61(8): 4059-4075. doi: 10.1007/s00394-022-02940-w. Epub 2022 Jul 9. PMID: 35804267.
586. Shen Y.W., Zhang X.M., Lv M., Chen L., Qin T.J., Wang F., Yang J., Liu P.J., Yang J. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2015 Nov 13; 8: 3349-3359. doi: 10.2147/OTT.S95936. PMID: 26622183; PMCID: PMC4654551.
587. Sherman M.E. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol.* 2000 Mar; 13(3): 295-308.
588. Shimizu Y., Takeuchi T., Mizuguchi K., et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression. *Mol Hum Reprod.* 2009; 15: 693-701.
589. Shiomi M., Matsuzaki S., Kobayashi E., et al. Endometrial carcinoma in a gravid uterus: a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19(1): 425. doi: 10.1186/s12884-019-2489-y
590. Shipko A., Renkas O., Svintsitskiy V., et al. Treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy after neoadjuvant chemotherapy in patients with cervical cancer with tumor size >2 cm. *Exp Oncol.* 2022 Nov; 44(3): 254-258. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18350. PMID: 36325709.
591. Shiro R., Murakami K., Miyauchi M., Sanada Y., Matsumura N. Management Strategies for Brain Tumors Diagnosed during Pregnancy: A Case Report and Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2021 Jun 12; 57(6): 613. doi: 10.3390/medicina57060613. PMID: 34204650. PMCID: PMC8231222.

592. Shiu M.H., Schottenfeld D., Maclean B., Fortner J.G. Adverse effect of pregnancy on melanoma: a reappraisal. *Cancer*. 1976 Jan; 37(1): 181-187. doi:10.1002/1097-0142(197601)37:1<181:aid-cnrcr2820370126>3.0.co;2-f. PMID: 1247953.
593. Shu C., Han S., Xu P., et al. Estrogen and preeclampsia: potential of estrogens as therapeutic agents in preeclampsia. *Drug Des Devel Ther*. 2021; 15: 2543-2550.
594. Siegler E., Lavie O., Amit A., et al. Should the risk of invasive cancer in pregnancy and the safety of loop electrosurgical excision procedure during the first 15 weeks change our practice? *J Low Genit Tract Dis*. 2017 Oct; 21(4): 299-303. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000346.
595. Silva C., Caramelo O., Almeida-Santos T., Ribeiro Rama A.C. Factors associated with ovarian function recovery after chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016 Dec; 31(12): 2737-2749. doi: 10.1093/humrep/dew224. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27664208.
596. Silverstein J., Post A.L., Chien A.J. Multidisciplinary Management of Cancer During Pregnancy. *JCO Oncol Pract*. 2020 Sep; 16(9): 545-557. doi: 10.1200/OP.20.00077. PMID: 32910882.
597. Silverstein J, Van Loon K. Risk of Death Due to Pregnancy-Associated Cancers-More Questions Than Answers. *JAMA Oncol*. 2023 Nov 1; 9(11):1588-1589. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.3648. PMID: 37733335.
598. Singh G., Chawla S., Nandy P., Rajput M. A Large Bladder Tumor During Pregnancy: Twin Challenge. *J Urol Surg*. 2022; 9: 146-149. doi: 10.4274/jus.galenos.2022.2021.0074.
599. Singh S., Sandhu S. Thyroid Disease And Pregnancy. 2022 Jul 19. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30860720.
600. Singh V., Kumar M., Singh U., et al. Bladder Carcinoma with Life Threatening Hematuria during Pregnancy: A Therapeutic Challenge Bladder Carcinoma & Pregnancy. [(Accessed on 4 August 2023)]. *Clin Case Rep Int*. 2022; 6: 1260.
601. Singhvi H.R., Malik A., Chaturvedi P. The Role of Chronic Mucosal Trauma in Oral Cancer: A Review of Literature. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2017 Jan-Mar;38(1): 44-50. doi: 10.4103/0971-5851.203510. PMID:28469336. PMID: PMC5398106.
602. Singla A. Epidemiology and Risk Factors for Ovarian Cancer. Preventive Oncology for the Gynecologist. Singapore: Springer Singapore, 2019. P. 223–231.
603. Skrzypczyk-Ostaszewicz A., Rubach M. Gynaecological cancers coexisting with pregnancy – a literature review. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016;20(3):193-198. doi: 10.5114/wo.2016.61559. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27647981; PMID: PMC5013680.
604. Slinguff C.L. Jr., Reintgen D.S., Vollmer R., Seigler H.F. Malignant melanoma arising during pregnancy: a study of 100 patients. *Ann. Surg*. 1990; 211: 552-559.
605. Soares M.J., Varberg K.M., Iqbal K. Hemochorial placentation: development, function, and adaptations. *Biol Reprod*. 2018; 99: 196-211.
606. Soberanis Pina P., Lara-Mejia L., Matias-Cruz V., Barron F., Cardona A.F., Ruez L.E., Rios-Garcia E., Arrieta O. Case report: Osimertinib administration during pregnancy in a woman with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2023; 13: 1108124. doi: 10.3389/fonc.2023.1108124.

607. *Soliman P.T., Oh J.C., Schmeler K.M., et al.* Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005 Mar; 105(3): 575-580. doi: 10.1097/01.AOG.0000154151.14516.f7. PMID: 15738027.
608. *Somma T., Baiano C., Santi L., Sabatino G., Della Pepa G.M., et al.* Diffuse low grade glioma and pregnancy: Practical considerations and clinical tips. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Nov; 198: 106110. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106110. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32818754.
609. *Somma T, Bove I, Vitulli F, Cappabianca P, Pessina F, et al.* Neuro-Oncology Committee of the SINch (Società Italiana di Neurochirurgia). Management and treatment of brain tumors during pregnancy: an Italian survey. *J Neurooncol.* 2023 Jan; 161(1): 13-22. doi: 10.1007/s11060-022-04215-0. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36580221.
610. *Song M.J., Park Y.S., Song H.J., et al.* Prognosis of Pregnancy-Associated Gastric Cancer: An Age-, Sex-, and Stage-Matched Case-Control Study. *Gut Liver.* 2016 Sep 15; 10(5): 731-738. doi: 10.5009/gnl15323. PMID:27114414. PMCID: PMC5003196.
611. *Song Z.M., Wang Y.D., Chai F., Zhang J., Lv S., Wang J.X., Xi Y.* Estrogen enhances the proliferation, migration, and invasion of papillary thyroid carcinoma via the ER α /KRT19 signaling axis. *J Endocrinol Invest.* 2024 Oct 25. doi: 10.1007/s40618-024-02473-5. Epub ahead of print. PMID: 39453570.
612. *Song Y., Liu Y., Lin M., Sheng B., Zhu X.* Efficacy of neoadjuvant platinum-based chemotherapy during the second and third trimester of pregnancy in women with cervical cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Dec 19; 13: 79-102. doi: 10.2147/DDDT.S186966. PMID: 30587930; PMCID: PMC6304076.
613. *Sonigo C., Le Conte G., Boubaya M., Ohanyan H., Presse M., et al.* Priming before *in vitro* maturation cycles in cancer patients undergoing urgent fertility preservation: a randomized controlled study. *Reprod Sci.* 2020;27: 2247–2256.
614. *Sravanthi M.V., Suma Kumaran S., Palle A., Bojanapally P.* Adenocarcinoma of Sigmoid Colon Diagnosed in Pregnancy: A Case Report. *Cureus.* 2020 Jul 31; 12(7): e9491. doi: 10.7759/cureus.9491. PMID: 32879815; PMCID: PMC7458711.
615. *Stefanowicz E, Minowski P, Bronk M, et al.* Pregnancy-associated gastric cancer. *Ginekol Pol.* 2023 Mar 17. doi: 10.5603/GP.a2023.0008. PMID: 36929805.
616. *Steptoe P.C., Edwards R.G.* Preimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet.* 1976; 3: 880-882.
617. *Stewart C., Ralyea C., Lockwood S.* Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs.* 2019 Apr; 35(2): 151-156. doi: 10.1016/j.soncn.2019.02.001. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30867104.
618. *Still R., Brennecke S.* Melanoma in pregnancy. *Obstet Med.* 2017; 10(3): 107-112.
619. *Story L., Rafique S., Samadi N., et al.* Lower gastrointestinal bleeding in pregnancy: Differential diagnosis, assessment and management. *Obstet Med.* 2021 Sep; 14(3): 129-134. doi: 10.1177/1753495X20948300. Epub 2020 Sep 1. PMID: 34646340; PMCID: PMC8504301.

620. Subramani R., Lakshmanaswamy R. Pregnancy and Breast Cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017; 151: 81-111. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.006. Epub 2017 Sep 11. PMID: 29096898.
621. Suchonska B., Gajewska M., Madej A., Wielgoś M. Cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Indian J Cancer.* 2020 Jan-Mar; 57(1): 31-35. doi: 10.4103/ijc.IJC_403_18. PMID: 31736469.
622. Sumida T., Ishikawa A., Mori Y. Stimulation of the Estrogen Axis Induces Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Salivary Cancer cells. *Cancer Genomics Proteomics.* 2016 Jul-Aug; 13(4.): 305-310. PMID: 27365380.
623. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May; 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
624. Sung H.K., Ma S.H., Choi J.Y., et al. The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health.* 2016 Nov; 49(6): 349-366. doi: 10.3961/jpmph.16.066. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27951628. PMCID: PMC5160134.
625. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Program Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute [Internet]. Nov, 2015. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013.
626. Swetter S.M., Thompson J.A., Albertini M.R., et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Apr 1; 19(4): 364-376. doi: 10.6004/jnccn.2021.0018. PMID: 33845460.
627. Szczerba A., Śliwa A., Kubiczak M., et al. Human chorionic gonadotropin β subunit affects the expression of apoptosis-regulating factors in ovarian cancer. *Oncol. Rep.* 2016; 35: 538–545. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4386>.
628. Tagliabue M., Elrefaey S.H., Peccatori F., Favia G., Navach V., Pignataro L., Capaccio P., Venturino M., Tredici S., Alterio D., Mosca F., Pugni L., Scarfone G., Cossu Rocca M., Calabrese L. Tongue cancer during pregnancy: Surgery and more, a multidisciplinary challenge. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Feb; 98: 1–11. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.09.006. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26476748.
629. Tai W., Chen Z., Cheng K. Expression profile and functional activity of peptide transporters in prostate cancer cells. *Molecular pharmaceuticals.* 2013; 10(2.): 477-487.
630. Tang S.N., Zuber V., Tsilidis K.K. Identifying and ranking causal biochemical biomarkers for breast cancer: a Mendelian randomisation study. *BMC Med.* 2022 Nov 23; 20(1): 457. doi: 10.1186/s12916-022-02660-2. PMID: 36424572. PMCID: PMC9685978.
631. Tanos P., Dimitriou S., Gullo G., Tanos V. Biomolecular and Genetic Prognostic Factors That Can Facilitate Fertility-Sparing Treatment (FST) Decision Making in Early Stage Endometrial Cancer (ES-EC): A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 28; 23(5): 2653. doi: 10.3390/ijms23052653. PMID: 35269800. PMCID: PMC8910305.
632. Terada T. Human fetal ductal plate revisited: II. MUC1, MUC5AC, and MUC6 are expressed in human fetal ductal plate and MUC1 is expressed also in remodeling

- ductal plate, remodeled ductal plate and mature bile ducts of human fetal livers. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013; 6: 571e85.
633. Terzic M., Makhadiyeva D., Bila J., et al. Reproductive and Obstetric Outcomes after Fertility-Sparing Treatments for Cervical Cancer: Current Approach and Future Directions. *J Clin Med*. 2023 Mar 30; 12(7): 2614. doi: 10.3390/jcm12072614. PMID: 37048696. PMCID: PMC10095321.
634. Tian Y., Liang Y., Yang X. Successful delivery after in vitro fertilization-embryo transfer in a woman with metachronous primary cancer of ovary and endometrium: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Sep 19; 23(1): 677. doi: 10.1186/s12884-023-05973-z. PMID: 37726657. PMCID: PMC10507849.
635. Tirone N.R., Campos C.G., Ferreira K.J.A., et al. Pathways of IFN-alpha Activation in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021 Sep; 43(9): 682-689. doi: 10.1055/s-0041-1735301. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34670303. PMCID: PMC10183884.
636. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2014 Jun; 26: 13-21. doi: 10.1016/j.semcancer. 2013.11.002. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24316445.
637. Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends – An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Jan; 25(1): 16–27. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26667886.
638. Torres D., Hou X., Bale L., Heinzen E.P., Maurer M.J., Zanfagnin V., Oberg A.L., Conover C., Weroha S.J. Overcoming platinum resistance in ovarian cancer by targeting pregnancy-associated plasma protein-A. *PLoS One*. 2019 Nov 21; 14(11): e0224564. doi: 10.1371/journal.pone.0224564. PMID: 31751381. PMCID: PMC6872139.
639. Trabert B., Sherman M.E., Kannan N., Stanczyk F.Z. Progesterone and Breast Cancer. *Endocr Rev*. 2020 Apr 1; 41(2): 320-344. doi: 10.1210/endrev/bnz001. PMID: 31512725; PMCID: PMC7156851.
640. Trabert B., Troisi R., Grotmol T., et al. Associations of pregnancy-related factors and birth characteristics with risk of endometrial cancer: a Nordic population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2020; 146(6): 1523-1531. doi: 10.1002/ijc.32494. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31173648. PMCID: PMC6898733.
641. Tremblay E., Thérasse E., Thomassin-Naggara I., Trop I. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics*. 2012 May-Jun; 32(3): 897-911. doi: 10.1148/rg.323115120. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22403117.
642. Trimble C.L., Kauderer J., Zaino R., et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006 Feb 15; 106(4): 812-819.
643. Trimble C.L., Method M., Leitao M., et al. Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol*. 2012 Nov; 120(5): 1160-1175. doi: 10.1097/aog. 0b013e31826bb121. PMID: 23090535. PMCID: PMC3800154.
644. Triunfo S., Scambia G. Cancer in pregnancy: diagnosis, treatment and neonatal outcome. *Minerva Ginecol*. 2014 Jun; 66(3): 325-334. PMID: 24971789.

645. Troisi R., Bjørge T., Gissler M., Grotmol T., Kitahara C.M., Myrteveit Saether S.M., Ording A.G., Sköld C., Sørensen H.T., Trabert B., Glimelius I. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med.* 2018; 283(5): 430-445. doi: 10.1111/joim.12747. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29476569; PMCID: PMC6688839.
646. Tsakiridis I., Giouleka S., Kourtis A., Mamopoulos A., Athanasiadis A., Dagklis T. Thyroid Disease in Pregnancy: A Descriptive Review of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2022 Jan; 77(1): 45-62. doi: 10.1097/OGX.0000000000000960. PMID: 34994394.
647. Turan V., Bedoschi G., Moy F., Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril.* 2013 Dec; 100(6): 1681-1685.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.030. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24055050. PMCID: PMC3888552.
648. Tyagi S., Nelivigi G., Bhagat S. Management of Bladder Cancer in the Second Trimester of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol India.* 2019 Apr; 69 (Suppl 1): 20-23. doi: 10.1007/s13224-018-1142-4. Epub 2018 Jun 8. PMID: 30956485. PMCID: PMC6431707.
649. Tyler K.H. Physiological skin changes during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2015; 58(1): 119-124.
650. Uccella S., Bonzini M., Malzoni M., et al. The effect of a uterine manipulator on the recurrence and mortality of endometrial cancer: A multi-centric study by the Italian Society of Gynecological Endoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216: 592.e1-592.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.027.
651. Uccella S., Bonzini M., Palomba S., et al. Laparoscopic vs open treatment of endometrial cancer in the elderly and very elderly: An age-stratified multicenter study on 1606 women. *Gynecol Oncol.* 2016; 141: 211-217. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.02.029.
652. Ugurel S., Rebmann V., Ferrone S., et al. Soluble human leukocyte antigen-G serum level is elevated in melanoma patients and is further increased by interferon-alpha immunotherapy. *Cancer.* 2001 Jul 15; 92(2): 369-376. doi:10.1002/1097-0142(20010715)92:2<369::aid-cnrcr1332>3.0.co;2-u. PMID: 11466692..
653. Uzunlulu M., Telci Caklili O., Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. *Ann Nutr Metab.* 2016; 68(3): 173-179. doi: 10.1159/000443743. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26895247.
654. Vaiman M., Olevson Y., Habler L., et al. The estrogen receptors in the papillary carcinoma of the thyroid gland. *Oncol Reseach.* 2009; 8: 537-540.
655. Van Calsteren K. Chemotherapy during pregnancy: pharmacokinetics and impact on foetal neurological development. *Facts Views Vis Obgyn.* 2010; 2(4): 278-286. PMID: 25009715. PMCID: PMC4086012.
656. 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): 683-689. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2801. Epub 2009 Oct 19. PMID: 19841323.

657. *Van der Waal I.* Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014 Jul 1; 19(4): e386-90. doi: 10.4317/medoral.20205. PMID: 24905952. PMCID: PMC4119315.
658. *van Gerwen M., Maggen C., Cardonick E., et al.* Association of chemotherapy timing in pregnancy with congenital malformation. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(6): doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.13180.
659. *van Kol K.G.G., Vergeldt T.F.M., Bekkers R.L.M.* Abdominal radical trachelectomy versus chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in stage 1B2 (FIGO 2018) cervical cancer. A systematic review on fertility and recurrence rates. *Gynecol Oncol.* 2019 Dec; 155(3): 515-521. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.09.025. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31606284.
660. *Van Westrhenen A., Senders J.T., Martin E., DiRisio A.C., Broekman M.L.D.* Clinical challenges of glioma and pregnancy: a systematic review. *J Neurooncol.* 2018 Aug; 139(1): 1-11. doi: 10.1007/s11060-018-2851-3. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29623596. PMCID: PMC6061223.
661. *Vannucchi G., Perrino M., Rossi S., et al.* The diagnosis of differentiated thyroid cancer during pregnancy or in two first year postpartum is a significant indicator of persistent disease. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162: 145-151.
662. *Venugopal A., Stoffel E.M.* Colorectal Cancer in Young Adults. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019 Mar; 17(1): 89-98. doi: 10.1007/s11938-019-00219-4. PMID: 30712157.
663. *Verheecke M., Halaska M.J., Lok C.A., Ottevanger P.B., Fruscio R., et al.* ESGO Task Force 'Cancer in Pregnancy'. Primary brain tumours, meningiomas and brain metastases in pregnancy: report on 27 cases and review of literature. *Eur J Cancer.* 2014 May; 50(8): 1462-1471. doi: 10.1016/j.ejca.2014.02.018. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24636876.
664. *Vienne-Jumeau A., Tafani C., Ricard D.* Environmental risk factors of primary brain tumors: A review. *Rev Neurol (Paris).* 2019 Dec; 175(10): 664-678. doi: 10.1016/j.neurol.2019.08.004. Epub 2019 Sep 13. PMID:31526552.
665. *Vitek W.S., Shayne M., Hoeger K., Han Y., Messing S., Fung C.* Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014 Sep; 102(3): 808-815.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.003. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25044080.
666. *Vo K.C.T., Kawamura K.* Female Oncofertility: Current Understandings, Therapeutic Approaches, Controversies, and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2021 Dec 3; 10(23): 5690. doi: 10.3390/jcm10235690. PMID: 34884393. PMCID: PMC8658080.
667. *Voulgaris E., Pentheroudakis G., Pavlidis N.* Cancer and pregnancy: a comprehensive review. *Surg Oncol.* 2011; 20(4): e175-85.
668. *Wagner G.P., Kshitiz, Dighe A., Levchenko A.* The Coevolution of Placentation and Cancer. *Annu Rev Anim Biosci.* 2022 Feb 15; 10: 259-279. doi: 10.1146/annurev-animal-020420-031544. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34780249.
669. *Walker J.L., Wang A.R., Kroumpouzou G., Weinstock M.A.* Melanoma in pregnancy: Melanoma: A Modern Multidisciplinary Approach. Riker AI. 1-652 Springer International Publishing, Cham: 2018.

670. Walton J.R., Prasad M.R. Obstetric and neonatal outcomes of cancer treated during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2011 Dec; 54(4): 567-573. doi: 10.1097/GRF.0b013e318236e781. PMID: 22031247.
671. Wan J., Gao Y., Zeng K., et al. The levels of the sex hormones are not different between type 1 and type 2 endometrial cancer. *Sci Rep.* 2016; 6: 39744.
672. Wan J., Hu Z., Zeng K., et al. The reduction in circulating levels of estrogen and progesterone in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 11: 18-25.
673. Wang A., Kubo J., Luo J., et al. Active and passive smoking in relation to lung cancer incidence in the Women's Health Initiative Observational Study prospective cohort. *Ann Oncol.* 2015; 26(1): 221-230.
674. Wang B., Jia Y., Liu L. The efficacy and safety of platinum-based chemotherapy for ovarian cancer in pregnancy: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022 Nov 25; 101(47): e31954. doi: 10.1097/MD.00000000000031954. PMID: 36451508. PMCID: PMC9704992.
675. Wang C., Chen M., Fu F., Huang M. Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Cotreatment for the Preservation of Ovarian Function during Gonadotoxic Chemotherapy for Breast Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2013 Jun 21; 8(6): e66360. doi: 10.1371/journal.pone.0066360. PMID:23805216. PMCID: PMC3689828.
676. Wang J.L., Yang M.Y., Xiao S., Sun B., Li Y.M., Yang L.Y. Downregulation of caspase zinc finger 1 predicts poor prognosis and facilitates hepatocellular carcinoma progression via MAPK/ERK signaling. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018 Mar 5; 37(1): 45. doi: 10.1186/s13046-018-0720-8. PMID:29506567. PMCID: PMC5836448.
677. Wang M., Yin Z., Miao J., Wu Y. The fetal outcomes after neoadjuvant platinum and paclitaxel chemotherapy during pregnancy: analysis of three cases and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Jan; 305(1): 49-54. doi: 10.1007/s00404-021-06113-8. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34115181.
678. Wang T., Chen S., Wang S., Shi L., Wang C., et al. Targeting Neurokinin-3 Receptor: A Novel Anti-Angiogenesis Strategy for Cancer Treatment. *Oncotarget.* 2017; 8: 40713. doi: 10.18632/oncotarget.17250.
679. Watson M., Geller A.C., Tucker M.A., et al. Melanoma burden and recent trends among non-Hispanic whites aged 15–49 years, United States. *Prev Med.* 2016; 91: 294-298. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.08.032>.
680. Wei J., Zhang W., Feng L., Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine.* 2017; 96: e8034. doi: 10.1097/MD.00000000000008034.
681. Wentzensen N., Poole E.M., Trabert B., et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. *J Clin Oncol.* 2016; 34(24): 2888-2898.
682. Westin S.N., Broaddus R.R., Deng L., et al. Molecular clustering of endometrial carcinoma based on estrogen-induced gene expression. *Cancer Biol Ther.* 2009; 8: 2126-2135.
683. Westin S.N., Fellman B., Sun C.C., et al. Prospective phase II trial of levonorgestrel intrauterine device: nonsurgical approach for complex atypical hyperplasia

and early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Feb; 224(2): 191.e1–191.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.032. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32805208; PMCID: PMC7855308.

684. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th ed.)* / eds. D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee. IARC: Lyon, 2016. 408 p.

685. *Wildemeersch D., Dhont M.* Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188(5): 1297-1298.

686. *Wolters V., Heimovaara J., Maggen C., Cardonick E., Boere I., Lenaerts L., Amant F.* Management of pregnancy in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Mar; 31(3): 314-322. doi: 10.1136/ijgc-2020-001776. PMID: 33649001; PMCID: PMC7925815.

687. *Wu A.H., Pearce C.L., Lee A.W., et al.* Timing of births and oral contraceptive use influences ovarian cancer risk. *Int J Cancer.* 2017 Dec 15; 141(12): 2392-2399. doi: 10.1002/ijc.30910. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28748634. PMCID: PMC7560976.

688. *Wu L., Zhang M., Qi L., et al.* ER α -mediated alterations in circ_0023642 and miR-490-5p signaling suppress bladder cancer invasion. *Cell Death Dis.* 2019 Aug 27; 10(9): 635. doi: 10.1038/s41419-019-1827-3. PMID:31455760; PMCID: PMC6712013.

689. *Wu Q.J., Li Y.Y., Tu C., et al.* Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Sci Rep.* 2015 Sep 16; 5: 14243. doi: 10.1038/srep14243. PMID: 26373341; PMCID: PMC4642705.

690. *Wu W., Gao H., Li X., Peng S., Yu J., Liu N., Zhan G., Zhu Y., Wang K., Guo X.* β -hCG promotes epithelial ovarian cancer metastasis through ERK/MMP2 signaling pathway. *Cell Cycle.* 2019 Jan; 18(1): 46-59. doi: 10.1080/15384101.2018.1558869. Epub 2018 Dec 24. PMID: 30582718. PMCID: PMC6343691.

691. *Wu Z., Wang T., Fang M., Huang W., Sun Z., Xiao J., Yan W.* MFAP5 promotes tumor progression and bone metastasis by regulating ERK/MMP signaling pathways in breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Apr 6; 498(3): 495-501. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.007. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29526753.

692. *Xiang H., Toyoshima Y., Shen W., Wang X., Okada N., Kii S., Sugiyama K., Nagato T., Kobayashi H., Ikeo K., et al.* IFN- α/β -Mediated NK2R Expression Is Related to the Malignancy of Colon Cancer Cells. *Cancer Sci.* 2022; 113: 2513-2525. doi: 10.1111/cas.15397.

693. *Xie D., Zhu J., Liu Q., Li J., Song M., Wang K., Zhou Q., Jia Y., Li T.* Dysregulation of HDAC9 Represses Trophoblast Cell Migration and Invasion Through TIMP3 Activation in Preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2019; 32: 515-523.

694. *Xu L., Li Y., Sang Y., Li D.J., Du M.* Crosstalk Between Trophoblasts and Decidual Immune Cells: The Cornerstone of Maternal-Fetal Immunotolerance. *Front Immunol.* 2021 Feb 25; 12: 642392. doi: 10.3389/fimmu.2021.642392. PMID: 33717198; PMCID: PMC7947923.

695. *Xu S., Chen G., Peng W., et al.* Estrogen action on thyroid progenitor cells: relevant for pathogenesis of thyroid nodules? *J Endocrinol.* 2013; 218: 125–133.

696. Xu X., Mo Q., Shen H., et al. Reproductive and hormonal factors and bladder cancer risk: a prospective study and meta-analysis. *Aging* (Albany NY). 2020 Jul 6; 12(14): 14691-14698. doi: 10.18632/aging.103523. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32629427. PMCID: PMC7425497.
697. Xu Y., Sui L., Qiu B., Yin X., Liu J., Zhang X. ANXA4 promotes trophoblast invasion via the PI3K/Akt/eNOS pathway in preeclampsia. *Am J Physiol. Cell Physiol.* 2019; 316: C481–C491.
698. Xue F., Yang J., Li Q., Zhou H. Down-regulation of microRNA-34a-5p promotes trophoblast cell migration and invasion via targetting Smad4. *Biosci Rep.* 2019; 39.
699. Yaghoobi M., Koren G., Nulman I. Challenges to diagnosing colorectal cancer during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2009 Sep; 55(9): 881-885. PMID: 19752253. PMCID: PMC2743581.
700. Yamagami W., Susumu N., Makabe T., et al. Is repeated high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy permissible for patients with early stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia who desire preserving fertility? *J Gynecol Oncol.* 2018; 29: e21. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e21.
701. Yamazaki H., Sugino K., Noh J.Y., et al. Clinical course and outcome of differentiated thyroid cancer patients with pregnancy after diagnosis of distant metastasis. *Endocrine.* 2022; 76: 78-84. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02969-7>.
702. Yang B., Shi W., Yang J., Liu H., Zhao H., Li X., Jiao S. Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast.* 2013 Apr; 22(2): 150-157. doi: 10.1016/j.breast.2012.12.008. Epub 2013 Jan 5. PMID: 23298851.
703. Yang F., Zheng Q., Jin L. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface. *Front Immunol.* 2019 Oct 18; 10: 2317. doi: 10.3389/fimmu.2019.02317. PMID: 31681264. PMCID: PMC6813251.
704. Yang X., Li X., Dong Y., et al. Effects of Metabolic Syndrome and Its Components on the Prognosis of Endometrial Cancer. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2021 Dec 16; 12: 780769. doi: 10.3389/fendo.2021.780769. PMID: 34975754. PMCID: PMC 8717682.
705. Yasmeeen S., Cress R., Romano P.S., et al. Thyroid cancer in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2005; 91: 15-20.
706. Yoon I., Slesinger T.L. Radiation Exposure In Pregnancy. 2023 May 1. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – Vol. 2024 Jan. PMID: 31869154.
707. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., et al. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors). *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology.* 2018; 14(3): 134-140. DOI 10.1111/ajco.12780. EDN ZZXGUH.
708. Yust-Katz S., de Groot J.F., Liu D., Wu J., Yuan Y., et al. Pregnancy and glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2014 Sep; 16(9): 1289-1294. doi: 10.1093/neuonc/nou019. Epub 2014 Mar 9. PMID: 24615863/ PMCID: PMC4136891.

709. Zagouri F, Korakiti A.-M., Zakopoulou R., et al. Taxanes during pregnancy in cervical cancer: A systematic review and pooled analysis, Cancer Treatment Reviews Cancer Treatment Reviews. 2019. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.08.001.
710. Zagouri F, Sergentanis T.N., Chrysikos D., et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 137: 349-357.
711. Zanutti-Fregonara P. Radiation Absorbed Dose to the Embryo and Fetus from Radiopharmaceuticals. *Semin Nucl Med.* 2022 Mar; 52(2): 140-148. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.12.007. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35067360; PMCID: PMC8923960.
712. Zebitay A.G., Gungor E.S., Ilhan G., et al. Cervical conization and the risk of preterm birth: a population-based multicentric trial of Turkish cohort. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017; 11(3): QC21QC24; added to CENTRAL: 30 Apr 2017 / 2017; Iss. 4. DOI: 10.7860/JCDR/2017/22996.9495.
713. Zhan B., Liu X., Li F., Zhang D. Breastfeeding and the incidence of endometrial cancer: A meta-analysis. *Oncotarget.* 2015 Nov 10; 6(35): 38398-38409. doi: 10.18632/oncotarget.5049. PMID: 26384296. PMCID: PMC4742008.
714. Zhang J., Shynlova O., Sabra S., et al. Immunophenotyping and activation status of maternal peripheral blood leukocytes during pregnancy and labour, both term and preterm. *J Cell Mol Med.* 2017; 21: 2386-2402.
715. Zhang L., Wang K., Wu Q., Jin L., Lu H., Shi Y., Liu L., Yang L., Lv L. Let-7 inhibits the migration and invasion of extravillous trophoblast cell via targeting MDM4. *Mol. Cell Probes.* 2019; 45: 48-56.
716. Zhang Q., Qi G., Kanis M.J., et al. Comparison among fertility-sparing therapies for well differentiated early-stage endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia. *Oncotarget.* 2017; 8: 57642-57653. doi: 10.18632/oncotarget.17588.
717. Zhang X.W., Li L., Hu W.Q., Hu M.N., Tao Y., Hu H., Miao X.K., Yang W.L., Zhu Q., Mou L.Y. Neurokinin-1 Receptor Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Progression through Transactivation of EGFR. *Cell Death Dis.* 2022; 13: 41. doi: 10.1038/s41419-021-04485-y.
718. Zhang Y., Min L., Lu M. et al. Three-dimensional-printed customized prosthesis for pubic defect: prosthesis design and surgical techniques. *J Orthop Surg Res.* 2020; 15: 261. doi: 10.1186/s13018-020-01766-8
719. Zhang Y.Y., Wang D.C., Su J.Z., Jia L.F., Peng X., Yu G.Y. Clinicopathological characteristics and outcomes of squamous cell carcinoma of the tongue in different age groups. *Head Neck.* 2017 Nov; 39(11): 2276-2282. doi: 10.1002/hed.24898. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28842932.
720. Zhao Y., Hebert M.F., Venkataramanan R. Basic obstetric pharmacology. *Semin Perinatol.* 2014 Dec; 38(8): 475-486. doi: 10.1053/j.semperi.2014.08.011. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25281357. PMCID: PMC5771662.
721. Zhong Y., Wang Y., Huang J., et al. Association of hCG and LHCGR expression patterns with clinicopathological parameters in ovarian cancer. *Pathol Res Pract.* 2019 Apr; 215(4): 748-754. doi: 10.1016/j.prp.2019.01.001. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30712886.

722. Zhou H., Cao D., Yang J., et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Combined with a Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System or Letrozole for Fertility-Preserving Treatment of Endometrial Carcinoma and Complex Atypical Hyperplasia in Young Women. *Int J Gynecol Cancer*. – 2017; 27: 1178-1182. doi: 10.1097/IGC.0000000000001008.
723. Zoccali C., Conti S., Zoccali G., et al. Pelvic ring reconstruction with tibial allograft, screws and rods following enneking type I and IV resection of primary bone tumors. *Surg Oncol*. 2023 Mar 11; 48: 101923. doi: 10.1016/j.suronc.2023.101923. Epub ahead of print. PMID:36931178.
724. Zorzato P.C., Bosco M., Franchi M.P., et al. Sentinel lymph node for endometrial cancer treatment: Review of the literature. *Minerva Med*. – 2021; 112: 70-80. doi: 10.23736/S0026-4806.20.07117-7.
725. Zur Hausen H. Infections Causing Human Cancer. Wiley-VCH Verlag; Weinheim, Germany: 2006. Papillomavirus infections: A major cause of human cancer. P. 145–243.
726. Zusterzeel P.L.M., Aarts J.W.M., Pol F.J.M., et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Vaginal Radical Trachelectomy as Fertility-Preserving Treatment for Patients with FIGO 2018 Stage 1B2 Cervical Cancer. *Oncologist*. 2020 Jul; 25(7): e1051-e1059. doi: 10.1634/theoncologist. 2020-0063. Epub 2020 May 11. PMID: 32339376. PMCID: PMC7356752.
727. Zwinkels H., Dörr J., Kloet F., Taphoorn M.J., Vecht C.J. Pregnancy in women with gliomas: a case-series and review of the literature. *J Neurooncol*. 2013 Nov; 115(2): 293-301. doi: 10.1007/s11060-013-1229-9. Epub 2013 Aug 25. PMID: 23979681

Научное издание

РАК И БЕРЕМЕННОСТЬ

Чернышова Алёна Леонидовна
Чойнзонов Евгений Лхамациренович
Чердынцева Надежда Викторовна
Чернов Владимир Иванович
Черняков Александр Алексеевич
Скороходова Татьяна Васильевна
Коломиец Лариса Александровна
Анисеня Илья Иванович
Кульбакин Денис Евгеньевич
Чижевская Светлана Юрьевна
Попова Наталья Олеговна
Гарбуков Евгений Юрьевич
Тарабановская Наталья Анатольевна
Красильников Сергей Эдуардович
Петров Илья Алексеевич

Редактор А.В. Базавлук
Корректор Ю.С. Архипенко
Технический редактор О.А. Турчинович
Дизайн обложки Е.В. Чиндиной

Формат 70x100 1/16
Гарнитура Times
Усл.-п.л. 22,43 Уч.-изд.л. 19,8
Заказ №
Тираж 300 экз.

Издатель – Российская академия наук

Верстка и печать – УНИД РАН
Отпечатано в экспериментальной цифровой типографии РАН

Издается по решению Научно-издательского совета
Российской академии наук (НИСО РАН) от 13.02.2025 № 19
и распространяется бесплатно