



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению онкологических заболеваний у беременных

G. Pentheroudakis¹, R. Orecchia², H. J. Hoekstra³ & N. Pavlidis¹

¹Department of Medical Oncology, Ioannina University Hospital, Ioannina, Greece;

²Department of Radiation Oncology,

European Institute of Oncology and University of Milan, Milan, Italy;

³Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Заболееаемость

- По оценкам уровень заболеваемости злокачественными опухолями, которые диагностируются у беременных женщин, в развитых странах составляет 1 на 1000 случаев беременности, и предполагается, что данный уровень будет увеличиваться пропорционально откладыванию деторождения на более поздний репродуктивный возраст. Наиболее распространенными формами рака, выявляемыми у беременных женщин, являются рак шейки матки, рак молочной железы, меланома, различные виды лимфом и острые лейкозы (таблица №1).

Диагноз и стадирование

- Клиническое обследование больного с целью постановки диагноза должно включать тщательное физиологическое обследование, включая органы таза, молочные железы, лимфатические узлы, кожу. Следует ограничивать излишнее использование ионизирующего излучения.
- Безопасными методами исследования являются аспирационная диагностическая пункция, биопсия полой иглой или открытая эксцизионная биопсия. Рутинное исследование полученного опухолевого материала с окраской гематоксилин-эозином и иммуногистохимическое исследование являются достоверными и должны быть использованы при постановке диагноза.
- Противоречивые данные существуют относительно диагностики гормонально зависимого рака молочной железы у беременных с использованием иммуногистохимического определения уровня рецепторов эстрогенов и прогестеронов опухоли. Ценность иммуногистохимического определения цитозольного pS2/Trefoil фактора 1, эстроген индуцируемого фактора транскрипции, в определении уровня рецепторопозитивного гормона рака молочной железы во время беременности должна быть подтверждена.
- Краеугольным камнем для определения стадии заболевания являются рентгенография грудной клетки и маммография, которые выполняются с использованием экранной защиты брюшной полости, а также ультразвуковое исследование. Рутинное использование МРТ исследования не рекомендовано, т.к. гадолиний проникает через плаценту и индуцирует мальформации, что было показано на моделях животных.
- Принимая во внимание теоретический риск нагревания зародыша/кавитации, следует избегать выполнения МРТ в первом триместре беременности, а назначение потенциально тератогенного контрастного вещества — гадолиния противопоказано. Во втором и третьем триместрах беременности МРТ может быть выполнена при необходимости детализации анатомических структур [V, D].
- Следует избегать назначения компьютерной томографии или радиоизотопных исследований.

- Малые диагностические процедуры (спинномозговая пункция, биопсия костного мозга, эндоскопия) относительно безопасны [IV, V]. Биопсия сторожевого лимфоузла с использованием технеция-99m была описана у > 50 беременных женщин с диагнозом рак молочной железы и была связана с очень низким уровнем лучевой экспозиции на плод (<2 mGy), несмотря на противопоказание к использованию голубого красителя. Чувствительность этого радионуклида все еще недостаточно изучена и его использование у беременных женщин считается экспериментальным.

Оценка риска

- Ионизирующее излучение и цитотоксические препараты могут оказать мутагенное, тератогенное и канцерогенное воздействие на эмбрион, в зависимости от дозы, природы составляющих элементов, области лечения и недели беременности (таблица №2).
- Следует избегать использования доз облучения плода, превышающих 5-10 cGy. Дозы облучения ниже указанного порога связаны с очень низким риском развития биологических эффектов (мутаций) и не являются причиной стохастических явлений (мальформаций, нарушений развития) с частотой возникновения не более, чем в общей популяции (3 — 5%).
- Не следует применять антинеопластические препараты в первом триместре (период развития органов у эмбриона), но их назначение может быть оправдано с учетом невысокого риска для матери и плода во втором и третьем триместрах беременности.

Лечение и последующее наблюдение

- Оптимальная стратегия лечения должна выбираться совместно командой медиков, пациентом и семьей, и должна зависеть от стадии беременности (гестационного возраста), природы и стадии онкологического заболевания, существующих вариантов лечения и желаний самого пациента.
- Команда медицинских специалистов должна включать: акушера, неонатолога, онколога, хирурга и психолога; пациенты должны получать лечение в большом госпитале с развитой инфраструктурой.
- Прерывание беременности рекомендуется в случае назначения химио- или лучевой терапии в первом триместре беременности, при необходимости выполнения радикальной гинекологической операции, плохом прогнозе для выживаемости матери. Нет никаких данных, подтверждающих, что прерывание беременности меняет биологические характеристики опухоли или прогноз пациента при назначении соответствующей противоопухолевой терапии.

Хирургическое лечение

- Операция это главная основа лечения солидных опухолей и беременность не является противопоказанием для выполнения хирургического вмешательства. С современной хирургической и анестезиологической техникой материнская смертность незначительна.
- Выполнение операции в первом триместре беременности не вызывает увеличения врожденных дефектов, но возрастает риск преждевременных родов. Поэтому, в тех случаях, когда это возможно, хирургическое лечение должно быть отложено до второго триместра, когда риск для плода является самым низким.
- Оптимальная стратегия лечения должна быть выбрана совместно группой специалистов, пациентом и семьей, и должна зависеть от срока беременности, природы и стадии онкологического процесса, вариантов лечения и желаний пациента. Группа специалистов должна включать гинеколога, неонатолога, хирурга, химиотерапевта и психолога.

- Информированное согласие является важным компонентом выбора соответствующего (хирургического) лечения опухолей. Так как оперативное лечение у беременных женщин чрезвычайно редко, большинство информации, которой руководствуются хирурги, основано на ретроспективной обработке обзоров, несистематических наблюдениях и клинических случаях.

Таблица №1. Частота заболеваемости раком у беременных женщин

Злокачественное новообразование	Заболеваемость
Злокачественная меланома	1:1000-10 000
Карцинома молочной железы	1:3000-1:10 000
Карцинома шейки матки	1:2000- 10 000
Лимфома	1:1000-1:6000.
Лейкоз	1: 75 000- 1:100 000
Карцинома яичников	1: 10 000- 1: 100 000
Рак ободочной кишки	1: 13 000

Таблица №2. Стадия гестации и действие противоопухолевой терапии

Стадия гестации	Эмбриональное развитие	Влияние
Недели 0-2	Недифференцированный многоклеточный эмбрион	«Все или ничего», Самопроизвольный аборт или нормальное развитие
Недели 3-12	Органогенез	Самопроизвольный аборт, тяжелые врожденные аномалии
2 и 3 триместры	Внутриутробный рост и развитие ЦНС, гонад, зубов, неба, глаз, ушей	Функциональные нарушения и малые аномалии тканей, формирующихся на поздних этапах; мертворождение, внутриутробная задержка роста, преждевременные роды, миелосупрессия

Рак молочной железы

- У беременных женщин с опухолями молочной железы, как правило, встречаются внутрипротоковые карциномы больших размеров, с высокой степенью инфильтрации и распространенной стадией болезни. Диагностируются как узловые, так и метастатические формы, которые связывают с поздней постановкой диагноза. Более высокая частота BRCA1/2 мутаций наблюдалась у беременных женщин по сравнению с не беременными женщинами с диагнозом рак молочной железы, так же отмечался более молодой возраст беременных пациенток. В международном исследовании когорты носителей BRCA1/2 мутации (n = 1601) не отмечено никакой разницы в риске возникновения рака молочной железы у рожавших и не рожавших женщин, что является доказательством того, что не следует избегать беременности при наличии BRCA1/2 мутаций.
- Лечение рака молочной железы не должно быть излишне отсроченным по причине беременности. Нет никаких доказательств, что прогноз рака молочной железы у беременных женщин отличается от прогноза у небеременных жен-

цин. Триместр беременности на момент начала лечения определяет локальную и системную лечебную тактику.

- Прерывание беременности (аборт) обычно не рекомендуется, но может быть рассмотрен в процессе лечения. Приблизительно у 60% беременных женщин рак молочной железы диагностируется на ранних стадиях (1 или 2 стадии) и поэтому основной целью является излечение..
- Мастэктомия и стадирование лимфоузлов (подмышечная диссекция лимфоузлов — ПДЛУ) может быть благополучно выполнена в течение любого триместра беременности. Биопсия сторожевого лимфоузла, в отсутствие абсолютных противопоказаний может быть выполнена с использованием технеция-99m. Лучевая экспозиция для плода очень низкая, особенно когда интервал времени между лимфосцинтиграфией и операцией маленький.
- В первом триместре беременности органосохраняющее лечение не является приоритетным, адъювантную лучевую терапию следует отложить на послеродовой период (> 6 месяцев после операции). Основной лечебной опцией является мастэктомия с подмышечной лимфодиссекцией. Пациентка и родственники могут принять решение об объеме и методе лечения, после того, как получат исчерпывающую консультацию лечащего врача, о завершении беременности (аборте), основанной на распространении заболевания и/или психологических аспектах.
- Во втором и третьем триместрах беременности использование хирургического подхода не должно существенно отличаться у беременных женщин по сравнению с небеременными.
- Хирургическое лечение опухоли молочной железы и системное лечение базируется на размерах опухоли, степени злокачественности и стадии болезни. Лечение рака молочной железы может быть консервативным или не консервативным (оперативным) с выполнением подмышечной лимфодиссекции с или без адъювантной химиотерапии (БСЛУ + /- ПДЛУ, по желанию).

Рак шейки матки

- У большинства беременных пациенток заболевание диагностируется на ранних стадиях в результате обследования: мазок Папаниколау при дородовом визите. На основании исследования мазков Папаниколау и кольпоскопии выполняется расширенная эксцизия трансформированной зоны или конизация. В некоторых обоснованных случаях, конизация может быть отложена на послеродовой период. Если выполнение конизации до родов необходимо, то оптимальным является время выполнения процедуры во втором триместре беременности между 14 и 20 неделями гестационного периода.
- После диагностической расширенной эксцизии трансформированной зоны осложнения встречаются в меньшей степени, чем после конизации шейки матки. Выполнение конизации шейки матки во время беременности связано с развитием ряда осложнений: кровотечение, преждевременные роды, инфицирование и даже смерть плода.
- Выполнение конизации может нарушать течение беременности, особенно в первом триместре и в 33% случаев может вызывать самопроизвольный аборт.
- Выбор терапевтического метода лечения рака шейки матки у беременных женщин должен быть таким же, как и у небеременных пациенток. Лечение подбирается индивидуально, и должно основываться на стадии заболевания согласно классификации Международной Федерации Гинекологов (FIGO), триместре беременности, желания сохранять беременность и рисках, связанных с изменением или отсрочкой лечения рака в течение беременности. По завершении беременности, пациентка может получать лечение согласно стадии заболевания. В случае сохранения беременности, неинвазивная стадия забо-

левания определяется по данным МРТ без использования гадолиния, инвазивная стадия — по данным лапароскопической оценки лимфоузлов.

- В случае диагностики карциномы *in situ* или IA1 стадия болезни, последующее лечение определяется после выполнения расширенной экцизии трансформированной зоны или конизации шейки матки. Для беременных женщин с ранними стадиями болезни (FIGO: IA2, IB1, IIA), установленными после 20 недель гестации, лечение может быть отложено до созревания плода. После созревания плода выполняется кесарево сечение, с последующей радикальной экстирпацией матки с билатеральной тазовой лимфаденэктомией и адьювантной лучевой терапией. Для пациенток с IB2 стадией рака шейки матки является приемлемой задержка лечения в течение 8 недель для созревания плода. Женщинам с IA, IB, IIA стадиями заболевания, которые хотят сохранить фертильность выполняется радикальная ампутация шейки матки с лимфаденэктомией, альтернативой является конвенциональная радикальная гистерэктомия. Дородовая ампутация шейки матки сопряжена с высоким риском выкидыша.
- Возникает сложный выбор, когда незрелость плода требует продления беременности, которое может негативно сказаться на материнской выживаемости. Индивидуальный план лечения должен быть обсужден с пациенткой и родственниками, междисциплинарной командой, которая должна включать в себя акушера (рисунок №1). В таких случаях женщина должна пройти полное обследование, которое включает МРТ и (лапароскопическую) лимфаденэктомию до рассмотрения задержки терапии. Для беременных женщин со стадией IB/IIA и IIB-IVA в течение 1-20 недель беременности, стандартом лечения рака шейки матки является радикальная гистерэктомия и химиолучевая терапия соответственно, с завершением беременности или спонтанным абортom. В отдельных случаях, после завершения первого триместра беременности и тщательного консультирования может быть назначена неоадьювантная цисплатин-содержащая химиотерапия, которая не мешает созреванию плода.
- Цисплатин проникает через плаценту, но было опубликовано более чем 10 случаев внутриутробной экспозиции препарата с отсутствием неблагоприятных эффектов.

Меланома

- Меланома у беременных женщин может быть представлена опухолью с высоким показателем толщины (по Breslow), что обуславливает худший прогноз.
- Прогноз больных меланомой на фоне беременности не отличается от такового у небеременных, со схожей стадией и показателем толщины опухоли. Следует четко определять операционные поля: при меланоме глубиной <2мм иссечение поля составляет 1см и при меланоме > 2мм — иссечение поля 2см.
- Биопсия сторожевого лимфоузла необходима для установления стадии болезни, и определяет безрецидивную выживаемость, не влияя на общую выживаемость. Показания для полной или терапевтической лимфодиссекции после биопсии сторожевого лимфоузла (III стадия болезни) не отличаются от таковых у небеременных пациенток.
- Хотя была показана безопасность назначения низких и умеренных доз интерферона у беременных пациенток с хронической миелоидной лейкемией, нет опыта назначения высоких доз интерферона адьювантно у беременных женщин с удаленной меланомой. Потенциальная опасность серьезной токсичности и незначительное улучшение выживаемости позволяют говорить о нецелесообразности данного режима.

Цитотоксическая химиотерапия и гормональная терапия

- Достаточно безопасно назначать химиотерапию во втором и третьем триместрах беременности с некоторым возрастанием риска мертворожденного плода, отставания в развитии и преждевременных родов [III, B].
- Алкилирующие агенты (тиотепа, бусульфан, хлорамбуцил, нитрогена мустард) и антиметаболиты (аминоптерин, метотрексат) имеют резко выраженные тератогенные и, вероятно, абортивные эффекты, в то время как антрациклины, 5-фторурацил, цитарабин и винкаалкалоиды (винбластин, винкристин) связаны с минимальными тератогенными и абортивными эффектами.
- Появляются данные небольшого количества клинических случаев, свидетельствующие о том, что таксаны и препараты платины относительно безопасны к назначению после 1 триместра беременности. [IV, C]. Нет никаких данных относительно пеметрекседа, гемцитабина, винорельбина и оксалиплатина. Назначение тамоксифен и ингибиторов ароматазы должно быть отсрочено до завершения беременности в связи с тем, что наблюдалось тератогенное влияние этих препаратов у животных и человека.

Таргетные препараты

- Только несколько беременных женщин были неумышленно подвержены действию таргетных агентов. Трастузумаб явился причиной олигогидромниоза у четырех и ненормальной имплантации у одной из семи беременных женщин; нет никаких данных о влиянии на сердечно-сосудистую систему эмбриона. Следует воздержаться от назначения этого препарата до окончания или прерывания беременности.
- Ритуксимаб привел к кратковременной неонатальной лимфопении в 4 сообщенных случаях. Иматиниб иногда вызывал низкий вес при рождении и преждевременные роды в 29 сообщенных случаях, 1 случай гипоспадии и менингоцеле. Несмотря на это эрлотиниб был назначен одной беременной женщине с местнораспространенной карциномой легкого без развития тяжелых явлений для плода, никакие другие данные относительно этого препарата нет и его применение во время беременности не рекомендовано.
- В обзоре экспериментов на животных показаны случаи мальформаций плода, и учитывая данные прошлого опыта с антиангиогенным препаратом талидомидом, назначения таргетных препаратов, модулирующих ангиогенез (бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб), на фоне беременности необходимо избегать [V, D]

Лучевая терапия

- Если возможно, то лучевую терапию переносят на послеродовой период. Необходимо проявлять осторожность, чтобы избежать воздействия на эмбрион ионизирующей радиации $<5 - 10$ сGy [IV, C].
- Некоторые осложнения лучевой терапии, такие как умственная и /или физические задержки развития и органические мальформации, возникают только при превышении пороговой дозы 100-200 сGy. При средней дозе 50 сGy ситуация менее ясная и тератогенные эффекты строго зависят от гестационного возраста, при этом наибольший риск возникает между 8 и 15 неделями. Для доз превышающих 50 сGy вероятность повреждений, индуцированных лучевой терапией, сильно возрастает. Такие случаи характерны для опухолей локализуемых в тазовой области, когда ожидаются серьезные или летальные последствия для плода. Напротив, лучевая терапия зоны не тазовой области может быть применена, если имеются абсолютные показания и отсутствуют альтернативные терапевтические стратегии. Такая терапия должна основываться на внимательном индивидуальном подходе, и доза иррадиации для плода <100 сGy не должна быть причиной для прерывания беременности. В зависимости

от наличия специальных устройств для защиты плода, лечение должно проводиться только в специальных центрах.

- Консультации между лучевым терапевтом, онкологом, акушером и терапевтом также настоятельно рекомендованы для того чтобы оценить баланс между необходимостью в лечении и потенциальным риском лучевой терапии. Тяжесть и частота побочных эффектов возрастает с суммарной дозой облучения, поэтому для редукции дозы до разумно достижимого уровня необходимо использование соответствующих технических ресурсов.
- Типичные анатомические точки используются для оценки дозы в дне матки, лонном сочленении и пупке больного. Следует также помнить, что внутриутробные изменения положения тела частые и ни одна точка не может адекватно описать расположение органов или части тела. После проведения лучевой терапии должен быть сохранен тщательный учет всех параметров лечения и консультаций, и даны рекомендации, как для матери, так и для ребенка.

Роды

- Роды должны планироваться после 32-35 недели беременности, через 3 недели после последнего цикла химиотерапии для обеспечения разрешения миелосупрессии матери и плода.
- Кесарево сечение может быть методом выбора в случае инвазивного рака шейки матки. Хотя метастазы в плаценту/ внутриутробные метастазы встречаются исключительно редко, следует провести гистологическое исследование плаценты после родов.
- Новорожденный должен быть полностью обследован посредством терапевтического осмотра, анализов крови, как при рождении, так и спустя 1 и 6 месяцев. Данные визуальных исследований новорожденных могут быть заказаны в случае клинических и лабораторных нарушений.

Сопутствующая терапия

- Противорвотные препараты (ондансетрон, метроклопрамид, меклозин) могут назначаться безопасно с исключением кортикостероидов в первом триместре [II, V]. Использование трописетрона не рекомендуется, так как известно о тератогенных эффектах у животных. Гранисетрон и палонсетрон могут изредка использоваться при беременности.
- Обезболивающие (парацетамол, опиоиды, противовоспалительные) [IV, V] и факторы роста назначались беременным женщинам в первом триместре без нежелательных реакций, несмотря на некоторый риск угнетения дыхания и закрытия артериального протока.
- Лечение бифосфонатами и тамоксифеном, ингибиторами ароматазы, соматостатином должно быть отложено на период после родов, в связи с наблюдением тератогенного эффекта у животных и человека.
- Терапия антиинфекционными препаратами не должна сопровождаться назначением препаратов с известным тератогенным эффектом.
- Грудное вскармливание на фоне проводимой химиотерапии должно быть исключено.

Наблюдение

- Последующее наблюдение женщин с диагнозом рак на фоне беременности, и их детей должно проводиться в соответствии с общепринятыми стандартами. Большинство когортных исследований показали, что последующая жизнь после лечения онкопатологии у беременных пациенток не хуже таковой у небеременных больных при сопоставимом возрасте, стадии заболевания и степени его распространенности, и не отмечены аномальные явления при следующих

беременностях. Некоторые исследования, в том числе большой ретроспективный обзор, включивший 4974 больных раком молочной железы, сообщают о низкой выживаемости беременных женщин, больных раком, по сравнению с небеременными пациентками соответствующего возраста и стадией заболевания. Однако остается неясным зависят ли эти находки от более агрессивной биологии злокачественных опухолей, возникших во время беременности или от недолечивания этих пациентов. Последние данные не показали разницы между исходом заболевания при раке молочной железы у беременных женщин < 35 лет по сравнению с небеременными пациентами аналогичной возрастной группы. В группах беременных женщин плохой прогноз был связан с отсутствием специфического лечения во время беременности.

- Нет никаких доказательств, что прогноз пациентки зависит от будущей беременности [III, B]. Большинство когортных исследований показали, что среди женщин с диагнозом рак молочной железы в анамнезе, у которых беременность состоялась после лечения онкопатологии, риск рецидива заболевания и смерти снижен. Эти данные следует интерпретировать с осторожностью, т.к. здоровые женщины — единственные, кто стремится забеременеть, тогда как те, у кого был рецидив злокачественной опухоли — нет.
- На сегодняшний день нет данных, подтверждающих, что внутриутробная экспозиция химиопрепаратов (после 1 триместра беременности) или лучевая терапия (доза облучения <10-20 сГу) связаны с отсроченной задержкой физического или умственного развития детей [IV, B].
- Большинство онкологов рекомендуют потенциально излеченным пациенткам с диагнозом рак молочной железы откладывать рождение ребенка как минимум на 2-3 года, что соответствует медиане времени до рецидива.

Сохранение фертильности

- Гонадотоксическое воздействие ионизирующего излучения, химиотерапии и хирургического вмешательства зависит от возраста пациента, области медицинского вмешательства, общей дозы и природы оказывающих неблагоприятное воздействие веществ и источников (таблица №3).
- Консервативные методы лечения либо модифицированное хирургическое вмешательство на органы тазово-абдоминальной области и урогенитальной области могут быть использованы если они не оказывают резко отрицательного влияния на последующую жизнь после лечения. Все пациенты, у которых имеется риск инфертильности, при том, что имеются планы рождения детей в дальнейшем, должны обсудить с медицинским персоналом возможности консервации половых клеток. У женщин с аменореей должен проводиться скрининг уровня эстрадиола в сыворотке крови, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона.

Таблица №3. Варианты лечения пациенток раком молочной железы во время беременности

	Первый триместр	Второй триместр	Третий триместр
Стадия 0	Диагностическая эксцизия	Диагностическая эксцизия	Диагностическая эксцизия
Стадия I-III	Мастэктомия и аксиллярная лимфатическая диссекция. Биопсия сторожевого лимфоузла +/- полная лимфатическая диссекция — экспериментально. Прерывание беременности по показаниям и соответствующее лечение рака молочной железы	Мастэктомия или органосохраняющее лечение и аксиллярная лимфаденэктомия +/- химиотерапия. Биопсия сторожевого лимфоузла +/- полная лимфатическая диссекция — экспериментально	Мастэктомия или органосохраняющее лечение и аксиллярная лимфаденэктомия +/- химиотерапия. Биопсия сторожевого лимфоузла +/- полная лимфатическая диссекция — экспериментально
Стадия IV	Прерывание беременности с последующим системным +/- локорегионарным лечением ^а	Химиотерапия и индуцирование родов при жизнеспособности плода Системное и локорегионарное лечение ^б	Химиотерапия и индуцирование родов при жизнеспособности плода Системное и локорегионарное лечение ^б

^аАдьювантная лучевая терапия откладывается на время после родов

^бПри всех стадиях болезни, гормональная терапия должна быть отложена на период после завершения или прерывания беременности

Таблица №4 Варианты лечения пациенток раком шейки матки во время беременности

Стадия	Первый триместр	Второй триместр	Триместр
Карцинома in situ	Конизация после родов и если показано последующее лечение	Конизация после родов и если показано последующее лечение	Конизация после родов и если показано последующее лечение
Стадия IA-IB (<2см)	Согласно алгоритму	Согласно алгоритму	Согласно алгоритму
Стадия IB (>2см), и IIA	Радикальная экстирпация матки	Радикальная экстирпация матки	Кесарево сечение с последующей модифицированной радикальной мастэктомией с выполнением тазовой лимфатической диссекции
Стадия IIB-IV	Химиолучевое лечение	Химиолучевое лечение	Кесарево сечение с последующим химиолучевым лечением

Таблица №5. Варианты лечение пациенток с меланомой во время беременности.

	Первый триместр	Торой триместр	Третий триместр
Стадия I-II	Широкое иссечение+биопсия сторожевого лимфоузла +/- полная лимфатическая диссекция	Широкое иссечение+биопсия сторожевого лимфоузла +/- полная лимфатическая диссекция	Широкое иссечение+биопсия сторожевого лимфоузла +/- полная лимфатическая диссекция
Стадия III	Терапевтическая лимфатическая диссекция	Терапевтическая лимфатическая диссекция	Терапевтическая лимфатическая диссекция
Стадия IV	Прерывание беременности по показаниям и специализированное лечение	Специализированное лечение и стимуляция родов при жизнеспособности плода	Стимуляция родов при жизнеспособности плода Специализированное лечение

Таблица №6. Риск гонадотоксичности различных антинеопластических агентов

	Высокий риск (>80%)^a	Средний риск	Низкий риск (<20%)	Риск неизвестен
Один препарат	Циклофосамид Бусульфан Мелфалан Хлормбуцил Дакарбазин Прокарбазин Ифосфамид Тиотепа	Антрациклины Цисплатин Карбоплатин Ара-С	Метотрексат Блеомицин 5-фторурацил Актиномицин-Д Винкаалкалоиды Меркаптопурин Этопозид Флударабин	Таксаны Оксалиплатин Иринотекан Моноклональные антитела Ингибиторы тирозинкиназы
Комбинации препаратов и лучевая терапия	Иприт Высокодозный циклофосамид/бусульфан и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Облучение яичников CMF, CAF, FEC x6 у женщин > 40 лет	CMF, CAF, FECx 6 у женщин 30-39 лет AC, ECx4 у женщин > 40 лет	ABVD, CMF, FEC, CAF x6 у женщин < 30 лет CHOP, CVP Протоколы для AML, ALL AC x4 у женщин <40 лет	

- Мужчинам рекомендуется криоконсервация как минимум трех образцов семенной жидкости, полученных с интервалом в 48 часов воздержания каждый [Ш, А]. При отсутствии жизнеспособных сперматозоидов в семени для сохранения фертильности показана экстракция спермы из яичек [V, D]. Юноши препубертатного возраста могут принять участие в клинических исследованиях по хранению сперматогональных стволовых клеток. Исследований, подтверждающих эффективность защиты функции яичек за счет назначения гормональных препаратов во время химиотерапии или лучевой терапии нет.
- Процедура сохранения женской фертильности включает стимуляцию яичников, результатом которой является вероятная задержка лечения на 2-6 недель.

- Единственной подтвержденной методикой сохранения фертильности для женщин является криоконсервация эмбриона и имплантация плодного яйца. Менструальный цикл сохраняется примерно у 50% женщин, подвергшихся пересадке яичников, вследствие ишемии и рассеивающей радиации [III, А]. Краткосрочная стимуляция яичников гонадотропином необходима для восстановления ооцита и может быть связана с теоретическим риском роста гормоночувствительной опухоли, однако данные, полученные в ходе альтернативных исследований (летрозол или тамоксифен) вселяют некоторую надежду, но тем не менее, рекомендовать этот метод можно только в рамках клинических исследований.
- Криоконсервация ооцитов женщин, не имеющих полового партнера, является экспериментальным методом и также связана с гормональной стимуляцией яичников для получения зародышевой клетки. Несмотря на то, что описаны более 120 клинических примеров хранения ооцита, повреждения ооцита, целостности ДНК и низкий процент успешных беременностей заставляют считать этот метод экспериментальным.
- Лапароскопия с целью удаления одного яичника и хранения образцов ткани яичника рекомендована тем, кто не может перенести стимуляцию яичников или находится в препубертатном периоде.
- Криоконсервированные ткани яичников в дальнейшем могут быть трансплантированы пациентке ортотопически или гетеротопически, или сохраняться в пробирке до созревания яйцеклетки, последующего извлечения и экстракорпорального оплодотворения. Реимплантация ткани яичника связана с низким риском повторной инвазии опухолевых клеток при наличии микрометастазов.
- Защита женских половых клеток на фоне проводимой химиотерапии посредством назначения оральных контрацептивов или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона была эффективна в некоторых наблюдательных исследованиях, но этот метод должен считаться экспериментальным, до тех пор, пока не будут опубликованы окончательные результаты проспективных исследований [III, В]. Небольшие исследования III фазы показали противоречивые результаты.
- Анализы субгрупп проспективных исследований и три мета-анализа показали, что аменорея, индуцированная химиотерапией или агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, по сравнению с сохранением менструального цикла, была связана с улучшением выживаемости у пременопаузальных женщин с гормоночувствительным раком молочной железы после выполненной резекции. Однако в отношении улучшения состояния пациентов постоянная аменорея не имела никаких преимуществ перед временной. Эти факты должны сообщаться пациенткам с гормонально чувствительной опухолью, которые хотят сохранить менструальный цикл.
- Независимо от риска рецидива опухоли, который может потребовать отсрочить беременность на 2-3 года, все мужчины и женщины с сохраненной фертильностью после проведенного лечения должны отсрочить рождение ребенка, по крайней мере, на 12 месяцев, чтобы гарантировать отсутствие повреждений половых клеток [IV, С].
- Женщины с онкологическим диагнозом и противоопухолевым лечением в анамнезе должны относиться к группе высокого риска развития перинатальных осложнений (материнская сердечная недостаточность, снижение веса при рождении, недоношенность) и получать специализированное лечение.
- Несмотря на то, что сообщается о низкой целостности ДНК в половых клетках онкологических пациентов с успешно сохраненной фертильностью, нет очевидных данных, что предшествующий онкологический диагноз или лечение онкопатологии повышают риск развития мальформаций, функциональных дефектов или злокачественных опухолей у рожденных детей.

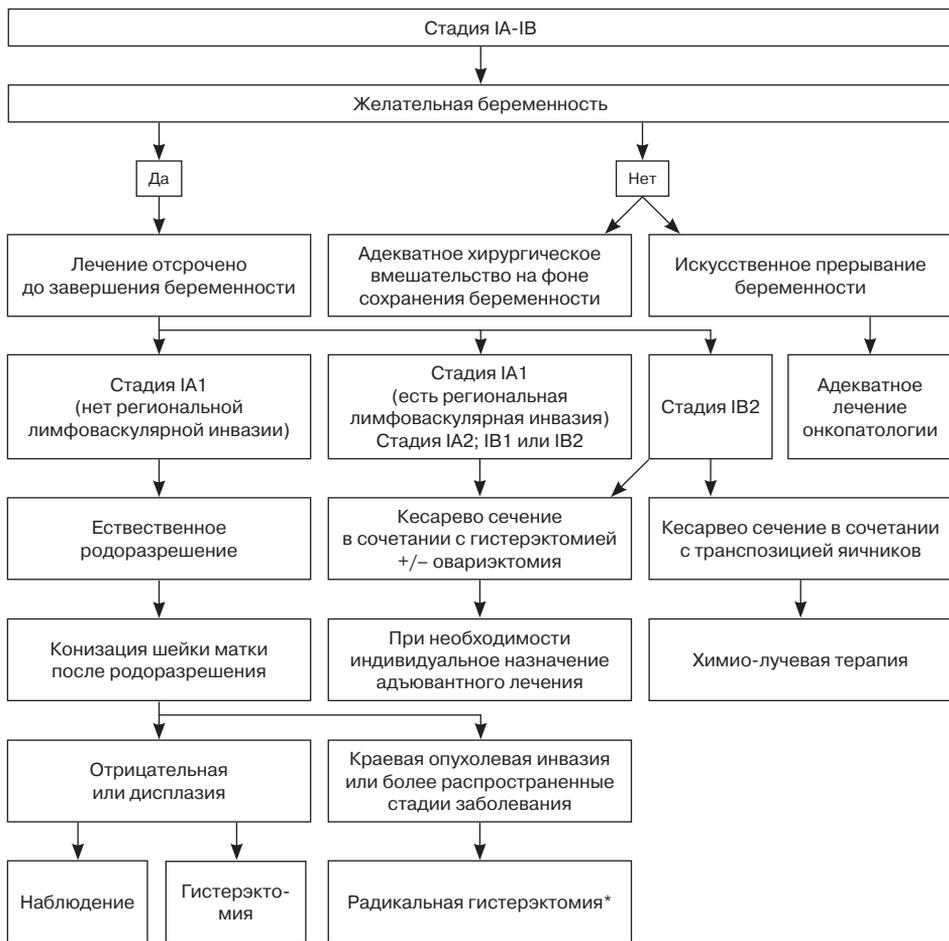


Рисунок №1. Алгоритм лечения ранних стадий инвазивного рака шейки матки на фоне беременности < 20 недель.

*В избирательных случаях возможно выполнение ампутации шейки матки через 6 недель после родоразрешения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006; 42: 126–140.
2. Loibl S, Minckwitz G, Gwyn K et al. Breast carcinoma during pregnancy. *International Recommendations from an Expert Meeting. Cancer* 2006; 106: 237–246.
3. Mazze R, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1178–1185.
4. Mathelin C, Annane K, Treisser A et al. Pregnancy and post-partum breast cancer: a prospective study. *Anticancer Res* 2008; 28: 2447–2452.
5. Nicklas A, Baker M. Imaging strategies in pregnant cancer patients. *Semin Oncol* 2000; 27: 623–632.
6. International Commission on Radiological Protection. *Biological Effects after Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus)*. ICRP Publication 90. *Ann ICRP* 2003;33: 5–206.
7. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D et al. Pregnancy outcome following nonobstetricsurgical intervention. *Am J Surg* 2005; 190: 467–473.
8. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138: 91–98.
9. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women J35 years. *Cancer* 2009; 115: 1174–1184.

10. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 54–64.
11. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 535–544.
12. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL et al. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1143–1147.
13. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD et al. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 198; 59: 735–746.
14. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol* 199; 9: 1956–1961.
15. Reznek RH, Sahdev A. MR imaging in cervical cancer: seeing is believing. The 2004 Mackenzie Davidson Memorial Lecture. *Br J Radiol* 2005; 78 (Spec issue 2): S73–S85.
16. Alouini S, Rida K, Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 472–477.
17. Muller CY, Smith HO. Cervical neoplasia complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32: 533.
18. Ungar L, Smith JR, Palfalvi L et al. Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 811–814.
19. van de Nieuwenhof HP, van Ham MA, Lotgering FK, Massuger LF. First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1381–1385.
20. Seamon LG, Downey GO, Harrison CR et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by post-partum chemoradiotherapy and chemoconsolidation for stage IIIB glassy cell cervical carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 540–541.
21. Tewari K, Cappuccini F, Gambino A et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. *Cancer* 1998; 82: 1529–1534.
22. Daryanani D, Plukker JT, De Hullu JA et al. Pregnancy and early-stage melanoma. *Cancer* 2003; 97: 2248–2253.
23. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307–1317.
24. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283–291.
25. Mir O, Berveiller P, Ropert S et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008; 19: 607–613.
26. Robinson AA, Watson WJ, Leslie KK. Targeted treatment using monoclonal antibodies and tyrosine-kinase inhibitors in pregnancy. *Lancet Oncol* 2007; 8: 738–743.
27. Zambelli A, Prada GA, Fregoni V et al. Erlotinib administration for advanced nonsmall cell lung cancer during the first 2 months of unrecognized pregnancy. *Lung Cancer* 2008; 60: 455–457.
28. Kal HB, Strukmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6: 328–333.
29. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and Medical Radiation. *Ann ICRP* 2000; 30 iii–viii, 1–43.
30. Orecchia R, Lucignani G, Tosi G. Prenatal irradiation and pregnancy: the effects of diagnostic imaging and radiation therapy. *Recent Results Cancer Res* 2008; 178: 3–20.
31. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1120–1138.
32. Rodriguez AO, Chew H, Rosemary C et al. Evidence of poorer survival in pregnancy-associated breast cancer. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 71–78.
33. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 869–872.
34. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B. Pregnancy after treatment of breast cancer—a population-based study on behalf of DBCCG. *Acta Oncologica* 2008; DOI 10.1080/02841860801935491.
35. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: a population based study. *BMJ* 2007; 334: 194.
36. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5769–5779.
37. Borde F, Chapelle-Marcillac IFP, Hery M et al. Role of chemo-induced amenorrhea in premenopausal, node positive, operable breast cancer patients. Nine-year follow up results of FASG database. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82 (Suppl 1): 30.
38. Cuzick J. The impact of LHRH agonists on breast cancer recurrence and mortality: an overview of the randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl 1): S10.

39. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2: 173–177.
40. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. ASCO Recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917–2931.
41. Gerber B, Dieterich M, Muller H, Reimer T. Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108: 1–7.
42. Gerber B, Stehle H, Ricardo F et al. ZORO: A prospective randomized multicenter study to prevent chemotherapy-induced ovarian failure with the GnRH-agonist goserelin in young hormone-insensitive breast cancer patients receiving anthracycline containing (neo-) adjuvant chemotherapy (GBG 37). *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 Suppl): Abstr 526.
43. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009; 91: 694–697.
44. Shin D, Lo KC, Lipshultz LI. Treatment options for the infertile male with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 48–50.
45. Orwig KE, Schlatt S. Cryopreservation and transplantation of spermatogonia and testicular tissue for preservation of male fertility. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 51–56.
46. Marhhom E, Cohen I. Fertility preservation options for women with malignancies. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 62: 58–72.
47. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Human Reprod Update* 2006; 12: 519–535. *Annals of Oncology clinical practice guideline Volume*

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: июнь 2007 г.
Обновленная версия: октябрь 2010 г.
Перевод с английского: М. А. Скрынникова