

Н.П. Цип

Национальный институт
рака, Киев, Украина**Ключевые слова:** рак шейки
матки, беременность,
диагностика, лечение.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ: СОВРЕМЕННОЕ РУКОВОДСТВО И ВЕКТОР РАЗВИТИЯ ЛЕЧЕБНЫХ ПОДХОДОВ

В последнюю четверть столетия наблюдается тенденция к позднему рождению детей. Сегодня 22% женщин Европы на момент первых родов старше 35 лет. Общеευропейская тенденция, к сожалению, охватила и Украину. С учетом того, что онкозаболеваемость с возрастом увеличивается, возрастает и число женщин, у которых диагностируют рак во время беременности. Рак шейки матки является одним из наиболее часто выявляемых во время беременности злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Частота рака шейки матки во время беременности, по данным отдельных национальных канцер-регистров, составляет 1,8–4,0/100 000 беременностей. В Украине аналогичной статистики нет, однако участвовавшие случаи обращения таких пациенток в Национальный институт рака свидетельствуют об актуальности этой проблемы для нашей страны. В данной статье проанализированы современные подходы к диагностике и стратегии лечения рака шейки матки на разных сроках беременности, одобренные Европейским обществом гинекологической онкологии (ESGO) и Международной сетью по раку, бесплодию и беременности (INCIP). Срок беременности, болезнь матери, токсичность лечения, выбор времени вмешательства — факторы, влияющие на ранние постнатальные и долгосрочные результаты у детей, родившихся у женщин, у которых во время беременности был диагностирован рак шейки матки. Сложности, возникающие в планировании и проведении лечения больных с данной патологией во время беременности, требуют работы мультидисциплинарной команды в составе неонатолога, онкогинеколога, акушера, тератолога, токсиколога и оказания психологической поддержки как на протяжении всей беременности, так и в послеродовом периоде.

Несмотря на визуальную локализацию, рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. По данным GLOBOCAN [1], в 2018 г. зарегистрировано 569 847 новых случаев РШМ в мире (4-й наиболее распространенный во всем мире рак у женщин) и 61 072 новых случаев в Европе (8-й наиболее распространенный рак у женщин в Европе). Статистика смертности также удручающая: в 2018 г. зарегистрировано 311 365 смертей в мире (4-я наиболее распространенная причина смертности от рака у женщин) и 25 829 — в Европе (10-я наиболее распространенная причина смертности от рака у женщин в Европе).

Украина, по данным GLOBOCAN [1], занимает 11-е место по заболеваемости и 6-е — по смертности от РШМ в Европе (рис. 1, 2). По данным Национального канцер-регистра Украины, за последние пять лет заболеваемость РШМ остается стабильной — 19,8 случая на 100 тыс. женского населения [2]. Удельный вес случаев РШМ в структуре десяти основных нозологических форм злокачественных новообразований у женщин также не изменился за последние пять лет и со-

ставляет 5,9%. Ежегодно в нашей стране регистрируют более 4000 новых случаев заболевания. В 2016 г., даже при отсутствии данных из неконтролируемых регионов, зарегистрировано 4157 новых случаев РШМ [2].

За последние 5 лет в нашей стране наблюдается тенденция к увеличению количества случаев РШМ у женщин в возрасте 18–54 лет. Так, в 2016 г., по уточненным данным Национального канцер-регистра Украины, РШМ диагностирован у 13,6% женщин 30–54 лет (2-е место) и у 10,5% — в возрастной группе 18–29 лет (3-е место) (рис. 3).

В Европе 30% больных РШМ — женщины репродуктивного возраста, в 3% случаев заболевание диагностируется во время беременности [3]. Частота РШМ во время беременности, по данным отдельных национальных канцер-регистров, составляет 1,8–4,0 на 100 000 беременностей [4].

В Украине аналогичной статистики нет, однако участвовавшие случаи обращения больных РШМ на фоне беременности в Национальный институт рака свидетельствуют об актуальности данной проблемы для нашей страны.

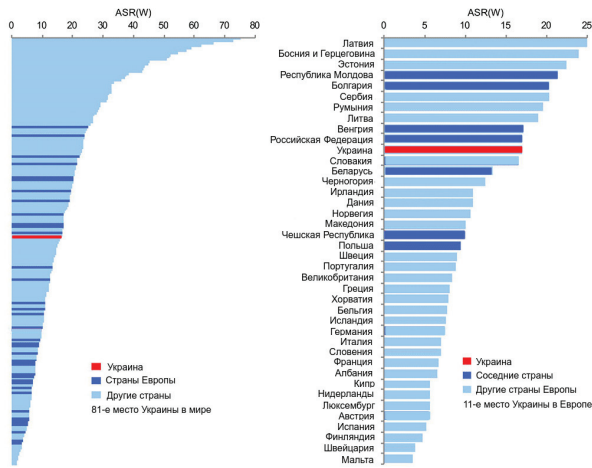


Рис. 1. Заболеваемость РШМ (C53). ASR(W) — стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости на 100 000 женщин [1]

Столкнувшись вначале со сложностями психологического плана, беременные не в состоянии осознать предстоящие трудности, найти выход из создавшейся ситуации и принять правильное решение о сохранении или прерывании беременности, особенно если это первая желанная беременность.

Для медицинских работников лечение РШМ у беременных — также очень сложная задача. Планирование лечения этой категории пациенток проводится мультидисциплинарным консилиумом. Однако лечащий врач, разрабатывая план диагностических и терапевтических мероприятий, не может с полной уверенностью определить степень риска для жизни больной и прогноз для жизни ребенка при выбранной лечебной тактике. Решение этих задач было затруднено отсутствием пособий по указанному разделу медицины и стандартных протоколов лечения этой категории больных.

В связи с этим в 2005 г. Европейское общество гинекологической онкологии (European Society

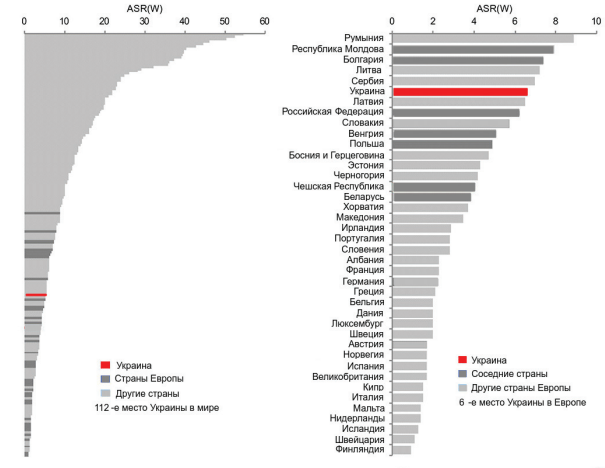


Рис. 2. Смертность пациенток с РШМ (C53). ASR(W) — стандартизованный по возрасту показатель смертности на 100 000 женщин [1]

of Gynaecological Oncology — ESGO) инициировало создание группы «Рак и беременность». Основной задачей инициативной группы были разработка доказательной базы о возможностях безопасно (для матери и плода) вынашивания беременности у пациенток со злокачественными опухолями гениталий и распространение новой информации среди работников здравоохранения, прежде всего онкологов и репродуктологов.

Накопленные знания и опыт позволили ESGO инициировать в 2014 г. создание Международной сети по раку, бесплодию и беременности (International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy — INCIP), предусматривающей регистрацию всех случаев рака во время беременности, используемые методы диагностики, проведенное лечение и его эффективность, анализ диспансерного наблюдения родившихся детей.

В свою очередь INCIP были проведены две консенсусные конференции «Гинекологический рак

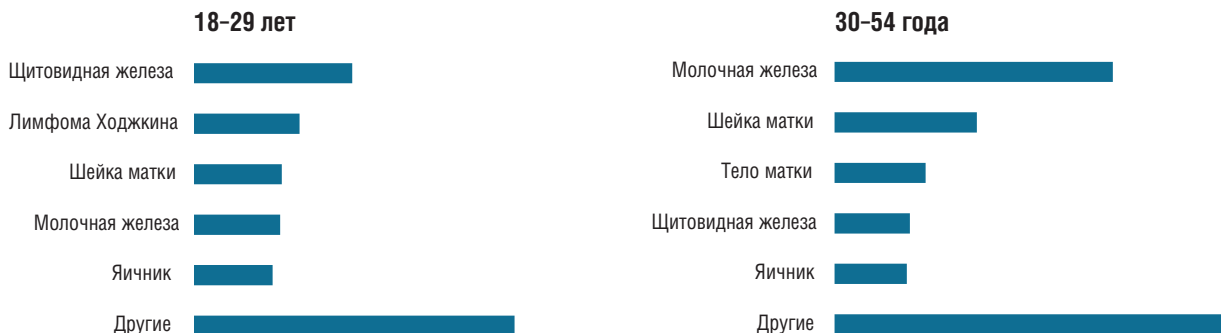


Рис. 3. Возрастная структура заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в Украине [2]

у беременных», во время последней из которых (2014 г.) принято руководство по диагностике, лечению и наблюдению беременных с гинекологическими формами рака [5], что позволяет с большей уверенностью выбирать стратегию лечения беременных с РШМ.

Основная задача клинициста на этапе обследования — исключить инвазивный РШМ. В связи с этим беременным с CIN II/CIN III (по результатам цитологического исследования) требуется проведение кольпоскопии экспертного уровня:

- чувствительность кольпоскопии у беременных — 92%;
- специфичность — 67%;
- положительная прогностическая ценность — 52%;
- отрицательная прогностическая ценность — 96% [6].

Точность диагноза при сочетании кольпоскопии и цитологического исследования у беременных — 87–98% [3].

Национальный консенсус, разработанный Украинской ассоциацией кольпоскопии и цервикальной патологии, предусматривает для беременных с подозрением на инвазивный РШМ биопсию в условиях стационара, при наличии информированного согласия беременной (рис. 4).

При подтверждении диагноза инвазивного РШМ у мотивированных пациенток, желающих сохранять беременность, лечение проводится в соответствии с руководством II консенсусной конференции «Гинекологический рак при беременности» [5].

РШМ у беременных диагностируется, как правило, в I и II триместрах; средний возраст больных — 35 лет, средний срок гестации — 19,5 нед [7]. Лечение должно начинаться только после гистологической верификации лимфатических узлов и адекватного обследования [5, 8].

Стадирование проводится так же, как у небеременных женщин. Это очень важный этап, так как влияет на выбор адекватного лечения, оптимального для матери и при этом максимально щадящего для плода.

При выборе лучевых методов диагностики предпочтение отдается ультразвукографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). МРТ у больных РШМ может помочь определить трехмерный размер опухоли, стромальную инвазию, положение здоровой стромы, вагинальную и параметральную инвазию, а также поражение лимфатических узлов. По данным Американского колледжа радиологии (American College of Radiology), не зарегистрировано вредного влияния МРТ на развивающийся плод ни в один триместр беременности [5].

Основные методы лечения РШМ у беременных — хирургический и противоопухолевая медикаментозная терапия.

При подозрении на микроинвазивный процесс после кольпоскопии предпочтительно выполнение диагностической конизации на 12–20-й неделе бе-

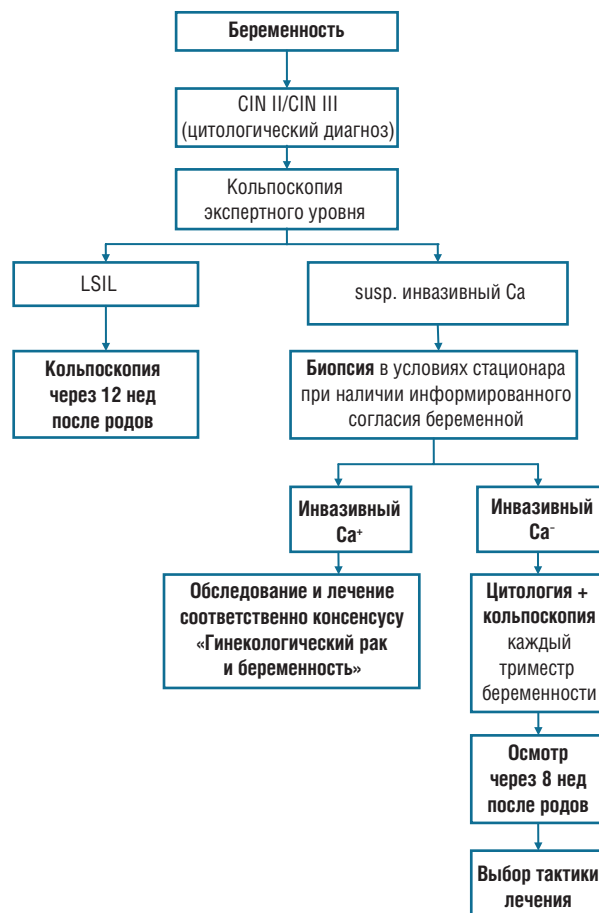


Рис. 4. Алгоритм обследования беременных с цитологическим диагнозом CIN II/CIN III

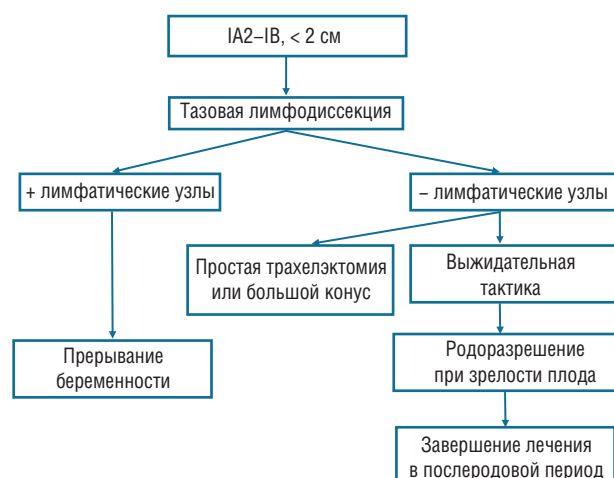


Рис. 5. Стратегия лечения при РШМ (IA2–IB, < 2 см), диагностированном до 22–25-й недели беременности

реженности. При РШМ IA1 стадии достаточно только конизации, которая является относительно безопасным методом лечения при РШМ во время беременности [5].

Стратегия лечения при РШМ, диагностированном до 22–25-й недели беременности (при опухолях IA2–IB, < 2 см), зависит от наличия или отсутствия поражения тазовых лимфатических узлов. Сохранение беременности возможно только при отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах (рис. 5).

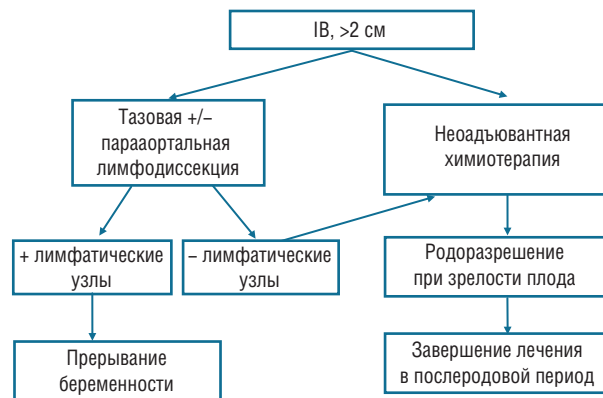


Рис. 6. Стратегия лечения при РШМ (IV, > 2 см), диагностированном до 22–25-й недели беременности

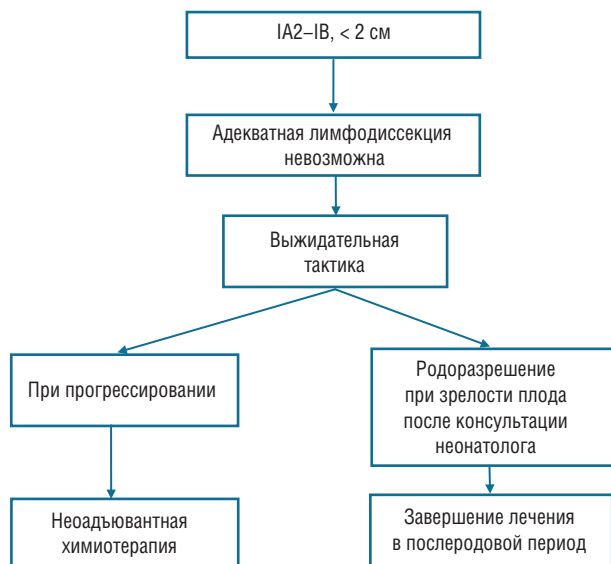


Рис. 7. Стратегия лечения при РШМ (IA2–IV, < 2 см), диагностированном после 22–25-й недели беременности

Стратегия лечения при инвазивном РШМ (IV, > 2 см), диагностированном до 22–25-й недели беременности, определяется после тазовой и парааортальной лимфодиссекции. Сохранение беременности возможно только при отсутствии метастазов в тазовых и парааортальных лимфатических узлах (рис. 6).

В сроки после 22–25-й недели адекватная лимфодиссекция при РШМ IA2–IV, < 2 см, невозможна. В связи с этим эксперты II консенсусной конференции «Гинекологический рак при беременности» [5] рекомендуют выжидательную тактику (рис. 7). При прогрессировании заболевания рекомендована неoadъювантная химиотерапия.

В настоящее время эксперты INCIP рекомендуют использование платиносодержащих режимов химиотерапии (цисплатин 75 мг/м²), предпочтительно в комбинации с паклитакселом (175 мг/м²) с интервалом 1 раз в 3 нед. Этот режим был использован с приемлемой краткосрочной безопасностью у 27 беременных пациенток [5].

Для предотвращения осложнений (кровотечение, инфекции и анемия) у матери и ребенка, об-

условленных гематологической супрессией, необходим 3-недельный интервал между последним циклом химиотерапии и родами. Для всех пациенток предпочтительны роды в сроки >37 нед беременности [5]. Ухудшение состояния матери или необходимость в лучевой терапии могут требовать преждевременного родоразрешения.

Если заболевание диагностировано после 30 нед беременности, предпочтительнее проведение 1 цикла химиотерапии во время беременности (максимум 35-я неделя) с последующим родоразрешением после 37 нед [5].

Влияние способа родоразрешения на онкологический исход у больных РШМ остается дискуссионным вопросом. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия не является показанием к родоразрешению путем кесарева сечения [5]. При инвазивном РШМ эксперты INCIP рекомендуют родоразрешение путем кесарева сечения для выполнения, при необходимости, адекватного хирургического лечения. Для предотвращения метастазирования предпочтителен доступ не в нижнем сегменте матки [5].

Перспектива неонатолога/педиатра. Срок беременности, болезнь матери, токсичность лечения, выбор времени вмешательства — факторы, влияющие на ранние постнатальные и долгосрочные результаты у детей, родившихся у женщин, у которых во время беременности был диагностирован РШМ. В настоящее время эксперты INCIP [10] считают, что рак у беременных не ухудшает когнитивную функцию, функцию сердечно-сосудистой системы и общее развитие плода — выводы по результатам наблюдения 129 детей [10].

Эти обнадеживающие данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения долгосрочного материнского прогноза и здоровья детей этих пациенток с четким документальным подтверждением информации.

Сложности, возникающие в планировании и проведении лечения больных РШМ во время беременности, требуют работы мультидисциплинарной команды в составе неонатолога, онкогинеколога, акушера, тератолога, токсиколога и оказания психологической поддержки как на протяжении всей беременности, так и в послеродовом периоде.

Диагноз РШМ во время беременности является драматическим событием, приводящим к трудной дилемме для беременной пациентки, ее семьи и врачей. Поэтому важность психологической поддержки тех, кто заболел или был болен РШМ во время беременности, не должна быть недооценена.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Fedorenko ZP, Mikhailovich YuYu, Gulak LO, et al. Cancer in Ukraine, 2016–2017. Incidence, mortality, indicators of the oncological service. Bull National Cancer Register of Ukraine 2018; 19: 136 с. (in Ukrainian)

3. Ayhan A, Reed N, Gultekin M, Dursun P. Textbook of gynaecological oncology (ESGO). Günes 2016: 454 p.

4. Halaska MJ, Rob L, Robova H, Cerny M. Treatment of gynaecological cancers diagnosed during pregnancy. *Futur Oncol* 2016; 12 (19): 2265–75.

5. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (3): 394–403.

6. Barut M, Kale A, Kuyumcuoğlu U et al. Analysis of sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of smear and colposcopy in diagnosis of premalignant and malignant cervical lesions. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3860–7.

7. Amant F. Textbook of cancer in pregnancy. ESGO 2018: 171 p.

8. Cordeiro CN, Gemignani ML. Gynecologic malignancies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72 (3): 184–93.

9. Peccatori FA, Azim JHA, Orecchia R et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *An Oncol* 2014; 24 (6): 160–70.

10. Amant F, Vandenbroucke T, Verheeecke M. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 373: 1824–34.

РАК ШИЙКИ МАТКИ У ВАГІТНИХ: СУЧАСНА НАСТАНОВА І ВЕКТОР РОЗВИТКУ ЛІКУВАЛЬНИХ ПІДХОДІВ

Н.П. Ціп

Національний інститут раку, Київ, Україна

Резюме. За останню чверть століття спостерігається тенденція до пізнього народження дітей. Сьогодні 22% жінок Європи на момент перших пологів старші 35 років. Загальноєвропейська тенденція, на жаль, охопила і Україну. З урахуванням того, що онкозахворюваність збільшується з віком, зростає і кількість жінок, у яких діагностують рак під час вагітності. Одне зі злоскісних новоутворень жіночої репродуктивної системи, яке найбільш часто виявляють під час вагітності, — рак шийки матки. Частота захворюваності на рак шийки матки вагітних, за даними окремих національних канцер-реєстрів, становить 1,8–4,0/100 000 вагітностей. В Україні аналогічної статистики немає, однак збільшення кількості випадків звернення хворих на рак шийки матки під час вагітності в Національний інститут раку свідчить про актуальність цієї проблеми для нашої держави. У статті проаналізовано сучасні підходи до діагностики та лікування раку шийки матки на різних термінах вагітності, які схвалені Європейським товариством гінекологічної онкології (ESGO) та Міжнародною мережею з раку, безпліддя та вагітності (INCIP). Термін вагітності, хвороба матері, токсичність лікування, вибір часу втручання — фактори, які впливають на ранні постнатальні і довгострокові результати у дітей, що народилися у жінок, у яких під час вагітності був діагностований рак шийки матки. Труднощі, що виникають в плануванні і проведенні лікування хворих з цією

патологією під час вагітності, потребують роботи мультидисциплінарної команди в складі неонатолога, онкогінеколога, акушера, тератолога, токсиколога, а також надання психологічної підтримки як протягом всієї вагітності, так і в післяпологовий період.

Ключові слова: рак шийки матки, вагітність, діагностика, лікування.

CERVICAL CANCER IN PREGNANCY: A MODERN GUIDELINE AND A VECTOR FOR THE DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC APPROACHES

N.P. Tsip

National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Summary. Over the past quarter-century, there has been a trend of the late birth of children. Today 22% of women in Europe are over 35 at the time of first birth. The Pan-European trend, unfortunately, has embraced Ukraine. As the cancer incidence increases with age, the number of women diagnosed with cancer during pregnancy increases. One of the most frequently diagnosed gynecological cancers in pregnancy is cervical cancer. The frequency of cervical cancer during pregnancy according to world national cancer registries is 1.8–4.0/100,000 pregnancies. There is no similar statistics in Ukraine, but the increasing frequency of referring such patients to the National Cancer Institute indicates the relevance of this problem for our country. The lecture was analyzed current approaches to the diagnosis and treatment of cervical cancer at different terms of pregnancy, approved by the European Society of Gynecological Oncology (ESGO) and The International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). Pregnancy, mother's illness, toxicity of treatment, and choice of intervention time are factors that affect early postnatal and long-term results in children born to women who have been diagnosed with cervical cancer during pregnancy. The complexities that arise in the planning and treatment of patients with this pathology during pregnancy require the work of a multidisciplinary team consisting of a neonatologist, an oncogynecologist, an obstetrician, a teratologist, a toxicologist, and also need psychological support, both during the entire pregnancy and in the postpartum period.

Key Words: cervical cancer, pregnancy, diagnosis, treatment.

Адрес для переписки:

Ціп Наталя Павловна
03022, Київ, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
E-mail: tsipnataly@gmail.com

Получено: 25.09.2018