

С.В. Лимарева, С.В. Хохлова, О.А. Кравец, О.А. Шилкина

Клинический случай успешного комплексного лечения рака шейки матки на фоне беременности и обзор литературы

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

В настоящее время отмечается рост заболеваемости раком во время беременности в связи с откладыванием деторождения на более поздний возраст. Частота выявления рака шейки матки составляет 7.5–4.5 на 100.000 беременностей, а лечение остается насущной проблемой и подразумевает мультидисциплинарный подход. В статье представлено описание результатов успешного комплексного лечения рака шейки матки IV стадии на фоне развивающейся беременности с включением неoadъювантной химиотерапии, с последующим кесаревым сечением, оптимальным хирургическим лечением и брахитерапией.

Ключевые слова: рак шейки матки, беременность, химиотерапия, тератогенность

Рак является второй лидирующей причиной смерти среди женщин репродуктивного возраста [27]. Частота случаев выявления рака во время беременности составляет 0,8% от всех онкологических заболеваний у женщин. После рака молочной железы, рак шейки матки (РШМ) является наиболее частой опухолью, встречающейся во время беременности, и выявляется в пределах от 7.5 до 45.0 на 100.000 беременностей [7]. В послеродовом периоде – 1 случай на 1000 – 2500 родов [1].

Беременные женщины – самая уязвимая группа больных раком, ведь на чаше весов находится жизнь и здоровье сразу двух людей. В последнее время отмечается рост заболеваемости раком во время беременности в связи с частым откладыванием деторождения на более поздний возраст, когда возрастает риск возникновения злокачественных новообразований. В Европе этот показатель составляет 2500–5000 новых случаев рака, диагностируемых во время беременности.

В 30% случаев сочетание РШМ и беременности наблюдается среди женщин до 35 лет, в 23% — до 45 лет; средний возраст составляет 30 лет [1, 3].

HPV-инфекция является наиболее значимым эпидемиологическим фактором риска развития рака шейки матки как у беременных, так и небеременных. Отмечается пропорциональное увеличение частоты выявления HPV во время беременности (28–31%), по сравнению

с небеременными (12,5–18,6%) [2]. Этот факт объясняется тем, что во время беременности цервикальный эпителий наиболее восприимчив к HPV-инфекции на фоне гормональных изменений, которые влияют на репликацию HPV и скорость метапластических изменений.

Стадии

Благоприятным фактором прогноза рака шейки матки у беременных является выявление этого заболевания преимущественно на ранних стадиях. Это связано с более частым, по сравнению с небеременными женщинами, проведением периодических гинекологических осмотров и цитологических тестов, которые необходимы для правильного ведения беременности. Несколько исследований показали, что у беременных женщин в 76% случаев рак шейки матки диагностируется на стадии IV (табл. 1) [14, 20].

Таблица 1. Частота выявления рака шейки матки в зависимости от стадии у беременных и небеременных женщин [14, 20]

Стадия	Беременные	Небеременные
I	70–80%	42%
II	11–20%	35%
III	3–8%	21%
IV	0–3%	2%

Тератогенные эффекты

Во время беременности, осложненной наличием рака, диагностические и лечебные процедуры, а также стресс, в котором находится мать, – все это может оказать тератогенное влияние. Тератогенный потенциал зависит от проницаемости плацентарного барьера в разные сроки беременности, от лучевого воздействия, от лекарственных средств, приводящих к генетическим изменениям, от введенной дозы, сроков и продолжительности воздействия лекарств [11]. Тератогенное влияние на плод зависит от стадии развития плода и времени токсического воздействия на него [10, 19, 32]. В первые 8–14 недель после зачатия тератогенный эффект проявляется чаще смертью плода. С 3 до 14 недели, во время активной клеточной дифференцировки, терато-

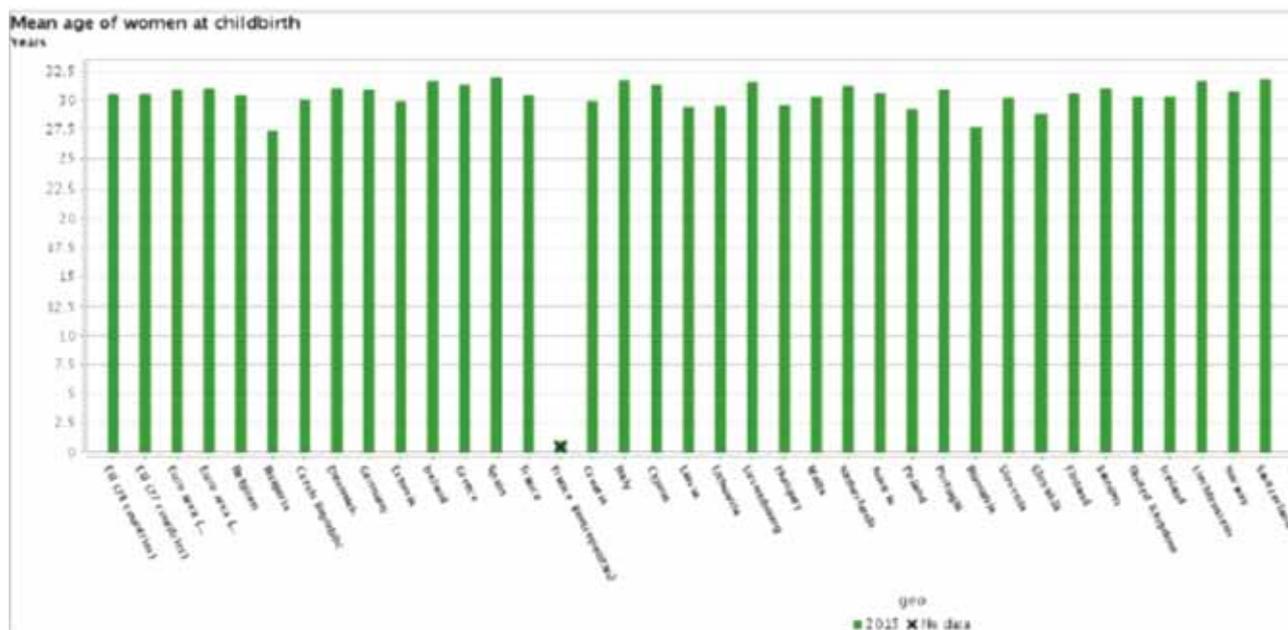


Рис.1 Средний возраст женщин во время первой беременности в 1970 и в 2006гг.

генное воздействие проявляется морфологическими дефектами (развития глаз, гениталий, гемопозитической системы и центральной нервной системы, развивающейся во время беременности и после родов). Во втором и третьем триместре негативное тератогенное воздействие проявляется замедлением роста плода, развития ЦНС и созревания органов [16, 19].

Лечение

Сочетание рака и беременности усложняет не только диагностику, но и лечение матери как в период беременности, так и после родов [3]. Главной целью лечения рака, осложненного беременностью, является достижение максимально возможного при этом заболевании результата [22]. Исследования показали, что лечение неинвазивного РШМ, выявленного во время беременности, можно проводить в послеродовом периоде [15, 30]. Тактика лечения пациенток с инвазивным РШМ на фоне беременности зависит от стадии заболевания, срока гестации и желания женщины сохранить беременность.

Лучевая терапия на область живота и таза для лечения рака при беременности противопоказана в связи с возможностью развития микроцефалии, умственной отсталости, микрофтальмии, катаракты, лучевой болезни, скелетных аномалий и смерти плода [31].

Хирургическое лечение во время беременности

Выбор оптимального метода хирургического вмешательства и исход операции зависят от

гестационного возраста и стадии развития плода. Если имеется микроинвазивное поражение шейки матки и желание пациентки сохранить беременность, то имеется возможность отложить операцию и выполнить ее сразу после кесарева сечения или самостоятельных родов [4]. При выполнении хирургического этапа, помимо выполнения расширенной экстирпации матки с придатками, показана биопсия забрюшинных лимфоузлов.

Химиотерапия

Во время беременности в организме матери происходят физиологические изменения, затрагивающие основные фармакокинетические процессы, включая всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию лекарственных средств [29]. К этим физиологическим изменениям относятся: 1) увеличение объема циркулирующей крови на 50%; 2) повышение почечного клиренса; 3) ускорение функционирования оксидантной системы печени; 4) замедление процессов абсорбции в желудочно-кишечном тракте; 5) снижение уровня альбумина плазмы крови, что приводит к повышению количества несвязанной фракции активного лекарственного вещества. В совокупности все эти процессы приводят к увеличению объема распределения, снижению концентрации лекарственных препаратов и ускорению их периода полувыведения [29, 13]. В этой связи дозы используемых цитостатиков должны соответствовать стандартным, рассчитываться в соответствии с истинным весом беременной и клиренсом креатинина.

В настоящее время уже имеется опыт проведения химиотерапии во время беременности и описаны ее последствия. Полученные результаты доказывают, что химиотерапия, проведенная после первого триместра, начиная с 14 недели, не вызывает увеличения уровня врожденных дефектов по сравнению с частотой развития аномалий в общей популяции (около 3%) [6, 17, 28]. Но, несмотря на это, имеются данные о случаях задержки внутриутробного роста плода и случаях миелосупрессии. В связи с чем, на протяжении всей жизни ребенка необходимо отслеживать возможные последствия этих осложнений [26].

Золотым стандартом химиотерапии I линии при РШМ у небеременных женщин является комбинация паклитаксела 175 мг/м² с карбоплатином AUC5/цисплатином 75 мг/м² [18]. В предклинических исследованиях у беременных было показано, что трансплацентарный пассаж паклитаксела минимален [29]. По данным анализа результатов неoadъювантной химиотерапии во время беременности 36 пациенток со стадией по FIGO IB-IIIВ было получено преимущество в частоте частичных ремиссий в группе больных, получавших комбинацию паклитаксела с производными платины, над группой получавших монотерапию [12]. Исследование F. Amant et al. не показало негативного влияния цисплатина и карбоплатина на внутриутробное развитие плода: в 95% случаев при лечении цисплатином и в 100% случаев при лечении карбоплатином отсутствовали врожденные аномалии [5]. Основываясь на токсическом профиле цисплатина (нефротоксичность, ототоксичность) и карбоплатина (гематологическая токсичность), рекомендуемым режимом при лечении гинекологического рака на фоне беременности является комбинация паклитаксела 175 мг/м² с карбоплатином AUC5-6 [33]. Родоразрешение необходимо проводить не ранее 35 недель беременности, когда завершены основные этапы формирования нервной системы плода [5].

Таким образом, в случае раннего, местнораспространенного или метастатического рака шейки матки, при желании женщины сохранить беременность, стандартной химиотерапией является комбинация паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5-6 или цисплатин 75 мг/м².

Побочные эффекты химиотерапии можно уменьшить за счет использования вспомогательных лекарственных средств. При необходимости, возможно применение антиэметогенных препаратов, ондансетрона или метоклопрамида. Их безопасность при беременности доказана [21]. В случае необходимости применения кортикостероидов, предпочтительным является использование преднизолона, поскольку он быстро

метаболизируется в плаценте и редко преодолевает фетоплацентарный барьер [23]. Несколько исследований показали безопасность применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов во время беременности [9,24]. Использование эритропоэтина во время беременности также считается безопасным. В связи с большой молекулярной массой (MW 30400 Дальтон) он не проходит через плаценту и, соответственно, не оказывает никаких тератогенных эффектов. Это было подтверждено на небольшой популяции беременных женщин, получавших эритропоэтин во время органогенеза [25]. При беременности возможно и необходимо применение низкомолекулярного гепарина с профилактической целью в случаях, когда у пациентки имеется ряд факторов риска (ожирение, планируемая операция на органах таза, иммобилизация) [8].

Клинический случай

У больной Т. в марте 2012 г., в возрасте 31 года при обследовании по поводу первой, желанной беременности сроком 19-20 недель было выявлено опухолевое образование шейки матки, выполнена биопсия. Гистологическое заключение (пересмотр в РОНЦ им. Н.Н. Блохина от 17.04.12): инвазивный плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки T1b2NxM0, глубина инвазии не менее 3 мм. По данным МРТ-томографии органов малого таза от 10.04.12 в средней и нижней третях передней стенки шейки матки, исходя из передней губы, определялось объемное образование, размерами 24x36x32 мм, с нечеткими, неровными контурами, деформирующее цервикальный канал; отсутствовала дифференцировка слоев передней губы шейки в нижней трети, передний свод влагалища четко не дифференцировался (распространение?). По данным УЗИ органов малого таза от 16.04.12 также определялась опухоль в области шейки матки размерами 4,0x3,5 см, толщиной до 2,4 см, с локализацией преимущественно в передней губе, обильно васкуляризованная. SCC в пределах нормы – 0,9 нг/мл. По этому поводу пациентке в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина было проведено лечение. На первом этапе с 24.04.12 по 26.06.12 пациентка получила 4 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме Паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин AUC-6 каждые 21 день. По данным УЗИ органов малого таза от 04.06.12 отмечалось некоторое уменьшение размеров образования в области шейки матки в рамках стабилизации до 3,0x2,4x3,5 см, значительно снизилась васкуляризация опухоли. SCC от 01.06.12 – 0,9 нг/мл. Кроме того, за время проведения химиотерапии акушер-гинекологом регулярно про-

водилось контрольное УЗИ плода, по данным которого доплерометрические показатели соответствовали срокам гестации. Лечение пациентка переносила удовлетворительно. Из осложнений отмечалась алоpecia 1 ст, анемия 1-2 ст. (корректировалась приемом препаратов железа и фолиевой кислоты), артралгии 1 ст. Через 3 недели после последнего курса химиотерапии, в НЦАГИП им. В.И. Кулакова, на фоне удовлетворительных показателей крови и общего состояния больной, был проведен второй этап лечения, который включал плановое родоразрешение путем кесарева сечения с одномоментной радикальной операцией по поводу РШМ. 17.07.2012 г. на сроке беременности 33 недели под комбинированной спинально-эпидуральной анестезией были выполнены нижнесрединная лапаротомия, корпоральное кесарево сечение и расширенная гистерэктомия по методу Вертгейма. Родилась девочка, недоношенная, вес 1860г, рост 46см, оценка по шкале Апгар 7 и 8 баллов в 1 и 5 минуты соответственно. Послеоперационный период протекал без особенностей. При пересмотре гистологических препаратов операционного материала в шейке матки определялись фокусы инвазивного плоскоклеточного неороговевающего рака с глубиной инвазии до 2 мм, метастазов в 12 удаленных лимфатических узлах не обнаружено.

По данным МРТ от 03.08.12 в области дна культы определялось умеренное количество жидкого содержимого; в проекции удаленной матки, над мочевым пузырем и в межпетельном пространстве определялось частично отграниченное скопление жидкости неправильной формы, размерами 14x6,7x9 см (объемом около 300 см³); на фоне диффузного неравномерного инфильтративно-отечного уплотнения клетчатки малого таза отмечалось умеренное количество свободной жидкости с высоким уровнем содержания белка в правой подвздошной области и межпетельных пространствах; также по ходу подвздошных сосудов определялись отграниченные скопления жидкости с высоким уровнем белка, с четкими неровными контурами, неравномерной толщины стенками, неомогенным содержимым и линейными включениями нитей фибрина, размерами справа 7x6x4 см (54 см³) и слева 77x45 см (65 см³). При контрольном МРТ-исследовании от 08.08.12 отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров ранее описанных отграниченных скоплений жидкости: над мочевым пузырем (220 см³), по ходу сосудов справа (45 см³), слева (35 см³).

Через месяц после хирургического лечения в РОНЦ им. Н.Н. Блохина больная консультирована радиологом. С учетом гистологического заключения в послеоперационном периоде с

28.08.12 по 11.09.12 был проведен третий этап комплексного лечения – курс аппликационной гамма-терапии на область культы влагалища, СОД=30 Гр. При контрольном УЗИ от 29.10.12 данных за рецидив получено не было. SCC от 28.10.12 – 0,8 нг/мл.

В дальнейшем проводилось динамическое наблюдение пациентки (осмотр гинеколога, исследование мазка с культы влагалища на наличие клеточной атипии; УЗИ органов брюшной полости, малого таза и периферических лимфатических узлов; рентгенография органов грудной клетки, определение маркера SCC). Данных за рецидив получено не было.

В настоящий момент ремиссия составляет 5 лет. При последнем контакте по телефону (30.08.2017) состояние пациентки удовлетворительное, жалоб не предъявляет. По данным осмотра гинеколога и плановых обследований – без признаков рецидива болезни. Ребенок развивается соответственно полу и возрасту, нейрофизиологически от сверстников не отстает.

Заключение

Лечение рака во время беременности – это колоссальный стресс для женщины и ее семьи, а также тяжелый груз ответственности для врачей, осуществляющих лечение рака у беременной и наблюдающих за развитием и здоровьем плода.

Накопленный мировой опыт позволяет на современном этапе развития медицины проводить противоопухолевое лечение на фоне развивающейся беременности. Сегодня уже известны все возможные тератогенные эффекты лекарственных средств. Выделены группы препаратов, противопоказанных во время беременности, и не оказывающих токсического воздействия на плод с 14 недель гестации. Определены варианты хирургического пособия и сроки его проведения, а также показания для проведения лучевой терапии. Развитие неонатологии и реанимации позволяет выхаживать недоношенных детей. Представленный клинический случай доказывает необходимость грамотного мультидисциплинарного подхода при планировании и осуществлении комплексного лечения рака шейки матки на фоне беременности в специализированных медицинских учреждениях. Неoadьювантная химиотерапия в стандартных дозах, в сроки с 14 по 35 недели беременности, с последующим Кесаревым сечением, оптимальной циторедуктивной операцией и брахитерапией, в данной клинической ситуации привели к излечению пациентки, без ущерба для ребенка. Комплексное лечение позволило не только излечить рак шейки матки, но и дало возможность пациентке использовать ее единственный шанс

стать матерью. Следуя существующим на сегодняшний день рекомендациям по лечению рака на фоне беременности, можно рассчитывать на успешные результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Урманчиева А.Ф. Рак шейки матки и беременность // Практическая онкология. -2002. – Т. 3. – № 3. – С. 183-193.
2. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А. Возможности лечения HPV-ассоциированного предрака и рака шейки матки препаратом «Гроприносин» // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20. – № 1. – С. 11-15.
3. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Литвин А.А. Новые подходы к лечению предрака и рака шейки матки // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8. – № 1. – С.51-53.
4. Amant F., Halaska M.J., Fugamalli M. et al. Gynecologic Cancers in Pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting // International Journal of Gynecological Cancer. – 2014. – Vol. 24 (3). – P. 394-403.
5. Amant F., Van Calsteren K. et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting // International Journal of Gynecological Cancer. – 2009. – Vol. 19. – P. 1-12.
6. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J. et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13(3). – P. 256-264.
7. Bisseling K.C., Bekkers R.L., Rome R.M., Quinn M.A. Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: A retrospective study and review of the literature // Gynecol. Oncol. – 2007. – Vol. 107. – P. 424-430.
8. Briggs G., Freeman R.K., Yaffe S.J. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 9 ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
9. Cardonick E. Treatment of maternal cancer and fetal development // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13 (3). – P. 218-220.
10. Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy // Lancet Oncol. – 2004. – Vol. 5(5). – P. 283-291.
11. Doll D.C., Ringenberg Q.S., Yarbro J.W. Antineoplastic agents and pregnancy // Semin Oncol. – 1989. – Vol. 16 (5). – P. 337-346.
12. Fruscio R., Villa A., Chiari S. et al. Delivery delay with neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer patients during pregnancy: a series of nine cases and literature review // Gynecol. Oncol. – 2012. – Vol. 126. – P. 192-197.
13. Gedeon C., Koren G. Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta // Placenta. – 2006. – Vol. 27 (8). – P. 861-868.
14. Khusen D., Purwoto G., Rachimhadhi T. Pregnancy with Cervical Cancer. CDK-206. – 2013. – Vol. 7. – P. 504-507.
15. Kyrgiou M., Tsoumpou I., Vrekoussis T. et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: The Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach // Cancer Treat. Rev. – 2006. – Vol. 32. – P. 516-523.
16. Larson W.J., Larson W.J. Essentials of human embryology. New York: Churchill Livingstone, 1998.
17. Loibl S., Han S.N., von Minckwitz G. et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study // Lancet. Oncol. – 2012. – Vol. 13 (9). – P. 887-896.
18. Moore D., Blessing J., McQuellon R. et al. (2004) Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 3113-3119.
19. Moore K.L., Persaud TVN, Torchia M.G. Body Cavities and Diaphragm. The developing human: clinically oriented embryology. — 9 ed. Philadelphia: Saunders, 2011.
20. Nygard M., Daltveit A.K., Thoresen S.O., Nygard J.F. Effect of an antepartum Pap smear on the coverage of a cervical cancer screening programme: A population-based prospective study // BMC Health Serv Res. – 2007. – Vol. 7. – P. 10.
21. Pasternak B., Svanstrom H., Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368(9). – P. 814-823.
22. Pentheroudakis G., Orecchia R., Hoekstra H.J., Pavidis N. Минимальные клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению онкологических заболеваний у беременных. – 2010. – С. 404-411.
23. Rennick G.J. Use of systemic glucocorticosteroids in pregnancy: be alert but not alarmed // Australas J. Dermatol. – 2006. – Vol. 47(1). – P. 34-36.
24. Scarpellini F., Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial // Hum. Reprod. — 2009. – Vol. 24 (11). – P. 2703-2708.
25. Scott L.L., Ramin S.M., Richey M. et al. III. Erythropoietin use in pregnancy: two cases and a review of the literature // Am. J. Perinatol. – 1995. – Vol. 12 (1). – P. 22-24.
26. Udink Ten Cate FE, ten Hove CH, Nix WM et al. Transient neonatal myelosuppression after fetal exposure to maternal chemotherapy. Case report and review of the literature // Neonatology. – 2009. – Vol. 95 (1). – P. 80-85.
27. Ustaalioglu B.B., Gumus M., Unal A., Cayir K. et al. Malignancies Diagnosed during pregnancy and treated with chemotherapy or other modalities (review of 27 cases): multicenter experiences // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2010. – Vol. 20 (5). – P. 698-703.
28. Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F. et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28 (4). – P. 683-689.
29. Van Calsteren K., Verbesselt R., Ottevanger N. et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study //Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2010. – Vol. 89 (10). – P. 1338-1345.
30. Van Calsteren K., Vergote I., Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy. Diagnosis, management and prognosis // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 19. – P. 611-630.
31. Weisz B., Meirou D., Schiff E. et al. Impact and treatment of cancer during pregnancy // Expert. Rev. Anticancer. Ther. – 2004. – Vol. 4(5). – P. 889-902.
32. Williams S.F., Schilsky R.L. Antineoplastic drugs administered during pregnancy // Semin. Oncol. – 2000. – Vol. 27 (6). – P. 618-622.
33. Zagouri F., Sergentanis T., Chrysikos D., Bartsch R. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis // Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 121. – P. 337-343.

Поступила в редакцию 15.09.2017 г.

*S.V. Limareva, S.V. Khokhlova, O.A. Kravets,
O.A. Shilkina*

Clinical case of successful complex cervical cancer treatment during pregnancy and review of literature

N.N. Blokhin National Medical Research Center
of Oncology
Moscow

Currently there is an increase in the incidence of cancer during pregnancy due to the postponement of procreation at a later age. The incidence of cervical cancer is 7.5-4.5 per 100,000 pregnancies and treatment remains an urgent problem and implies a multidisciplinary approach. The article describes the results of successful complex treatment for IB stage cervical cancer against the background of developing pregnancy with the inclusion of neoadjuvant chemotherapy followed by cesarean section, optimal surgery and brachytherapy.

Key words: cervical cancer, pregnancy, chemotherapy, teratogenicity