

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЯИЧНИКОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**Н.Е. Левченко<sup>1</sup>, Ю.С. Сидоренко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, Москва

<sup>2</sup> Российская академия медицинских наук, Москва

**Цель исследования.** Провести анализ имеющихся в современной литературе материалов, касающихся диагностики и лечения беременных пациенток, страдающих злокачественными заболеваниями яичников.

**Материалы и методы.** В обзоре приведены данные зарубежных авторов по изучаемому вопросу за последние несколько лет, а также результаты исследования экспертной группы «Рак во время беременности» при Европейском обществе гинекологической онкологии (ESGO).

**Результаты.** Экспертами разработаны рекомендации по ведению пациенток, страдающих злокачественными новообразованиями яичников на фоне беременности.

**Выводы.** Необходимо продолжать исследования по данной теме для выработки алгоритмов более точных диагностических мероприятий и оптимальной тактики ведения и лечения таких пациенток.

**Ключевые слова:** беременность, злокачественные опухоли, рак яичников.

## OVARIAN MALIGNANT TUMORS DURING PREGNANCY

**N.E. Levchenko<sup>1</sup>, Yu.S. Sidorenko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Objective of the study:** to conduct an analysis of data available in current literature relating to the diagnosis and treatment of pregnant patients with malignant ovarian tumors.

**Materials and Methods.** The present review covers the data for recent years on the issue under study provided by foreign authors, as well as the results of research carried out by an expert group «Cancer during pregnancy» of European Society of Gynecologic Oncology (ESGO).

**Results.** The experts have worked out the guidelines on the management of patients with malignant ovarian tumors during pregnancy.

**Conclusions.** It is necessary to continue the research on the issue in order to develop an algorithm of more accurate diagnostic procedures and optimal tactics of the management of patients with this pathology.

**Keywords:** pregnancy, malignant tumors, ovarian cancer.

Выявление злокачественной опухоли во время беременности является трагической ситуацией для пациентки, ее семьи и врачей, участвующих в лечении. Оперативному вмешательству подвергаются до 2% беременных женщин, а исход его зависит от гестационного срока и стадии развития заболевания.

Рак яичников сочетается с беременностью достаточно редко и характеризуется появлением двух противоречащих друг другу философских и биологических явлений — развитие новой жизни и угрожающей жизни, зачастую

неизлечимой болезни. Команда врачей, включающая онкогинеколога, акушера-гинеколога, химиотерапевта и педиатра, участвует в борьбе за две жизни — матери и ее будущего ребенка. В связи с отсутствием достаточного числа наблюдений и стандартов лечения данной патологии этот вопрос представляется нам заслуживающим внимания.

Рак яичников — вторая по частоте гинекологическая локализация злокачественных опухолей, сочетающихся с беременностью. По статистике он составляет от 1 случая на 9 000–25 000

беременностей (1–1,3 случая на 12 000–15 000 родов) и до 1 случая на 17 000–47 115 беременностей [1]. Однако темп прироста данной патологии в последнее время приходится на женщин в репродуктивном периоде от 20 до 39 лет ввиду увеличения возраста беременных, а также использованием, по нашему мнению, методик вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности, стимуляции овуляции ГнРГ. Редкость данного сочетания является серьезной проблемой для врачей, поскольку нет никаких рандомизированных исследований, которые могли бы стать основой для выбора терапевтических методов и стать стандартом лечения [2]. На сегодняшний день прерывание беременности не является единственным решением для данной категории пациенток. За последние несколько лет наблюдается обновление отчетов и руководств по ведению беременных женщин со злокачественными новообразованиями. В связи с отсутствием четко выработанной стратегии ведения данной категории больных у специалистов, принимающих участие в выработке тактики лечения пациенток с опухолями, ассоциированными с беременностью, существует экспертная группа «Рак во время беременности» целевой группы Европейского общества гинекологической онкологии (ESGO) [25]. Результаты исследования данной группы были объединены в один проект, который был распространен среди всех участников 17 мая 2013 года в Левене (Бельгия). Эта статья представляет собой обзор и обобщение информации из публикаций проекта.

Рак яичников, как и любая злокачественная гинекологическая опухоль, сочетающаяся с беременностью, создает единый анатомический и физиологический механизм взаимодействия между органами, ответственными за зачатие, вынашивание, роды, и опухолью, влияющей на эти этапы. При этом сама беременность и иммунодепрессия, связанная с ней, могут ухудшить онкологический прогноз для матери, влияя на рост злокачественной опухоли. Хотя сомнительным в плане влияния на рост опухолевых клеток и в целом на онкологический прогноз является иммунологический и гормональный стресс, связанный с искусственным прерыванием беременности у данной категории пациенток. Течение онкологического процесса

зависит от своевременного начала лечения, которое должно быть приближено к стандартам лечения пациенток раком яичников, но в то же время должно быть максимально снижено неблагоприятное воздействие на плод. В частности, при решении женщины пролонгировать беременность оперативное вмешательство проводится не ранее 16–18 недели гестации, когда размеры матки по-прежнему позволяют производить необходимый доступ с полноценной ревизией. Курсы химиотерапии проводят, начиная с II–III триместра беременности.

Абсолютное большинство доброкачественных кист яичников, сочетающихся с беременностью, являются физиологическими и исчезают естественным образом. Если не происходит уменьшения кисты в динамике и по данным ультразвукового исследования она является доброкачественной и бессимптомной, то тактика в данном случае остается наблюдательно-выжидательной. Такие осложнения, как перекрут ножки кисты либо ее разрыв наблюдаются менее чем в 10% случаев. При подозрении на злокачественный процесс рекомендована тактика хирургического вмешательства, которое должно выполняться с особой тщательностью. Важным моментом операции является необходимость избежать разрыва кисты, в связи с чем аднексэктомия является более предпочтительной по сравнению с цистэктомией. По возможности операция проводится в сроке беременности 14–16 недель. На этом сроке плацента имеет достаточный гормональный запас в случае выполнения даже двусторонней аднексэктомии, что предотвращает развитие возможных осложнений. При подозрении на злокачественную опухоль, пограничную опухоль и I стадию рака яичников объем хирургического вмешательства состоит из одностороннего удаления придатков матки (удаление маточной трубы и яичника), удаления большого сальника, аппендэктомии (только для муцинозных опухолей) и перитонеальной биопсии. Поскольку брюшина таза, в т.ч. дугласова пространства, не может быть достаточно хорошо осмотрена во время беременности на поздних сроках, авторы рекомендуют в послеродовом периоде повторное хирургическое вмешательство с целью рестадирования и оценки состояния опухолевого процесса в динамике. Большинство случаев диагностируется

на ранней стадии, а потому хирургическое лечение возможно в органосохраняющем объеме, включающем в себя сохранение матки и яичника с противоположной стороны. Однако недавнее исследование обнаружило высокую частоту III стадии рака яичников у беременных — 20% пациенток [8]. Необходимо стремиться к стандартному лечению, которое применяется у небеременных пациенток с аналогичной патологией и стадией рака [4, 8, 11, 13–14, 26]. С лечебной целью, а также для адекватного хирургического стадирования пациенткам со стадиями IA 2–3, IB, IC и IIA дополнительно требуется выполнение лимфаденэктомии и химиотерапии на основе препаратов платины, хотя порядок лечения может обсуждаться. После органосохраняющей операции химиотерапия может быть начата во время беременности. Эта тактика дает возможность избежать повторного хирургического вмешательства в послеродовом периоде [9, 18].

Стандартное лечение (оптимальная циторедуктивная операция) при пролонгировании беременности невозможно для поздних стадий рака яичников. При плохом материнском прогнозе и в связи с ограниченным опытом ведения данной категории пациенток прерывание беременности остается наиболее подходящим вариантом. При сохранении беременности, сочетающейся с неоптимальной циторедукцией, возникает угроза развития плода и, следовательно, такой вариант лечения больной не рекомендуется. Таким образом, до тех пор, пока плод не достигнет зрелости, проведение неoadьювантной химиотерапии (полная циторедукция выполняется после родов) — не лучший способ лечения распространенного рака яичников во время беременности [7, 12, 17, 19–24]. Комбинация препаратов паклитаксела и карбоплатина, используемая при раке яичников у небеременных пациенток, может быть применена и у беременных. Ввиду отсутствия данных о системном применении бевацизумаба и других таргетных препаратов использование их во время беременности не рекомендовано.

Герминогенные опухоли у беременных чаще доброкачественные в виде дермоидных кист, реже встречаются дисгерминома, эмбриональный рак, незрелая тератома, опухоль желточного мешка.

Самая распространенная злокачественная опухоль яичников у беременных — дисгерминома, которая составляет 30% всех злокачественных новообразований яичника у данной категории пациенток.

Гранулезоклеточные опухоли и опухоли из клеток Сертоли-Лейдига составляют 2–3% всех опухолей яичников. Опухоли стромы полового тяжа у беременных диагностируются на ранних стадиях, имеют медленный рост и обладают низкой степенью злокачественности. При диагностировании во время беременности злокачественных неэпителиальных опухолей яичников первым этапом выполняется хирургическое вмешательство. Показания к адьювантной химиотерапии такие же, как у небеременных пациенток.

Рекомендуется проведение 6 курсов химиотерапии. Во время беременности могут быть использованы схемы лечения паклитаксел-карбоплатин или цисплатин-этопозид-блеомицин [3, 5, 10, 15–16].

«Правило 39 недель» для данной категории пациенток не применимо. В данном случае предпочтительным является срок родоразрешения около 37 недель гестации. Однако ухудшение состояния матери может потребовать родоразрешения на более раннем сроке. Если злокачественная опухоль яичников была обнаружена после 30 недель беременности, то возможно проведение одного цикла химиотерапии (не позже 35 недель), а затем срок родоразрешения следует рекомендовать в 37 недель беременности. Если пациентки проходят во время беременности курсы химиотерапии, то рекомендуемые сроки родоразрешения должны иметь 3-недельный интервал между последним циклом химиотерапии и родоразрешением, благодаря чему мы нивелируем проблемы, связанные с системой кровотока у матери и ребенка (кровотечение, инфекции, анемия). Если есть возможность выбора между преждевременными родами и курсами цитостатиков в III триместре, то лучше предпочесть преждевременные роды, избежав курсы химиотерапии.

Во время химиотерапии грудное вскармливание противопоказано не всегда, этот вопрос тщательно обсуждается с химиотерапевтом, однако, при отсутствии данных о безопасности препаратов от естественного вскармливания

лучше отказаться. Химиотерапия, используемая во время II и III триместра, не увеличивает число врожденных дефектов по сравнению с общей популяцией. Хотя чаще, чем в целом в популяции, встречается задержка внутриутробного развития и миелосупрессия. Любое химическое вещество, попадающее в организм матери, способно проникать через плаценту путем пассивной диффузии, активного транспорта, облегченной диффузии, а также фагоцитоза и пиноцитоза. Плацента является барьером для таксанов, однако, препараты платины проникают через плаценту. Последнее также видно по аддуктам ДНК, которые находят в амниотической жидкости, плацентарной ткани и крови плода. Трансплацентарный перенос химиопрепаратов осуществляется в основном путем пассивной диффузии, а количество и скорость передачи препарата зависят от градиента концентрации препарата в крови матери и плода, а также физико-химических свойств препаратов, таких как растворимость в липидах, константа ионизации, молекулярная масса и способность связывания с белками. Использование антрациклинов не рекомендовано в связи с пока не доказанной, но возможной кардиотоксичностью плода. Особое внимание следует уделить влиянию химиотерапии на развивающийся головной мозг плода, являющийся уязвимым в течение всей беременности. Исследования продолжаются, но нейроповеденческие реакции и дисгармонический профиль интеллекта встречаются довольно часто. Однако, по нашему мнению, это может быть связано с недоношенностью, обусловленной преждевременным родоразрешением пациенток данной группы. Тяжелая патология — детский церебральный паралич, тяжелые когнитивные нарушения или нейросенсорный дефицит — тем более выражена, чем меньше срок гестации при рождении. Кроме того, повышен риск нестабильности температуры, дистресс-синдрома, дефицита массы тела, обезвоживания, сепсиса, гипогликемии и желтухи, что требует коррекции. Недоношенные дети имеют более высокий риск психоневрологической патологии в позднем периоде детства, проявляющейся проблемами в обучении, хотя необходимо также учитывать генетические, акушерские и неонатальные факторы. В случае воздействия химиотерапии,

новорожденных необходимо обследовать на наличие гематологических, иммунологических, сердечно-сосудистых и неврологических расстройств, которые должны оцениваться в динамике. Специальное лечение может быть продолжено сразу после влагалищных родов или через неделю после неосложненной операции кесарева сечения.

Благодаря выполнению органосохраняющих хирургических вмешательств по поводу пограничной либо злокачественной опухоли яичника начальной стадии возможно сохранить молодой женщине фертильность. Частота спонтанных беременностей после такого рода лечения колеблется от 30 до 60% [1]. При невозможности забеременеть естественным путем использование вспомогательных репродуктивных технологий способно помочь в решении этой проблемы. Поскольку стимуляция оставшегося яичника может спровоцировать рецидивирование злокачественного процесса, то получение яйцеклеток желательно осуществлять в естественном цикле. Существует возможность использования донорских яйцеклеток при сохраненной матке, суррогатного материнства при криоконсервации неизмененного яичника при доказанном отсутствии опухоли в нем.

Для правильной тактики ведения пациенток с наличием объемных образований придатков матки необходима максимально точная диагностика. Трудности возникают при отказе пациентки от диагностической лапаротомии вследствие страха прерывания беременности, а также в связи с ошибками в диагностике первичного опухолевого процесса. В частности, характер опухолевого маркера Ca-125 во время I триместра беременности variabelen и может достигать 550 МЕ/мл, следовательно, ориентироваться на этот показатель нецелесообразно. Для точной диагностики и дифференцировки характера опухоли придатков матки злокачественной от доброкачественной необходимо выполнение лапаротомии, которая по существующим рекомендациям выполняется в следующих случаях:

- персистенция опухоли во II триместре;
- диаметр опухоли более 10 см;
- по данным УЗИ — солидная либо кистозно-солидная опухоль (особенно с наличием разрастаний по внутренней поверхности капсулы).



Выявление онкологического заболевания во время беременности ставит перед врачами, пациенткой и ее семьей много вопросов. Положительным моментом является то, что пик заболеваемости для большинства злокачественных новообразований не совпадает с пиком фертильности. Вышеописанная проблема является одной из наиболее неоднозначных и противоречивых в онкологии и касается как диагностики и лечения злокачественной опухоли яичников на фоне беременности, так и фертильности пациенток после комплексной терапии. Отечественные и зарубежные

специалисты, занимающиеся этим вопросом, не дают однозначных рекомендаций вследствие отсутствия убедительных научных данных в связи с некорректностью клинических исследований. Необходимо взвешенное и коллегиальное принятие решения с привлечением хирурга-онколога, химиотерапевта, морфолога, педиатра и акушера-гинеколога. Решение часто зависит от религиозных убеждений больной и ее семьи, мировоззрения, от желания иметь ребенка, а потому рекомендации следует детально обсуждать с пациенткой и ее близкими.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бахидзе Е.В. Опухоли яичников у беременных // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — № 3/том LX. — С. 190–196.
2. Сидоренко Ю.С., Левченко Н.Е. Беременность и гинекологический рак. Точка зрения // Онкогинекология. — 2016. — № 1. — С. 62–69.
3. Чердынцева Н.В., Жордания К.И. Клеточные и молекулярные параллели злокачественного роста и беременности // Онкогинекология. — 2013. — № 1. — С. 4–12.
4. Behtash N., Karimi Z.M., Modares G.M., Ghaemmaghami F., Mousavi A., Ghotbizadeh F. Ovarian carcinoma associated with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature. BMC Pregnancy Childbirth. — 2008;8:3.
5. Bokemeyer C., Hartmann J.T., Kuczyk M.A. et al. Recent strategies for the use of paclitaxel in the treatment of urological malignancies // World J Urol. — 1998; 16(2):155–162.
6. Dobashi M., Isonishi S., Morikawa A. et al. Ovarian cancer complicated by pregnancy: Analysis of 10 cases. Oncol Lett. — 2012;3(3):577–580.
7. Doi D., Boh Y., Konishi H., Asakura H., Takeshita T. Combined chemotherapy with paclitaxel and carboplatin for mucinous cystadenocarcinoma of the ovary during pregnancy. Arch Gynecol Obstet. — 2009; 280(4):633–636.
8. Fauvet R., Brzakowski M., Morice P. et al. Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study // Ann Oncol. — 2012; 23(6):1481–1487.
9. Gezginc K., Karatayli R., Yazici F., Acar A., Celik C., Capar M. Ovarian cancer during pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. — 2011; 115(2):140–143.
10. Henderson C.E., Elia G., Garfinkel D., Poirier M.C., Shamkhani H., Runowicz C.D. Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenocarcinoma of the ovary // Gynecol Oncol. — 1993;49(1):92–94.
11. He S.Y., Shen H.W., Xu L., Li X.L., Yao S.Z. Successful management of mucinous ovarian cancer by conservative surgery in week 6 of pregnancy: case report and literature review. Arch Gynecol Obstet. — 2012; 286(4):989–993.
12. Kondagunta G.V., Bacik J., Donadio A. et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors // J Clin Oncol. — 2005; 23(27):6549–6555.
13. Kwon Y.S., Mok J.E., Lim K.T. et al. Ovarian cancer during pregnancy: clinical and pregnancy outcome. J Korean Med Sci. — 2010; 25(2):230–234.
14. Machado F., Vegas C., Leon J. et al. Ovarian cancer during pregnancy: analysis of 15 cases // Gynecol Oncol. — 2007; 105(2):446–450.
15. McNeish I.A., Kanfer E.J., Haynes R. et al. Paclitaxel-containing high-dose chemotherapy for relapsed or refractory testicular germ cell tumours. Br J Cancer. — 2004; 90(6):1169–1175.
16. Mead G.M., Cullen M.H., Huddart R. et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. Br J Cancer. — 2005; 93(2):178–184.
17. Mendez L.E., Mueller A., Salom E., Gonzalez-Quintero V.H. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol. — 2003; 102(5 Pt 2):1200–1202.

18. *Muyldermans K., Moerman P., Amant F., Leunen K., Neven P., Vergote I.* Primary invasive mucinous ovarian carcinoma of the intestinal type: importance of the expansile versus infiltrative type in predicting recurrence and lymph node metastases // *Eur J Cancer.* — 2013; 49(7):1600–1608.
19. *Picone O., Lhomme C., Tournaire M. et al.* Preservation of pregnancy in a patient with a stage IIIB ovarian epithelial carcinoma diagnosed at 22 weeks of gestation and treated with initial chemotherapy: case report and literature review // *Gynecol Oncol.* — 2004; 94(2):600–604.
20. *Rouzi A.A., Sahly N.N., Sahly N.F., Alahwal M.S.* Cisplatin and docetaxel for ovarian cancer in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* — 2009; 280(5):823–825.
21. *Serkies K., Wegrzynowicz E., Jassem J.* Paclitaxel and cisplatin chemotherapy for ovarian cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* — 2011; 283. Suppl 1:97–100.
22. *Sood A.K., Shahin M.S., Sorosky J.I.* Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy // *Gynecol Oncol.* — 2001; 83(3):599–600.
23. *Tabata T., Nishiura K., Tanida K., Kondo E., Okugawa T., Sagawa N.* Carboplatin chemotherapy in a pregnant patient with undifferentiated ovarian carcinoma: case report and review of the literature // *Int J Gynecol Cancer.* — 2008; 18(1):181–184.
24. *Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D., Filipits M., Bartsch R.* Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review // *Oncology.* — 2012; 83(4):234–238.
25. *Zagouri F., Dimitrakakis C., Marinopoulos S., Tsigginou A., Dimopoulos M.A.* Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. *ESMO.* — 2016. — May 4; 1(3).
26. *Zhao X.Y., Huang H.F., Lian L.J., Lang J.H.* Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature // *Int J Gynecol Cancer.* — 2006; 16(1):8–15.

## АВТОРЫ

*Левченко Наталья Евгеньевна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий гинекологическим отделением, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24.

*Levchenko Natalia Evgenievna*, Prof., Ph.D., a head of gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.

*Сидоренко Юрий Сергеевич*, академик РАН, профессор, Российская академия медицинских наук. Москва, ул. Солянка, 14.

*Sidorenko Yuriy Sergeevich*, Prof., Ph.D., The Russian Academy of Sciences, Moscow, Solianka street, 14.