

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Н.Л.Андреева

**Диагностика и лечение злокачественных  
новообразований у беременных**

*Монография*

Минск БелМАПО  
2021

УДК 618.3-06-006.6(075.9)

ББК 57.16+55.6я73

А 65

Утверждено  
научно-техническим советом ГУО «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования» г. Минск, Беларусь  
протокол №10 от 18.11.2021г.

**Автор:**

*Андреева Н.Л.* канд. мед. наук, доцент кафедры репродуктивного здоровья и  
медицинской генетики, доцент.

**Рецензенты:**

*Киселева Н.И.* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой  
акушерства и гинекологии УО «ВГМУ»

*Красный С.А.* – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент  
Национальной академии наук Беларуси, зам директора по научной работе ГУ  
«РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

**Андреева Н.Л.**

А 65      Диагностика и лечение злокачественных новообразований у  
беременных: монография/Н.Л.Андреева – Минск: БелМАПО,  
2021. – 248 с.

ISBN 978-985-584-653-7

Монография «Диагностика и лечение злокачественных новообразований у беременных» подготовленная сотрудником кафедры репродуктивного здоровья и медицинской генетики Андреевой Н.Л., соответствует одному из новейших направлений в онкологии – разработке методов ведения беременности на фоне злокачественного новообразования. Сегодня очень активно разрабатывается направление в онкологии, позволяющее сохранить репродуктивные возможности пациенток при раке. В работе даны рекомендации по оказанию медицинской помощи беременным при злокачественных новообразованиях, которые позволят добиться хороших результатов в данной группе пациентов.

Книга предназначена врачам – акушерам – гинекологам, онкологам, врачам онкологам – хирургам, врачам радиационным онкологам, неонатологам, преподавателям, студентам медицинских ВУЗов, слушателям курсов последипломного образования, медицинским работникам общей врачебной практики.

УДК 618.3-06-006.6(075.9)

ББК 57.16+55.6я73

ISBN 978-985-584-653-7

© Андреева Н.Л., БелМАПО, 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

## Оглавление

<b>Введение</b>	5
<b>Глава 1. Аналитический обзор литературы</b>	5
<b>1.1. Медико - социальная значимость онкологических новообразований</b>	5
<b>1.1.1. Исторические аспекты возникновения злокачественных новообразований</b>	8
<b>1.1.2. Эпидемиология злокачественных новообразований</b>	12
<b>1.1.3. Эпидемиология злокачественных новообразований щитовидной железы</b>	19
<b>1.1.4. Эпидемиология злокачественных новообразований молочной железы</b>	24
<b>1.1.5. Эпидемиология лимфом</b>	29
<b>1.1.6. Злокачественные заболевания в мире</b>	33
<b>1.2. Современные аспекты этиологии и патогенеза онкологических новообразований</b>	38
<b>1.3. Особенности злокачественных новообразований при беременности</b>	48
<b>1.4. Методы диагностики рака, ассоциированного с беременностью</b>	55
<b>1.5. Лечение злокачественных новообразований у беременных</b>	64
<b>1.5.1. Лучевая терапия при РАБ</b>	64
<b>1.5.2. Хирургическое лечение РАБ</b>	71
<b>1.5.3. Таргетные лекарственные средства. Гормонотерапия. Иммунотерапия</b>	75
<b>1.5.4. Химиотерапия во время беременности</b>	83
<b>Глава 2. Материал и методы исследования</b>	92
<b>2.1. Клиническая характеристика обследованных женщин</b>	92

<b>2.1.1. Клиническая характеристика пациенток с РЩЖ</b>	94
<b>2.1.2. Клиническая характеристика пациенток с РМЖ</b>	95
<b>2.1.3. Клиническая характеристика пациенток с лимфомами</b>	96
<b>2.2. Статистическая обработка</b>	97
<b>Глава 3. Рак щитовидной железы и беременность</b>	98
<b>3.1. Общие сведения о раке щитовидной железы</b>	98
<b>3.2. Течение беременности и родов у женщин при раке щитовидной железы</b>	111
<b>Глава 4. Рак молочной железы и беременность</b>	125
<b>4.1. Особенности рака молочной железы у беременных</b>	125
<b>4.2. Течение и ведение беременности при РМЖ</b>	141
<b>Глава 5. Лимфомы и беременность</b>	155
<b>5.1. Основные принципы ведения беременности у женщин с лимфомами</b>	155
<b>5.2. Течение беременности и родов у пациентов с лимфомами</b>	160
<b>Глава 6. Современные аспекты тактики ведения беременности и лечения злокачественных новообразований при сочетании беременности и онкологического заболевания</b>	174
<b>Глава 7. Общие принципы ведения беременности на фоне онкопатологии</b>	188
<b>Клинические примеры</b>	197
<b>Список литературы</b>	209

## **Введение**

Охрана материнства и детства является приоритетным направлением в здравоохранении. На сегодняшний день, с одной стороны, наблюдается неуклонный рост распространенности онкологической патологии, с другой – несомненный прогресс и успехи в диагностике и лечении рака. Также существует тенденция к «омоложению» рака и увеличению возраста женщин, приступающих к планированию беременности и рождения ребенка. В настоящее время активно развивается направление в онкологии, позволяющее сохранить репродуктивные возможности пациенток. Это и органосохраняющие операции, и всевозможные «защитные» механизмы при проведении диагностических мероприятий и лучевой терапии. Одно из новейших направлений в онкологии – разработка методов ведения беременности на фоне злокачественного новообразования.

### **Глава 1**

#### **Аналитический обзор литературы**

##### **1.1. Медико - социальная значимость онкологических новообразований**

В год только в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» (РНПЦ «Мать и дитя») и Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова) родоразрешается 150 женщин со злокачественными опухолями. У большего числа из них отмечаются злокачественные опухоли щитовидной железы, на втором и третьем месте – лимфомы и рак шейки матки, на четвертом – рак молочной железы [3]. До 2014 года действовало постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 88 от 10 декабря 2014 года «Об установлении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь и отдельного структурного элемента постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9 ноября 2007 г. № 105», на основании которого

беременным предлагали прерывание беременности по медицинским показаниям при диагностике злокачественной опухоли, ассоциированной с беременностью вне зависимости от срока беременности, стадии и гистологии опухоли, а также при имеющемся онкологическом новообразовании в анамнезе (ремиссия). Многие пациенты отказывались прерывать беременность, и врачи зачастую вели такую беременность, не зная тактики и исходов. Мы проанализировали опыт зарубежных коллег, провели ретроспективный анализ историй болезни пациентов, которые отказались от прерывания, и тех, кому беременность была прервана, и пришли к следующим выводам. Худшие результаты отмечены у пациенток, которые не прервали беременность и не начали лечение (даже хирургическое), а лучшие – у женщин, которые, не прерывая беременность, прошли лечение, включая химиотерапию, начав его как можно раньше (чаще со второго триместра) [3]. На сегодняшний день многие беременные с диагностированным раком проходят лечение онкологического заболевания и донашивают беременность. Также разработаны рекомендации по ведению беременности на фоне злокачественного новообразования [3].

За последние десять лет заболеваемость раком в Беларуси (на 100 тыс. населения) увеличилась на 34% [25]. Вместе с тем на протяжении многих лет в структуре причин смерти онкологическая патология занимает второе место после болезней системы кровообращения. В Беларуси наблюдается типичная для европейского континента ситуация, когда продолжительность жизни среди мужского населения больше всего сокращается вследствие смертности от злокачественных новообразований легких, толстого кишечника, желудка, у женского населения – из-за злокачественных новообразований толстого кишечника, молочной железы, гинекологических опухолей [25].

**Заболеваемость злокачественными новообразованиями различных локализаций в Республике Беларусь в 2018 году:**

- злокачественные новообразования молочной железы: 93,1 случая на 100 тыс. женского населения;
- злокачественные новообразования трахеи, бронхов и лёгкого: 47,4 случая на 100 тыс. населения;
- злокачественные новообразования желудка: 29,1 случая на 100 тыс. населения;
- злокачественные новообразования тела матки: 44,8 случая на 100 тыс. женского населения;
- злокачественные новообразования толстой кишки: 57,1 случая на 100 тыс. населения;
- злокачественные новообразования шейки матки: 16,3 случая на 100 тыс. женского населения;
- злокачественные новообразования яичников: 20,7 случая на 100 тыс. женского населения;
- злокачественные новообразования почек: 25,1 случая на 100 тыс. населения;
- злокачественные новообразования щитовидной железы: 13,6 случая на 100 тыс. населения [94].

В Беларуси сочетание беременности и злокачественных новообразований различных локализаций встречается в 2% случаев от всех родов [3].

На сегодняшний день, с одной стороны, наблюдается неуклонный рост онкологической заболеваемости в среднем на 3% в год, с другой – несомненный прогресс и успехи в диагностике и лечении рака [94]. Отмечается переход злокачественных новообразований из разряда смертельных заболеваний в разряд хронических, что способствует росту числа пациентов с длительной ремиссией, желающих реализовать

материнский инстинкт. Увеличивается возраст планирования беременности. Повышение возраста женщины на пять лет вдвое увеличивает ее риски приобрести раковое заболевание. Все это явилось причиной повышения числа беременных пациенток с онкозаболеванием в анамнезе. В многочисленных работах ученых описаны попытки улучшить диагностику и лечение злокачественных опухолей, ассоциированных с беременностью. Однако ряд положений в данной области следует признать недостаточно изученными, многие из них устарели. В первую очередь это касается аспектов ведения беременности и родов при злокачественных опухолях. Нет четких протоколов ведения беременности и методов родоразрешения после перенесенных злокачественных новообразований, а также лечения злокачественных опухолей, ассоциированных с беременностью.

Таким образом, возникает комплекс акушерских, онкологических и этических проблем, определяющих актуальность поиска наиболее рациональной тактики диагностики и лечения онкологических заболеваний при сочетании с беременностью, а также ведения беременности и родов у пациенток со злокачественными опухолями в анамнезе. В настоящее время активно разрабатывается направление в онкологии, позволяющее сохранить репродуктивные возможности пациенток. Это и органосохраняющие операции, и всевозможные «защитные» механизмы при проведении лучевой терапии. Одно из новейших направлений в онкологии – разработка методов получения неповрежденного генетического материала (половых клеток) до начала химиотерапии и сохранение его весь период лечения.

### **1.1.1. Исторические аспекты возникновения злокачественных новообразований**

Описания случаев злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций встречались еще в Древнем Египте, а палеонтологические находки метастатического поражения костей у древних людей доказывают, что онкопатология сопровождает человека с момента его появления [150, 289, 338]. Первые упоминания о раке датируются 17 веком до нашей эры и

представляют собой список заболеваний на древнем папирусе. В нем древний врачеватель Имхотеп писал языком, характерным для современных учебников хирургии, о переломах костей и смещении позвоночника. Сорок восемь упоминаемых в папирусе случаев – перелом руки, прорывающиеся абсцессы на теле, раздробленные кости черепа – рассматриваются как медицинские состояния, каждое из которых наделено собственным анатомическим словарем, диагнозом, резюме и прогнозом. Именно в этих наблюдениях древнего хирурга рак впервые выступает как отдельное заболевание [279].

Через два тысячелетия после первого описания Имхотепа вновь появляются упоминания о раке: заболевание предстает как «тайный позор». В труде «История», написанном примерно в 440 году до нашей эры, греческий историк Геродот упоминает персидскую царицу Атоссу, внезапно пораженную необычным недугом. Атосса заметила у себя на груди кровоточащую шишку – вероятно, признак одного из самых злокачественных видов рака молочной железы, то есть воспалительного. Закутавшись в покрывала, она сама поместила себя в карантин. Врачи при дворе, возможно, и пытались врачевать ее, но тщетно. Наконец раб-грек Демокед убедил ее позволить ему вырезать опухоль [279].

Царица выжила исключительно благодаря Демокеду, однако сколько она прожила, нам не известно. Геродот и Имхотеп – всего лишь рассказчики, и в их повествованиях, как в любых историях, есть пробелы и неувязки.

Стоит отметить, что эти упоминания злокачественных опухолей не подтверждены гистологическими заключениями и, возможно, касались различных доброкачественных, воспалительных образований.

В 1990 году могильник, содержащий около ста сорока тел, был исследован Артуром Ауфдерхайдером, профессором из университета штата Миннесота в Дулуте. По образованию Ауфдерхайд – патологоанатом, однако специализируется на палеопатологии, изучении древних образцов. На раскопках могильников Ауфдерхайд провел сто сорок вскрытий, сделав на

одном из них удивительное открытие. Мумия принадлежала молодой женщине лет тридцати с небольшим, захороненной в сидячем положении с поджатыми ногами в неглубокой яме. Исследуя ее, Ауфдерхайд нащупал твердое «выпуклое образование» слева под мышкой. После гистологического исследования была установлена злокачественная опухоль костной ткани – остеосаркома, отлично сохранившаяся в тысячелетней мумии [279].

В наилучшей сохранности, как правило, находятся опухоли костной ткани – они с большей вероятностью могут уцелеть по прошествии веков из-за того, что образуют твердые кальцинированные ткани. В мумиях найдены и другие виды злокачественных образований с хорошо сохранившейся тканью. Самый древний из них – абдоминальный рак, найденный в останках из египетского оазиса Дахла и датируемый примерно 400 годом нашей эры [279].

Важным открытием стало не то, что рак существовал и в далеком прошлом, а то, что он встречался относительно редко. Этому есть несколько причин.

Рак – заболевание, связанное с возрастом, причем связь эта зачастую экспоненциальна. Например, риск рака молочной железы составляет 1:400 для тридцатилетней женщины, но возрастает до 1:9 у семидесятилетней. В большинстве древних культур с невысокой продолжительностью жизни люди становились жертвами туберкулеза, водянки, холеры, оспы, проказы, чумы и пневмонии, а заболеть раком попросту не успевали [279].

В начале двадцатого века долголетие стало важным, однако, вряд ли единственным, фактором распространения рака. Тогда же существенно возросли возможности выявления рака на более ранних стадиях, а также распознавания его как причины смерти. Вдобавок умение диагностировать рак значительно повысила техника хирургических операций, биопсий и аутопсий. Внедрение маммографии для выявления рака молочной железы на ранних стадиях резко увеличило частоту его встречаемости – внешне

парадоксальный результат, обретающий смысл, если принять во внимание, что рентген делает возможной раннюю диагностику опухолей [3].

И наконец, изменения в структуре современной жизни радикальным образом сдвинули спектр рака – увеличили частоту одних его разновидностей и уменьшили встречаемость других. Например, до второй половины 19 века в некоторых популяциях самым распространенным видом злокачественных новообразований был рак желудка – вероятно, из-за того, что в состав консервантов и приправ для маринования входили определенные канцерогены, к тому же некоторые эндемичные инфекции также провоцировали возникновение именно этого вида рака. Появление современных холодильников, перемены в области общественной гигиены привели к значительному сокращению частоты эндемичных инфекций и рака желудка [279].

По контрасту встречаемость у мужчин рака легкого резко возросла в 1950-х годах в результате повышения распространенности табакокурения в начале двадцатого века [279]. В 1900-е годы, как отмечал Розвелл Парк, туберкулез являлся самой частой причиной смерти в Америке. Далее за ним следовали пневмония (Уильям Ослер, знаменитый врач из Университета Джонса Хопкинса, назвал ее «главарем смерти»), диарея и гастроэнтерит. Рак находился на далеком седьмом месте. К началу 1940-х годов он переместился на второе место в списке, уступая лишь сердечным заболеваниям. За тот же промежуток времени средняя продолжительность жизни увеличилась на 20 лет. Доля людей старше шестидесяти лет – возраст, когда рак начинает прогрессировать со всей беспощадностью, – увеличилась почти вдвое [279].

Во времена Гиппократов, около 400 года до нашей эры, в медицинской литературе появилось специальное обозначение рака – *karkinos*. Опухоль, оплетенная клубком распухших кровеносных сосудов, напомнила Гиппократу зарывшегося в песок краба. С историей рака связано и греческое слово *onkos*, которое порой использовали для описания опухолей. От этого слова произошло современное название целой дисциплины – онкология.

Греки называли так груз или тяжесть, а рак (опухоль) представляли ношей, отягощающей тело. Однако только в XXI веке человечество осознало тот факт, что онкологические заболевания стали ведущей медицинской проблемой. Данный факт связан с увеличением продолжительности жизни вследствие успехов медицины в области профилактики и лечения инфекционных заболеваний, с общим старением населения, ухудшением экологической обстановки в результате урбанизации, увеличения объемов промышленных и автомобильных выбросов в окружающую среду, а также широкой распространенностью курения и других вредных привычек [13, 36, 40, 56, 123, 133, 345].

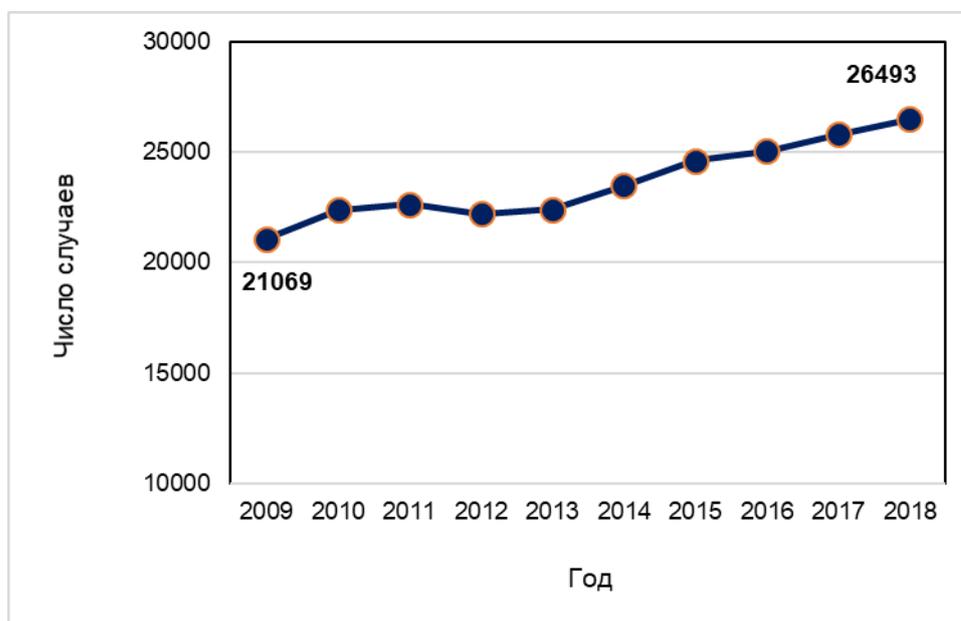
### **1.1.2. Эпидемиология злокачественных новообразований**

В большинстве стран мира наблюдается рост заболеваемости раком. Всего за последнее десятилетие во всей человеческой популяции зарегистрировано увеличение числа пациентов с онкологическими заболеваниями на 15%. Так, например, в источниках литературы указывается на то, что по сравнению с 1990-ми годами прошлого века в 2 раза увеличилось число больных раком предстательной железы и в 1,5 раза лиц, у которых впервые обнаружен рак щитовидной железы [123, 135, 186, 247, 321]. Среднегодовая численность населения Республики Беларусь в 2018 году составляла 9 483 499 человек, из них 4 418 640 мужчин и 5 064 859 женщин. В городах проживало 7 420 666 (78,2%) человек, в сельской местности – 2 062 833 (21,8%) человека. Доля трудоспособного населения составляла 57,3%, детей до 16 лет – 17,8% [94].

По данным О. Г. Суконко и соавт. [25], в Республике Беларусь с 1991 по 2003 годы количество ежегодно регистрируемых онкопатологий возросло в среднем на 652 случая в год, а за последние 12 лет этот показатель вырос до 1053 случаев в год. В 2015 году число впервые выявленных ЗНО составило 47 884 случая. Исследователи делают акцент на том, что из всех пациентов с ЗНО 32,7% мужчин и 23,8% женщин были трудоспособного возраста.

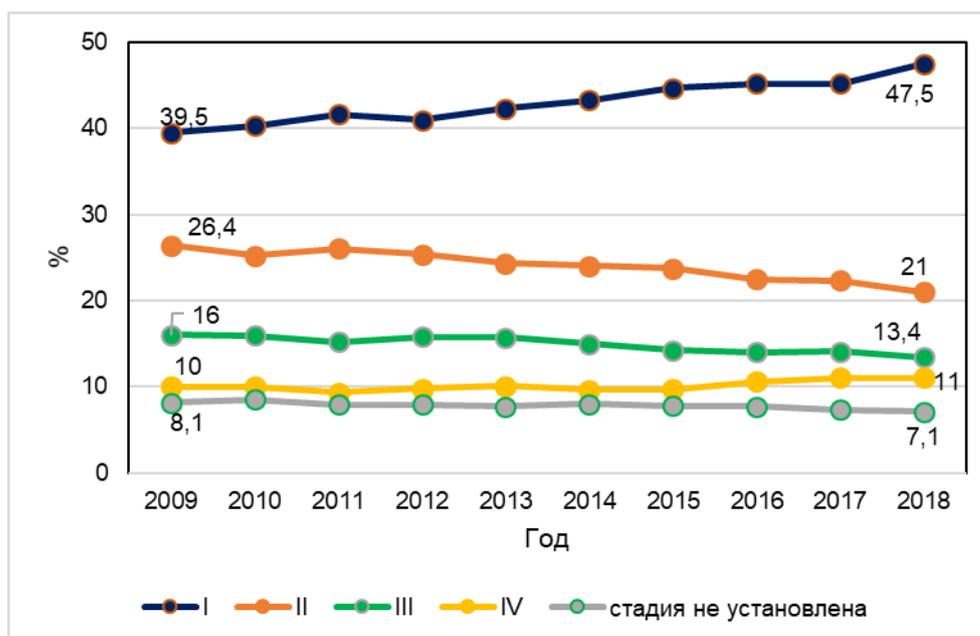
В Беларуси за 2009–2019 годы число ежегодно регистрируемых заболеваний злокачественными новообразованиями увеличивалось в среднем на 1243 случая в год. В 2018 году зарегистрировано 52 584 новых случая заболевания злокачественными новообразованиями, включенными в последующий анализ заболеваемости [94].

За период 2009–2018 годов наблюдалось увеличение числа вновь выявленных случаев злокачественных новообразований среди женщин с 21 069 случаев в 2009 году до 26 493 случаев в 2018 (рис. 1.1).



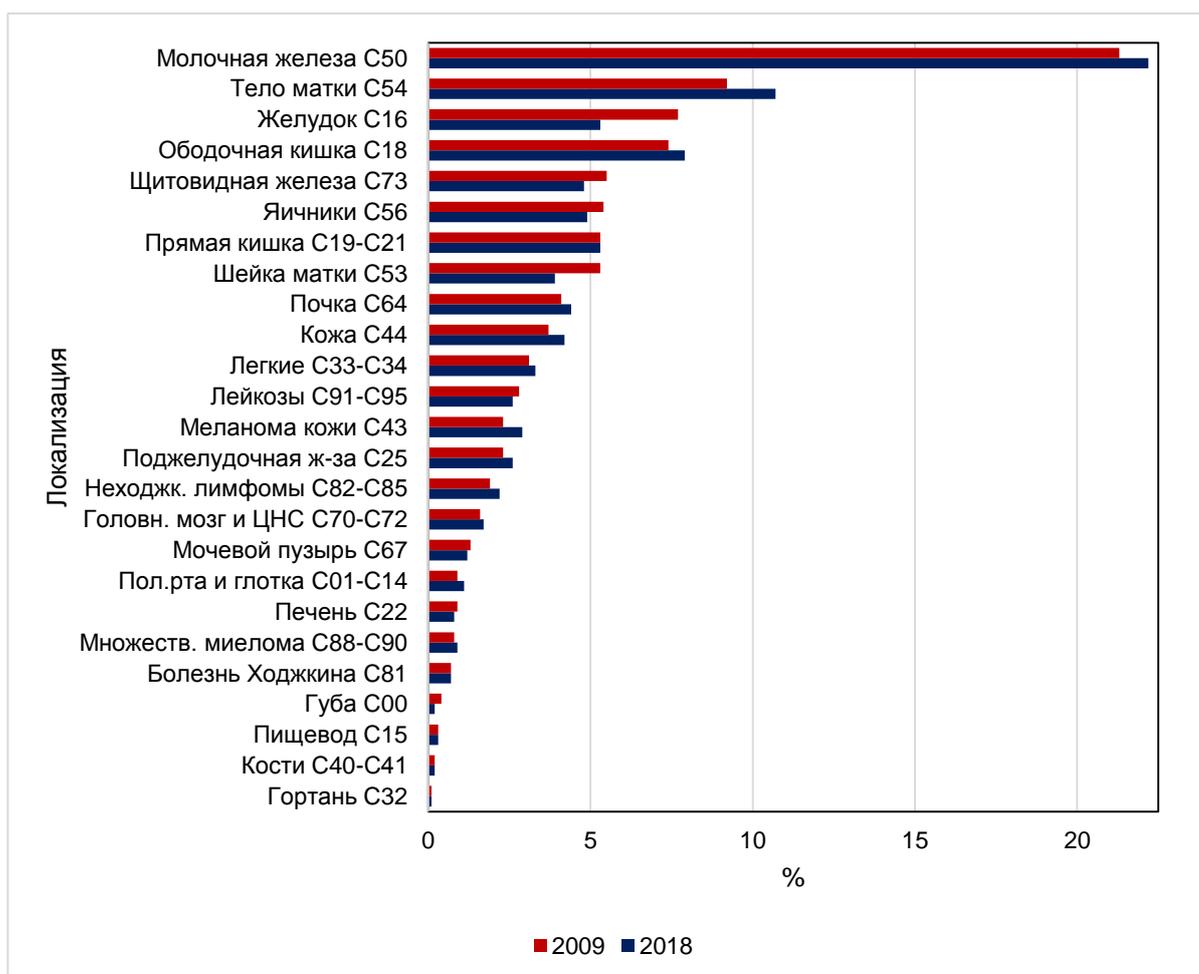
*Рисунок 1.1 – Число вновь выявленных случаев злокачественных новообразований у женщин в 2009–2018 годах*

Анализ распределения по стадиям вновь выявленных случаев злокачественных новообразований среди женского населения в Республике Беларусь показал, что увеличилась доля случаев злокачественных новообразований, выявленных на I стадии (с 39,5% до 47,5%), в то время как сократилось число новообразований, выявляемых на II (с 26,4% до 21,0%) и III (с 16,0% до 13,4%) стадиях, удельный вес случаев позднего выявления на IV стадии остался на прежнем уровне – 10–11% (рис. 1.2). В целом доля своевременной диагностики (I и II стадии) за 10 лет увеличилась незначительно – на 2,6%.



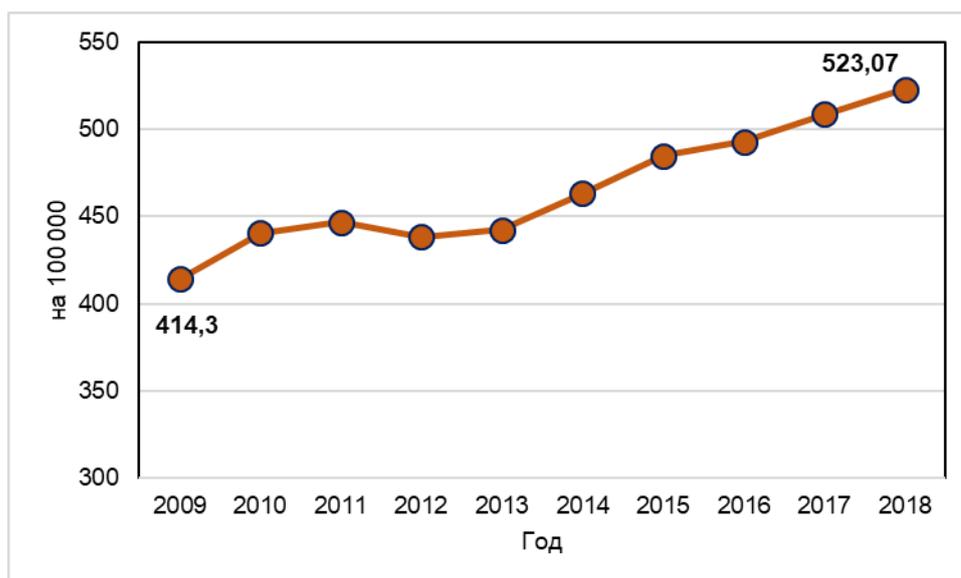
*Рисунок 1.2 – Распределение вновь выявленных случаев злокачественных новообразований у женщин по стадиям заболевания (%) в 2009–2018 годах*

На рисунке 1.3 представлена структура заболеваемости женского населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями (исключая базалиому кожи) в 2009 и в 2018 годах. Наиболее часто в 2018 году у женщин диагностировали злокачественные новообразования молочной железы (22,2%), тела матки (10,7%), ободочной кишки (7,9%), прямой кишки (5,3%), желудка (5,3%), яичника (4,9%), щитовидной железы (4,8%), почки (4,4%) кожи (4,2%) и шейки матки (3,9%). Структура заболеваемости по сравнению с 2009 годом практически не изменилась.



*Рисунок 1.3 – Структура заболеваемости женского населения Республики Беларусь злокачественными образованиями (исключая базалиому кожи) (%)*

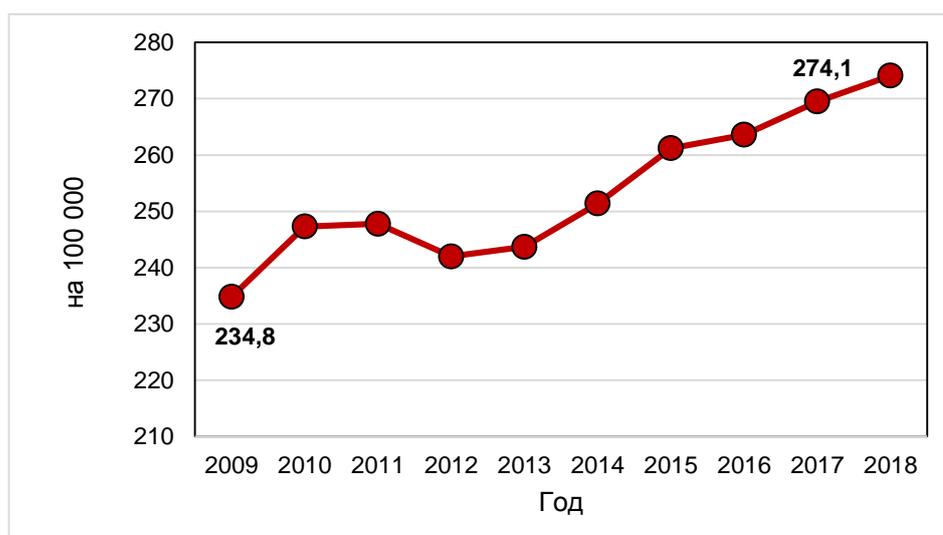
Динамика заболеваемости злокачественными образованиями женского населения Республики Беларусь представлена на рисунке 1.4, прирост за 10 лет составил 26,3%.



*Рисунок 1.4 – Динамика заболеваемости женского населения Республики Беларусь всеми формами злокачественных новообразований (грубые интенсивные показатели на 100 тыс. населения), 2009–2018 годы*

Стандартизованные показатели необходимы для сравнения заболеваемости среди различных групп населения, а также для определения величины влияния этиологических факторов риска, исключая демографические изменения в возрастном-половом составе населения.

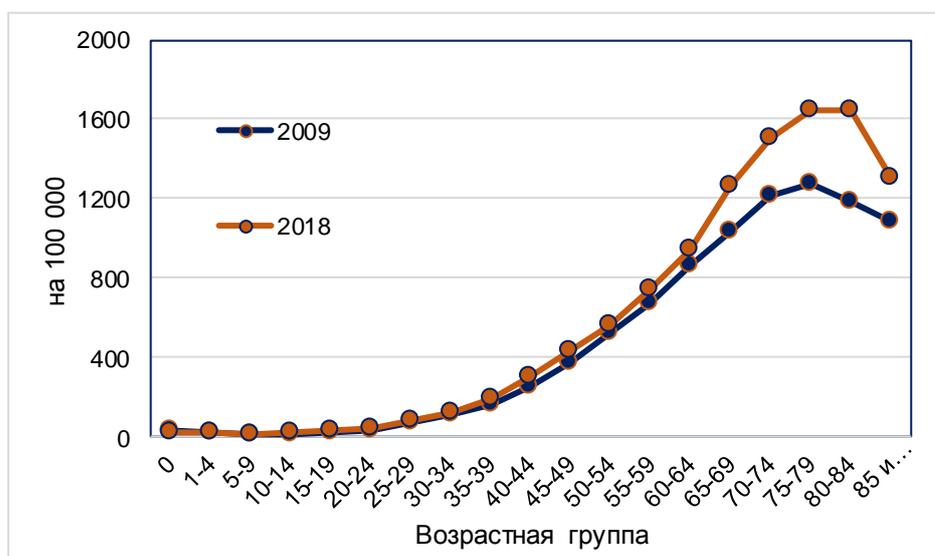
Как видно из рисунка 1.5, заболеваемость женского населения, даже при устранении влияния возрастной структуры (стандартизация), все равно увеличивается [94].



*Рисунок 1.5 – Динамика заболеваемости женского населения Республики Беларусь всеми формами злокачественных новообразований (стандартизованные World показатели на 100 тыс. населения), 2009–2018 годы*

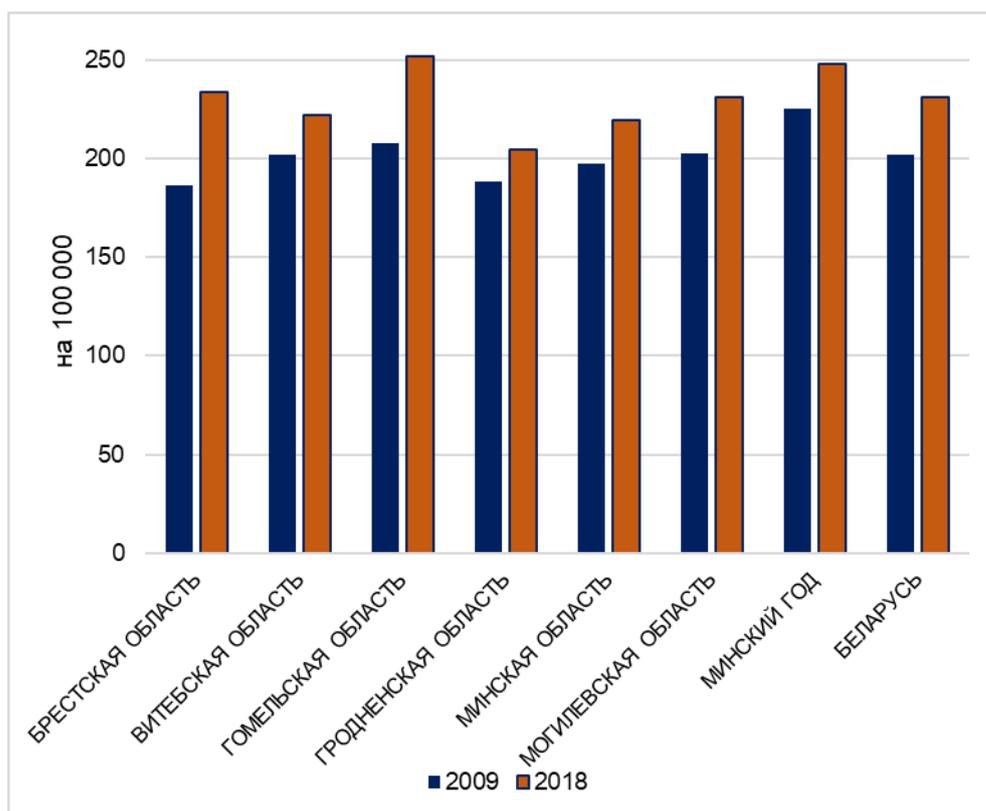
Как известно, злокачественные новообразования чаще всего выявляют у пожилых людей. Риск возникновения большинства злокачественных новообразований увеличивается с возрастом. Возрастные показатели заболеваемости являются важным критерием определения возрастных групп, наиболее подверженных развитию ЗНО.

На рисунке 1.6 представлены повозрастные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения Республики Беларусь в 2009 и 2018 годах.



*Рисунок 1.6 – Повозрастные показатели заболеваемости женского населения Республики Беларусь всеми формами ЗНО в 2009 и 2018 годах*

Рост заболеваемости как в 2009 году, так и в 2018 отмечен для женщин в возрасте старше 55 лет, пик заболеваемости приходится на возрастную группу 75–79 лет в 2009 году и 75–84 года в 2018 году. Смещение пика заболеваемости в более молодые возрастные группы за исследуемый 10-летний период не отмечено.

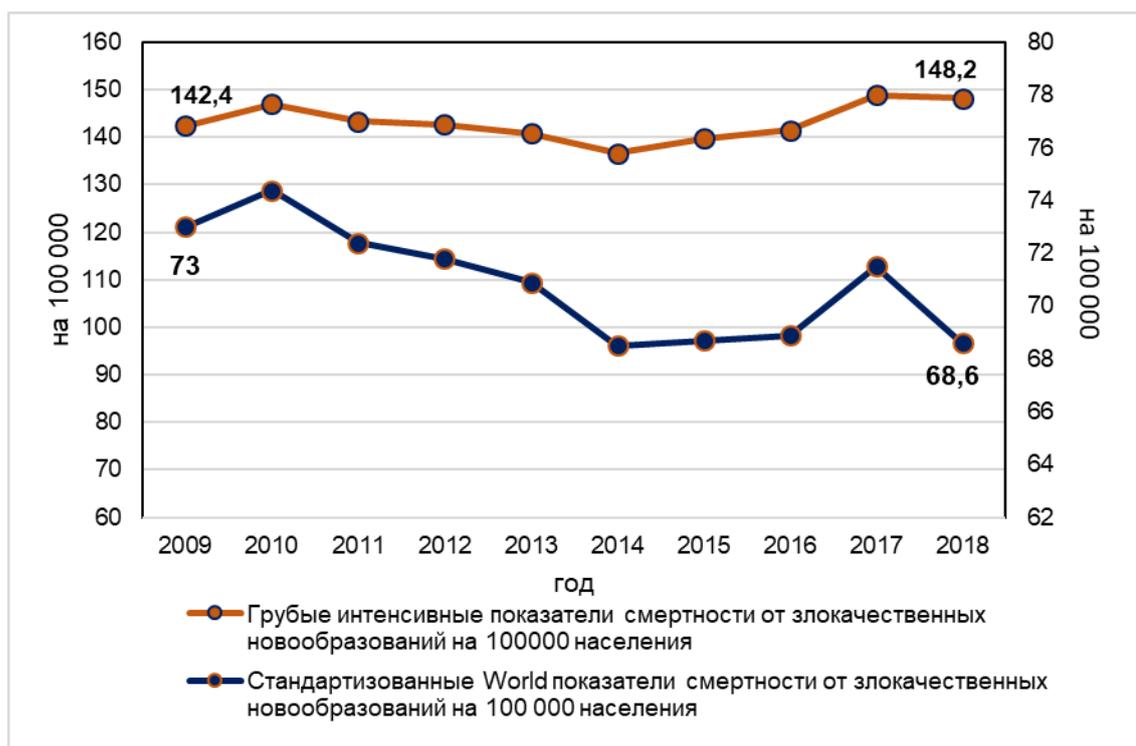


*Рисунок 1.7 – Заболеваемость женщин ЗНО (исключая базалиому) по областям и Республике Беларусь в целом (стандартизированные показатели World на 100 тыс. населения) в 2009 и 2018 годах*

Как видно из рисунка 1.7, наибольшая заболеваемость ЗНО у женщин отмечена в Гомельской области и г. Минске [94].

По данным Белорусского канцер-регистра, в 2018 году основными причинами смерти среди женщин являлись рак колоректальной зоны (16,8%), молочной железы (15,8%), опухоли гинекологического профиля (15,7%), желудка (9,4%) и поджелудочной железы (5,8%) (рис.1.8) [94].

Анализ динамики смертности (грубые и стандартизованные показатели) среди женщин Беларуси показал, что грубые интенсивные показатели смертности увеличились с 142,4 в 2009 году до 148,2 в 2018, в то время как стандартизованные показатели смертности снизились (73 в 2009 и 68,6 в 2018 году). Постарение населения тормозит снижение смертности, отражаемой в грубых интенсивных показателях, поэтому динамика стандартизованных показателей более четко показывает тенденцию к ее снижению.



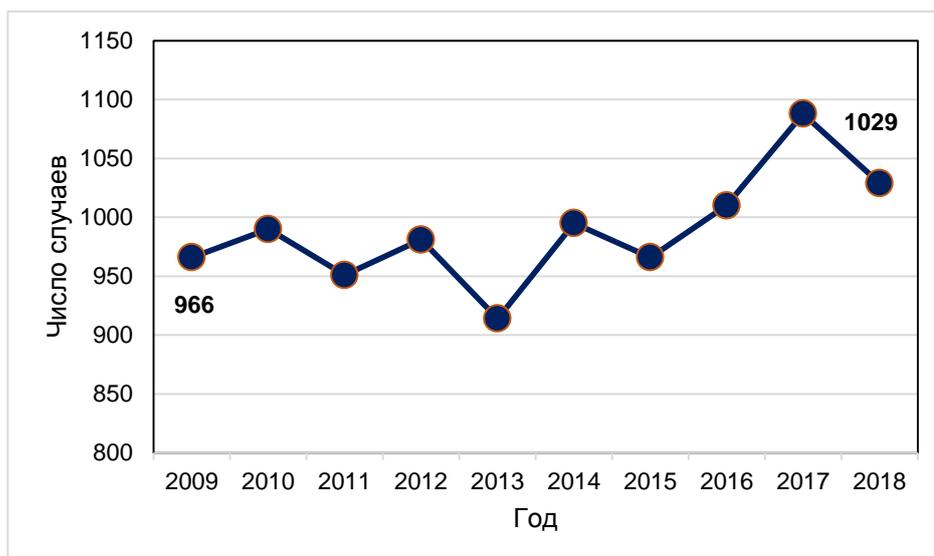
*Рисунок 1.8 – Динамика смертности женского населения Республики Беларусь от ЗНО (грубые интенсивные показатели на 100 тыс. женского населения, стандартизованные World показатели на 100 тыс. женского населения), 2009–2018 годы*

### **1.1.3. Эпидемиология злокачественных новообразований щитовидной железы**

Рак щитовидной железы (РЩЖ) относится к группе злокачественных опухолей эндокринных желез и составляет основную долю заболеваний в этой группе.

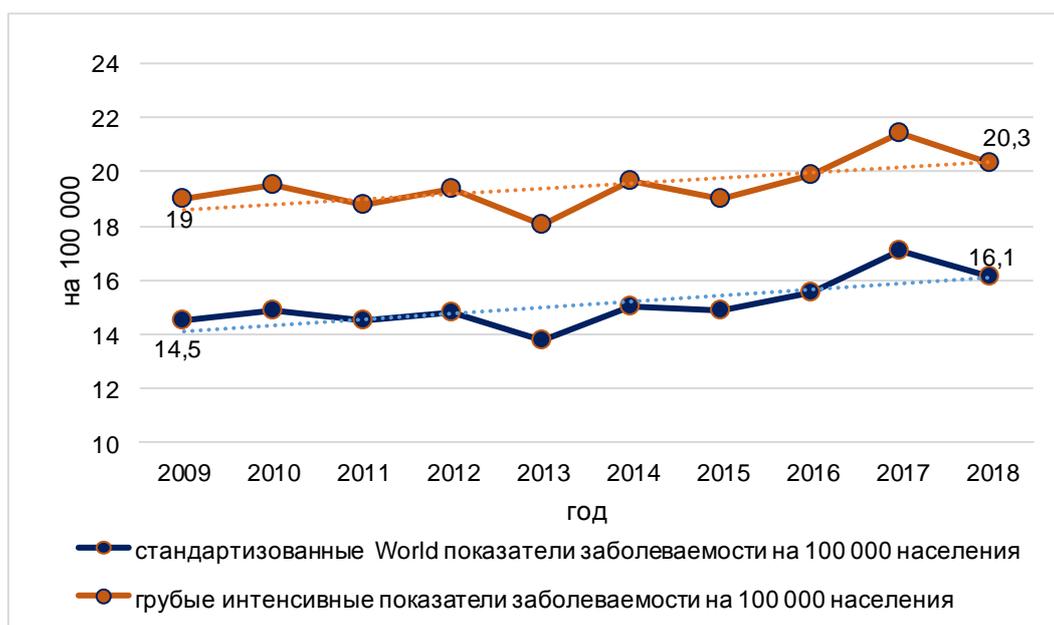
В Республике Беларусь за 10 лет (2009–2018 годы) у женщин зарегистрировано 9889 случаев злокачественных новообразований щитовидной железы. В структуре заболеваемости женского населения Республики Беларусь доля РЩЖ составила 4,8%, в структуре смертности – 0,4%.

За период 2009–2018 годов наблюдалось увеличение числа вновь выявленных случаев злокачественных новообразований щитовидной железы среди женщин с 966 случаев в 2009 году до 1290 случаев в 2018 году (рисунок 1.9).



*Рисунок 1.9 – Число вновь выявленных случаев злокачественных новообразований щитовидной железы у женщин в Республике Беларусь, 2009–2018 годы*

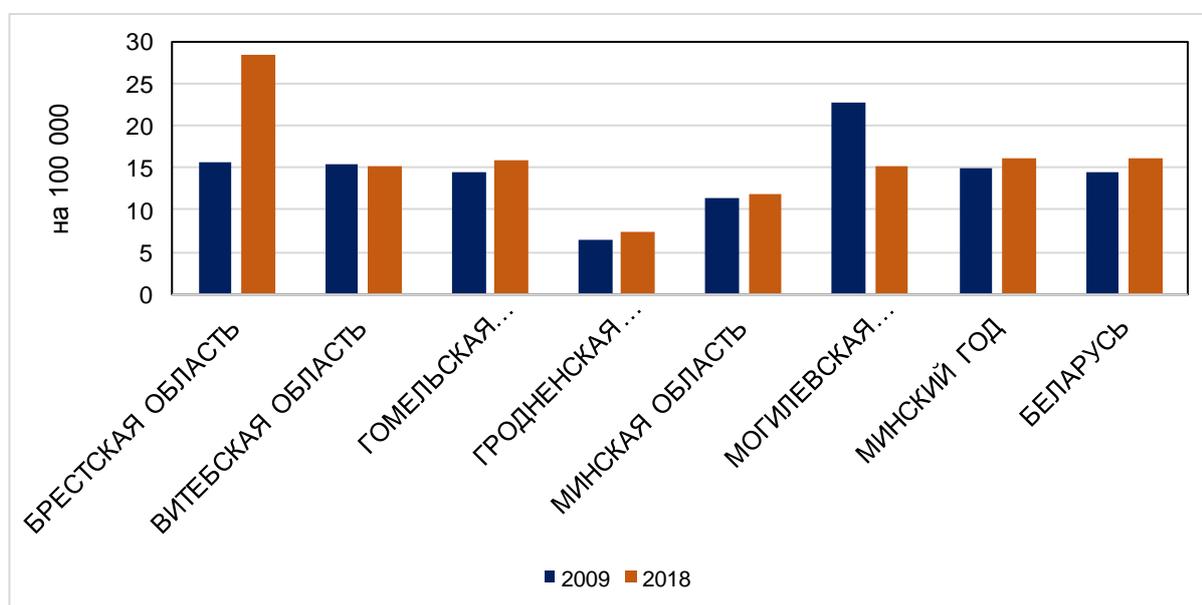
Динамика заболеваемости женского населения Республики Беларусь РЩЖ представлена на рисунке 1.10.



*Рисунок 1.10 – Динамика заболеваемости женского населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями щитовидной железы (грубые интенсивные показатели на 100 тыс. женского населения, стандартизованные World показатели на 100 тыс. женского населения), 2009–2018 годы*

Грубые интенсивные показатели заболеваемости РЦЖ женщин за 10-летний период увеличились, стандартизованные имеют более выраженную тенденцию к росту. Это говорит о том, что рост заболеваемости обусловлен в основном воздействием факторов риска, а не демографическими изменениями. Главным фактором риска является облучение щитовидной железы изотопами радиоактивного йода в результате Чернобыльской катастрофы [94].

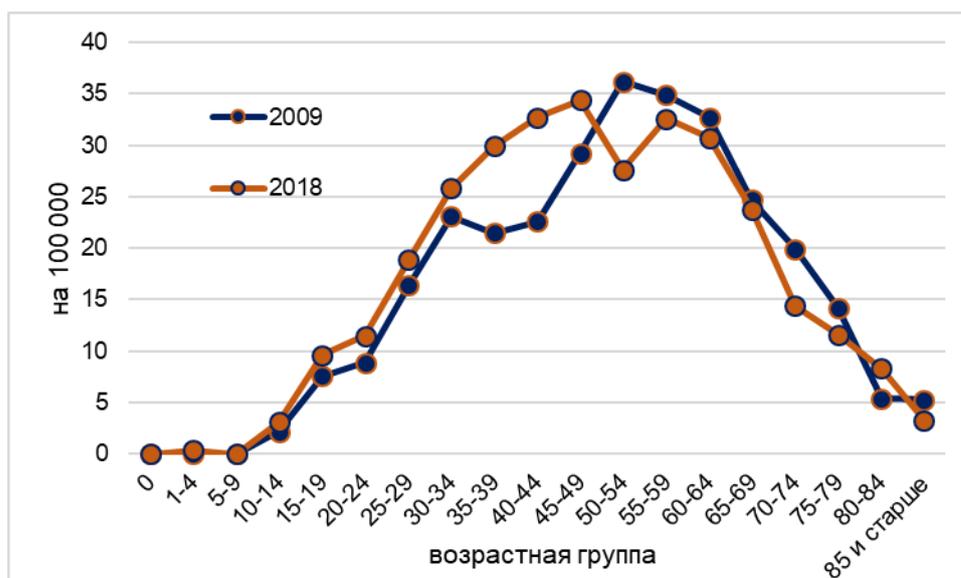
На рисунке 1.11 представлена заболеваемость РЦЖ женщин в разрезе областей и по республике в целом.



*Рисунок 1.11 – Заболеваемость женщин злокачественными новообразованиями щитовидной железы (исключая базалиому) по областям и республике в целом (стандартизированные показатели World на 100 тыс. населения) в 2009 и 2018 годах*

Как видно из рисунка 1.11, увеличение заболеваемости РЦЖ у женщин отмечена в Брестской области, снижение – в Могилевской.

На рисунке 1.12 представлены повозрастные показатели заболеваемости женского населения Республики Беларусь РЦЖ в 2009 и 2018 годах.



*Рисунок 1.12 – Повозрастные показатели заболеваемости женского населения Республики Беларусь РЦЖ в 2009 и 2018 годах*

Рост заболеваемости отмечается у женщин молодого возраста. Наблюдается смещение пика заболеваемости в более молодую возрастную группу: в 2009 году он приходился на женщин в возрасте 50–54 года, в 2018 году – на женщин 45–49 лет (рис 1.12).

Согласно результатам анализа данных распределения по стадиям вновь выявленных случаев злокачественных новообразований щитовидной железы среди женского населения в Республике Беларусь за 10-летний период, до 2016 года доля случаев РЦЖ, выявленного в I и II стадиях, снижалась и соответственно увеличивалось число случаев новообразований щитовидной железы, выявляемых в запущенных стадиях (III и IV) (рис 1.13). Рост заболеваемости РЦЖ обусловлен в основном последствиями Чернобыльской катастрофы. Пик распространения патологии щитовидной железы пришелся на 1990–2000 годы, в связи, с чем его диагностике уделялось большое внимание. Последующее десятилетие характеризовалось снижением заболеваемости среди детей и стабилизацией ее уровня среди всего населения, что сделало менее актуальной эту проблему и привело к ослаблению внимания к ранней диагностике. Вследствие этого значительно увеличилось число распространенных случаев заболевания (рис. 1.13) [94].

Однако с 2016 года наблюдается тенденция к стабилизации, в 2018 году доля случаев РЦЖ, диагностированного на ранних стадиях, составила 78,8%, а доля запущенных случаев – 20,0%. В 1,2% случаев стадия не была установлена (рис 1.14).

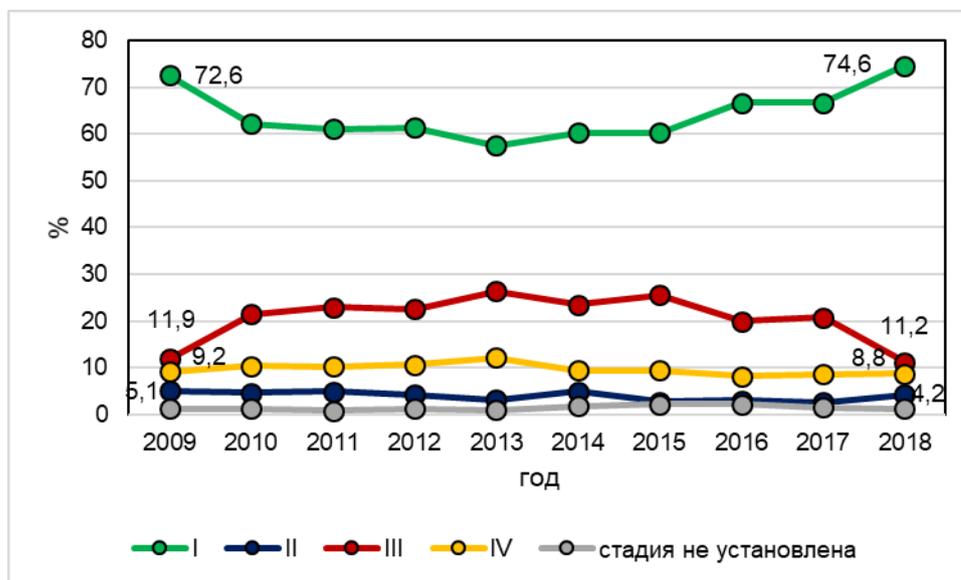


Рисунок 1.13 – Распределение вновь выявленных случаев злокачественных новообразований щитовидной железы у женщин по стадиям заболевания по годам (%), 2009–2018 годы

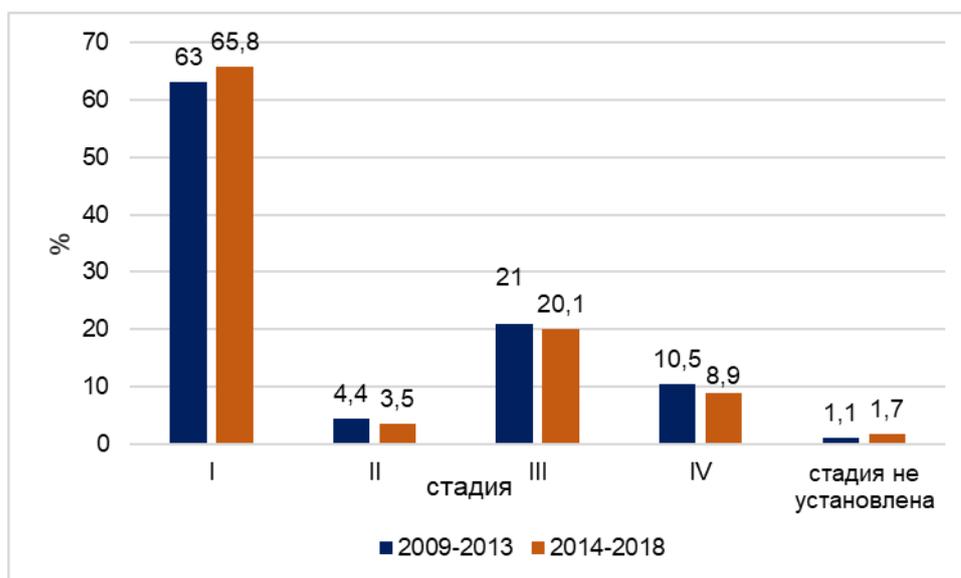


Рисунок 1.14 – Распределение вновь выявленных случаев злокачественных новообразований щитовидной железы у женщин по стадиям заболевания (%), 2009–2018 годы

В 2009–2011 годах наблюдалось снижение смертности от злокачественных новообразований щитовидной железы среди женщин, затем до 2013 года отмечалось ее повышение, в дальнейшем до 2018 этот показатель снижался. Стандартизованные показатели смертности женского населения за 2009–2018 годы находились на уровне 0,2–0,4 на 100 тыс. населения (рис. 1.15) [94].



*Рисунок 1.15 – Стандартизованные показатели смертности женского населения со злокачественными новообразованиями щитовидной железы за 2009–2018 годы*

#### **1.1.4. Эпидемиология злокачественных новообразований молочной железы**

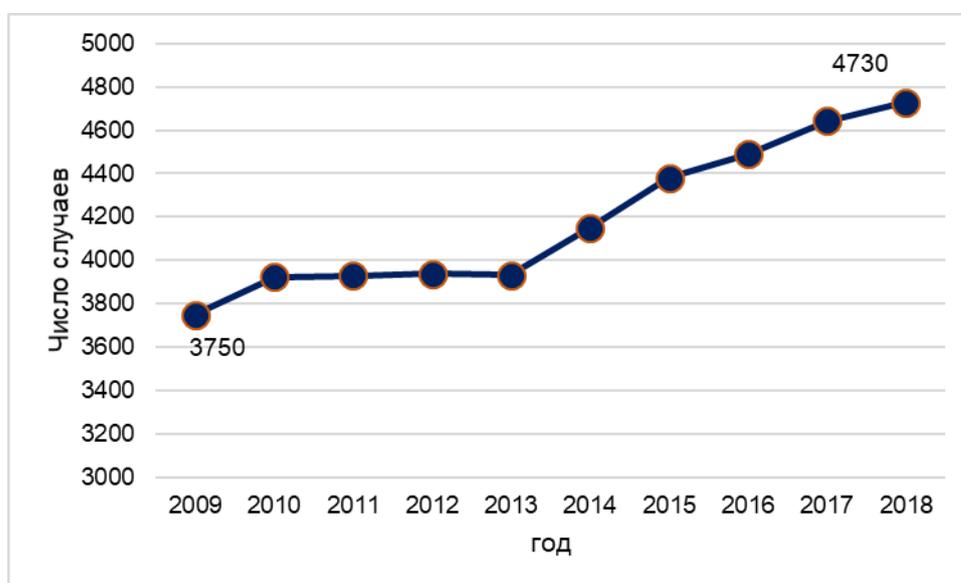
Злокачественные новообразования молочной железы – это наиболее частая форма рака среди женщин с показателем заболеваемости 99,4 на 100 тыс. женщин в возрасте от 13 до 90 лет. Это также второе по частоте после рака легких онкологическое заболевание в популяции в целом (считая и мужское население). Поскольку молочная железа состоит из одинаковых тканей у мужчин и женщин, рак молочной железы (РМЖ) иногда встречается и у мужчин, но доля этого вида рака у мужчин составляет менее 1% от общего количества лиц с данной патологией.

По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно регистрируют от 800 тыс. до 1 млн новых случаев

заболевания раком молочной железы. По показателю смертности среди женщин этот вид рака занимает второе место [111].

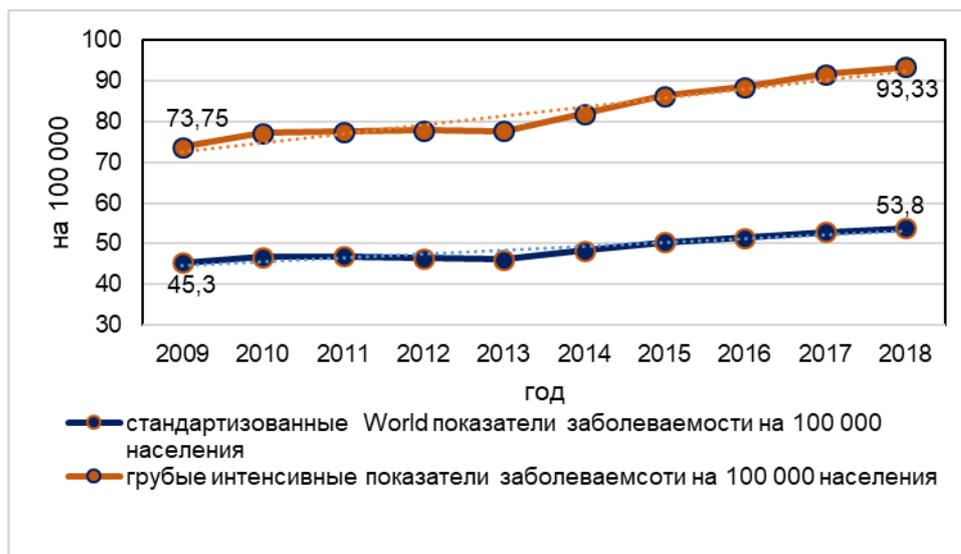
В Республике Беларусь за 10 лет (2009–2018 годы) зарегистрирован 41 861 случай РМЖ. В структуре заболеваемости и смертности женского населения страны РМЖ занимает первое место [94].

За период 2009–2018 годов наблюдалось увеличение числа вновь выявленных случаев злокачественных новообразований молочной железы среди женщин с 3750 случаев в 2009 году до 4730 случаев в 2018 году (рис. 1.16) [94].



*Рисунок 1.16 – Число вновь выявленных случаев злокачественных новообразований молочной железы у женщин в Республике Беларусь, 2009–2018 годы*

Динамика заболеваемости женского населения Республики Беларусь РМЖ представлена на рисунке 1.17.



*Рисунок 1.17 – Динамика заболеваемости женского населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями молочной железы (грубые интенсивные показатели на 100 тыс. населения, стандартизованные World показатели на 100 тыс. населения), 2009–2018 годы*

Анализ заболеваемости показал рост как грубых, так и стандартизованных показателей на протяжении указанного периода. Более резкое увеличение грубых показателей по сравнению со стандартизованными может свидетельствовать о влиянии демографических изменений на рост заболеваемости.

На рисунке 1.18 представлена заболеваемость РМЖ женщин по областям и республике в целом.

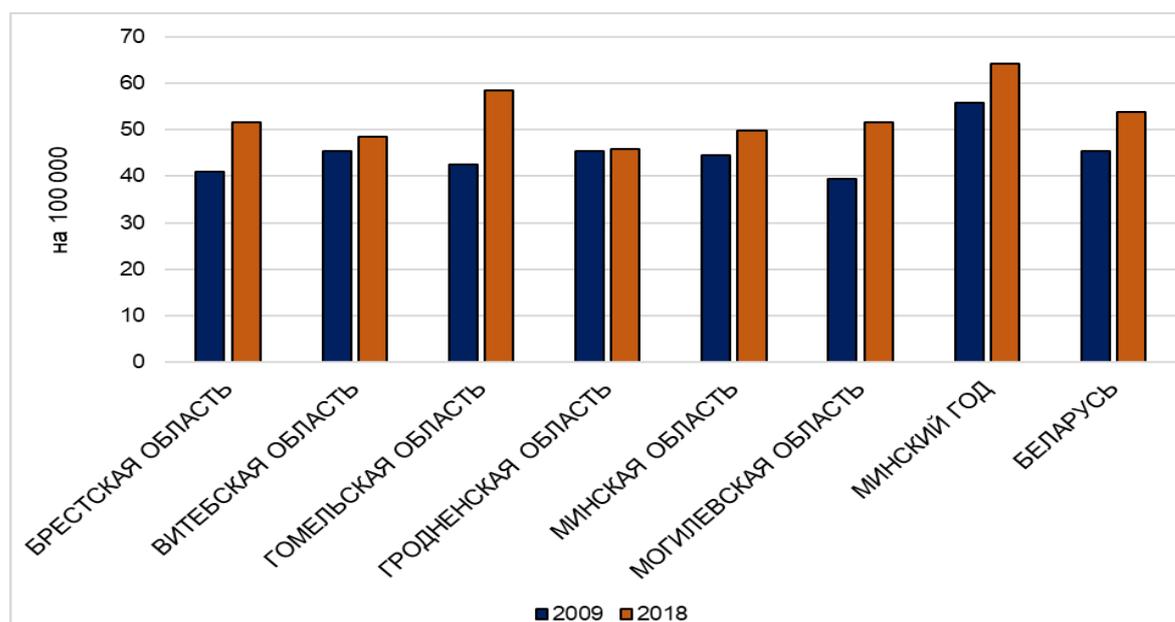


Рисунок 1.18 – Заболеваемость женщин РМЖ (исключая базалиому) по областям и республике в целом (стандартизированные показатели World на 100 тыс. населения) в 2009 и 2018 годах

Как видно из графика, наибольшая заболеваемость РМЖ у женщин отмечена в г. Минске и Гомельской области [94].

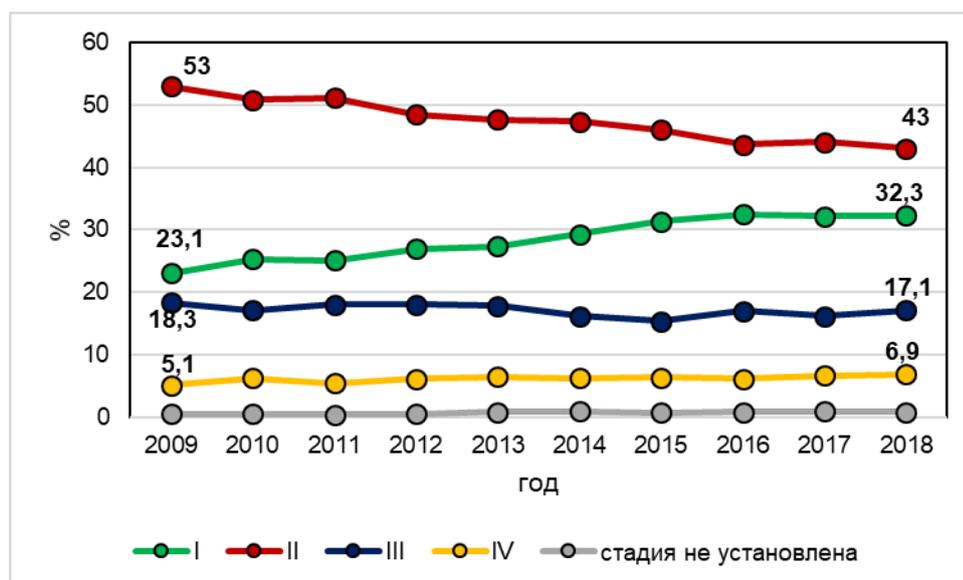
На рисунке 1.19 представлены повозрастные показатели заболеваемости женского населения Республики Беларусь РМЖ в 2009 и 2018 годах.



Рисунок 1.19 – Повозрастные показатели заболеваемости женского населения Республики Беларусь РМЖ, 2009 и 2018 годы

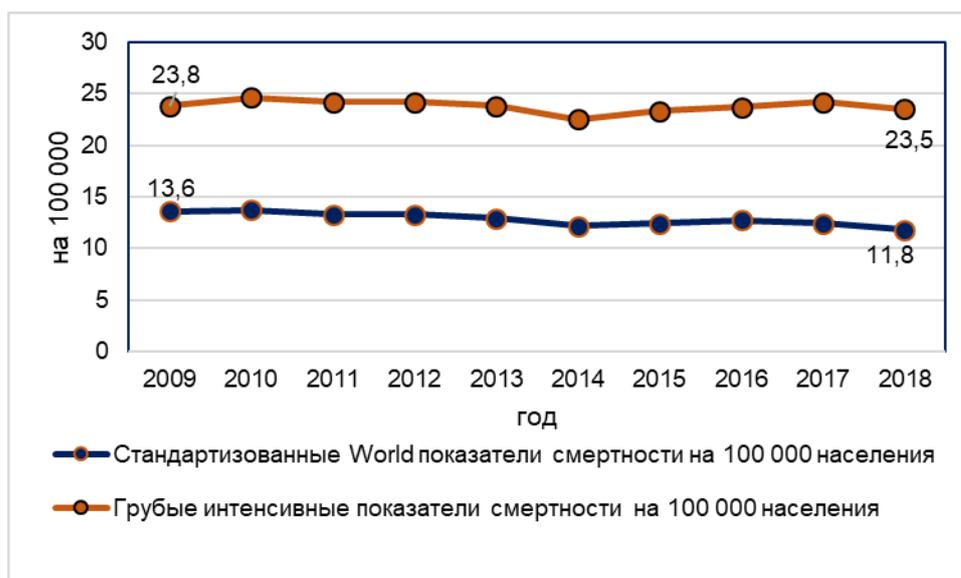
Рост заболеваемости отмечен среди женщин в возрасте старше 45 лет, ее пик приходился на возрастную группу 60–64 года в 2009 году и 65–74 в 2018 году. Отмечено смещение пика заболеваемости в более старшую возрастную группу [94].

Анализ данных распределения по стадиям вновь выявленных случаев злокачественных новообразований молочной железы среди женского населения в Республике Беларусь за 10-летний период показал, что, несмотря на увеличение доли случаев РМЖ, выявленных на I стадии (с 23,1% в 2009 году до 32,3% в 2018 году), число новообразований молочной железы, выявляемых в запущенных стадиях (III и IV), практически не изменилось (рис.1.20).



*Рисунок 1.20 – Распределение вновь выявленных случаев злокачественных новообразований молочной железы у женщин по стадиям заболевания (%), 2009–2018 годы*

Анализ показателя смертности (грубые и стандартизованные показатели) от РМЖ среди женщин Беларуси показал, что в 2009–2018 годах не наблюдалось значительных его колебаний (грубые интенсивные показатели) и отмечалось снижение стандартизованных показателей смертности на фоне значительного роста заболеваемости, что свидетельствует о значительном улучшении онкологической помощи (рис.1.21) [94].



*Рисунок 1.21 – Динамика смертности женского населения Республики Беларусь от РМЖ (грубые и стандартизованные показатели), 2009–2018 годы*

### **1.1.5. Эпидемиология лимфом**

Злокачественные новообразования лимфоидных тканей включают различные формы лимфом. Беларусь относится к странам со средним по частоте риском развития злокачественных новообразований лимфоидных тканей (ЗНЛТ).

В Республике Беларусь за 10 лет (2009-2018 гг.) среди женщин зарегистрировано 5 233 случая ЗНЛТ.

За период 2009-2018 гг. наблюдалось увеличение числа вновь выявленных ЗНЛТ среди женщин с 460 случаев в 2009 году до 610 случаев в 2018 году (рис. 1.22) [94].

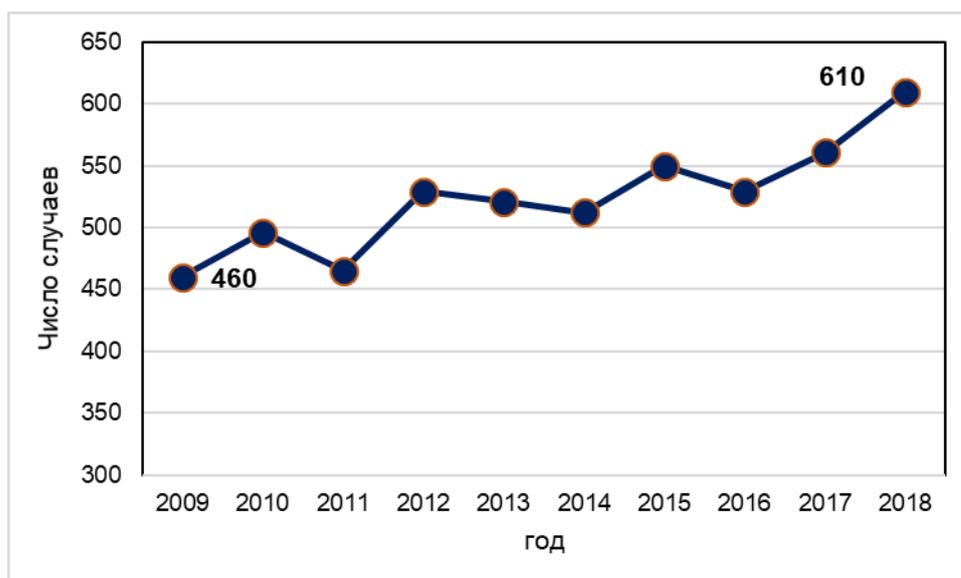


Рисунок 1.22– Число вновь выявленных случаев ЗНЛТ у женщин Республики Беларусь, 2009-2018 гг.

Динамика заболеваемости женского населения Республики Беларусь ЗНЛТ представлена на рисунке 1.23.

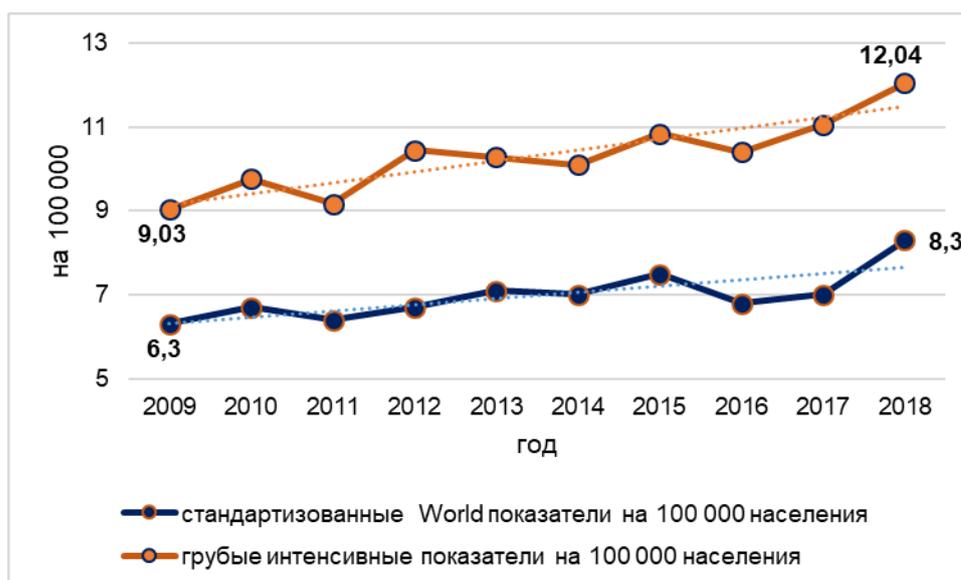


Рисунок 1.23 – Динамика заболеваемости женского населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями лимфоидной ткани (грубые интенсивные показатели на 100 000 населения, стандартизованные World показатели на 100 000 населения), 2009-2018 гг..

Анализ заболеваемости показал рост как грубых, так и стандартизованных показателей на протяжении всего исследуемого периода [94].

На рисунке 1.24 представлена заболеваемость ЗНЛТ женщин по областям и Республике в целом.

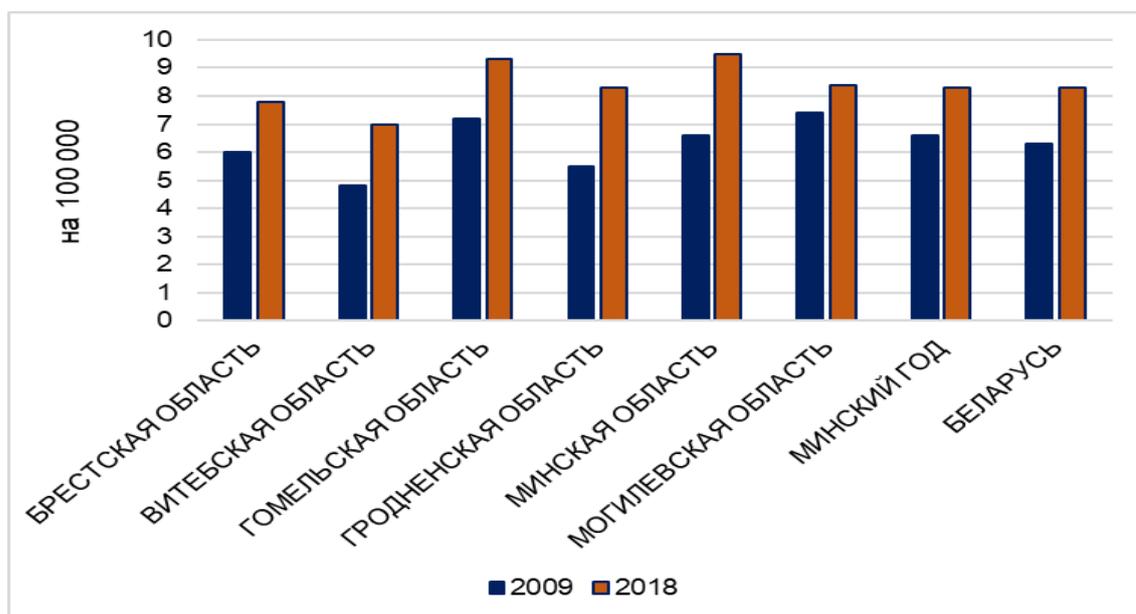


Рисунок 1.24 – Динамика заболеваемости ЗНЛТ женщин по областям и Республике (стандартизированные показатели World на 100 000 населения)

Как видно из графика, наибольшая заболеваемость ЗНЛТ у женщин отмечена в Минской и Гомельской областях [94].

На рисунке 1.25 представлены повозрастные показатели заболеваемости женского населения Республики Беларусь ЗНЛТ в 2009 и 2018 гг [94].



Рисунок 1.25 – Повозрастные показатели заболеваемости женского населения Республики Беларусь ЗНЛТ, 2009 г., 2018 г.

Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 70-74 года в 2009 и в 2018 году. Также наблюдаются небольшие подъемы в более молодых возрастных группах (15-19 лет, 30-34 года и 45-49 лет) [94].

Анализ данных распределения по стадиям вновь выявленных случаев ЗНЛТ среди женского населения в Республике Беларусь за 10-летний период, показал увеличение числа новообразований в далеко зашедших стадиях (с 31,3% до 48,3%) и уменьшение доли случаев ранней и своевременной диагностики (с 47,1% до 41,3%) (рис.1.26). Это свидетельствует о необходимости разработки дополнительных мер по организации своевременного выявления опухолей лимфоидных тканей. Доля ранней диагностики (I стадия) за последние 5 лет составила только 12% [94].

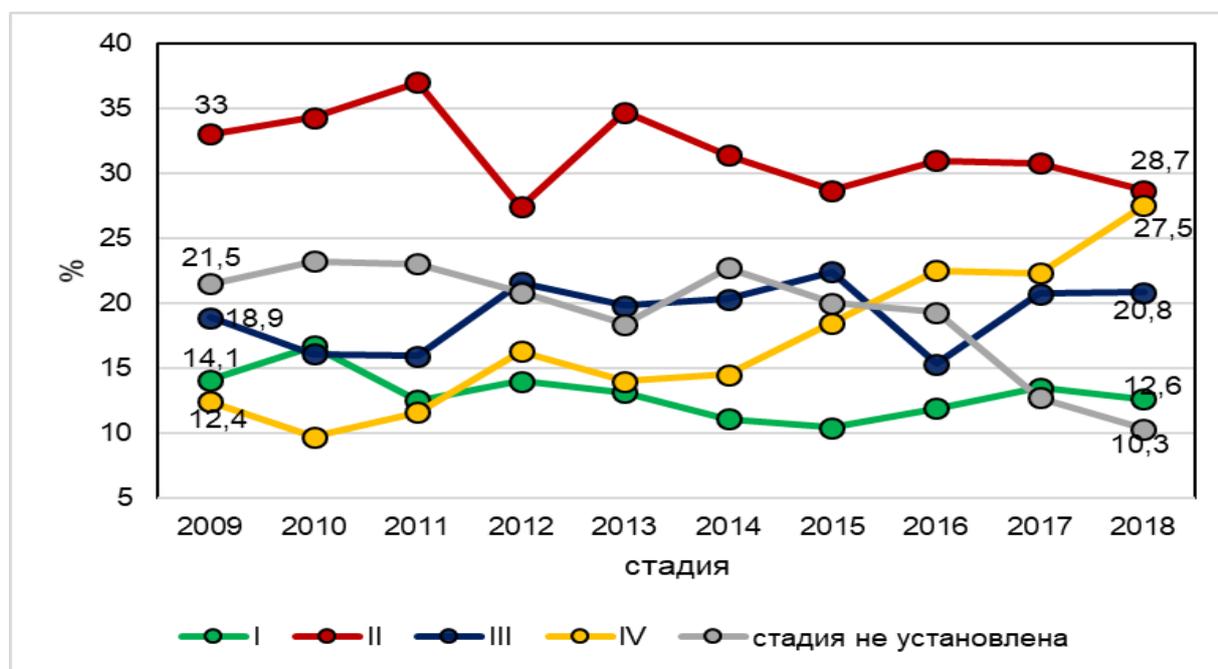


Рисунок 1.26 – Распределение вновь выявленных случаев ЗНЛТ у женщин по стадиям заболевания (%), 2009-2018 гг.

Анализ динамики смертности (грубые и стандартизованные показатели) от ЗНЛТ у женщин Беларуси показал, что за 2009-2018 гг. не наблюдалось особой динамики уровней смертности (грубые интенсивные и стандартизованные показатели), до 2016 года наблюдалось незначительное снижение смертности, однако затем отмечен незначительный рост показателей смертности (рис.1.27) [94].

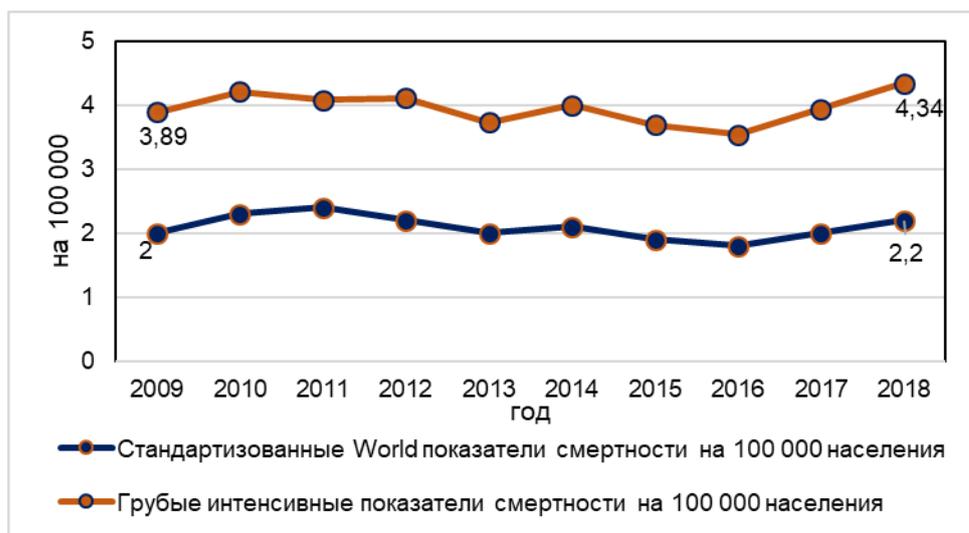


Рисунок 1.27 – Динамика смертности женского населения Республики Беларусь от ЗНЛТ (грубые и стандартизованные показатели), 2009-2018 гг.

### 1.1.6. Злокачественные заболевания в мире

Всего, по данным ВОЗ, ежегодно в мире выявляют 10 миллионов новых случаев ЗНО, на учете в профильных учреждениях состоит более 35 миллионов человек. Так, в зарубежных источниках представлены следующие данные о заболеваемости злокачественными новообразованиями в различных странах (таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Стандартизированные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями в различных странах мира [19, 177, 181, 183, 271, 362]

Государство	Заболеваемость на 100 тыс. населения
Дания	326
Бельгия	317
Австралия	314
Новая Зеландия	309
Бельгия	307
Франция	300
США	300
Норвегия	300
Канада	297
Чехия	295

В России каждый год выявляется 500 тыс. новых случаев ЗНО. За последние годы ежегодный прирост абсолютного числа новых пациентов в онкологических диспансерах составил 3%. В целом в последние годы в Российской Федерации (РФ) регистрируется наибольший прирост новых случаев ЗНО по сравнению с другими странами, наряду с государствами Восточной Азии и Центральной Африки, а около 190 тыс. человек впервые получают инвалидность в связи с онкологическими заболеваниями [30, 42, 58, 118, 358].

Многие авторы обращают внимание на то, что в 37% случаев рак диагностируется лишь на III–IV стадиях заболевания, что обусловлено несовершенством скрининговой программы, бессимптомным началом большинства ЗНО и поздним обращением пациентов от момента появления первых клинических признаков. Кроме того, лечение ЗНО является длительным, требует значительных финансовых затрат, а большинство пациентов в течение долгого времени неработоспособны [30, 42, 58, 73, 93, 103, 201].

Согласно данным J. Leal et al., расходы на медицинское обслуживание онкологической патологии в странах Евросоюза (ЕС) в 2009 году составили 51 млрд евро, в то время как в 2015 году – уже 126 млрд евро [210]. В среднем в 2015 году во всех странах ЕС расходы на лечение лиц с онкозаболеваниями составляли 102 евро на одного гражданина, но существенно варьировали от 16 евро на человека в Болгарии до 184 евро на человека в Люксембурге. При этом потери производительности за счет ранней смерти составили 42,6 млрд евро, а потерянные рабочие дни – 9,4 млрд евро. Расходы на уход за пациентами составили 23,2 млрд евро. В структуре онкологических новообразований наибольшие экономические издержки приходятся на рак легкого (18,8 млрд евро, 15% от общих расходов на онкозаболевания), за ним следует рак молочной железы (15,0 млрд евро, 12%), колоректальный рак (13,1 млрд евро, 10%) и рак предстательной железы (8,4 млрд евро, 7%). R. Burns и соавт. выяснили, что среди женского

населения европейских стран наибольшие экономические затраты после рака молочной железы приходится на гемобластозы (6,8 млрд. евро) [211].

В то же время ЗНО входят в число главных причин смертности населения в странах с развитой экономикой, а в последние годы наблюдается тенденция к росту смертности и в развивающихся государствах [19]. По данным источников литературы, летальность в мире от онкологических заболеваний составляет 8,2 млн человек в год. В структуре общей смертности летальность вследствие ЗНО составляет 14% [231]. К.Ж. Foreman et al. приводят данные о том, что в США и других развитых странах непосредственной причиной смерти в 25% случаев являются злокачественные опухоли [273].

Согласно прогнозам ВОЗ, за 20 лет показатели смертности от рака и заболеваемости им увеличатся в 2 раза: число новых случаев заболевания вырастет с 10 до 20 млн, число умерших – с 6 до 12 млн [232]. В последние годы в развитых странах отмечается некоторое снижение смертности за счет улучшения мер профилактики и методов диагностики, а также улучшения качества специализированной помощи, однако бурно прогрессирует смертность от рака в развивающихся странах, включая РФ. В Республике Беларусь смертность стабилизировалась и с 2000 года снижается [2, 19, 101, 184, 232, 358].

На протяжении многих лет в структуре всех причин смертей ЗНО занимают 2-е место после болезней системы кровообращения [201]. А.Н. Townsend et al. установили, что онкологические заболевания вышли на 1-е место в структуре смертности мужчин в 12 странах, преимущественно расположенных в Западной Европе [187]. Среди женщин подобная тенденция наблюдалась только в Дании и Израиле.

Современные данные по структуре заболеваемости ЗНО среди мужского населения Беларуси представлены следующим образом: рак предстательной железы (17,2%), новообразования трахеобронхиального

дерева и легкого (15,1%), кожные новообразования, исключая меланому (13,7%), колоректальный рак (10,4%), рак желудка (6,5%) [25, 115].

В источниках литературы авторами рассмотрено 4 основных фактора, влияющих на рост онкологической заболеваемости населения. К ним отнесены: финансовое неблагополучие; подверженность хроническому психоэмоциональному стрессу; депрессии у большей части населения; проблемы окружающей среды, достигающие в ряде регионов масштабов экологической катастрофы. Важным фактором роста онкологической заболеваемости является и полная неосведомленность граждан о причинах и мерах профилактики онкозаболеваний. Сумма данных факторов и создает отягощенную обстановку в плане распространения новообразований [9, 42, 58, 118].

Что касается структуры смертности от злокачественных новообразований среди лиц женского пола в Республике Беларусь, то она имеет некоторые отличия по сравнению с таковой у мужчин:

- 17,4% – ЗНО молочной железы;
- 16,5% – колоректальный рак;
- 9,4 % – ЗНО желудка;
- 6,3% – ЗНО яичников;
- 5,4% – ЗНО трахеобронхиального дерева и легких;
- 5,3% – ЗНО тела матки;
- 4,1% – ЗНО шейки матки [25].

Одной из наиболее острых проблем современной онкологии во многих странах становится тенденция к «омоложению» возраста возникновения злокачественных опухолей [180]. Так, за последние годы в РФ число детей, находящихся на учете у онколога со злокачественными новообразованиями, возросло на 33%, в Республике Беларусь рост среднегодового показателя онкологической заболеваемости среди детей до 14 лет составляет 2,35% в год, а среди молодых лиц в возрасте от 15 до 19 лет – 1,52% [13, 30, 74]. В структуре онкологической заболеваемости среди лиц молодого возраста в

возрасте до 30 лет преобладают гемобластозы (31,1%), новообразования головного мозга и других отделов нервной системы (10,1%), ЗНО щитовидной железы (7,9%), рак шейки матки (6,3%), опухоли кожи, включая меланому (5,6%), рак яичника (4,1%), саркомы соединительной и других мягких тканей (3,6%), остеосаркомы и хондросаркомы (3,5%). В возрастной группе 30–59 лет наибольший удельный вес имеют ЗНО молочной железы (15,9%), трахеобронхиального дерева и легкого (9,1%), кожные новообразования (10,0%), рак шейки матки (6,1%), тела матки (5,3%), гемобластозы (5,2%), ЗНО желудка (5,0%), почки (4,7%), колоректальный рак (4,6%) [28, 30].

В последние 10 лет (2009–2018) наблюдалось увеличение числа вновь выявленных случаев злокачественных новообразований у женщин на 25% (5400 случаев). Анализ статистических данных показал, что злокачественные новообразования выявляли на более ранних стадиях: I стадию – чаще на 51%, IV стадию – на 39%, III стадию – на 5%, уровень выявления ЗНО на II стадии оставался неизменным [94].

В Республике Беларусь в 2018 году выявлено на 26% больше новых случаев рака молочной железы, чем в 2009 году. Если рассматривать заболеваемость раком молочной железы в разрезе стадий, то I и IV стадии выявлялись чаще на 76% и 70% соответственно, уровень выявления данной патологии на II и III стадиях практически не изменялся. Высокий показатель первично выявленных случаев РМЖ на I стадии обусловлен улучшением методов диагностики у пациенток, регулярно наблюдающихся у врача. Женское население не в полной мере проходит диспансерное наблюдение, многие женщины годами не обращаются в лечебные учреждения, поэтому процент запущенных вновь выявленных случаев злокачественных новообразований молочной железы остается высоким [94].

По данным Белорусского канцер-регистра, за последние 10 лет отмечался прирост заболеваемости РЦЖ на 6%, главным образом за счет выявления патологии на I стадии [94].

За период с 2009 до 2018 года наблюдался стремительный рост заболеваемости лимфомами на 33%. Увеличение числа вновь выявленных случаев лимфом наблюдалось за счет диагностики их на III и IV стадиях на 46% и 195% соответственно. Большинство пациентов на момент установления диагноза лимфомы имели распространенную III и IV стадию. Однако можно отметить снижение на 57% числа пациентов с неустановленной стадией [94].

## **1.2. Современные аспекты этиологии и патогенеза онкологических новообразований**

Современные авторы характеризуют ЗНО как системные заболевания, признаком которых является образование атипичных клеток, которые прорастают за пределы своих обычных границ, инвазируя в окружающие ткани, и способны распространяться в другие органы различными способами метастазирования (через кровеносные или лимфатические сосуды, путем прорастания в серозные оболочки). Изучение механизмов канцерогенеза и процессов злокачественного перерождения клеток является одним из приоритетных направлений в онкологии. Накопленные за долгие годы знания о природе ЗНО позволяют утверждать, что для них характерен полиморфизм этиологических факторов, включающих как индивидуальные особенности организма, так и экзогенные факторы. В настоящее время в литературе выделяют 4 основные группы канцерогенов:

- физические (ионизирующее, электромагнитное, ультрафиолетовое излучение, шум);
- химические (асбест, компоненты табачного дыма, афлатоксины в пищевых продуктах и мышьяк в питьевой воде);

- биологические (возбудители вирусного гепатита С, описторхоза, шистосомоза; вирус иммунодефицита человека; некоторые штаммы вируса папилломы человека);

- нарушения иммунологического контроля [46, 50, 54, 66, 72, 198, 208, 287, 330, 336, 345, 350, 365].

По данным литературы, воздействие канцерогенов физической природы способствует не только возникновению мутаций в определенных генах и хромосомах, но и повышению проницаемости мембран лизосом, дефициту аденозинтрифосфата (АТФ), ингибированию окислительно-восстановительных реакций, что приводит к развитию целого ряда эпигеномных эффектов [122, 352].

Химические канцерогены подразделяются в зависимости от мутагенного действия на клетки (непрямое, прямое) и природы происхождения (экзогенные, эндогенные). К экзогенным канцерогенам авторы причисляют полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины и аминокислоты, N-нитрозосоединения, тяжелые металлы, металлоиды, различные фармакологические средства и афлатоксины. Эндогенными химическими канцерогенами являются свободные радикалы, образующиеся в результате липопероксидации, модифицированные формы холестерина, жирные кислоты и гормоны. Все химические канцерогены воздействуют на клеточную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), образуя с ней ковалентную связь и формируя многочисленные аддукты, индуцирующие разрывы одной или сразу двух нитей ДНК [89, 173].

В настоящее время исследователям онкозаболеваний известно более 1300 химических веществ, обладающих канцерогенными свойствами [14, 60]. Характерно, что большинство химических канцерогенов являются проканцерогенами, трансформирующимися в высокоактивные соединения с уже канцерогенными свойствами в процессах метаболизма в самом организме. В основном превращение проканцерогенов в канцерогены

осуществляется под влиянием неспецифических оксидаз в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и клеток других тканей [239]. Подобным образом, согласно данным В. Moorthy et al., оказывают свое онкогенное воздействие на организм полициклические ароматические углеводороды (бензпирен, диметилбензантрацен), трансформируясь в эпоксиды [274]. F. Henkler et al. выдвинули гипотезу относительно молекулярно-клеточных механизмов мутагенного влияния полициклических ароматических углеводородов [238]. Данная группа химических соединений, по мнению авторов, обладает способностью трансформировать видимое излучение в ультрафиолетовое, инициируя последующее развитие мутаций и злокачественное перерождение клеток. Некоторые проканцерогены превращаются в канцерогены в результате спонтанных реакций. Таким путем оказывают свое онкогенное влияние канцерогены прямого действия, которым не требуется предварительная метаболическая трансформация (нитрозамины,  $\beta$ -пропионлактон, диметилкарбамилхлорид) [189, 190, 198].

В ряде работ установлено, что процесс возникновения и роста злокачественных неоплазий в ходе химического канцерогенеза протекает в две фазы. Первая – фаза злокачественного перерождения клеток – характеризуется длительным скрытым периодом (до двух лет), в течение которого отсутствуют какие-либо признаки опухолевой прогрессии в результате воздействия токсических соединений. Однако если на данный участок подействует какой-либо субстрат, стимулирующий клеточное деление, то сформируется сигнал, инициирующий образование доброкачественной опухоли, а затем и злокачественной [122, 293].

В последние годы обретает новую силу и становится одним из наиболее дискуссионных вопросов о связи свободных радикалов с процессами канцерогенеза. Ведутся новые исследования рака поджелудочной железы, толстой кишки, патогенеза и неоангиогенеза рака яичника, механизмов канцерогенеза в легких, шейке матки [248, 282, 291, 317, 329]. В процессах пролиферации и апоптоза опухолевых клеток предполагается участие

чрезвычайно активных агентов, способных взаимодействовать с органическими соединениями и инициировать цепь химических реакций, которыми являются свободные радикалы и их разновидности, в первую очередь активные формы кислорода [104, 292].

В то же время мнения исследователей и клиницистов разделяются и часто носят противоположный характер как относительно роли свободных радикалов при раке, так и связанных с ними механизмов защиты – ферментных клеточных систем, а также применения антиоксидантов при злокачественных новообразованиях. Активные формы кислорода играют инициативную роль в развитии и прогрессировании опухолей из-за индукции мутаций ДНК, нестабильности генома и протоонкогенной сигнализации. С другой стороны, высокий уровень свободных радикалов является потенциально токсичным для атипичных клеток, вызывая их гибель [230, 332].

Противоположные сведения о способности свободных радикалов либо вызывать, либо ингибировать образование опухолей, очевидно, связаны с изменением функции радикалов в зависимости от конкретных условий. Такими условиями могут быть: интенсивность свободнорадикальных процессов, их локализация и динамика. К примеру, существуют данные о дозозависимом характере влияния свободных радикалов. Показано, что высокие концентрации свободных радикалов ингибируют пролиферацию, а низкие, наоборот, проявляют ростостимулирующую активность по отношению к опухолевым клеткам [100, 333].

В источниках литературы также остаются дискуссионными вопросы о роли алиментарных факторов в процессах малигнизации клеток. Так, ряд исследователей выявили патогенетическую связь между интенсивным употреблением жиров и развитием колоректального рака, ЗНО молочной железы и предстательной железы. В экспериментальных работах на животных обнаружено, что пища с высоким содержанием жира стимулировала развитие злокачественных опухолей кожи, молочной железы,

печени, толстой кишки, вызванных различными канцерогенами. Доказано, что у человека фактором риска возникновения ряда неоплазий является избыточное потребление насыщенных жиров [16, 91].

Особое внимание в современных исследованиях уделяется роли онкогенов и протоонкогенов в развитии новообразований. Канцерогены физической, химической, биологической природы инициируют процессы формирования неоплазий различной локализации путем экспрессии протоонкогенов, подавления активности супрессирующих генов и генов, ответственных за активацию апоптоза [71, 142, 257, 288, 294].

В настоящее время стало очевидно, что в развитии малигнизации при неоплазиях различной локализации важная роль отводится инактивации гена *p53*, ДНК-репарирующих систем, гиперэкспрессии генов *Myc*. Однако малигнизированный клон клеток не развивается в результате однократного мутагенного воздействия канцерогенов. Развитие стадии промоции под влиянием различных инициирующих факторов невозможно, если бесконтрольному клеточному размножению атипичных клеток препятствуют гены-супрессоры (*p53*, *Rb*, *APC*), обеспечивающие, в частности, индукцию апоптоза [223, 299].

Касаясь роли апоптоза в биологических системах, многие исследователи подчеркивают, что апоптоз – это генетически запрограммированная гибель клетки, индуцированная либо экзогенными, либо эндогенными факторами различной природы. В нормальных условиях апоптоз играет жизненно важную роль в процессах эмбрио- и онтогенеза и, обеспечивая различные морфогенетические процессы, поддерживает динамическое равновесие между пролиферацией и гибелью клеток, и, соответственно, клеточный гомеостаз [5, 75, 107]. Всего в развитии апоптоза выделяют три стадии – индуцированную, эффекторную и деградацию клетки при участии цистеиновых протеинкиназ. Установлено, что апоптоз индуцируют фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин 2 (IL-2),  $\gamma$ -интерфероны ( $\gamma$ -IFN) и ряд других цитокинов через соответствующие

рецепторы. Особую роль в активации апоптоза играют Fas-рецептор и Fas-лиганд, осуществляющие его при помощи внутриклеточных киназ [34, 124].

А.И. Агабеков и соавт. установили одномоментное возрастание в крови уровней интерлейкина 11 (IL-11) и TNF- $\alpha$  у пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки [35]. При узловой форме протоков рака молочной железы наблюдалось однотипное возрастание уровней интерлейкина 1 (IL-1) и TNF- $\alpha$ . Аналогичные изменения цитокинового профиля крови отмечались при папиллярной форме РЦЖ. Исследователи обнаружили, что, несмотря на закономерное однотипное возрастание в крови уровней IL-1, TNF- $\alpha$ , реализация данных эффектов на процессы апоптоза в целостном организме при неоплазиях различной локализации не происходит. Данный факт авторы объясняют потерей экспрессии на мембранах малигнизированных клеток Fas-рецептора, нарушением проведения апоптотического сигнала к митохондриям, инактивацией каспаз и ингибированием проводимости апоптотического сигнала.

Как отмечают многие специалисты, в результате нарушений в процессе апоптоза масса опухоли увеличивается за счет атипичных клеток с аномальной структурой ДНК, не элиминирующихся при участии «контрольно-пропускных» пунктов. Формируется сразу несколько опухолевых клонов, из которых дальнейшее развитие получает тот, чьи клетки обладают наибольшим пролиферативным потенциалом, устойчивостью к действию противоопухолевых факторов [61, 82].

Известно о том, что канцерогенные факторы способны воздействовать не только на соматические клетки и непосредственно вызывать ЗНО у индивида, подвергающегося этому воздействию, но и подвергать мутации гены половых клеток. В связи с этим возникает риск развития злокачественных опухолей у последующих поколений [102, 327].

Так, например, доля наследственных форм медулярного рака щитовидной железы (МРЦЖ) составляет до 30% случаев. При этом 60–85% данных пациентов страдают синдромом множественной эндокринной

неоплазии (МЭН) типа II-A, 5% – синдромом МЭН типа II-B, 10–35% пациентов – семейной («чистой», изолированной) формой РЩЖ, клинически проявляющейся только РЩЖ. МЭН II типа обычно диагностируют по клиническим проявлениям узлового зоба в возрасте 15–20 лет. Семейный РЩЖ манифестирует позже, чем РЩЖ при МЭН-II – обычно между 20 и 40 годами [31, 65, 66].

Терминальная мутация в гене *REarranged during Transfection (RET)* является этиологическим фактором развития наследственных синдромов МЭН-II и семейного наследственного полипоза. Ген *RET* локализуется на хромосоме 10q11.2 и состоит из 21 экзона. Экспрессия гена *RET* осуществляется в тканях нейроэктодермального происхождения: в норадренергических и допаминергических нейронах, нейроэндокринных железах, включая С-клетки щитовидной железы и мозговое вещество надпочечника. Ген *RET* кодирует белок рецептора, отвечающего за рост, дифференцировку и выживание клетки (тирозинкиназу). Данный протоонкоген был впервые описан M. Takahashi et al. в 1985 году [341]. Мутации в гене *RET* у пациентов с МЭН-II и РЩЖ идентифицированы C. Eng et al. в 1993 и 1994 годах [306].

На сегодняшний день типичные мутации гена *RET* определяют в 8 экзонах [65, 66]. Наличие мутации в этом гене является неблагоприятным прогностическим фактором развития рака щитовидной железы. В исследовании R. Antakia et al. доказано, что у пациентов с данной мутацией смертность от РЩЖ в 5,82 раза выше, чем у пациентов без *RET*-мутации [212].

В настоящее время идентифицированы и другие гены, врожденные мутации которых способствуют возникновению семейных форм ЗНО. Особенный интерес для исследователей представляют гены *BRCA1* и *BRCA2*, наследуемое повреждение которых увеличивает риск развития ЗНО молочных желез и яичников. Установлено, что по своей природе *BRCA1* и

*BRCA2* относятся к генам, подавляющим опухолевый рост, и являются генами «общего контроля» [24, 33, 34, 41, 129].

Так, согласно современным сведениям, наследственные повреждения в генах *BRCA1* и *BRCA2* наблюдаются в 10% случаев всех злокачественных опухолей, однако в их фенотипическом проявлении имеются некоторые различия. Мутации в гене *BRCA2* ассоциированы с высоким риском развития ЗНО молочной железы, а у носителей аберрантного аллеля *BRCA1* – с ЗНО яичников, предстательной железы и колоректального рака [17, 32, 52, 127, 162, 195].

Продукты данных генов способны связываться с белком RAD51, являющимся гомологом бактериального белка RecA. В свою очередь белок RecA играет важную роль в системе репарации ДНК. Для продуктов *BRCA1* и RAD51 характерна совместная локализация в составе синаптонемальных комплексов мейотических хромосом. Согласно результатам ряда экспериментальных работ, эмбриональные клетки и трофобласты, в которых выявлялись дефекты в экспрессии *BRCA2*, имели повышенную чувствительность к ионизирующему излучению. Данное обстоятельство, по мнению исследователей, свидетельствует о том, что различные дефекты в репарации ДНК способствуют нестабильности генома [41, 151, 192, 253].

Большое значение для эмбрионального развития генов *BRCA1* и *BRCA2* продемонстрировано О.М. Кривцовой и соавт. [41]. Исследователи обнаружили, что эмбрионы мышей, у которых в ходе эксперимента были инактивированы данные наследственные участки, гибнут еще на ранних стадиях внутриутробного развития. При этом развитие гетерозиготных носителей мутации не нарушалось. На основе полученной информации авторы сделали вывод о том, что отсутствие экспрессии данных генов-супрессоров ведет скорее к гибели клеток, чем к их усиленной пролиферации. По мнению исследователей, существуют механизмы, которые непосредственно перед клеточным делением осуществляют контроль над репарацией в имеющих повреждения участках ДНК. В случае нарушений в

системе репарации данные механизмы останавливают деление или даже программируют клетку на гибель путем апоптоза.

Выяснено, что мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* способны запускать процесс канцерогенеза не только описанным выше путем. Известно, что белки имеют большую массу – 1863 аминокислотных остатков в продукте гена *BRCA1* и 3418 – в *BRCA2* и содержат домены, не отвечающие за репарацию ДНК [33, 205]. Так, найдена гомология между третьим экзоном гена *BRCA2* и активационным доменом *c-Jun*, содержащим сайт для JNK-киназы. Способность этого домена белка *BRCA1* к активации транскрипции доказана экспериментально. В результате замены тирозина на цистеин в пределах третьего экзона нарушается способность к активации транскрипции. По данным литературы, подобные изменения наблюдаются при наследственных вариантах ЗНО молочной железы [44]. По соседству с активационным доменом в белке *BRCA2* локализуются 2 домена, ингибирующих активацию этого белка. Данный тип регуляции характерен для целого ряда факторов транскрипции, включая белок *c-Fos*. В случае белка *BRCA2* его транскрипционная активность объясняется возможной стимуляцией с помощью JNK-подобной киназы [62, 106].

Домен, способный к активации транскрипции, содержится и в составе *BRCA1*. Также *in vivo* обнаружено и взаимодействие белка *BRCA1* с ранее неизвестным белком *BARD1*, содержащим как продукт *BRCA1*, так и обогащенный цистеином RING-домен. Миссенс-мутации, выявленные в некоторых семейных случаях развития рака молочной железы, нарушают это взаимодействие, что говорит о том, что белок *BARD1* также может быть вовлечен в опухолевый процесс [24, 33, 41].

Большой интерес представляют исследования, касающиеся роли гормонов в образовании и дальнейшем развитии опухолей. В частности, активно изучается влияние прогестерона и его аналогов на пролиферацию, апоптоз и эпителиально-мезенхимальный переход клеток, ведущий к увеличению клеточной подвижности и возникновению метастазов. Согласно

данным Т.А. Щелкуновой и соавт., прогестерон и другие прогестины могут как стимулировать, так и ингибировать пролиферацию и апоптоз опухолевых клеток у человека [132].

Два крупных клинических исследования – Women’s Health Initiative (WHI) и Million Women study – показали, что прогестин медроксипрогестеронацетат (МРА) является фактором риска рака молочной железы у женщин, получавших заместительную гормональную терапию в период постменопаузы. У женщин, принимавших прогестины в комбинации с эстрогенами, частота возникновения рака была выше, чем у женщин, получавших только эстрогены. Оказалось, что раннее менархе и поздняя менопауза также относятся к факторам риска РМЖ, связанным с более длительным действием повышенных концентраций прогестерона вследствие большего числа овариальных циклов в течение жизни [160, 218]. Эти данные согласуются с известным пролиферативным действием прогестерона на эпителиальные клетки и популяцию стволовых клеток молочной железы. Однако проведенное во Франции клиническое исследование А. Fournier и соавт., включившее 80 377 женщин, принимавших в качестве заместительной терапии прогестерон, а не его синтетический агонист МРА, не подтвердило, что природный гормон повышает риск рака молочной железы [227].

Интересно, что в низких концентрациях прогестерон стимулирует рост клеток яичника, а в высоких – ингибирует. Столь высокие концентрации прогестерона наблюдаются при беременности и, возможно, при приеме оральных контрацептивов. Так, наблюдения последних 15 лет показали, что факторы, подавляющие овуляцию, такие как беременность (особенно не единичная) и использование контрацептивов, снижают риск возникновения эпителиального рака яичников, а пониженные уровни прогестерона этот риск увеличивают. Прием оральных контрацептивов, содержащих комбинации эстрогенов с прогестинами, но не один эстроген, снижает риск рака яичников. В свою очередь, потеря чувствительности клеток к прогестерону

связана с большим риском возникновения ЗНО яичников и плохим прогнозом [179, 324].

Таким образом, в настоящее время исследования в области этиологии и патогенеза онкологических заболеваний являются одним из приоритетных направлений современной медицины. Однако до сих пор многие вопросы, касающиеся канцерогенеза, остаются дискуссионными. Большинство специалистов едины во мнении, что для ЗНО характерен полиморфизм различных по своей природе этиологических факторов, среди которых выделяют физические, химические и биологические канцерогены. Особое внимание в литературе уделяется генетическим факторам онкогенеза. На сегодняшний день известны группы онкогенов и протоонкогенов, включая, например, такие гены, как *BRCA1* и *BRCA2*, ответственные за семейные случаи развития рака соответственно молочных желез и яичников. В последние годы активно изучается роль женских половых гормонов в возникновении ЗНО органов репродуктивной системы и молочных желез. Их воздействие на опухолевый процесс двойственно. Так, например, установлено, что высокая концентрация прогестинов снижает риск развития рака яичников, а низкая, наоборот, его повышает. В то же время имеются данные о том, что прогестины оказывают пролиферативное действие на клетки молочных желез, повышая риск возникновения злокачественной неоплазии данной локализации.

### **1.3. Особенности злокачественных новообразований при беременности**

Рак, ассоциированный с беременностью (РАБ), обычно определяется как рак, диагностированный во время беременности или в течение первого года после родов. Частота РАБ увеличивается во многих странах и, по оценкам различных авторов, составляет примерно 70–140 случаев на 100 тыс беременностей, причем 17–25 случаев на 100 тыс. беременностей приходится на рак, выявляемый только во время гестации [175, 1]. Тем не менее встречаемость РАБ, вероятно, недооценивается, так как существуют

погрешности в учете прерываний беременности в первые два триместра. Каждое из окон риска до (I, II, III триместры беременности) и после (0–6, 6–12, 12–24 месяца, 2–5, 5–10 лет и т. д.) родов представляет различные уровни воздействия на женщину и плод, а также краткосрочные и долгосрочные физиологические последствия беременности. Беременность и лактация оказывают как системное, так и локальное воздействие на многие органы, что приводит как к временным, так и к постоянным биологическим эффектам. Кроме того, лечение во время беременности может отличаться от такового небеременных пациентов, хотя обычно нет причин отклоняться от стандартов терапии для тех, у кого опухоль была выявлена в послеродовом периоде.

Злокачественные и доброкачественные опухоли наблюдаются у 0,3% беременных [37]. Сочетание беременности и ЗНО различных локализаций диагностируется в 0,1% случаев [98, 337]. По данным S. Triunfo et al., в западных странах частота ЗНО, диагностированных у беременных, составляет 1 случай на 1000 беременностей [356]. В настоящее время в мире наблюдается тревожная тенденция к росту числа случаев онкологических заболеваний на фоне беременности. По прогнозам, в ближайшее время в странах ЕС ежегодно ожидается 4000–5000 подобных случаев, а в США уже отмечается до 6000 новых случаев РАБ [88, 152, 360].

Немалую лепту в это вносит тот факт, что все чаще онкопатология диагностируется у лиц молодого возраста [30, 180]. Наблюдающаяся в настоящее время тенденция снижения возраста возникновения ЗНО и увеличения возраста планирования беременности приводит к росту числа случаев РАБ, что, возможно, связано с формированием семьи и планированием беременности в возрасте после 30 лет, а также с ранней диагностикой онкологических заболеваний. Современные достижения в диагностике и лечении онкологических заболеваний, переход злокачественных новообразований из разряда смертельных в хронические также способствует увеличению числа беременных, в анамнезе которых

отмечаются случаи ЗНО [4, 84]. При этом рекомендации врачей по прерыванию беременности на фоне онкологических заболеваний пациентками чаще всего не выполняются. В результате акушеры-гинекологи вынуждены проводить диспансерное наблюдение таких пациенток, давать рекомендации по ведению беременности, срокам и методам родоразрешения. [59, 99]. По данным исследования А. Maulard et al. большинство сочетаний злокачественных опухолей с беременностью приходится на рак щитовидной железы, лимфомы, лейкозы, рак молочной железы, шейки матки, почки, желудка и колоректальный рак [174].

Накопленные за многие годы знания о физиологии беременности позволяют судить о том, что в течение всего гестационного периода организм женщины претерпевает радикальные изменения. Полностью перестраивается работа нервной, эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем. В психическом статусе возникают своеобразные сдвиги, известные как доминанты беременности. Значительное влияние на органы и ткани беременной оказывают плацентарная ткань и организм плода, в связи с чем акушеры рассматривают систему мать-плацента-плод как единое функциональное целое. Вследствие этого беременность оказывает существенное влияние на течение заболеваний различной природы и локализации, а те, в свою очередь, на течение и исходы периода гестации [1, 51, 63, 68, 92].

На 6–34 неделе гестации происходит увеличение объема циркулирующей жидкости на 35–50% за счет нарастания секреции альдостерона и активности ренин-ангиотензиновой системы, секреции плацентарных гормонов, а также увеличение объема циркулирующих эритроцитов на 11–40%. Это приводит к возникновению физиологической гемодилюции у беременных и, как следствие, к снижению гематокрита и концентрации белков плазмы, таких как альбумин. Объем циркулирующей жидкости также влияет на фармакокинетику анестетиков и поддерживающих лекарственных средств в отношении распределения, метаболизма и

выведения. К сожалению, нет доступных фармакокинетических исследований, подтверждающих различные дозировки лекарств во время беременности. Центральное венозное давление, легочное давление не изменяют свои показатели во время беременности. Показатели артериального давления при нормально протекающей беременности в I и II триместрах имеют тенденцию к снижению диастолического артериального давления и в меньшей степени систолического, в III триместре артериальное давление у беременных возвращается к нормальному уровню.

Необходимо принимать во внимание физиологические изменения в желудочно-кишечной системе, такие как снижение моторики, нарушение опорожнения желудка и повышенный рефлюкс из-за более низкого тонуса пищевода. Растущая матка усугубляет эти симптомы в III триместре. Беременная пациентка подвержена риску аспирации из-за связанного с беременностью гастроэзофагеального рефлюкса. Многие лекарства могут проникать через плаценту в зависимости от их размера, липофилии, связывания с белками, ионизации и наличия транспортных белков. Для большинства лекарственных средств концентрация в плазме плода ниже по сравнению с плазмой матери из-за фильтрующей функции плаценты. Степень этой фильтрующей функции плаценты зависит от лекарственного средства. Беременность – это прокоагулянтное состояние. Концентрация факторов I, VII, VIII, IX, X, XII и ингибитора активатора плазминогена значительно увеличиваются, а белка S снижается [191].

Вместе с увеличением венозной емкости и венозного застоя в нижних конечностях растет риск венозной тромбоэмболии. Этот риск дополнительно может увеличиваться из-за самого злокачественного новообразования, операции с повреждением эндотелия, высвобождения медиаторов воспаления и неподвижности в послеоперационном периоде. Поэтому обязательна профилактика нефракционированным или низкомолекулярным гепарином [191].

Уже более столетия ученые пытаются выяснить, какие биологические механизмы могут влиять на развитие злокачественных новообразований у беременных. Ускоренное развитие злокачественного новообразования при беременности может иметь различные объяснения, такие как повышенный уровень факторов роста, измененный уровень гормонов и пониженный иммунный ответ. Сообщалось, что худший прогноз также мог быть обусловлен задержкой диагностики и неоптимальным или отсроченным лечением. Раньше большему количеству пациенток советовали прервать беременность перед началом терапии рака, в настоящее время накоплен значительный опыт в лечении РАБ и прерывание беременности далеко не всегда необходимо. Кроме того, аборт не улучшают прогноз рака.

По последним данным, прогноз для РАБ в целом сопоставим с прогнозом для небеременных пациентов. Тем не менее, относительно определенных локализаций рака, особенно рака молочной железы и меланомы, сообщалось о противоречивых результатах. В популяционных исследованиях прогноза РАБ часто не хватает подробной информации о прогностических факторах и данных о лечении. Несмотря на то, что большинство клиник публикует эти данные, очень часто они разрозненны и неоднородны, из-за чего возникает риск систематической ошибки отбора [191].

Теоретическая часть проблемы сочетания беременности со злокачественными неоплазиями впервые была поднята в конце XIX века Ю. Конгеймом, который отметил сходство между эмбриональными и опухолевыми процессами и даже выдвинул гипотезу о том, что раковые клетки развиваются из оставшихся в тканях взрослого организма эмбриональных клеток [128]. В дальнейшем данная гипотеза легла в основу целого ряда теорий онкогенеза, а сходство эмбриогенеза и канцерогенеза обозначилось еще четче. Так, общими чертами эмбриональных и атипичных клеток являются способность к инвазивному росту и ускоренному неоангиогенезу. В последние годы обнаружены некоторые общие маркеры

беременности и онкопатологии, а также толерантность иммунокомпетентных клеток к чужеродным антигенам эмбриона и новообразований [128]. Из сыворотки крови беременных в те или иные периоды эмбриогенеза удалось выделить практически все известные онкомаркеры [14, 138]. Более того, L. Li et al. получили полноценный мышинный эмбрион в результате имплантации в яйцеклетку ядра медуллобластомы [276]. Исследователи предполагают, что последующее совместное изучение эмбриогенеза и канцерогенеза могло бы расширить знания о каждом из данных процессов.

Данные о течении беременности и сохранении плода в клинической картине неоплазий противоречивы. Одни авторы считают факт наличия ЗНО экстрагенитальной локализации фактором, не влияющим на течение беременности, другие высказывают мнение о том, что ЗНО в гестационный период сопровождаются высокой частотой гипоксии плода, невынашиванием беременности, плацентарной недостаточностью, тромбозом плаценты [8, 44, 164, 311].

В первую очередь, подобный противоречивый характер клинических сведений объясняется недостаточным количеством наблюдений. В научной литературе, посвященной течению беременности на фоне онкопатологии, имеются данные об увеличении частоты гибели плода в постимплантационном периоде, описаны случаи нарушения развития фетоплацентарного комплекса: дистрофические изменения в плацентарной ткани, гипоксия и гипоплазия плода [21, 95]. Многие исследователи обращают внимание на уменьшение патогенного действия на эмбрион с увеличением срока гестации. Доказано, что основное токсическое воздействие ЗНО приходится на I триместр беременности [21, 86, 95].

В свою очередь, сама беременность стимулирует ЗНО. В литературе описаны клинические случаи спонтанного разрыва почки под влиянием беременности на фоне бессимптомной ангиомиолипомы [70]. Также представлены данные о стимуляции роста и метастазирования различных ЗНО мочевыделительной системы во время беременности [70, 98].

Взаимовлияние беременности и канцерогенеза может проявляться и эктопически, например, кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода на фоне портальной гипертензии в результате развития мукозной цистоаденомы поджелудочной железы, описанными И.П. Парфёновым и соавт. [87, 125]. В исследовании Е. Г. Сударикова, и соавт. представлены сведения о повышенном риске тромбоэмболических осложнений неоплазий в гестационном периоде [117].

В клинической практике есть сообщения о единичных случаях метастазирования злокачественных опухолей в плаценту или ткани плода, а также о появлении различных аномалий развития плода [266, 264]. Существуют данные о передаче опухолей различной природы от матери плоду [298]. В связи с небольшим количеством таких исследований затруднительно дать им оценку. С одной стороны, в литературе допускается вероятность того, что ЗНО дают метастазы в ткани плода и плаценты или вызывают пороки развития. С другой стороны, единичные наблюдения, по мнению К. Miller et al., не позволяют сделать определенный вывод, так как пороки развития плода с постоянной регулярностью встречаются и у неотягощенных по онкозаболеваниям матерей и чаще всего являются следствием иных факторов [265].

Отдельную группу представляют экспериментальные исследования на животных. Работ, посвященных данным вопросам, немного, однако в них убедительно демонстрируется тератогенное действие на эмбрионы мышей многих новообразований, например, асцитной карциномы Эрлиха и карциномы легких Льюиса [43, 215]. Влияние роста опухоли на гестационный период можно оценить по различным признакам: сроки вынашивания, наличие гипоксии плода, общее количество плодов, количество жизнеспособных плодов, степень их развития, наличие аномалий развития и метастазов в плодных тканях [8, 21]. Д.А. Боков и соавт. в экспериментах на крысах продемонстрировали, что ЗНО способны метастазировать в ткани, защищенные гистогематическими барьерами, а

также в плаценту и ткани плода, однако дальнейшего развития злокачественных неоплазий у потомства не отмечалось [136].

В то же время в ряде других экспериментальных работ продемонстрировано торможение развития некоторых других опухолей (карцинома Флекснера – Джобинга, саркома Йенсена, саркома Синельникова – Кричевского). Более того, удлинялся срок жизни у животных с уже развитой опухолью. Данный эффект больше был характерен при развитии карцином, нежели сарком. Важным открытием явилось то, что процесс канцерогенеза ускорялся в послеродовом периоде [8, 251].

Данные о взаимном влиянии гестации и опухолевого процесса противоречивы, что в первую очередь связано с недостаточным количеством клинических и экспериментальных наблюдений. Проанализировав данные литературы, мы пришли к выводу о том, что беременность, ассоциированная со злокачественными новообразованиями, является актуальной проблемой для изучения. Чаще всего во время беременности встречаются рак молочной железы, рак щитовидной железы, рак яичников и лимфомы, о которых мы и будем говорить в данной работе.

#### **1.4. Методы диагностики рака, ассоциированного с беременностью**

Диагностика злокачественных опухолей во время беременности требует тщательного выбора доступных методов для предоставления оптимальной диагностической информации с учетом любых потенциальных рисков для матери и плода. Стандартные алгоритмы диагностики опухолей часто неприменимы при беременности из-за проблем, связанных с воздействием на плод ионизирующего излучения и контрастного вещества (КВ).

Двумя основными рисками являются радиационно-индуцированный тератогенез и радиационно-индуцированный канцерогенез. Тератогенный риск зависит от гестационного возраста и дозы облучения. Дозы облучения, превышающие 1 Гр, во время раннего эмбриогенеза обычно смертельны для эмбриона, что предполагает эффект «все или ничего». Такие дозы не

используются в диагностической визуализации. Более распространенными побочными эффектами, связанными с воздействием ионизирующего излучения, являются ограничение роста, микроцефалия и умственная отсталость [241,344].

Расчетные пороговые дозы были получены на основе исследований на животных, эпидемиологических данных о выживших после атомных бомбардировок в Японии, а также результатов обследований лиц, подвергшихся воздействию радиации по медицинским показаниям. В таблице 1.2 представлены данные о взаимосвязи между сроком беременности, дозой облучения и тератогенезом. Установлено, что для предотвращения неблагоприятных исходов для плода максимальная суммарная доза не должна превышать 50 мГр [204, 275].

*Таблица 1.2 – Взаимосвязь между сроком беременности, дозой облучения и тератогенезом*

Период гестации, недели	Эффекты	Полученная доза
<8	Гибель эмбриона (все или ничего)	50–100 мГр
	Врожденные аномалии (скелет, глаза, гениталии)	200 мГр
	Задержка роста	200–250 мГр
8–15	Острые нарушения мозговой деятельности (высокий риск)	60–310 мГр
	Микроцефалия	200 мГр
	Дефицит интеллекта	Потеря 25 баллов IQ на каждый мГр
>16	Острые нарушения мозговой деятельности (низкий риск)	250–280 мГр

Связь между развитием рака у детей с внутриутробным воздействием ионизирующей радиации является спорной и, вероятно, очень слабой. Воздействие на плод излучения дозой 10–20 мГр может повысить риск лейкемии в 1,5–2,0 раза по сравнению с общепопуляционным показателем, равным приблизительно 1 на 3000. В целом основной принцип заключается в том, что дозы облучения должны быть настолько низкими, насколько это разумно достижимо – ALARA (англ. ALARA – сокр. As Low As Reasonably Achievable – один из основных критериев, сформулированный в 1954 году Международной комиссией по радиологической защите с целью минимизации вредного воздействия ионизирующей радиации). Все решения по визуализации должны приниматься в условиях мультидисциплинарного подхода [275].

Широкий спектр методов визуализации, а именно: шкала серого цвета и доплеровское ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и исследования ядерной медицины – существуют для диагностики и определения распространенности злокачественного процесса.

При необходимости могут потребоваться возможности интервенционной радиологии для выполнения биопсии или стентирования. Для определения наиболее приемлемого визуализационного обследования у беременных с диагнозом злокачественной опухоли рекомендуется многопрофильный консилиум.

#### *Ультразвуковое исследование*

Несмотря на повсеместное распространение УЗИ с использованием шкалы серого цвета в современной акушерской практике, а также отсутствие задокументированных неблагоприятных эффектов для плода, роль этого метода в определении стадии неоплазмы невысока из-за присущего ему ограничения модальности.

Целенаправленные ультразвуковые исследования могут предоставлять важную диагностическую информацию для беременных с РАБ. Ультразвук можно использовать для оценки плеврального выпота, характеристики поражения печени или расширения желчных протоков, а также оценки гидронефроза. Специализированные целевые ультразвуковые исследования могут быть использованы для конкретных клинических задач, таких как оценка состояния средостения с применением эндобронхиального или эндоскопического ультразвукового исследований с целью определения стадии карциномы пищевода, поджелудочной железы или прямой кишки; характеристика новообразований яичников с помощью трансвагинальных датчиков. Допплер и спектральный ультразвук предоставляют анатомическую и функциональную информацию и могут применяться, например, для определения проходимости воротной вены или оценки тромбоза глубоких вен (ТГВ). Потенциальные ограничения УЗИ включают опыт практикующего врача, низкую чувствительность и специфичность по сравнению с методами поперечного сечения, особенно у пациентов с повышенным индексом массы тела [204].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) рекомендовало для снижения теоретического риска нагревания тканей плода использование у акушерских пациентов пространственно-пиковой средней временной интенсивности ультразвукового луча менее  $720 \text{ мВт} / \text{см}^2$  [344].

Ультразвук с контрастным усилением (CEUS) требует внутривенного введения микропузырьков перфторуглерода, которые увеличивают контрастность сосудов. CEUS чаще всего применяется для оценки поражений печени и почек и у пациентов с противопоказаниями к контрастному усилению КТ или МРТ из-за почечной недостаточности или аллергии на контрастный препарат [182, 344].

Ультрасонографические контрастные вещества не рекомендуется применять во время беременности. Клинических данных о беременных,

подвергшихся воздействию таких препаратов, нет. Исследования на животных не указывают на вредное воздействие на беременность, эмбриональное / внутриутробное развитие, роды или послеродовое развитие. Предпочтительно избегать использования CEUS во время беременности в соответствии с рекомендациями производителя [182, 344].

#### *Мультidetекторная компьютерная томография (МДКТ)*

Ограничения применения мультidetекторной компьютерной томографии во время беременности для определения стадии опухоли связаны с воздействием ионизирующего излучения и КВ [182, 344].

Если МДКТ требуется во время беременности, необходима консультация врача лучевой диагностики и физиков, чтобы убедиться, что приняты все соответствующие меры для минимизации воздействия ионизирующего излучения на плод (таблица 1.2). Облучение плода фоновым излучением составляет 1 мГр. Расчетная доза для плода при КТ органов грудной клетки матери составляет 2 мГр, органов брюшной полости и таза – до 30 мГр при КТ. Дозу дополнительно снижают, если плод находится вне поля облучения. Пациенты со сроком беременности более 20 недель должны располагаться под наклоном 15° в положении лежа на левом боку для снижения риска компрессии аорты [175].

Трансплацентарная миграция внутривенных йодсодержащих контрастных веществ, вводимых при МДКТ, обычно ограничивается высокой молекулярной массой этих соединений. Согласно результатам некоторых исследований, после внутривенного введения матери контрастных веществ на основе йода и гадолиния измеримые их количества были обнаружены и у плода. В исследованиях репродуктивной функции животных не было зарегистрировано специфических вредных воздействий на плод, связанных с КВ, которые, согласно FDA, являются лекарственными средствами категории В. Однако поскольку не проводилось контролируемых исследований с участием беременных женщин, КВ следует использовать только после оценки индивидуального соотношения риска и пользы в

каждом случае. Несмотря на то, что за последние 30 лет не сообщалось о влиянии КВ на развитие гипотиреоза у плода, теоретически существует риск подавления функции щитовидной железы из-за свободного йода. Из-за его водорастворимости менее 1% йодированного КВ выделяется с грудным молоком, менее 1% этого количества контраста будет абсорбироваться желудочно-кишечным трактом младенца. Следовательно, грудное вскармливание можно продолжить в обычном режиме после введения йодсодержащих контрастных веществ [318, 363].

По возможности лучше избегать воздействия ионизирующего излучения во время беременности и рассмотреть альтернативные методы визуализации (УЗИ или МРТ). Если необходимо проведение МДКТ, важно придерживаться следующих основных принципов:

- обязательна консультация медицинского физика;
- снижение дозы облучения (ALARA);
- поле исследования должно быть ограничено и желательно исключать плод;
- важен подробный анамнез аллергии на КВ, нарушения функции почек;
- исследования проводить (если возможно) в положении лежа на левом боку [175].

#### *Магнитно-резонансная томография*

МРТ – это безопасный метод визуализации для оценки распространенности опухолевого процесса во время беременности. Основным преимуществом МРТ перед УЗИ и МДКТ является возможность определять глубокие структуры мягких тканей без использования ионизирующего излучения. Основная проблема безопасности связана с воздействием на плод радиочастотных импульсов, используемых для получения изображений. При напряженности магнитного поля 1,5 Тесла вредных эффектов выявлено не было. Во время беременности визуализацию не следует проводить при более высокой силе магнитного поля [175, 204].

Контрастные вещества на основе Gd могут проникать через плаценту, их следует назначать беременным только в том случае, если потенциальная польза для пациента и плода превышает потенциальный риск длительного воздействия свободных ионов гадолиния. Свободный Gd токсичен, поэтому используется только хелатная (связанная) форма. Никаких неблагоприятных исходов у людей, подвергшихся воздействию хелатов гадолиния, выявлено не было; однако исследования на животных продемонстрировали потенциальные токсические эффекты Gd, включая врожденные аномалии и ограничение роста при введении доз, значительно превышающих рекомендуемые. В проспективном исследовании, оценивающем эффект введения Gd в первом триместре у 26 женщин, не отмечено неблагоприятных перинатальных или неонатальных исходов [234].

Ретроспективное популяционное канадское исследование продемонстрировало отсутствие связи между воздействием Gd во время беременности и популяционным риском врожденных аномалий. В том же исследовании высказано предположение, что воздействие Gd во время беременности связано у ребенка с повышенным риском широкого набора ревматологических и воспалительных заболеваний [344]. Это исследование имело несколько недостатков, а именно: риск врожденной аномалии не отличался между пациентами, у которых использовался Gd в любое время во время беременности, и пациентами, которым не выполнялось МРТ. Также в данном исследовании не сравнивались пациенты, у которых использовалось МРТ без Gd, с пациентами, у которых применялся Gd. Кроме того, процент детей, страдающих широким набором ревматологических и воспалительных состояний, составлял 31% в группе с Gd и 27% в группе без Gd (скорректированный коэффициент риска 1,36), что статистически различается с учетом большого количества пациентов в группе без Gd. Не было данных о том, подвергался ли кто-либо из детей воздействию Gd после рождения. В результате это исследование не привело к изменениям в

международных рекомендациях. Никаких ограничений грудного вскармливания после приема Gd не требуется.

Основные принципы использования МТР во время беременности:

- напряженность магнитного поля во время проведения МРТ у беременных не должна превышать 1,5 Тл (следует избегать проведения исследования с более высокой напряженностью магнитного поля);
- обязателен подробный контрольный опрос безопасности перед осмотром, например, наличие кохлеарных имплантатов;
- перед исследованием следует оценить функцию почек: (скорость клубочковой фильтрации, (СКФ мл/мин));
- введение хелатов гадолиния должно быть клинически оправданно [344].

Использование диффузионно-взвешенного МТР может устранить потребность в Gd.

*Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и ядерная сцинтиграфия*

Согласно современным подходам в онкологии, выполнение ПЭТ требуется для определения начальной стадии заболевания и динамического наблюдения за пациентами с неоплазмами. Результаты исследования сочетают анатомическую информацию компьютерной томографии и функциональные (метаболические) данные, полученные после введения определенного радиоактивного индикатора, чаще всего 18F-фтородезоксиглюкозы (FDG). ПЭТ-КТ предполагает воздействие ионизирующего излучения и приводит к дополнительному облучению плода из-за накопления радиоактивности в органах матери. Доза облучения плода от 18-F FDG невысока и зависит от веса плода, типа радиоактивного индикатора и введенной дозы и остается значительно ниже порога детерминированных эффектов из-за воздействия ионизирующего излучения. Изотоп выводится почками, для снижения воздействия радиации необходимо поддержание адекватной гидратации. Катетеризация мочевого пузыря может способствовать дальнейшему снижению дозы [344].

Основные принципы использования ПЭТ-КТ и сцинтиграфии во время беременности:

- применяются те же принципы, что и для КТ с точки зрения ALARA;
- при необходимости ПЭТ-КТ может быть выполнена для определения стадии злокачественного новообразования при беременности;
- наличие сахарного диабета у пациента должно быть задокументировано перед ПЭТ-КТ;
- адекватная гидратация необходима для уменьшения воздействия на плод; [316, 344].

Опухолевые маркеры, определяемые в сыворотке крови пациентки, включая альфафетопротеин (АФП), СА-125, хорионический гонадотропин (ХГЧ), не являются надежным диагностическим критерием для оценки состояния яичников при беременности. Проведенные исследования показали, что маркер СА-125 не имеет диагностической ценности во время беременности, поскольку он вырабатывается клетками децидуальной ткани и гранулезы, особенно активно в первом и последнем триместрах. АФП и ХГЧ в основном секретируются трофобластом и, таким образом, также не могут использоваться в качестве диагностического теста во время беременности. Ингибин В и антимюллеров гормон могут быть повышены и при нормальной беременности, следовательно, они не надежны в диагностике гранулезоклеточных опухолей яичников у беременных. Оценка биомаркеров должна проводиться не ранее чем через 2–10 недель после родоразрешения [237].

Лечение злокачественных новообразований во время беременности ставит перед многопрофильной командой уникальные задачи. Во время беременности по возможности следует избегать исследований с использованием ионизирующего излучения. При наличии показаний необходимо предпринять меры по сохранению дозы облучения на разумно достижимом низком уровне [344].

## **1.5. Лечение злокачественных новообразований у беременных**

### **1.5.1. Лучевая терапия при РАБ**

Лучевая терапия играет важную роль в лечении таких злокачественных опухолей, возникающих у женщин репродуктивного возраста, как рак молочной железы, рак шейки матки и лимфома. Ниже представлен обзор возможностей использования лучевой терапии у беременных, особое внимание уделено рискам для плода и доступным вариантам снижения дозы облучения за пределами целевых объемов.

#### *Влияние облучения на плод*

Воздействие облучения на плод (как в стадии эмбриона, так и в стадии плода) вызывает наибольшее беспокойство: может стать причиной смерти, пороков развития, нарушения роста и оказывать канцерогенные эффекты. Риск развития аномалий во время беременности и/или после родов зависит от сочетания таких факторов, как гестационный возраст (до имплантации, органогенеза, внутриутробного развития) во время радиационного воздействия, мощность дозы и количество полученной радиации. Самый высокий риск смертельного эффекта наблюдается в предимплантационной стадии, в то время как риск развития пороков наиболее высок на стадии органогенеза [268].

Все эффекты от облучения можно разделить на детерминированные и стохастические в зависимости от вероятности появления. Первые возникают при дозе выше пороговой, степень тяжести увеличивается с эскалацией дозы (например, тератогенез). Напротив, вероятность стохастического эффекта увеличивается с эскалацией дозы без минимальной пороговой дозы, а степень тяжести не зависит от дозы (например, канцерогенез). Типы и предполагаемые риски радиационно-индуцированных пороков представлены в отчете № 90 Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ), основанном на клинических данных о плодах, подвергшихся радиационному воздействию после ядерных взрывов, аварий, подобных

Чернобыльской, и данных рентгенологических обследований, выполненных на животных в различных исследованиях (таблица 1.3).

*Таблица 1.3 – Последствия и риски после воздействия ионизирующего излучения в утробе матери и их частота без воздействия ионизирующего излучения*

Время после зачатия (недели)	Эффект	Полученная доза в Гр	Спонтанная частота
0–2	Пренатальная смерть*	0,01–0,001	0,3–0,6
3–8	Мальтформация*	0,005**	0,06
8–15	Задержка умственного развития		
Снижение IQ	0,004	0,005	
16–25	Задержка умственного развития		
Снижение IQ	0,001	0,005	
0–38	Лейкемия, солидные опухоли у детей	0,003–0,004	0,002–0,003

\* На основании экспериментальных данных.

\*\* Выше пороговой дозы 0,1–0,2 Гр.

Как указано в таблице 1.3, аномалии могут возникать спонтанно без воздействия радиации. Частота возникновения определенного эффекта зависит от времени воздействия после зачатия, однако некоторые эффекты могут возникать спустя годы после воздействия (например, рак) и поэтому могут не регистрироваться.

Во всех тематических исследованиях, касающихся терапевтической дозы облучения при широком спектре заболеваний, сообщается о здоровых младенцах, родившихся в срок, без врожденных дефектов, задержки роста или злокачественных новообразований, развившихся в детском возрасте [344].

Плод всегда должен находиться за пределами непосредственно облучаемого объема, однако это не исключает случайного облучения. Плод

может быть подвергнут так называемой периферической дозе, которая возникает в результате потери от машины, рассеивания излучения от коллиматора и дополнительных модификаторов луча, от аппарата и излучения внутри тела пациента. Кроме того, следует учитывать потенциальную дозу от использования компьютерной томографии при планировании лечения. На практике, придерживаясь концепции ALARA, мы рекомендуем сканировать только интересующие области, чтобы уменьшить дозу для пациента и плода, используя соответствующую защиту [344].

Как правило, потеря составляет менее 0,1% от предписанной в соответствии с международными требованиями дозы. Рассеивание излучения от коллиматора и других модификаторов пучка зависит от конструкции коллиматора, размера поля и энергии пучка. Последнее также важно из-за риска генерации нейтронов, возникающего при энергиях, превышающих 10 МВ. При использовании физических клиньев периферическая доза в 2–4 раза выше таковой при их отсутствии.

Все составляющие периферической дозы, за исключением рассеивания внутри пациента, можно уменьшить на 50%, добавив дополнительную защиту, предпочтительно в области плода. В общей сложности следует использовать 4–5 слоев экранирования. Для этого требуется прочная опора, удерживающая эту тяжелую конструкцию. Из-за ограничений, связанных с максимальной переносимостью лечебных столов, экранирование должно быть использовано между лечебной зоной и плодом таким образом, чтобы блокировать только часть рассеивания от установки, что на 1–2 порядка меньше по сравнению с потерей от коллиматора [344].

Периферическая доза, связанная с распределением внутри пациента, зависит от объема облучения и расстояния от края поля. Важно подчеркнуть, что при использовании современных методов лечения, таких как лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT), фактическое количество мониторов, используемых для доставки предписанной дозы, может быть значительно выше, что почти пропорционально увеличению периферической

дозы. Это следует учитывать при сравнении планов лечения, в результате чего выбор часто делается в пользу традиционных методов [145].

Более того, современные методы лечения включают визуализацию от положения пациента. Перед лечением следует рассмотреть дополнительную дозу облучения от этого изображения и постараться сбалансировать эффективность и (дополнительную) дозу облучения. Опять же в соответствии с принципом ALARA рекомендуют совмещать рентгенографические исследования с интересующими областями, чтобы снизить дозу для пациента и плода во время визуализации. Протокол, основанный на ортогональных изображениях, имеет наименьшее добавление к общей периферической дозе [344].

Для конвенциональных 2D- и 3D-режимов с целью оценки периферической дозы можно использовать бесплатную программу «Peridose». Несмотря на то, что коммерческие системы планирования лечения очень точны внутри обрабатываемых объемов, они недооценивают периферическую дозу примерно на 50% на расстоянии 15 см и 80% на расстоянии 30 см от обрабатываемых объемов. Поэтому рекомендуется использовать дополнительные измерения для оценки периферической дозы с использованием либо специального программного обеспечения, либо фантомной дозиметрии и/или дозиметрии *in vivo* с термолюминесцентными дозиметрами (TLD), которые будут применены во время лучевой терапии для контроля фактического воздействия на плод [344].

По завершении планирования лечения женщин с РАБ необходимо указать дозы для плода. Согласно руководящим принципам целевой группы 36 (TG-36) Американской ассоциации медицинских физиков (AAPM) рекомендуется выполнять измерения без специального экранирования на глазном дне, лобковом сочленении и пупке, взамен представляя среднюю дозу облучения плода. В местах проведения измерений следует учитывать исходный размер плода и ожидаемое гестационное изменение его размера на протяжении всего курса лечения с расчетом экранирования [302].

В измерениях используются дозиметры, такие как TLD, или металлооксидные полупроводниковые эффекты. Bednarz В. и Хи ХG. разработали процедуру оценки незащищенной дозы на плод с помощью методов Монте-Карло для беременных пациенток на разных сроках беременности. Этот метод позволяет рассчитать среднее значение дозы по всему объему плода, что является репрезентативным для истинной анатомии. Во всех случаях оценка дозы перед лечением квалифицированным медицинским физиком необходима для надежного прогнозирования побочных эффектов и, следовательно, адекватного предоставления информации [146].

В недавнем дозиметрическом исследовании, проведенном Kouřinová К.М. et al., оценивалась доза для плода при различных злокачественных новообразованиях (лимфома Ходжкина, карцинома носоглотки, рак молочной железы и рак легкого) в каждом триместре. Расчеты были выполнены для фотонного излучения мощностью 6 МВ с трехмерным конформным планированием с использованием фантома, включая потерю и рассеивание от установки. Диапазоны доз для плода были самыми высокими при терапии у женщины рака легкого (5,7–74,3 сГр) и самыми низкими при раке молочной железы (4,0–17,1 сГр), при этом диапазон перекрывался для всех четырех оцениваемых злокачественных новообразований. В целом доза для плода зависела от срока беременности, который определяет расстояние от плода до зоны облучения [304].

#### *Аспекты информированного согласия с учетом риска радиационного облучения плода*

В дополнение к обычному процессу консультирования пациентки, особенно женщины репродуктивного возраста, должны быть проинформированы о рисках, связанных с облучением, в случае беременности. Пациенты должны знать о том, что на ранних сроках беременности (когда часто беременность еще не диагностирована) облучение может стать причиной аборта. При планировании лечения беременной

пациентки следует объединить преимущества и недостатки для беременных с преимуществами для плода, чтобы получить информированное согласие. Необходимо учитывать все обычные факторы, связанные с опухолью, пациентом и лечением, помимо специфики беременности.

В целом, лучевая терапия пациентам с РАБ выполняется, как и небеременным женщинам с онкологическими новообразованиями. В некоторых случаях (например, при РМЖ) можно использовать другие эффективные методы лечения (без облучения или с его отсрочкой), которые также следует обсудить с пациентом.

Факторы, которые необходимо учитывать при лечении: триместр беременности и расстояние от целевого объема до плода (и, следовательно, доза и риски). Поэтому первая половина беременности является возможным окном для пациентов с РМЖ (матка не выходит за пределы истинных размеров таза), в то время как для лечения неоплазмы выше ключиц (например, лимфома в шейных узлах и головном мозге) эти факторы следует учитывать до конца беременности.

Во всех случаях пациенту следует объяснить оптимальное использование лучевых методик (например, традиционной или IMRT), методов визуализации и экранирующего материала для уменьшения дозы на плод.

#### *Подготовка к лечению беременных с РАБ*

Следует соблюдать следующие рекомендации, принятые для современной лучевой терапии:

- Необходимо направить пациента в соответствующее учреждение с соответствующим оборудованием и персоналом.
- Максимально ограничить лучевое воздействие при планировании лечения.
- Оптимизировать планирование лечения, чтобы снизить дозу облучения плода, путем тщательного выбора геометрии поля, энергии и модификаторов луча.

- Оценить периферическую дозу на уровне плода без дополнительной защиты, включая фантомные измерения.
- Использовать изображения с ограниченным полем (или МРТ) для управления изображением.
- Использовать дополнительную защиту, особенно когда расчетная доза превышает 50–100 мГр.
- Повторить измерения фантомной дозы, чтобы оптимизировать расположение экрана.
- Проверить технические характеристики лечебной кушетки на предмет максимальной переносимости веса.
- Задokumentировать и обсудить план лечения, включая экранирование, с персоналом (экспертная оценка).
- В случае длительной терапии перед каждым сеансом лечения следует измерить расстояние от плода до облучаемого объема.
- Зарегистрировать в конце лечения все данные, включая дозы (диапазон) в области плода, в карте пациента [344] .

#### *Лучевая терапия для некоторых вариантов РАБ*

##### *Рак молочной железы*

Лучевая терапия – краеугольный камень лечения РМЖ. В первой половине беременности расстояние от матки до объема облучения остается достаточным для воздействия на плод в приемлемо низкой дозе.

##### *Злокачественная лимфома*

Пациентам с супрадиафрагмальной лимфаденопатией не следует отказываться от лучевой терапии, если у них есть показания, особенно с учетом того, что при использовании современных небольших полей и низких доз облучение плода будет достаточно низким.

##### *Опухоли головного мозга*

Учитывая большое расстояние между целевыми объемами и плодом, никаких дополнительных мероприятий не требуется.

### *Рак головы и шеи*

Учитывая большое расстояние между целевыми объемами и плодом, никаких дополнительных мероприятий не требуется.

### *Рак шейки матки*

Из-за близости целевого объема и плода лучевая терапия неизбежно приведет к гибели плода.

Тактика лечения и информированное согласие должны основываться на фактах и знаниях, а не на мифах. Многие злокачественные новообразования, расположенные на некотором расстоянии от беременной матки, можно безопасно лечить с помощью лучевой терапии. Для этого в зависимости от рисков, связанных с раком и сроком беременности, многопрофильной командой, включающей радиологов, медицинских онкологов, гематологов, онкогинекологов, акушеров-гинекологов, неонатологов, медицинских физиков, дозиметристов, техников, должен быть выработан индивидуальный подход. Окончательный выбор между возможными вариантами лечения должен стать результатом полного совместного процесса принятия решения пациенткой и ее семьей. Проведение лучевой терапии во время беременности требует предельной осторожности, чтобы максимально снизить дозу в области матки [344].

### **1.5.2. Хирургическое лечение РАБ**

Хирургия, наряду с системной и лучевой терапией, является одним из трех основных методов лечения рака. Таким образом, медицинские специалисты с хирургической специализацией должны быть частью многопрофильной команды, занимающейся лечением беременных с онкологическими заболеваниями. Терапия беременных с РАБ должна быть максимально приближенной к стандартному лечению, чтобы обеспечить оптимальный материнский исход. Только когда это невозможно на определенном сроке беременности или при конкретном лечении, которое может нанести вред плоду, лечение должно быть:

- 1) отложено, если возможно;

2) изменено в порядке очередности в случае комбинированного лечения;

3) скорректировано в соответствии с протоколами по конкретным онкологическим заболеваниям с учетом беременности.

В целом хирургическое вмешательство можно безопасно проводить после I триместра без ущерба для плода. Тем не менее, желательно отложить процедуру до послеродового периода. В определенных случаях операция может выполняться непосредственно после кесарева сечения. Если оперативное вмешательство необходимо и не может быть отложено, важно соблюдать определенные дополнительные меры предосторожности из-за физиологических изменений беременности. Местная или региональная анестезия предпочтительнее общего наркоза [351].

#### *Исходы при хирургическом лечении беременных с РАБ*

Данные о безопасности хирургического вмешательства во время беременности доступны вследствие частых хирургических вмешательств во время беременности по неакушерским и неонкологическим причинам. Ежегодно около 0,5–2% беременных подвергаются неакушерским операциям. В исследовании R. Cohen-Kerem et al. было включено 12 000 случаев, авторами описан повышенный риск потери плода только после перитонита [314]. K. Van Calsteren и F. Amant сообщили об отсутствии увеличения числа случаев пороков развития плода и его гибели после операции под общим наркозом для некоторых видов опухолей, при этом большинство преждевременных родов были ятрогенными [360].

Наиболее важные риски хирургического вмешательства во время беременности – это выкидыш, преждевременные роды или дистресс плода.

Динамическое наблюдение беременной женщины имеет решающее значение для предотвращения гипоксии, гипотонии и гипогликемии. Плацента не имеет ауторегуляции сосудов, ее перфузия определяется кровяным давлением матери. Гипотония приведет к снижению перфузии

плаценты с последующим дистрессом плода. Гипотония, гипоксия или стресс у матери представляют больший риск для плода, чем анестетики, поэтому стабильное состояние матери является лучшей гарантией хорошего исхода для плода.

Процедуры, запланированные после 24-й недели беременности, следует проводить в центрах с отделениями интенсивной терапии новорожденных.

Результаты у беременных пациенток, перенесших лапароскопическую операцию по сравнению с лапаротомической, кажутся сопоставимыми. Нет рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих осложнения лапароскопии и лапаротомии при беременности. Существует повышенный риск потери плода после аппендэктомии, особенно в случае перитонита.

Перед операцией следует тщательно оценить состояние матери. Сообщить анестезиологу о сопутствующих заболеваниях, связанных с беременностью, таких как диабет или преэклампсия.

Необходимо сообщить о лекарствах, которые принимает беременная. Рост и состояние плода следует оценивать с помощью УЗИ и/или кардиотокографии (КТГ). Прием стероидов, способствующих созреванию легких плода, следует обсудить с акушером с учетом риска недоношенности и гестационного возраста [224].

#### *Сроки операции и меры предосторожности при ее проведении*

Между 3-й и 5-й неделями после зачатия, когда происходит гастрюляция, лучше избегать хирургического вмешательства из-за возможности развития дефектов нервной трубки. Каждую процедуру после 20-й недели гестации следует выполнять в положении «на левом боку в наклоне», чтобы избежать компрессии полой вены и поддерживать преднагрузку сердца. Риск аспирации увеличивается из-за гастроэзофагеального рефлюкса, особенно в случае положения Тренделенбурга при лапароскопии. Поднятие головы пациента снижает этот риск. Профилактически могут быть назначены антибиотики.

Аминогликозиды, триметоприм и тетрациклины не рекомендуются, макролиды, цефалоспорины, пенициллин и метронидазол считаются более безопасными препаратами [353].

Тератогенные эффекты анестетиков у людей не описаны. Беременные пациентки всегда исключаются из клинических испытаний. Более того, данные о тератогенных эффектах в исследованиях на животных не всегда позволяют прогнозировать эффекты лекарств у человека из-за различий в их метаболизме.

Желательно запланировать абдоминальную операцию на второй триместр, потому что риск выкидыша снижается, а размер матки по-прежнему способствует определенному доступу. Лапароскопическая операция без повышенного риска для матери или плода может быть выполнена беременным пациенткам опытным хирургом. Граница гестационного возраста для успешного завершения лапароскопической операции во время беременности зависит от техники операции и опыта хирурга, но обычно это ограничение составляет 20–21 неделю беременности. Особым риском лапароскопии во время беременности является вероятность гиперкапнии, перфорации увеличенной матки и снижения кровотока из-за повышенного внутрибрюшного давления и использования углекислого газа [236].

Условиями выполнения лапароскопических вмешательств во время беременности являются: продолжительность лапароскопической процедуры максимум 90 минут, пневмоперитонеум с максимальным внутрибрюшным давлением от 10 до 13 мм рт.ст., опытный хирург. Эти условия позволят провести эффективную операцию, сведя к минимуму потенциальные риски для плода. Адекватное размещение троакаров для оптимального доступа к тазу описано Vercellino et al. [256].

Непрерывный мониторинг «плод-матка» с помощью КТГ возможен во время неабдоминальных операций, но его следует использовать только тогда, когда есть вероятность акушерского вмешательства в случае дистресса

плода. Иногда бывает трудно отличить состояние сна плода от дистресса. Одним из самых ранних признаков материнского дистресса является дистресс плода, но его состояние может стать критическим к моменту проявления материнской гипотензии. Токолитические средства показаны только тогда, когда манипуляции с беременной маткой неизбежны.

#### *Послеоперационный период*

В послеоперационном периоде состояние плода нужно оценить с применением КТГ или УЗИ. После операции может быть назначено адекватное обезболивание (парацетамол, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, трамадол или морфин) и противорвотные средства (метоклопрамид, меклизин, ализаприд и ондансетрон). Назначение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств в III триместре беременности может быть связано с преждевременным закрытием артериального протока и возможной легочной гипертензией у новорожденных в 50–80% случаев. Беременность – это прокоагулянтное состояние. Следовательно, рекомендуется профилактика нефракционированным или низкомолекулярным гепарином [286].

### **1.5.3. Таргетные лекарственные средства. Гормонотерапия. Иммуноterapia**

#### *Таргетные лекарственные средства*

Две основные группы таргетных агентов, доступных в настоящее время для лечения онкологических больных, – это моноклональные антитела и низкомолекулярные лекарства, такие как ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ). Имеются очень ограниченные данные о безопасности их применения у беременных онкологических пациентов (таблица 1.4). Следует отметить, что эмпирическое правило химиотерапии – избегать воздействия в I триместре и начинать лечение во II и III триместрах – не применяется к таргетным агентам. Фактически эти соединения имеют другие характеристики и фармакокинетику по сравнению с цитотоксическим агентом [342].

Эти лекарственные средства по определению «нацелены» на различные связанные с опухолью мишени, которые в некоторых случаях могут играть физиологическую роль в развитии плода. Следовательно, каждый из этих агентов может иметь специфические нежелательные явления, связанные с беременностью, в зависимости от их специфического целевого эффекта. Моноклональные антитела – это большие молекулы; следовательно, чтобы достичь плода, необходим активный транспорт через плаценту. Этот вид транспорта не доступен ранее 14-й недели беременности; следовательно, прием моноклональных антител в I триместре вряд ли будет связан с высоким уровнем воздействия на плод. ТКІ, напротив, как и при химиотерапии, могут проникать через плаценту на протяжении всех триместров беременности [301].

#### *Трастузумаб*

Трастузумаб – рекомбинантное моноклональное антитело IgG1, нацелено на мембранный белок, тирозиновая протеинкиназа семейства рецепторов эпидермального фактора роста (англ. Human epidermal growth factor reseptor 2 (HER 2)). Путь HER 2 участвует в нормальном сердечном и нервном развитии, а также важен на ранних этапах зачатия и имплантации. В экспериментах на животных при введении в более высоких дозах, чем у людей, был показан перенос трастузумаба через плаценту, но не было описано никаких эмбрио- или фетотоксических эффектов. Более 30 пациентов с раком молочной железы принимали трастузумаб во время беременности. В тех немногих случаях, когда трастузумаб «преднамеренно» вводили во II или III триместрах по поводу метастатического HER2-положительного РМЖ, во всех случаях наблюдалось маловодие, приводящее к преждевременным родам. В других случаях пациенты случайно забеременели на трастузумабе и, таким образом, подверглись воздействию этого препарата в I триместре. В самой большой выборке, включающей 16 пациенток, забеременевших во время адъювантной терапии трастузумабом, у 4 (25%) произошел самопроизвольный аборт. У пациенток,

которые решили продолжить беременность, трастузумаб был отменен, и у всех были роды в доношенный срок, новорожденные без пороков развития, осложнения беременности и маловодие не отмечены. В отчетах о случаях, описывающих пациентов, которые решили не прекращать прием трастузумаба во время беременности, отмечен более высокий риск маловодия, преждевременных родов и неонатальной смерти, данные о врожденных пороках развития плода отсутствуют.

Можно сделать два основных вывода исходя из ограниченного числа пациенток, получавших трастузумаб во время беременности. Во-первых, в отличие от эффектов при химиотерапии, у плодов женщин, получавших трастузумаб в течение I триместра (то есть периода органогенеза), не было описано врожденных пороков развития. Во-вторых, олигогидрамнион, по-видимому, является своеобразным побочным эффектом трастузумаба вследствие ингибирования HER2 (который также экспрессируется в почках плода), что может вызвать нарушение регуляции продукции мочи плода и реабсорбцию амниотической жидкости. Согласно имеющимся рекомендациям, трастузумаб не следует назначать во время беременности, его использование необходимо отложить на послеродовой период. Хотя пациентам, принимающим трастузумаб, следует рекомендовать активную контрацепцию, непреднамеренное воздействие на плод в I триместре в течение нескольких циклов не следует рассматривать как показание к прерыванию беременности [354].

### *Ритуксимаб*

Ритуксимаб – химерное мышинное моноклональное антитело /человеческий IgG1, нацелено на В –лимфоцитарный антиген CD20-белок корцептор, расположенный на поверхности В-лимфоцитов. Находясь на поверхности злокачественных, но также и нормальных В-лимфоцитов, ритуксимаб может подавлять CD20-положительные В-клетки на срок до 6 месяцев с последующим потенциальным риском подавления В-клеток у новорожденного.

Описан перенос ритуксимаба через плаценту у людей. Согласно крупнейшему анализу, проведенному Chakravarty E.F et al. [312], 21 женщина с известным исходом беременности принимала во время гестации. Все, кроме двух, получали лечение после периода органогенеза. О неонатальных или врожденных пороках развития не сообщалось, но было описано несколько случаев неонатальной цитопении среди детей, родившихся в срок. Важно отметить, что не было никаких осложнений, вторичных по отношению к цитопении, и это нежелательное явление исчезло в течение нескольких дней или нескольких месяцев после рождения.

В большом многоцентровом ретроспективном исследовании у пациенток, получавших лечение по поводу лимфомы во время беременности, не наблюдалось различий в риске возникновения пороков развития или осложнений беременности между женщинами, получавшими химиотерапию с ритуксимабом или без него.

Можно предположить то же самое, что и в отношении трастузумаба. Поскольку ритуксимаб представляет собой большую молекулу, его воздействие в I триместре вряд ли окажет отрицательное влияние на органогенез плода. Однако пациентам, получающим поддерживающую терапию ритуксимабом, рекомендуется активная контрацепция. Тем не менее, согласно существующим руководствам, пациентам, у которых отсрочка приема ритуксимаба может значительно ухудшить прогноз для матери, это средство можно назначать, учитывая относительно ограниченный риск для плода, связанный с внутриутробным воздействием препарата. Следует помнить о риске неонатальной и постнеонатальной цитопении с возможным последующим повышенным риском инфекции.

### *Иматиниб*

Иматиниб относится к ТКИ, связывает тирозинкиназу bcr-abl (филадельфийскую хромосому), а также другие тирозинкиназы, включая рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). В экспериментах на животных было показано, что введение иматиниба во время органогенеза

вызывает эмбриотоксичность и тератогенность, при этом дефекты скелетной системы являются наиболее распространенным пороком развития плода [344]. Этот тип пороков развития, возможно, можно объяснить ингибирующим действием иматиниба на  $PDGFR\alpha$ , который играет важную роль в органогенезе.

Описан перенос иматиниба через плаценту, хотя он и минимален из-за того, что это соединение сильно связано с белками плазмы. Имеется несколько исследований о воздействии иматиниба во время беременности. В одном из них, проведенном S.M. Puc et al. [347], отмечено, что из 180 женщин, получавших иматиниб во время беременности, аномалии плода (в основном дефекты скелета с урогенитальными пороками или без них) были описаны у 12 женщин, применявших препарат в I триместре. Воздействие иматиниба в I триместре беременности связано с высокой частотой пороков развития плода (около 11%) и высоким уровнем самопроизвольных аборт (около 12%) [344]. Следовательно, следует полностью избегать назначения иматиниба в течение I триместра гестации и настоятельно рекомендовать активную контрацепцию у пациентов, получающих это лекарственное средство.

С другой стороны, несмотря на ограниченность данных о применении иматиниба, при его использовании во II и/или III триместрах беременности не было описано серьезных или незначительных дефектов [344]. Таким образом, хотя сделать однозначных выводов нельзя, можно рассмотреть возможность использования иматиниба во II и/или III триместрах.

#### *Другие таргетные агенты*

В последние годы стало доступно больше эффективных таргетных агентов – как моноклональных антител, так и TKI, – которые в настоящее время одобрены для лечения онкологических пациентов. Для большинства этих агентов нет данных об их применении у беременных женщин (опубликованы только отчеты о случаях или небольшие серии случаев).

Следовательно, поскольку нельзя сделать однозначных выводов, назначения этих соединений следует избегать.

Существует несколько рекомендаций по использованию у беременных таких препаратов, как транс-ретиноевая кислота (АТРА) и интерферон- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) [344]. Назначения АТРА, карбоновой кислотной формы витамина А, для лечения острого промиелоцитарного лейкоза следует избегать в I триместре беременности, но его можно использовать после 12-й недели гестации. Плейотропный цитокин IFN- $\alpha$  является безопасным в течение I триместра, следовательно, его можно назначать беременным на протяжении всей беременности.

### ***Антигормональная терапия у беременных с РАБ***

#### *Тамоксифен*

Антиэстрогеновая терапия – это наиболее часто назначаемое лечение пациентам с РМЖ с положительным гормональным рецептором. Тамоксифен – это селективный модулятор рецепторов эстрогена с антиэстрогеновой способностью, принимаемый перорально один раз в день. Тамоксифен, и в частности его метаболит N-десметилтамоксифен, имеет длительный период полувыведения.

Исследования на животных показали, что прием тамоксифена может стать причиной не только дефектов развития, но и низкого веса при рождении, самопроизвольного аборта и мертворождения. В некоторых исследованиях при его использовании у беременных в течение I триместра описаны пороки развития у плода: генитальные дефекты, черепно-лицевые пороки развития, синдром Гольденхара (редкий врожденный дефект, характеризующийся неполным развитием уха, носа, мягкого неба, губ и нижней челюсти, как правило, на одной стороне тела) и последовательность Пьера Робена (симптомокомплекс, включающий несколько признаков: микрогнатию, глоссоптоз, обструкцию верхних дыхательных путей, неполную расщелину неба или готическое (арковидное, дугообразное) небо) [344].

Однако в других небольших исследованиях и клинических случаях не отмечено никаких отклонений от нормы после внутриутробного воздействия тамоксифена [344]. Поскольку тамоксифен подавляет высвобождение пролактина, его не следует назначать во время лактации. Следовательно, тамоксифен нельзя назначать во время беременности, более того, его прием следует прекратить как минимум за 3 месяца до планирования зачатия и начинать только по завершении кормления грудью.

Ингибиторы ароматазы относятся к другому классу антиэстрогеновой терапии, но они назначаются только женщинам в постменопаузе или женщинам в пременопаузе при одновременном лечении агонистами гонадотропин-рилизинг гормона.

### ***Иммунотерапия беременных с РАБ***

Поиск новых противоопухолевых лекарственных средств привел к появлению эффективных моноклональных антител, блокирующих иммунные контрольные точки, такие как рецепторы PD-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1) и CTLA-4 (белок, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами 4).

#### ***Ипилимумаб***

Ипилимумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело против CTLA-4 (IgG1), которое блокирует ингибирование активации Т-клеток. Описан только один случай использования ипилимумаба во время беременности с рождением здорового ребенка. В исследовании применения антитела IgG1 у беременных обезьян было показано, что оно проникает через плаценту, что приводит к увеличению частоты выкидышей, мертворождений, преждевременных родов, смерти новорожденных и пороков развития мочеполовых путей. Поскольку роль CTLA-4 в иммунной толерантности плода изучена недостаточно, ипилимумаб не следует назначать во время беременности [344].

### *Ниволумаб и пембролизумаб*

Ниволумаб и пембролизумаб являются антителами против PD-1 (IgG4). Нет данных об изучении роли этих лекарственных средств у беременных. Известно, что человеческий IgG4 проникает через плацентарный барьер. Путь PD-1/ PDL-1 важен для поддержания беременности, блокирование этого пути на моделях мышей привело к потере плода. Однако у выживших животных не наблюдалось увеличения частоты врожденных пороков развития. Тем не менее ожидается, что использование антител против PD-1 будет иметь дополнительный негативный эффект из-за роли Т-клеток (на которые действуют эти агенты) в иммунной толерантности плода. Следовательно, ни ниволумаб, ни пембролизумаб не следует назначать во время беременности (таблица 1.4) [342].

*Таблица 1.4 – Основные клинические данные об использовании таргетных, гормональных, иммунотерапевтических препаратов во время беременности*

Название лекарственного средства	Влияние на внутриутробное развитие плода, течение беременности		Рекомендации по использованию во время беременности
	I триместр	II–III триместр	
Транстузумаб	Врожденных пороков развития плода не описано	Олигогидрамнион, преждевременные роды, возможна неонатальная смерть	Противопоказан
Ритускимаб	Врожденных пороков развития плода не описано	Цитопения и истощение В-клеток при рождении, но без описанных осложнений	Использовать с осторожностью при особых обстоятельствах
Иматиниб	Описаны пороки развития плода: дефекты скелета и урогенитальные пороки	Нет серьезных побочных эффектов	Использовать во II и III триместрах

АТРА	Искусственные и самопроизвольные аборты, без врожденных пороков развития	Нарушение сердечной функции	Использовать во II триместре
IFN- $\alpha$	Один ребенок родился с серьезными пороками развития	Нет серьезных побочных эффектов	Не противопоказан
Другие таргетные агенты	Данные отсутствуют либо очень ограничены	Данные отсутствуют либо очень ограничены	Противопоказаны
Тамоксифен	Врожденные пороки	Данные отсутствуют либо очень ограничены	Противопоказан
Ипилимумаб	Данные недоступны	Данные недоступны	Противопоказан
Ниволумаб и пембролизумаб	Данные недоступны	Данные недоступны	Противопоказан

#### 1.5.4. Химиотерапия во время беременности

Онкологи, акушеры и пациенты должны взвесить все риски для плода/новорожденного, связанные с лечением во время беременности по сравнению с риском задержки/отсрочки лечения для матери.

Препараты обладают химическими свойствами, которые могут влиять на трансплацентарный перенос. Важнейшими характеристиками являются растворимость липидов, ионизация, молекулярная масса (ММ) и связывание с белками. Жирорастворимые и несвязанные соединения с низкой молекулярной массой (<500 г/моль) с большей вероятностью проникают через плаценту. В исследованиях по изучению трансплацентарного переноса лекарственных средств у приматов показаны низкие уровни доксорубина,

эпирубицина, винбластина и активного метаболита циклофосфида, 4-ОН циклофосфида в плазме плода. В крови и тканях плода было обнаружено менее 10% материнских концентраций доксорубицина и эпирубицина. Карбоплатин – препарат с относительно небольшой молекулярной массой, связывается белком только на 24–50%. Концентрация карбоплатина в плазме плода в среднем составляла 50% от материнской. Винкаалкалоиды обладают высокой степенью связывания с белками (99%), большие молекулы и субстраты Р-гликопротеина демонстрируют низкий уровень плацентарного переноса. Трансплацентарные исследования на модели бабуина также продемонстрировали низкие уровни паклитаксела и доцетаксела в плазме плода. Хотя эти вещества растворимы в жирах, они обладают высокой молекулярной массой и сильно связываются с белками. Р-гликопротеин – защитный переносчик оттока в плаценте человека, который ограничивает перенос в ткань плода препарата, дополнительно снижает способность по достижению фетального компартмента. Таксаны, винкаалкалоиды и антрациклины являются субстратами р-гликопротеина. Помимо свойств самих лекарств, множественные физиологические изменения во время беременности (таблица 1.5) могут потенциально повлиять на фармакокинетические процессы, такие как абсорбция, распределение, метаболизм и выведение лекарств у беременной пациентки. Доксорубин, эпирубин, доцетаксел и паклитаксел показали последовательное снижение кривой зависимости концентрации от времени и повышение клиренса во время беременности. Эти изменения могут повлиять на уровни свободных лекарственных средств и теоретически привести к снижению терапевтической эффективности. Такие изменения еще не привели к снижению эффективности схем химиотерапии во время беременности или более низкой выживаемости матери по сравнению с небеременными женщинами, подобранными по стадии и типу опухоли (таблица 1.5). До тех пор, пока дальнейшие исследования не укажут на адаптацию доз, стандартное дозирование химиотерапии на основе роста и веса показано

беременным с учетом фактического веса во время беременности, а не идеального веса или веса до беременности. Особенно не рекомендуется снижать дозы беременным во избежание повреждения плода [344].

*Таблица 1.5 – Физиологические изменения во время беременности и фармакокинетические эффекты*

Физиологические изменения во время беременности	Фармакокинетические эффекты	Влияние на параметры распределения лекарственных средств при беременности
Увеличение внеклеточного объема	Объем распределения	• Уменьшение скорости распределения.
Развитие гипоальбуминемии в процессе делюции	Увеличение доли несвязываемых лекарств	• Снижение биодоступности. • Уменьшение периода полувыведения.
Увеличение секреции эстрогена и прогестерона	Индукция/ингибирование метаболизма лекарств в печени	• Повышение клиренса препаратов.
Увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации	Повышенное выведение почек	• Увеличение объема распределения

#### *Побочные реакции или побочное действие*

Беременные, получавшие химиотерапию, признают, что побочные эффекты лучше переносятся во время беременности по сравнению с послеродовым периодом, предположительно из-за более низкого уровня свободных лекарств. Беременным следует принимать обычные препараты, сопутствующие химиотерапии, для облегчения побочных эффектов. Тошноту и рвоту можно контролировать с помощью ондансетрона (антагониста серотонина), хотя препарат и противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания), его назначают консилиумом врачей на короткий период. При необходимости его применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Метоклопрамид используют при рвоте, однако препарат противопоказан в I триместре беременности и в период лактации. Дексаметазон действует синергетически с метоклопрамидом и антагонистами серотонина, его применение безопасно во время беременности для ускорения созревания легких плода на случай ожидаемых преждевременных родов. При проведении химиотерапии особое внимание следует уделять признакам инфекции, параметрам крови и адекватной гидратации. Пациенты должны соблюдать питьевой режим во время и после химиотерапии, чтобы избежать обезвоживания [344].

### *Сроки родоразрешения*

Между последним курсом химиотерапии во время беременности и родами должно пройти не менее 3–4 недель, что обеспечивает восстановление костного мозга матери и плода и выведение препаратов из плаценты. Согласно данным E.E. Reynoso et al., у 33% младенцев, матери которых получали химиотерапию в течение месяца после родов, отмечалась нейтропения. Кроме того, ятрогенные преждевременные роды у беременных с РАБ не приветствуются. Недоношенность увеличивает риск неонатальных патологий, включая острые и хронические заболевания легких, некротический энтероколит, апноэ, брадикардию и внутричерепное кровоизлияние. Если роды происходят в течение 3 недель после химиотерапии, у плаценты, возможно, нет достаточного времени для восстановления метаболизма. Кроме того, у недоношенных новорожденных, подвергшихся химиотерапии, изоферменты печени, такие как цитохромы P450, могут быть недостаточно развиты и выведение этих препаратов после рождения замедляется. Предотвращение родовой деятельности в период максимального снижения уровня нейтрофилов также помогает избежать чрезмерного кровотечения у матери или инфекции, осложняющей роды [143].

### *Грудное вскармливание*

Более 60% женщин, получавших химиотерапию во время беременности, сообщили о снижении или отсутствии выработки грудного молока, что требовало введения дополнительного питания. Эти эффекты отмечали лишь 9% женщин с диагнозом «рак», не получавшие химиотерапию,  $p < 0,001$ . Гестационный период при назначении первого курса химиотерапии и количество курсов были достоверно связаны со снижением успешности грудного вскармливания,  $p = 0,006$ ,  $p = 0,0003$  соответственно. Не отмечено связи лактации с возрастом матери, видом опухоли или стадией рака, паритетом, дородовой или послеродовой депрессией или гестационным сроком на момент родов. Согласно результатам опроса 74 женщин с диагнозом «рак» во время беременности (анкеты «Перечень основных симптомов» и «Шкала воздействия событий») для оценки потенциальных переменных, связанных с дистрессом, недостаточная выработка грудного молока увеличивала риск долгосрочного дистресса в среднем на 3,8 года после установления диагноза. Информация о безопасности кормления грудью во время химиотерапии ограничена для тех женщин, которые отмечают достаточную выработку грудного молока. Сообщалось о неонатальной нейтропении у младенца, находящегося на грудном вскармливании во время лечения матери циклофосфамидом. Концентрации препаратов в молоке варьируются и зависят от дозы и времени химиотерапии. Пока не будет доступна дополнительная информация, грудное вскармливание предварительно противопоказано во время химиотерапии [344].

### **1.6. Злокачественные новообразования яичников на фоне беременности**

Встречаемость ЗНО яичников в период беременности составляет 0,015–0,5%. Взаимное влияние гестации и неоплазий яичников следует рассматривать в нескольких аспектах: какую роль в развитии ЗНО яичников играет состояние репродуктивной функции, каковы особенности

канцерогенеза на фоне беременности и какая возможность сохранения репродуктивной функции после проведенного лечения по поводу опухолей яичников [1, 12].

Чаще всего среди злокачественных опухолей яичника у беременных диагностируются дисгерминомы (30% от всех случаев). На гранулезоклеточные опухоли и опухоли из клеток Сертоли – Лейдига приходится до 3% всех новообразований. Неоплазии стромы полового тяжа в гестационный период нередко диагностируются на ранних стадиях и характеризуются медленным ростом и низкой степенью злокачественности [75, 95].

Известно, что беременность способна снижать темпы развития уже имеющегося рака яичника и препятствовать его рецидиву. По мнению исследователей, подобное благоприятное действие беременности на течение опухолевого процесса данной локализации связано с отсутствием эндокринных сдвигов вследствие гормональной активности желтого тела. В то же время доказано, что беременность не влияет на течение пограничных опухолей яичника, включая гестацию после проведенного лечения. В случае пограничных опухолей яичников на беременность и роды не оказывает влияния даже проведенное лечение в виде односторонней аднексэктомии, контралатеральной резекции яичника и удаления сальника. Однако данный факт подтверждается лишь в случаях I стадии развития заболевания или при наличии длительного (2–3 года) безрецидивного периода [23].

При наличии яичникового образования на фоне беременности решение принимается индивидуально в зависимости от размеров и характера опухоли, анамнеза и срока беременности, однако существуют некоторые общие моменты ведения беременных.

Патогенетически обоснованным при подозрении на пограничный характер опухоли следует считать аднексэктомию на стороне поражения, биопсию яичника контралатеральной стороны, оментэктомию, взятие смывов брюшной полости и биопсию висцеральной брюшины не менее чем в 3–

4 местах, тщательную оценку состояния регионарных лимфатических узлов для исключения диссеминации.

При подозрении на злокачественный характер образования пациентки требуют всестороннего обследования и лечения в специализированных онкологических центрах.

Наличие яичниковых образований в I и II триместрах беременности является показанием к операции при истинных опухолях яичников или подозрении на них. Оптимальный доступ в I триместре и до 20-й недели беременности – лапароскопия, с 20-й недели – лапаротомия. Образования в яичниках, обнаруженные в III триместре беременности, при наличии соответствующих показаний удаляются во время оперативного родоразрешения либо в послеродовом периоде. Вне зависимости от срока беременности показаниями к оперативному лечению являются: подозрение на пограничный или злокачественный характер опухоли, осложненное течение заболевания, размер опухоли более 10 см, быстрый рост новообразования, риск его перекрута во время беременности или родов, возможность нарушения биомеханизма родов, наличие болевого синдрома [3].

Многие авторы обращают внимание на то, что действие опухоли на плод и матку проявляется преимущественно в механическом воздействии [344]. Так, рак яичника в большинстве случаев является причиной неправильного положения плода, преждевременных родов. При этом во время ведения беременности необходим постоянный контроль над течением онкологического процесса с помощью УЗИ и определения онкомаркеров. Стоит отметить, что своевременной диагностике ЗНО яичника в гестационном периоде могут мешать характерные для беременности общие с раком биохимические маркеры, такие как хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), альфафетопротеин, карциноэмбриональный антиген 125 (СА 125) [47, 70]. В целом исследователи отмечают, что у беременных с

опухолями яичников повышен риск невынашивания, фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода [108].

Обнаружение во время беременности ЗНО неэпителиального происхождения служит абсолютным показанием для выполнения оперативного вмешательства, являющегося первым этапом в тактике лечения. Показания к адъювантной химиотерапии такие же, как и у небеременных пациенток. Всего, согласно данным литературы, проводится 6 курсов химиотерапии. В качестве основных схем лечения применяются паклитаксел с карбоплатином или цисплатин с этопозидом и блеомицином [1, 76].

Некоторые специалисты подчеркивают, что «правило 39 недель» для данной категории пациенток противопоказано [344]. Оптимальным сроком родоразрешения является 37 недель гестации. Однако ухудшение состояния матери может потребовать родоразрешения и на более раннем сроке. В случаях диагностирования ЗНО после 30-й недели беременности проводится один курс химиотерапии (но не позже 35-й недели). Далее родоразрешение осуществляется в плановом порядке в 37 недель гестации. При проведении в гестационный период курсов химиотерапии необходимо соблюдать трехнедельный интервал между последним циклом приема противоопухолевых препаратов и родами, что предотвращает осложнения, связанные с угнетением системы кроветворения у матери и ребенка (кровотечения, инфекции, анемии). Если существует возможность выбора между преждевременными родами и курсами цитостатиков в III триместре, лучше предпочесть преждевременные роды и отложить курсы химиотерапии [109].

По нашим наблюдениям, преждевременные роды до 35-й недели зачастую являются причиной рождения недоношенных, незрелых новорожденных, у которых процент патологий достигает 95%. Проведение химиотерапии ведет к стабилизации онкологического процесса. Появляется возможность пролонгировать беременность, что, несомненно, способствует

повышению степени зрелости плода, несмотря на токсичность лекарственных средств, применяемых при химиотерапии, которые проникают через плаценту, но в большей дозе удерживаются ею и в III триместре уже не могут обладать тератогенным эффектом.

В случаях, когда во время беременности диагностируется пограничное новообразование или ЗНО на начальной стадии, выполняются органосохраняющие операции, создающие возможность сохранения фертильности у пациенток молодого возраста. Выявление ретенционных яичниковых образований (фолликулярные, параовариальные, кисты желтого тела) не является показанием к оперативному лечению и требует динамического наблюдения. Подтверждением кисты желтого тела во время беременности является характерная эхографическая картина с активным «коронарным» кровотоком и снижением его интенсивности по мере прогрессирования беременности.

По современным сведениям, вероятность наступления спонтанных беременностей после данных хирургических вмешательств находится в диапазоне от 30 до 60%. При невозможности забеременеть естественным путем применяются вспомогательные репродуктивные технологии. Поскольку существует риск развития рака в оставшемся яичнике после его фармакологической стимуляции, от данного метода на сегодняшний день стараются отказаться. В связи с этим желательно получение яйцеклеток в естественном цикле. В настоящее время широкое применение нашли донорские яйцеклетки при сохраненной матке, суррогатное материнство при криоконсервации неизмененного яичника при доказанном отсутствии в нем канцерогенеза [23, 84].

Вследствие того, что для ЗНО яичников характерны агрессивное течение и скоротечное развитие до поздних стадий, роды необходимо проводить как можно раньше. Решение вопроса о тактике ведения гестации, сроке родоразрешения и противоопухолевом лечении женщин с неоплазией яичников должно приниматься только совместно с онкогинекологом.

В первую очередь учитываются особенности каждой пациентки с учетом возраста, срока беременности, стадии заболевания. Согласие самой женщины обязательно.

## **Глава 2**

### **Материал и методы исследования**

#### **2.1. Клиническая характеристика обследованных женщин**

Исследование включает основную группу пациенток (беременные с онкологическим заболеванием в анамнезе или выявленном во время беременности), контрольную группу (не беременные женщины со злокачественными новообразованиями, не наблюдавшиеся или не состоящие на учете в РНПЦ «Мать и дитя»), и группу сравнения (здоровые беременные женщины без экстрагенитальной патологии, которые поступали в РНПЦ «Мать и дитя» для родоразрешения).

Основная группа пациентов с онкологическими новообразованиями в анамнезе и выявленными во время беременности (364 пациента) сформирована для оценки возможности пролонгирования беременности на фоне злокачественного новообразования, возможных осложнений беременности и родов, а также выживаемости после лечения рака.

Критерии включения пациентов в основную группу исследования:

- беременные со злокачественными новообразованиями, проходившие лечение в отделениях РНПЦ «Мать и дитя»;
- беременность, наличие злокачественного новообразования в различные сроки гестации;
- наличие в качестве основного заболевания ЗНО, подтвержденного гистологами и онкологами;
- необходимость лечения ЗНО во время беременности;
- отсутствие врожденных пороков развития, наследственных заболеваний.

Из исследования были исключены беременные с другими незлокачественными заболеваниями.

Критерии включения в контрольную группу:

- репродуктивный возраст (18–49 лет);
- отсутствие беременности;
- наличие в качестве основного заболевания ЗН, подтвержденного гистологически;
  - необходимость проведения лечения злокачественного новообразования;
  - соответствие стадийности

Из исследования были исключены:

- женщины не репродуктивного возраста;
- женщины с тяжелой комбинированной патологией.

В группу сравнения вошли 74 здоровые беременные без экстрагенитальной патологии, которые поступали в РНПЦ «Мать и дитя» для родоразрешения.

Критерии включения в группу сравнения:

- беременность, репродуктивный возраст (18–49 лет);
- отсутствие злокачественных новообразований в анамнезе и во время беременности;
  - отсутствие наследственных заболеваний.

Из исследования были исключены:

- женщины не репродуктивного возраста;
- женщины с тяжелой комбинированной патологией.

Проанализировав данные 364 женщин основной группы, все пациентки были разделены на 4 группы: пациентки со злокачественными новообразованиями щитовидной железы (РЩЖ) (188 женщин), пациентки со злокачественными новообразованиями молочной железы (РМЖ) (43 женщины), пациентки с лимфомами (ЗНЛТ) (133 женщины). Дальнейший анализ проводился по данным локализациям.

### 2.1.1. Клиническая характеристика пациенток с РЦЖ

Основную группу составили 188 женщин с РЦЖ, ассоциированным с беременностью. Эта группа разделена на две подгруппы: в 1-ю включены 114 пациенток, у которых РЦЖ выявлен и пролечен до беременности, во 2-ю – 74 женщины, у которых РЦЖ выявлен во время беременности. Возраст пациенток основной группы варьировал от 19 до 47 лет.

В контрольную группу вошли 188 небеременных пациенток с РЦЖ.

Группы женщин были сопоставимы по возрасту. Так, медиана возраста пациенток 1-й подгруппы составила 31 (28-34) год, 2-й – 30 (25,8-33) лет, контрольной группы – 31 (28-35) год, группы сравнения – 30 (26-36) года (таблица 2.1). Сравнение групп по возрасту проводилось для основной группы и группы сравнения и основной группы и контрольной группы попарно, так как для дальнейшего анализа сравнение всех четырех групп не используется.

*Таблица 2.1 – Медиана возраста у женщин основной, контрольной групп с РЦЖ и группы сравнения*

	Основная группа		Контрольная группа n=188	Группа сравнения n=74	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>
	подгруппа 1 n=114	подгруппа 2 n=74						
Возраст, лет	31(28-34)	30(25,8-33)	31(28-35)	30 (26-36)	0,389	0,084	0,088	0,635

Примечание:

- p<sub>1</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 1;
- p<sub>2</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 2;
- p<sub>3</sub> – уровень значимости при сравнении группы сравнения и подгруппы 1;
- p<sub>4</sub> – уровень значимости при сравнении группы сравнения и подгруппы 2.

Таблица 2.2 – Распределение по стадиям РЦЖ у женщин основной и контрольной групп

Стадия РЦЖ	Основная группа		Контрольная группа (n=188)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	подгруппа 1 n=114	подгруппа 2 n=74			
	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)		
I	103 (90,3%)	74 (100%)	183 (97,4%)	<b>0,015</b>	0,326
II	9 (7,9%)		4 (2,1%)	<b>0,036</b>	0,580
IV	2 (1,8%)		1 (0,5%)	0,559	0,999

Примечание:

p<sub>1</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 1;

p<sub>2</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 2.

Как видно из таблицы 2.2, достоверных различий в распределении пациентов подгруппы 2 и контрольной групп по клинической стадии заболевания не выявлено. И в подгруппе 2, и в контрольной группе у большей части пациенток, включенных в исследование, зарегистрирована I стадия (100% и 97,3% соответственно) РЦЖ. Имеются достоверные различия в распределении между подгруппой 1 и контролем по стадиям I и II (p<0,05), которые не повлияли на ход исследований, так как пациенты подгруппы 1 были уже пролечены, находились в ремиссии и не нуждались в проведении лечебных мероприятий во время беременности.

### 2.1.2 Клиническая характеристика пациенток с РМЖ

Основную группу составили 43 женщины с РМЖ, ассоциированным с беременностью. Так как в основную группу исследования были включены все пациентки с РМЖ, выявленным во время беременности, данная группа не подразделялась на подгруппы. Возраст пациенток варьировался от 23 до 42 лет. Контрольная группа состояла из 43 пациенток с РМЖ вне беременности.

Таблица 2.3 – Медиана возраста у женщин основной, контрольной групп с РМЖ и группы сравнения

	Основная группа, n=43	Контрольная группа, n=43	Группа сравнения, n=74	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
Возраст, лет	35(32-38)	36(31-37)	30 (26-36)	0,716	<0,001

Примечание:

p<sup>1</sup> – уровень значимости при сравнении группы контроля и основной группы;

p<sup>2</sup> – уровень значимости при сравнении группы сравнения и основной группы.

Контрольная и основная группы сопоставимы по возрасту ( $p=0,716$ ). Следует отметить, что в основной и контрольной группе большую часть составляли женщины старше 30 лет – 72,09% и 79,01% соответственно.

Женщины группы сравнения моложе, чем в основной группе ( $p < 0,001$ ).-В группе сравнения большую часть составляли женщины моложе 30 лет – 52,70%, против 27,90% в основной группе. В группе сравнения возраст женщин значительно ниже ( $p < 0,001$ ), чем в основной группе, т.к. рак молочной железы чаще отмечается в возрасте старше 35 лет, средний возраст же при наступлении беременности 29 лет, что и продемонстрировано в данном исследовании (таблица 2.3).

*Таблица 2.4 – Распределение по стадиям РМЖ у женщин основной и контрольной групп*

Стадия РМЖ	Основная группа n=43	Контрольная группа n=43	p
	абс. (%)	абс.	
I	16 (37,3)	19 (44,2)	0,661
II	21 (48,8)	16 (37,2)	0,384
III	5 (11,6)	8 (18,6)	0,549
IV	1 (2,3)	0	0,99

Как видно из таблицы 2.4, статистически значимых различий в распределении пациентов основной и контрольной группы по клинической стадии заболевания и не выявлено. И в основной, и в контрольной группе у большей части пациенток, включенных в исследование, зарегистрирована I и II стадия (I - 37,3%, II - 48,8% и I - 44,2%, II - 37,2% соответственно).

### **2.1.3 Клиническая характеристика пациенток с лимфомами**

Для изучения течения лимфом во время беременности было обследовано 133 женщины с лимфомой, ассоциированной с гестацией (основная группа). Основная группа разделена на 2 подгруппы; подгруппа 1 – лимфома в анамнезе и подгруппа 2 – лимфома диагностирована во время беременности. Возраст пациенток основной группы варьировал от 18 до 40 лет. У 105 пациенток лимфома выявлена и пролечена до беременности, у 28 пациенток лимфома выявлена во время беременности.

Контрольную группу составляли 133 пациентки с лимфомой вне беременности.

*Таблица 2.5 – Медиана возраста у женщин основной, контрольной групп с лимфомами и группы сравнения*

	Основная группа		Контрольная группа n=133	Группа сравнения, n=74	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>
	подгруппа 1 n=105	подгруппа 2 n=28						
Возраст, лет	30(26-34)	28(24,3-34)	28(25-33)	30 (26-36)	0,053	0,545	0,841	0,506

Примечание:

p<sub>1</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 1;

p<sub>2</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 2;

p<sub>3</sub> – уровень значимости при сравнении группы сравнения и подгруппы 1;

p<sub>4</sub> – уровень значимости при сравнении группы сравнения и подгруппы 2.

Как видно из таблицы 2.5 группы сопоставимы по возрасту.

В таблице 2.6 представлено распределение по стадиям у женщин с лимфомами.

*Таблица 2.6 – Распределение по стадиям лимфом у женщин основной и контрольной групп*

Стадия лимфомы	Основная группа		Контрольная группа n=133	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	подгруппа 1 n=105	подгруппа 2 n=28			
I	16(15,2%)	4(14,3%)	19(14,3%)	0,856	0,999
II	60(57,1%)	17(60,7%)	78(58,6%)	0,895	0,999
III	23(21,9%)	3(10,7%)	20(15,1%)	0,179	0,768
IV	6(5,7%)	4(14,3%)	15(11,3%)	0,169	0,744
Не установлена			1(0,75%)	0,999	0,999

Примечание:

p<sub>1</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 1;

p<sub>2</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 2.

Как видно из таблицы 2.6, значимых различий в распределении пациентов подгруппы 1 и 2 и контрольной группе по клинической стадии заболевания не выявлено. В подгруппах 1 и 2, и в контрольной группе у большей части пациенток, включенных в исследование, зарегистрирована II стадия (57,1% 60,7% и 58,6% соответственно).

## 2.2. Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с применением программного пакета STATISTICA 8.0. Сравнение переменных с нормальным распределением выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Если

данные подчиняются нормальному распределению, то параметры распределения представлены средним и среднеквадратическим отклонением ( $M \pm \delta$ ), если распределение отличается от нормального, то параметры распределения представлены медианой и 25% и 75% процентилями ( $Me(25\%–75\%)$ ). Сравнение двух и более независимых групп по качественным показателям выполнено по критерию  $\chi^2$  Пирсона, двух групп по бинарным показателям – по точному критерию Фишера, если в ячейках ожидаемых частот хотя бы одно значение было меньше 5. Сравнение независимых групп по количественным показателям, не соответствующим нормальному распределению, выполнено для двух групп по критерию Манна – Уитни, трех групп – по критерию Краскела – Уоллиса. Для оценки отдаленных результатов рассчитаны показатели общей и бессобытийной выживаемости по методу Каплана – Мейера. Сравнение выживаемости для двух групп проведено по критерию logrank, для трех групп – по критерию  $\chi^2$ . Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$  (все значения  $p$  двусторонние).

### **Глава 3**

#### **Рак щитовидной железы и беременность**

##### **3.1. Общие сведения о раке щитовидной железы**

Рак щитовидной железы является самой частой злокачественной опухолью эндокринных желез и составляет 3–3,9% в общей структуре онкологической патологии. В последние годы наблюдается тенденция к росту заболеваемости РЩЖ. Ежегодно в мире фиксируют 122 тыс. новых случаев рака щитовидной железы (1% от всех регистрируемых случаев ЗНО). В разных странах мира уровень заболеваемости злокачественными опухолями щитовидной железы находится в пределах от 1,9 до 4,4 у женщин и от 0,8 до 4,0 на 100 тыс. населения у мужчин. Характерно, что раком щитовидной железы в большинстве своем заболевают женщины детородного возраста. Так, соотношение числа случаев ЗНО щитовидной железы между мужчинами и женщинами составляет 1:3 [55, 134, 358].

Установлено, что опухоли в тиреоидной ткани происходят из 4 типов клеток, которые имеют свои гистохимические и функциональные отличительные черты. Из фолликулярных А-клеток возникают папиллярные и фолликулярные новообразования данного органа различной степени дифференцировки. Из фолликулярных В-клеток (клетки Ашкенази – Гюртля) чаще берет начало фолликулярный рак щитовидной железы с тенденцией к солидизации. При этом значительно реже из них формируется папиллярный рак щитовидной железы (ПРЦЖ) [295]. Медуллярная карцинома происходит из С-клеток [121]. Согласно рекомендациям ВОЗ, не принято выделять аденому, происходящую из С-клеток. Актуальной проблемой в современной онкологии щитовидной железы являются смешанные карциномы (фолликулярно-парафолликулярные), редко встречающиеся, но характеризующиеся весьма агрессивным течением. При этом до сих пор остается неизвестным их происхождение [18, 278]. Четвертую группу составляют клетки мезенхимального генеза, дающие начало развитию различных лимфом и сарком [79, 216].

По данным литературы, частота высокодифференцированных аденокарцином (фолликулярный и папиллярный РЦЖ (ПРЦЖ)) в общей структуре ЗНО щитовидной железы составляет 80%. Недифференцированный рак щитовидной железы (из А- или В-клеток) характеризуется бурным развитием первичной опухоли и распространенным метастазированием. Встречается преимущественно в пожилом возрасте. Низкодифференцированный рак щитовидной железы (медуллярный (МРЦЖ) и недифференцированный) наблюдается в 20% случаев. Частота регионарного метастазирования рака щитовидной железы составляет 65–70%, а отдаленного – 5–10%. Типичной локализацией отдаленных метастазов являются легкие и кости. Согласно современным источникам, дифференцированный РЦЖ (ДРЦЖ) – потенциально излечимое заболевание с хорошим прогнозом. Так, 5-летняя выживаемость при ПРЦЖ составляет 86%, при фолликулярном – 72%. Однако после проведенного

радикального лечения наблюдение за пациентами должно проводиться на протяжении всей жизни, так как известны случаи рецидивов рака спустя десятилетия полной ремиссии [26, 79, 139].

Благодаря успехам современной онкологии число женщин с тиреоидными карциномами, которым не противопоказана беременность, постепенно увеличивается [110]. В настоящее время РЩЖ занимает первое место в Республике Беларусь по частоте встречаемости среди ЗНО, диагностированных в гестационный период, так как большинство случаев рака данной локализации приходится на женщин молодого возраста, что делает вопрос о сочетании рака щитовидной железы и беременности особенно актуальным. Заболеваемость РЩЖ среди беременных колеблется от 3,6 до 14,4 на 100 тыс. В большинстве случаев во время гестационного периода чаще всего диагностируется ПРЩЖ [53, 80, 130].

Функциональные нарушения щитовидной железы (тиреотоксикоз, гипотиреоз) при РЩЖ наблюдаются редко. Пациенты с высокодифференцированным раком щитовидной железы жалуются на наличие опухоли шеи, чувство нехватки воздуха и дискомфорт при глотании. Опухоль увеличивается медленно, годами. С момента появления опухоли до первого обращения пациента к врачу проходит 2–6 лет. У таких пациентов переднебоковая поверхность шеи часто деформирована. При низкодифференцированных формах рака щитовидной железы пациенты могут предъявлять жалобы на опухолевидную припухлость шеи, изменение голоса, затрудненное дыхание и приема пищи. Опухоль быстро увеличивается. Пациенты обращаются за медицинской помощью через 2–4 месяца с момента начала заболевания. В щитовидной железе прощупывается плотный, безболезненный, с нечеткими границами и бугристой поверхностью инфильтрат, занимающий ту или иную ее часть.

Для диагностики рака щитовидной железы помимо осмотра и пальпации железы применяют данные УЗИ щитовидной железы и лимфатических узлов шеи, гормонального статуса пациентки с РЩЖ, а

также цитологического метода исследования (трепанобиопсия (ТБ) узла под контролем УЗИ). Причем ТБ проводится при обнаружении любого солидного образования щитовидной железы размерами более 1 см для верификации диагноза и определения тактики лечения и ведения беременности. С целью выяснения распространенности опухоли выполняют низкодозную КТ щитовидной железы, МРТ, эндоскопический осмотр верхних дыхательных и пищеваряющих путей, рентгенографию или низкодозную КТ органов грудной клетки, сцинтиграфию скелета [3].

Общие принципы диагностики во время беременности:

- ультразвуковые методы;
- исследование гормонов щитовидной железы;
- эндоскопические методики;
- пункционные методики;
- МРТ;
- рентгенографическое исследование (доза менее 10 рад безопасна для плода).

На сегодняшний день в литературе представлены противоречивые сведения о влиянии беременности на клиническое течение РЩЖ и до сих пор нет общепринятой тактики ведения беременных [78]. Важно учитывать, что в гестационный период из-за повышения выработки эстрогенов увеличивается секреция гепатоцитами тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), вследствие чего последний связывает свободно циркулирующие в кровотоке гормоны щитовидной железы, снижая уровень их биодоступной фракции. Дополнительное снижение уровней свободных тиреоидных гормонов происходит из-за их преципитации плацентарной дейодиназой. В результате для того, чтобы во время беременности поддерживался достаточный уровень гормонов щитовидной железы, их продукция тиреоцитами должна увеличиться в 1,5 раза. Данное обстоятельство создает условия для значительного функционального напряжения железы, увеличивая

потребность в йоде и ее объем на 20%. В свою очередь увеличение почечного клиренса в организме матери и обеспечение функции щитовидной железы плода также повышают потребность в йоде [11, 27].

В опубликованном клинико-эпидемиологическом исследовании R. Zamora-Ros проанализированы случаи дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) у 345 157 женщин [322]. У 508 пациенток ДРЩЖ развился на фоне беременности. В ходе исследования авторы пришли к выводу, что беременность или лактация никак не связаны с риском развития ДРЩЖ. Однако они рекомендуют с повышенной настороженностью в отношении риска развития ДРЩЖ наблюдать женщин, у которых в анамнезе имеют место бесплодие или беременность менее 5 лет назад, а также тех пациенток, у которых менопауза наступила раньше физиологического срока по каким-либо причинам (в частности, в результате ампутации или экстирпации матки).

По мнению ряда других специалистов, клиническое течение ДРЩЖ в гестационный период отличается высокой агрессивностью опухолевого процесса [193, 243]. Существуют данные о том, что у беременных женщин может прогрессировать папиллярная микрокарцинома, для которой традиционно характерно латентное клиническое течение [296].

У. Сао et al. на основании полученных данных предположили защитное влияние периода грудного вскармливания на риск развития РЩЖ [323]. По данным других исследователей, беременность не оказывает какого-либо негативного влияния на клиническое течение медуллярного рака щитовидной железы [303]. Однако в источниках литературы указывается на то, что среди носительниц мутации в гене *RET/MTC*, детерминирующей развитие МРЩЖ в самостоятельном варианте или в составе синдрома МЭН-II, необходимо проявлять настороженность в отношении ЗНО щитовидной железы при планировании беременности. В диагностический комплекс обследований входят КТ, УЗИ органов брюшной полости, определение уровней метанефрина и норметанефрина в моче (с целью исключения

феохромоцитомы), уровня кальция и паратгормона (для исключения гиперпаратиреоза). Также обязательно проведение УЗИ щитовидной железы и определение уровней базального и стимулированного кальцитонина (на 3-й минуте после внутривенного введения глюконата кальция) [31, 65, 66].

В настоящее время отсутствует единая точка зрения относительно влияния, оказываемого беременностью на течение РЩЖ, соответственно нет и общепринятой тактики ведения беременных при выявлении злокачественного новообразования [255, 283, 326]. Тиреоидологи предлагают следующую тактику в отношении беременных с РЩЖ: при выявлении рака на ранних сроках беременности показан мониторинг при помощи УЗИ. При значительном росте узла (50% объема и 20% в диаметре в двух измерениях) к 24-й неделе гестации или при метастазировании в шейные лимфатические узлы необходимо хирургическое лечение во II триместре беременности [322].

Все беременные находились под совместным наблюдением акушера-гинеколога, эндокринолога и онколога. Контроль уровня ТТГ и свободного Т4 проводили каждые 8–12 недель, УЗИ области шеи с ревизией лимфоузлов – 1 раз в триместр.

Для женщин, проходивших лечение по поводу РЩЖ до наступления беременности и получавших заместительную или супрессивную терапию левотироксином, изменения в лечении осуществлялись в зависимости от группы риска. Однозначно у всех беременных с персистирующим заболеванием уровень ТТГ должен быть менее 0,1 мкМЕ/мл, у пациенток с высоким риском рецидива уровень ТТГ должен поддерживаться в пределах 0,1–0,5 мкМЕ/мл, с низким риском рецидива – 0,3–1,5 мкМЕ/мл. Уровень ТТГ контролировали каждые 4 недели в первые 16–20 недель беременности и по крайней мере один раз между 26 и 32 неделями.

Лечение рака щитовидной железы осуществляется хирургическим, лучевым, лекарственным методами. Применяют различные виды хирургического лечения рака щитовидной железы: от удаления ее половины до полного удаления железы. При лечении регионарных метастазов

выполняют иссечение шейной клетчатки с лимфатическими узлами. Лучевое лечение РЩЖ применяют в комбинации с оперативным лечением как до, так и после операции. Комбинированная терапия показана при медуллярном и недифференцированном РЩЖ, распространенном первичном или рецидивном РЩЖ. При операбельном первичном очаге и наличии отдаленных метастазов дифференцированных форм РЩЖ показано лечение радиоактивным йодом, что является противопоказанием во время беременности. Химиотерапия наиболее эффективна при низкодифференцированном раке. Гормональное лечение (тиреоидином, тироксином, тиреоккомбом) применяют после радикальных операций как заместительное. Также гормонотерапия применима в лечении распространенного дифференцированного рака, не подлежащего другим видам лечения [3].

Схема лечения ДРЩЖ во время беременности обычно предусматривает выполнение хирургической операции в течение второго триместра беременности с отсрочкой радиологического этапа терапии на послеродовой период или наблюдение за ростом опухоли и в случае ее стабильности и отсутствия метастазов – перенос операции на период после родов [27]. Доказательства негативного влияния хирургической операции на состояние матери и плода в литературе не представлены, но при этом необходимо отметить, что тиреоидэктомия сопровождается обширной операционной кровопотерей, что является неблагоприятным фактором при беременности [27].

С учетом необходимости восстановления общего состояния женщины после родов возможность проведения курса радиоiodтерапии появляется не ранее чем через 4–6 месяцев после тиреоидэктомии. За это время создаются условия для объективной современной диагностики скрытых метастазов рака щитовидной железы или рецидива опухоли путем определения уровня сывороточного тиреоглобулина и сонографии шеи [366].

Лечение РЦЖ на фоне беременности требует изменений в привычной терапевтической схеме, которые связаны с относительной безопасностью выполнения хирургического лечения только во II триместре (в случае выявления ДРЦЖ в III триместре операцию обычно откладывают на послеродовой период), невозможностью проведения радиологического лечения до конца беременности, применением только физиологических доз гормона тироксина. Назначение радиоактивного йода сразу после родов делает невозможным материнское грудное вскармливание младенцев и опасными контакты матери и ребенка в течение 10–15 дней после облучения.

Современные протоколы лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы, поддержанные профессиональными ассоциациями мира, прежде всего США и ЕС, предусматривают стратификацию пациентов на три группы риска рецидивов и смерти: очень низкий, низкий и высокий – по рекомендациям Европейской тиреоидной ассоциации (ЕТА), или низкий, промежуточный и высокий – по рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации (АТА) с более жесткими критериями по формированию группы низкого риска в Европе и проведение в большинстве случаев комбинированного лечения, а именно: хирургического этапа лечения (тотальная тиреоидэктомия с центральной или, в случае необходимости, латеральной диссекцией шеи), через 4–6 недель (срок, необходимый для достижения искусственного гипотиреоза) – радиологического этапа с применением аблятивной дозы радиоактивного йода-131 (за исключением групп очень низкого риска по ЕТА и низкого риска по АТА) и последующим длительным лечением избыточными дозами левотироксина [255].

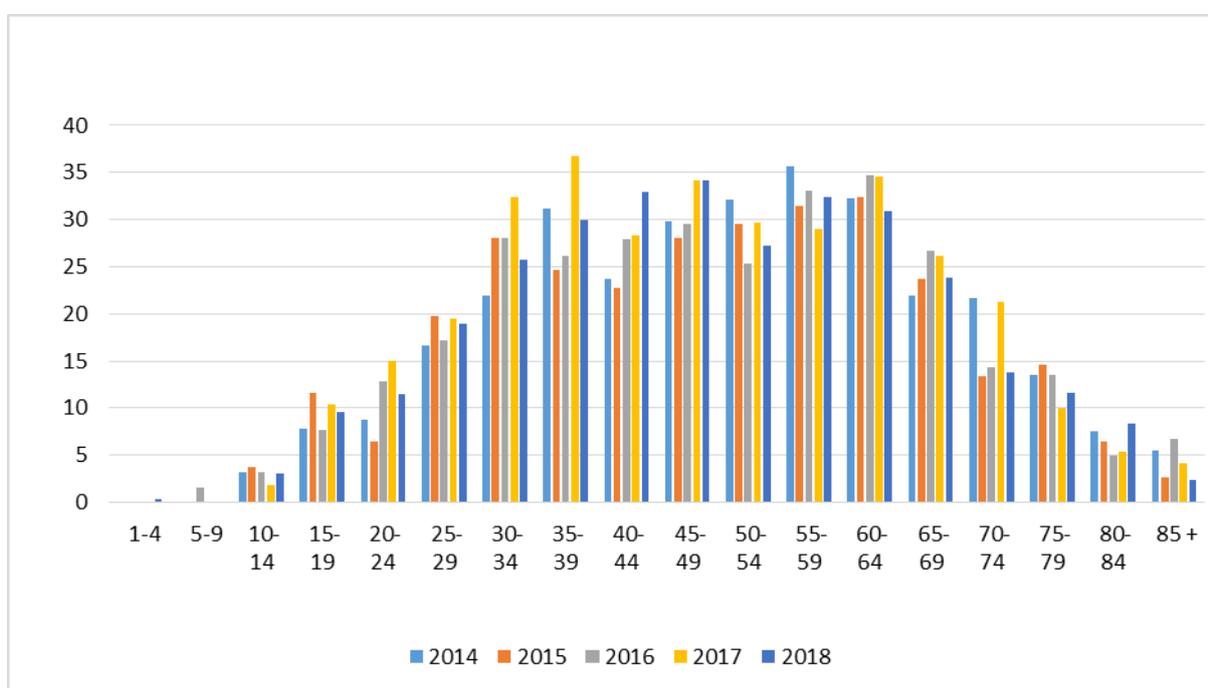
Целью лечения является избавление пациента от всех клеток щитовидной железы и опухолей (метастазов) тиреоидного происхождения. Объективным критерием достижения такого результата является отсутствие или крайне низкий уровень (менее 0,1–0,3 нг/мл, по некоторым установкам – менее 1 нг/мл) специфического для тиреоцитов протеина – тиреоглобулина – в крови у пациентов через 6–12 месяцев после лечения (при условии

нормального уровня антител к тиреоглобулину) и ячеек опухолевой ткани на шее по данным ультразвукового исследования и радиоизотопного сканирования. Динамика спонтанного разрушения и вывода тиреоглобулина из крови человека требует от 3 до 6 месяцев для объективной оценки действительной концентрации в сыворотке крови этого протеина [283].

По стандартному протоколу лечения РЩЖ даже при отсутствии метастазов при диаметре опухоли более 1 см рекомендуется дополнять хирургическую операцию радиойодтерапией в срок не позднее 6 недель после тиреоидэктомии, а через 6 месяцев ожидать уменьшения уровня сывороточного тиреоглобулина к нижней границе определения (обычно от 1 до 0,1–0,3 нг/мл). Однако при проведении хирургического лечения рака во время беременности врачи имеют возможность определить динамику изменений концентрации сывороточного тиреоглобулина в течение первых 3–6 месяцев после вмешательства (в том числе вскоре после родов). Поэтому для пациенток с неинвазивным раком щитовидной железы, у которых не были обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах шеи во время операции, а уровень тиреоглобулина через 1–3–6 месяцев после операции постепенно снижался и достиг предельно низких значений, по нашему мнению, вполне целесообразным выглядит решение об отказе от дальнейшей радиойодтерапии, поскольку уже были достигнуты биохимические критерии выздоровления (близкий к нулевому уровень тиреоглобулина в крови, нормальный уровень антител к тиреоглобулину) при отсутствии признаков рецидива или метастазов по данным сонографии).

Анализ статистических данных, характеризующих онкологическую заболеваемость в РБ, за период с 2014 года по 2018 год, не выявил существенной динамики заболеваемости раком щитовидной железы, показатель прироста за анализируемый период составил 0,6%. При этом неуклонный прирост заболеваемости за исследуемый период наблюдался у женщин в возрастной группе 40–44 года, составив 9,3% (с 23,7 на 100 тыс. населения в 2014 до 33,0 на 100 тыс. населения в 2018 году), 4,3% – в

возрастной группе 45–49 лет (с 29,8 на 100 тыс. населения в 2014 до 34,1 на 100 тыс. населения в 2018), 3,9% – в возрасте 30–34 года (с 25,8 на 100 тыс. населения в 2014 до 32,4 на 100 тыс. населения в 2018), 2,7% – в возрасте 20–24 лет (с 11,5 на 100 тыс. населения в 2014 до 15,0 на 100 тыс. населения в 2018), 2,3% – в возрастной группе 25–29 лет (с 18,9 на 100 тыс. населения в 2014 до 19,5 на 100 тыс. населения в 2018) и на 1,8% – в возрастной группе 15–19 лет (с 9,6 на 100 тыс. населения в 2014 до 10,4 на 100 тыс. населения в 2018) (рисунок 3.1).



*Рисунок 3.1 – Динамика заболеваемости раком щитовидной железы за период с 2014 по 2018 по возрастным группам*

В настоящее время в диагностике рака щитовидной железы активно используются методы КТ и МРТ, при помощи которых возможно оценить распространенность процесса (наличие инвазии опухоли в гортань, трахею, пищевод, окружающую клетчатку, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах). Согласно данным литературы, специфичность данных методов исследования доходит до 87%, а чувствительность – до 93% [114]. МРТ- и КТ-признаками злокачественного

поражения щитовидной железы являются: неровность контуров и неправильность формы узла, пониженная интенсивность магнитно-резонансного сигнала, наличие регионарной лимфаденопатии. Однако стоит учитывать, что данные методы исследования несут в себе лучевую и электромагнитную нагрузку на ткани плода, потенциально оказывающую тератогенное действие. Вследствие этого КТ и МРТ не являются методами выбора при выявлении ЗНО щитовидной железы [114, 233, 246].

Среди современных инструментальных методов визуализации образований в щитовидной железе самым доступным и безопасным для плода является УЗИ. Однако данный метод исследования позволяет выявлять только косвенные признаки без возможности морфологического определения узла. Чувствительность УЗИ составляет 75%, специфичность – до 83% [6, 7, 357]. Исследователи сходятся во мнении, что основными признаками, позволяющими заподозрить злокачественную природу узлов в тиреоидной ткани, являются: нечеткие границы и неровность контуров (47,0–77,4%), гипэхогенность (60–87%), наличие микрокальцинатов (18–95%), а также преобладание высоты узла над шириной [119, 366]. При этом вероятность наличия в опухоли тех или иных изменений внутренней структуры возрастает по мере увеличения ее размеров [279].

В современной диагностике узлов тиреоидной ткани E. Szczepanek-Parulska et al. предложили использовать новый метод – эластографию [161]. Было обнаружено, что наличие кальцинатов в узле достоверно повышает его жесткость при эластографии, что делает узел подозрительным на злокачественность. Была выявлена ассоциация между размером узла и его жесткостью, а также установлена меньшая эластичность кистозных образований по сравнению с солидными. Авторы пришли к выводу, что эластография может являться ценным методом диагностики патологических образований щитовидной железы, специфичность которого достигает 70%, а чувствительность – 90% [161].

Основным инструментальным методом, позволяющим определить морфологию узла в 85% случаев, является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАПБ) [105]. Основным показанием для проведения ТАПБ является наличие пальпируемого узла размером более 1 см. При этом под УЗ-контролем становится возможна пункция очагов и до нескольких миллиметров [138].

Наиболее распространенной классификацией цитологического результата при ТАПБ является классификация Bethesda [116, 279]. Исходя из данной классификации, результаты цитологии могут интерпретироваться как: неинформативный (кровь, густой коллоид, кистозная жидкость в пунктате), неопределенная клеточная атипия, доброкачественное образование (аденомы, подострый тиреоидит), с подозрением на малигнизацию и злокачественные образования [77]. Особый интерес для врачей представляет риск малигнизации в подозрительной на малигнизацию группе. В ретроспективном исследовании A.V. Egset et al., проведенном среди 483 пациентов с «подозрительным» результатом ТАПБ, у 22% была обнаружена злокачественность [325]. В качестве неблагоприятных прогностических факторов малигнизации в «подозрительной» группе выступали такие клинические параметры, как уровень тиреотропного гормона вне нормального диапазона и паралич голосовых связок.

Недостатками ТАПБ является то, что данный метод исследования является экономически затратным, кроме того, не всегда возможно аспирировать достаточное количество клеток [220]. Ошибки результатов при ТАПБ могут быть обусловлены нарушением техники выполнения пункции и недостаточной квалификацией выполняющего процедуру специалиста. Диагностические неточности ТАПБ возможны при многоузловом зобе, небольших размерах узлов, рубцово-спаечном процессе [10]. При правильном выполнении ТАПБ врачи получают ложноотрицательные результаты не более чем в 5–10% случаев, ложноположительные – в 1–5% случаев. Вероятность информативного результата повышается при

увеличении размеров пунктируемых образований. При этом получение информативного пунктата при использовании классификации Bethesda наблюдается в 64% случаев при образованиях размером 7 мм и увеличивается до 86,7% при средних размерах опухоли 1,1 см.

При изучении информативности ТАПБ при различных размерах узлов в тиреоидной ткани М. Wesoła et al. [364] установили некоторые закономерности. Так, в образованиях размером до 1 см информативность аспирата составила 64–77% от всех случаев, в очагах до 10–15 мм – 73–86%, более 15 мм – до 91%. При пункции образований со средним размером 1,33 см информативность доходила до 81%. Чувствительность, специфичность, составили 94% и 63% соответственно. Схожие значения получены в работе Н.С. McCrary et al. [147].

Gan T.P. et al. [349] сообщают, что диагностика злокачественных новообразований при цитологическом исследовании должна основываться на ядерной (клеточной), а не на гистоархитектурной атипии. Согласно их докладу, частота злокачественности в узлах, в которых была выявлена ядерная атипия, была значительно выше (на 36,8% случаев), чем в узлах, которые имели только гистоархитектурную атипию – 14,7%.

Большое внимание в литературе уделяется лечению РЩЖ во время беременности. Подавляющее число клиницистов советует прибегать к хирургическому лечению РЩЖ у беременных пациенток только в тех случаях, когда доказано прогрессирование опухолевого процесса, так или иначе угрожающего жизни матери или ребенка. Оптимальными сроками проведения операции с минимальными рисками для здоровья матери и плода большинство авторов называют II триместр (до 22-й недели) гестационного периода [209]. Если признаки прогрессирования заболевания отсутствуют, то рекомендуется динамическое наблюдение на фоне назначения тиреостатиков (целевой уровень тиреотропного гормона (ТТГ)  $<0,1$  МЕ/л). При подозрении на МРЩЖ следует мониторить уровень кальцитонина, а в случае ДРЩЖ – уровень тиреоглобулина в крови с обязательным контролем уровня

ТТГ каждые 4 недели до 20-й недели гестации. В последующем мониторинг уровня ТТГ осуществляется на 26-й и 32-й неделях гестации [328].

Особенностью современного этапа развития хирургии щитовидной железы является использование миниинвазивных высокотехнологичных способов хирургического вмешательства [38]. В настоящее время существуют доклады об успешном применении в экспериментах при лечении узловых образований щитовидной железы нового малоинвазивного метода – чрескожного электрохимического лизиса. Главными достоинствами данной методики являются малая травматичность для окружающих тканей и отсутствие повышения температуры в зоне лизиса, что предоставляет возможность многократного использования чрескожного электрохимического лизиса при различных образованиях щитовидной железы [112].

Наиболее актуальными становятся оперативные вмешательства посредством мини-доступа (около 2,5–3,0 см) с использованием эндоскопических или видеоассистированных методик. Боковой мини-доступ считается самым эффективным благодаря сокращению времени операции. Использование малоинвазивных методик позволяет достичь не только косметического эффекта. Согласно исследованию G. Garas и соавт., значительно снижается интраоперационная травма тканей, перед хирургом открывается прямой доступ перед тканью щитовидной железы с прекрасной визуализацией парашитовидных желез и нервного пучка [250]

### **3.2. Течение беременности и родов у женщин при раке щитовидной железы**

Нами обследованы 376 женщин с РЩЖ, из них 188 женщин с РЩЖ, диагностированным до наступления беременности или во время беременности (основная группа), и 188 женщин, состоящих на учете с РЩЖ и не планирующих беременность (контрольная группа). Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: в 1-ю вошли 114 женщин с РЩЖ, диагностированным до наступления беременности; во 2-ю – 74 женщины с

РЦЖ, выявленным во время беременности. В I триместре беременности РЦЖ выявлен у 26 (35,1%) пациенток, во II - у 38 (51,4%), в III – у 10 (13,5%) женщин. В группу сравнения были включены 74 практически здоровых беременных без онкологических заболеваний.

Всем пациенткам проводилось обследование в соответствии с клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (сбор анамнеза, клинические исследования, определение уровней ТТГ, свободного Т4, ультразвуковое исследование и др.). По показаниям выполняли пункционную биопсию щитовидной железы, так как она считается безопасной манипуляцией в любом триместре и может применяться для всех подозрительных узлов. Определение уровня кальцитонина и пентагастриновый тест стимуляции кальцитонина не проводили, так как, согласно мировым рекомендациям, первое исследование не является рутинной процедурой, что объясняется экономическим аспектом, а второе противопоказано при беременности.

После проведения диагностических мероприятий производили стадирование заболевания по классификации TNM (таблица 3.1).

*Таблица 3.1. – Распределение по системе TNM, включенных в исследование пациентов при РЦЖ*

TNM		Основная подгруппа 1		Основная подгруппа 2		Контроль		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sup>1</sup> <sub>1</sub>	p <sup>2</sup> <sub>2</sub>
		абс.	%	абс.	%	абс.	%				
<b>T</b>	T1	64	56,1%	32	43,2%	104	55,3%	0,905	0,099	0,666	0,154
	T2	23	20,2%	10	13,5%	8	4,3%	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,013</b>		
	T3	12	10,5%	29	39,2%	76	40,4%	<b>&lt;0,001</b>	0,889		
	T4	15	13,2%	3	4,1%	0	0,0%	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,022</b>		
<b>N</b>	N0	39	34,2%	35	47,3%	95	50,5%	<b>0,006</b>	0,682	<b>0,003</b>	0,472
	N1	74	64,9%	38	51,4%	91	48,4%	<b>0,006</b>	0,683		
	N2	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	–	–		
	N3	1	0,9%	1	1,4%	0	0,0%	0,377	0,282		

	Nx	0	0,0%	0	0,0%	2	1,1%	0,528	0,999		
М	M0	110	96,5%	73	98,6%	186	98,9%	0,204	0,999	0,138	0,844
	M1	2	1,8%	1	1,4%	2	1,1%	0,634	0,999		
	M2	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	–	–		
	Mx	2	1,8%	0	0,0%	0	0,0%	0,142	–		

Примечания:

$p_1$  – уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗНО диагностировано до беременности (T1-T4, N0-Nx, M0-Mx).

$p_2$  – уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗНО диагностировано во время беременности (T1-T4, N0-Nx, M0-Mx).

$p^1_1$  – уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗНО диагностировано до беременности (Т, N, М).

$p^2_2$  – уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗНО диагностировано во время беременности (Т, N, М).

Большинство пациенток исследуемых групп имели опухоль щитовидной железы с поражением регионарных лимфатических узлов без отдаленных метастазов. Доля пациентов со стадией T1 в трех группах не имела статистически значимых различий, ( $p_1=0,905$ ,  $p_2=0,099$ ). Распределение пациенток по размеру опухоли в сравниваемых группах статистически значимо различалось ( $p<0,05$ ) при опухолях T2, T3, T4. Различия достигались за счет существенно большего и статистически значимого (на 15%) числа пациенток с опухолями большего размера в обеих подгруппах основной группы. Следовательно, прогноз для пациенток 1-й и 2-й подгрупп несколько хуже, чем контрольной, что не препятствовало проведению сравнения отдаленных результатов лечения. У 64,9% пациенток из 1-й подгруппы и 51,4% из 2-й выявлялись метастазы в регионарных лимфатических узлах; у подавляющего числа пациенток из основной группы – 183 женщины – отсутствовали отдаленные метастазы (у 96,5% из подгруппы 1 и 98,6% из подгруппы 2). В целом по описанию анатомической распространенности болезни по системе TNM три группы статистически не различались (Т –  $p^1_1=0,666$ ,  $p^2_2=0,154$ ; N –  $p^1_1=0,003$ ,  $p^2_2=0,472$ ; М –  $p^1_1=0,138$ ,  $p^2_2=0,844$ ). Имелись значимые различия распределения пациенток по наличию регионарных метастазов N в подгруппе 1 и контроле ( $p_1=0,003$ ) за счет

существенно большего числа пациенток подгруппы 1 с наличием регионарных метастазов больших размеров, что было допустимо в исследовании.

По морфологической структуре РЖЩ пациентки из основной и контрольной групп статистически значимо не различались,  $p_1=0,922$  и  $p_2=0,567$  (таблица 3.2). В подгруппе 1: у 111 (97,4%) пациенток папиллярная аденокарцинома без дополнительных уточнений (БДУ) и папиллярная карцинома фолликулярного варианта, у 3 (2,6%) – медуллярный рак. В подгруппе 2: у 72 (97,3%) пациенток папиллярная аденокарцинома БДУ и папиллярная карцинома фолликулярного варианта, у 2 (2,7%) – плоскоклеточный рак. В контрольной группе: 186 (98,9%) пациентов с папиллярной аденокарциномой БДУ и папиллярной карциномой фолликулярного варианта, 1 (0,5%) женщина с медуллярной карциномой БДУ и 1 (0,5%) с медуллярным раком.

Таблица 3.2. – Морфологическая структура РЖЩ в группах

	Основная 1 n=114	Основная 2 n=74	Контроль n=188	$p_1$	$p_2$
Папиллярная аденокарцинома БДУ и папиллярная карцинома фолликулярного варианта	111	72	186	0,370	0,317
Плоскоклеточный рак	0	2	0	–	0,079
Медуллярный рак	3	0	1	0,153	0,999
Медуллярная карцинома БДУ	0	0	1	0,999	0,999

Примечания:

$p_1$  – уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗНО диагностировано до беременности.

$p_2$  – уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗНО диагностировано во время беременности.

Надо отметить, что все разновидности папиллярного рака в зависимости от клинико-морфологических особенностей имели неагрессивное клиническое течение и прогрессирование РЖЩ во время беременности не было выявлено. Что позволяло нам отложить лечение РЖЩ на послеродовой период.

Распределение пациенток основной группы по месту проживания представлено на рисунке 3.2.

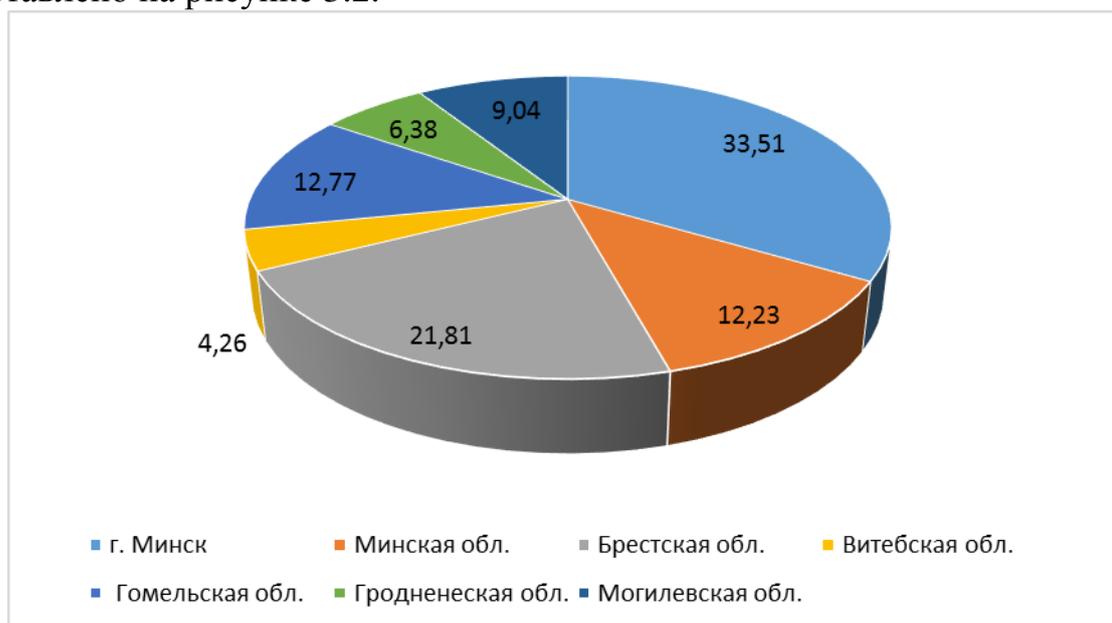


Рисунок 3.2 – Распределение пациенток по территориальному признаку, %

Первородящие женщины составляли 38,83% (73 пациентки), повторнородящие – 61,17% (115 пациенток).

В нашем исследовании мы проанализировали основные лабораторные показатели (таблица 3.3). В основных подгруппах 1 и 2 при сопоставлении с группой сравнения отмечалось достоверное отличие по некоторым из них ( $p < 0,05$ ): уровень гемоглобина в общем анализе крови – 119 (108–123,3) г/л в основной подгруппе 1 против 121,0 (114,0–128,3) г/л в группе сравнения ( $p_1 = 0,004$ ) и уровень лейкоцитов – 8,7 (7,3–10,8)  $10^9$ /л в основной подгруппе 2 против 9,8 (8,1–11,7)  $10^9$ /л в группе сравнения ( $p_2 = 0,026$ ). Уровень общего белка (66 (60–69) г/л в основной подгруппе 1 против 68 (64,8–70) г/л в группе сравнения,  $p_1 = 0,024$ ) и печеночного фермента АСТ в биохимическом анализе крови (23 (17,5–30) Ед/л в основной подгруппе 1 против 21 (16–25) Ед/л в группе сравнения,  $p_1 = 0,043$ ) также имели статистически значимые различия. Однако различия в этих лабораторных показателях существенно не повлияли на течение беременности у пациенток и не выходили за пределы референсных значений. Уровень фибриногена и протромбиновое время имели достоверные различия в коагулограмме, но не выходили за рамки референсных значений. Уровень фибриногена 5,6 (4,9–6,2) и 5,4 (4,9–6,4) г/л

в основных подгруппах 1 и 2 соответственно против 6,0 (5,4–6,6) г/л в группе сравнения ( $p_1=0,003$ ,  $p_2=0,010$ ), уровень протромбинового времени 13,3 (12,7–13,9) и 13,1 (12,4–13,9) с в основных подгруппах 1 и 2 соответственно против 13,9 (13,2–14,3) с в группе сравнения ( $p<0,05$ ). Все пациентки с опухолями РЦЖ получали низкомолекулярные гепарины с целью профилактики и лечения тромбозомболических осложнений, что несколько снизило уровень фибриногена у женщин в основных подгруппах 1 и 2 (таблица 3.3).

*Таблица 3.3. – Лабораторные показатели крови у женщин основных подгрупп 1, 2 и группы сравнения,  $M\pm s$ ,  $Me$  (25%–75%)*

Клинико-лабораторные характеристики у матери (момент родоразрешения)	Основная подгруппа 1, n=114	Основная подгруппа 2, n=74	Группа сравнения, n=74	$p_1$	$p_2$
Гемоглобин, г/л	119,0 (108,0–123,3)	122,5 (114,0–128,5)	121,0 (114,0–128,3)	<b>0,004</b>	0,800
Лейкоциты, $10^9$ /л	9,1 (7,3–10,9)	8,7 (7,3–10,8)	9,8 (8,1–11,7)	0,059	<b>0,026</b>
Тромбоциты, $10^9$ /л	232,5 (195;287)	235,5 (194,0–300,0)	226 (198,8–260,3)	0,519	0,474
СОЭ, мм/час	34,2±8,8	32,6±9,0	32,3±8,3	0,168	0,879
Нейтрофилы палочкоядерные, %	6 (4–8)	6 (5–8)	6 (4–7)	0,948	0,711
Общий белок, г/л	66 (60-69)	66 (61-69)	68 (65-70)	<b>0,024</b>	0,085
АЛТ, Ед/л	22 (12-29)	22 (14-30)	20 (13-27)	0,661	0,216
АСТ, Ед/л	23 (18-30)	23 (18-33)	21 (16-25)	<b>0,043</b>	0,121
АЧТВ, с	27,5±2,9	27,5±2,7	27,8±3,0	0,474	0,758
Фибриноген, г/л	5,6 (4,9–6,2)	5,4 (4,9–6,4)	6,0 (5,4–6,6)	<b>0,003</b>	<b>0,010</b>
МНО	0,95 (0,9–1,0)	0,9 (0,89–1,0)	0,98 (0,9–1,0)	0,132	0,072
ПВ, с	13,3 (12,7–13,9)	13,1 (12,4–13,9)	13,9 (13,2–14,3)	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>
Атив. ПРК	112,0 (96,9–124,1)	120,0 (100,0–129,0)	105,5 (93,3–120,3)	0,096	<b>0,008</b>

Примечания:

$p_1$  – уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗНО диагностировано до беременности.

$p_2$  – уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗНО диагностировано во время беременности.

При анализе течения беременности у пациенток основных подгрупп 1 и 2 с РЦЖ выявлены осложнения у 52 (27,66%) женщин (таблица 3.4). Наиболее часто отмечались в подгруппах 1 и 2: угроза прерывания – у 13 (6,91%) пациенток, гипоксия плода – у 12 (6,38%), преэклампсия – у 17 (9,04%) и преждевременный разрыв плодных оболочек – у 2 (10,64%).

Таблица 3.4 – Осложнения беременности и родов у обследованных женщин

Осложнения беременности	Основная подгруппа 1, n=114		Основная подгруппа 2, n=74		Группа сравнения, n=74		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Угроза прерывания	7	6,1%	6	8,1%	14	18,9%	<b>0,007</b>	0,060
Преэклампсия	9	7,9%	8	10,8%	7	9,5%	0,708	0,786
Преждевременные роды	10	8,8%	4	5,4%	5	6,8%	0,619	0,732
Гипоксия плода	6	5,3%	6	8,1%	7	9,5%	0,269	0,772
Отслойка плаценты	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,215	0,317
Анемия	0	0,0%	2	2,7%	5	6,8%	<b>0,005</b>	0,247
Преждевременный разрыв плодных оболочек	2	1,8%	0	0,0%	4	5,4%	0,165	0,043
Многоводие	1	0,9%	2	2,7%	2	2,7%	0,330	0,999
Пиелонефрит беременных	2	1,8%	0	0,0%	1	1,4%	0,830	0,317
ЗРП	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,215	0,317
ВПР	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,215	0,317
Маловодие	2	1,8%	1	1,4%	0	0,0%	0,253	0,317
<i>Всего осложнений (пациентки)</i>	32	28,1%	20	27,0%	31	41,9%	0,058	0,083

Примечания:

p<sub>1</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗНО диагностировано до беременности.

p<sub>2</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗНО диагностировано во время беременности.

При анализе осложнений беременности угроза прерывания и анемия часто отмечались в группе сравнения, чем в подгруппе 1 (p<0,05), что объяснялось более тщательным наблюдением пациенток с РЦЖ. Статистически значимых отличий по другим акушерским осложнениям не

выявлено ( $p>0,05$ ). (таблица 3.4). В подгруппе 1 осложнения наблюдались у 32 пациенток (39 осложнений), в подгруппе 2 – у 20 женщин (29 осложнений), в группе сравнения осложнения были у 31 пациентки (48 осложнений),  $p>0,05$ .

Мы придерживались тактики ведения беременности и родов, разработанной в результате исследования: при определении высококодифференцированного злокачественного новообразования щитовидной железы и отсутствии метастазов в отдаленных органах, медленном росте злокачественного новообразования (меньше 50% объема и 20% в диаметре в двух измерениях за 1 триместр) беременность пролонгировалась до доношенного срока, лечение рака – через 30 дней после родоразрешения. Родоразрешение в сроки доношенного плода, предпочтительно через естественные родовые пути при спонтанной родовой деятельности, при акушерских осложнениях – оперативное родоразрешение. В первые сутки послеродового периода лактация выключалась.

При значительном росте злокачественного новообразования (больше 50% объема и 20% в диаметре в двух измерениях) и (или) при метастазировании в шейные лимфатические узлы необходимо было проведение хирургического лечения во II триместре беременности. Родоразрешение в сроке доношенного плода, предпочтительно через естественные родовые пути при спонтанной родовой деятельности (без индукции), при акушерских осложнениях – оперативное родоразрешение. В первые сутки послеродового периода лактация выключалась. При определении низкодифференцированного рака ЩЖ решение о лечении, сроке и методе родоразрешения принималось коллегиально консилиумом врачей. Перенос радиологического этапа лечения на послеродовой период.

Для женщин, проходивших лечение по поводу РЩЖ до наступления беременности и получавших заместительную или супрессивную терапию левотироксином, изменения в лечении осуществлялись в зависимости от уровня ТТГ. У всех беременных с персистирующим заболеванием уровень

тиреотропного гормона (ТТГ) должен быть менее 0,1 мкМЕ/мл, у пациентов с высоким риском рецидива уровень ТТГ должен находиться в пределах 0,1–0,5 мкМЕ/мл, с низким риском – 0,3–1,5 мкМЕ/мл. Уровень ТТГ необходимо контролировать каждые 4 недели в I и II триместрах и один раз между 26 и 32 неделями.

При родоразрешении в сроке доношенного плода предпочтительно родоразрешение через естественные родовые пути при спонтанной родовой деятельности (без индукции) при отсутствии других акушерских осложнений, особенно если пациентке планируется провести оперативное лечение РЦЖ после родов.

Одним из основных перинатальных показателей в акушерстве является процент преждевременных родов, которые занимают ведущее место в структуре патологии беременности и родов. Преждевременные роды по срокам гестации делят на очень ранние – 22–27 недель, ранние – 28–33 недели и преждевременные роды – 34–37 недель. При очень ранних и ранних преждевременных родах отмечается высокая перинатальная заболеваемость и смертность. Задачей нашего исследования было снижение процента преждевременных родов и перинатальных потерь. В нашем исследовании не было очень ранних преждевременных родов. В основной подгруппе 2 не отмечено и ранних преждевременных родов ( $p_1=0,999$ ). А в подгруппе 1 ранние преждевременные роды были у 2 (1,8%) пациенток ( $p_2=0,999$ ). Статистически значимых различий при сравнении с группой здоровых беременных не получено. Также не установлено статистически значимых различий между группами сравнения при преждевременных родах (34–36 недель и 6 дней): в подгруппе 1 – 7 (8,5%) пациенток, в подгруппе 2 – 4 (5,4%), в группе сравнения – 4 (5,3%), ( $p_1=0,572$ ,  $p_2=0,999$ ). При анализе встречаемости срочных родов не получено статистически значимых различий в группах: подгруппа 1 – 105 (92,1%), подгруппа 2 – 70 (94,6%), группа сравнения – 69 (93,4%), ( $p_1=0,445$ ,  $p_2=0,999$ ) (таблица 3.5).

Таблица 3.5. – Распределение пациенток из подгрупп 1, 2 и группы сравнения по срокам и методам родоразрешения

Срок/метод родоразрешения	Подгруппа 1, n=114	Подгруппа 2, n=74	Группа сравнения, n=74	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
До 33 недель	2 (1,8%)	0	1 (1,3%)	0,999	0,999
34–36 недель и 6 дней	7 (8,5%)	4 (5,4%)	4 (5,3%)	0,572	0,999
37–40 недель	105 (92,1%)	70 (94,6%)	69 (93,4%)	0,445	0,999
Кесарево сечение, абс. (%)	63 (55,3%)	33 (44,6%)	26 (35,1%)	<b>0,007</b>	0,314
Роды через естественные родовые пути, абс. (%)	51 (44,7%)	41 (55,4%)	48 (64,9%)	<b>0,007</b>	0,314

Примечания:

p<sub>1</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗНО диагностировано до беременности.

p<sub>2</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗНО диагностировано во время беременности.

Родоразрешены путем кесарева сечения 63 (55,3%) пациентки из основной подгруппы 1 и 26 (35,1%) женщин из группы сравнения, различия статистически значимы (p<sub>1</sub>=0,007). До 2018 года в протоколах по акушерству и гинекологии показанием к оперативному родоразрешению значилось наличие онкологического новообразования во время беременности или в анамнезе, что увеличивало процент родоразрешений путем кесарева сечения у беременных онкологических пациентов. Это одно из основных показаний к оперативному родоразрешению (15 пациентов (13,2%)) в подгруппе 1. Сравнение с группой здоровых беременных не проводилось, ввиду отсутствия данного показания в группе сравнения. Тяжелая экстрагенитальная патология также являлась показанием к операции кесарево сечению – 8 (7%), статистически значимые различия при сравнении с группой здоровых беременных p<sub>1</sub>=0,033.

Надо отметить, что показаниями к кесарево сечению также являлись в подгруппе 1: ранее оперированная матка – 21 (19,3%) пациентки, слабость родовой деятельности – 5 (4,4%), гипоксия плода – 4 (3,5%), преэклампсия –

4 (3,5%) и другие (таблица 3.6), статистически значимых различий не выявлено ( $p_1 > 0,05$ ).

Родоразрешены путем кесарева сечения 33 (44,6%) пациентки из подгруппы 2 против 26 (35,1%) женщин из группы сравнения, достоверных статистических различий не выявлено ( $p_2 = 0,314$ ). У 9 женщин подгруппы 2 проведение кесарева сечения было связано с необходимостью изменения тактики родоразрешения ввиду наличия онкопатологии при неготовности родовых путей, у 25 пациенток подгруппы 2 – оперативное родоразрешение проведено по акушерскими показаниями, среди которых: оперированная матка – 5 (5,4%) случая, тазовое предлежание плода – 2 (2,7%), тяжелая экстрагенитальная патология – 5 (6,8%), крупный плод – 1 (%) и слабость родовой деятельности – 4 (5,4%) ( $p_2 > 0,05$ ) (таблица 3.6).

Таблица 3.6. – Показания к кесареву сечению

Показания	Основная группа				Группа сравнения, n=74		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	подгруппа 1 n=114		подгруппа 2 n=74		абс.	%		
	абс.	%	абс.	%				
наличие РЦЖ и неготовность родовых путей при РЦЖ	15	13,2%	9	12,2%	0	0,0%		
преэклампсия	4	3,5%	1	1,4%	0	0,0%	0,265	1
преждевременные роды	0	0,0%	1	1,4%	2	2,7%	0,307	1
гипоксия плода	4	3,5%	2	2,7%	4	5,4%	0,779	0,681
отслойка плаценты	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,787	1
слабость родовой деятельности	5	4,4%	4	5,4%	2	2,7%	0,863	0,681
экстрагенитальная тяжелая патология	8	7,0%	5	6,8%	0	0,0%	<b>0,033</b>	0,058
оперированная матка	21	19,3%	5	5,4%	6	8,1%	0,073	1
двойня	1	0,9%	0	0,0%	2	2,7%	0,684	0,497
смешанное тазовое предлежание	1	0,9%	2	2,7%	2	2,7%	0,684	1
ВПР у плода	1	0,9%	1	1,4%	0	0,0%	1	1
ЭКО	1	0,9%	1	1,4%	1	1,4%	1	1
крупный плод	1	0,9%	2	2,7%	1	1,4%	1	1
узкий таз	0	0,0%	0	0,0%	2	2,7%	0,498	0,497

миома матки больших размеров	1	0,9%	1	1,4%	2	2,7%	0,684	1
центральное предлежание	0	0,0%	1	1,4%	1	1,4%	0,787	1

Примечание:

$p_1$  - уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗН диагностировано до беременности

$p_2$  - уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗН диагностировано во время беременности.

Нами изучено состояние здоровья новорожденных, родившихся от включенных в исследование пациенток. Надо отметить, что в подгруппе 1 родилось 117 новорожденных (у трех пациенток были двойни), в группе сравнения – 76 детей от 74 пациенток (две женщины также родили двойни).

При сравнении характеристик детей у женщин основных подгрупп 1 и 2 и группы сравнения статистически значимых различий между группами не выявлено,  $p_{1,2} > 0,05$ . (таблица 3.7).

Перинатальных потерь в исследуемых группах не было, состояние умеренной асфиксии выявлено у 2,6% детей подгруппы 1 и 1,3% подгруппы 2, статистически значимых различий между группами не выявлено,  $p_{1,2} > 0,05$ . (таблица 3.7)

*Таблица 3.7. – Характеристика новорожденных, родившихся от включенных в исследование*

Характеристики ребенка	Основная группа		Группа сравнения, 76 детей	$P_1$	$P_2$
	подгруппа 1, 117 детей	подгруппа 2, 74 ребенка			
	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)		
Новорожденные массой до 2500 г	9 (7,7%)	3 (4,1%)	3 (4%)	0,371	0,999
Масса новорожденного, г	3287±529	3338±457	3373,3±555	0,252	0,293
Масса новорожденного (срок гестации >32 нед), г	3306±466	3338±457	3398±518	0,191	0,229
Рост новорожденного, см	52±4	52±3	52±3	0,733	0,521
Пол ребенка-муж	53 (45,3%)	42 (56,8%)	48 (63,2%)	<b>0,018</b>	0,505
Без асфиксии	114 (97,4%)	73 (98,7%)	75 (98,7%)	0,970	1
Асфиксия средней степени Апгар 4-7 баллов	3 (2,6%)	1 (1,3%)	0	0,441	0,987

Асфиксия тяжелой степени Апгар 0-3 баллов	0	0	1 (1,3%)	0,788	1
---	---	---	----------	-------	---

Примечание:

$p_1$  - уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗН диагностировано до беременности

$p_2$  - уровень значимости при сравнении группы контроля и группы пациенток, у которых ЗН диагностировано во время беременности.

Проведенный анализ отдаленных результатов лечения РЦЖ в основной и контрольной группах (медиана наблюдения составила 75 и 60 месяцев) показал, что общая 5-летняя выживаемость составила 100%,  $p < 0,05$ .

За время наблюдения рецидивы развились у 4 женщин из группы контроля (через 1, 17, 50, 63 месяца), у 5 пациенток из основной группы, у которых ЗНО обнаружены во время беременности (через 6, 51, 94, 135, 188 месяцев) и у 3 женщин основной группы, у которых ЗНО обнаружены до беременности (через 96, 103, 160 месяцев).

Пятилетняя бессобытийная выживаемость в контрольной группе составила  $98,3 \pm 0,9\%$ , в подгруппе 1 – 100%, в подгруппе 2 –  $94,6 \pm 0,9\%$ . Статистически значимых различий в 5-летней бессобытийной выживаемости между пациентками контрольной группы и пациентками 1 и 2 подгрупп основной группы не выявлено ( $p = 0,170$  и  $p = 0,077$  соответственно).

Проведенное исследование не показало отрицательного влияния беременности на отдаленные результаты лечения РЦЖ и прогноз. Тщательный мониторинг течения беременности и родов, своевременное прогнозирование и коррекция выявленных осложнений у пациенток с РЦЖ позволяют свести к минимуму число материнских и перинатальных осложнений.

Таким образом, наблюдательная тактика с отложенным хирургическим лечением после родоразрешения не показала ухудшения ближайших и отдаленных результатов отсроченного лечения. Мы можем рекомендовать хирургическое лечение РЦЖ у беременных лишь при прогрессировании опухолевого процесса, угрожающего жизни матери или ребенка. В таком

случае оптимальным сроком проведения операции с минимальными рисками для здоровья матери и плода является II триместр (до 22-й недели) гестационного периода. Наиболее часто признаки прогрессирования роста карциномы отсутствуют, следовательно, рекомендуется динамическое наблюдение на фоне назначения тиреостатиков (целевой уровень ТТГ < 0,1 МЕ/л).

Не выявлено различий в морфологическом строении опухоли на фоне беременности, также не зарегистрированы случаи бурного роста карцином или генерализации процесса при беременности. Необходимо подчеркнуть, что после проведенного лечения не выявлены рецидивы заболевания, связанные с беременностью. Для пациенток после проведенной тиреоидэктомии важна адекватная заместительная терапия, экономные резекции щитовидной железы.

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения не выявил различий в основной и контрольной группах, общая 5-летняя выживаемость составила 100%. Однако, учитывая медленное развитие ДРЦЖ, возможность возникновения рецидивов и через 10–15 лет после операции, необходим мониторинг пациентов, получавших лечение по поводу рака щитовидной железы длительное время. Мониторинг должен носить постоянный характер с постепенным смягчением режима контроля, но продолжаться пожизненно.

РЦЖ является первым по частоте встречаемости злокачественным новообразованием, выявляемым в гестационном периоде. Высокая встречаемость РЦЖ объясняется тем, что в большинстве случаев ЗНО данной локализации поражают женщин молодого возраста. Чаще всего диагностируется ПРЦЖ. Если у беременной отсутствуют признаки прогрессирования или метастазирования опухолевого процесса, то показана выжидательная тактика с отсрочкой хирургического лечения на послеродовой период.

## Глава 4

### Рак молочной железы и беременность

#### 4.1. Особенности рака молочной железы у беременных

Рак молочной железы (РМЖ) в течение многих лет занимает одно из первых мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женского населения в большинстве стран. Встречаемость РМЖ среди беременных колеблется в пределах от 0,2 до 2,6%. Среди онкологической патологии беременных в мире РМЖ занимает также одно из первых мест, составляя 15–17%. Частота развития РМЖ, ассоциированного с беременностью (РМЖАБ), составляет 15–30 случаев на 100 тыс. родоразрешений [86, 320].

Согласно результатам крупного когортного исследования E.V. Callihan et al., в которое были включены женщины в возрасте от 15 до 44 лет, частота РМЖАБ удвоилась с 16,0 до 37,4 случая на 100 тыс. новорожденных за период с 1963 года по 2002 год [307]. Если учитывать не только беременных, которые родили, но и женщин, сделавших аборт, частота рака молочной железы, ассоциированного с беременностью, возрастает более чем в 7 раз и приближается к соотношению 215,8 на 100 тысяч беременностей [244]. Причиной тому, с одной стороны, является увеличение среднего возраста матери при рождении ребенка, а с другой – рост в целом заболеваемости РМЖ в группе молодых женщин до 38 лет [156]. На РМЖАБ приходится от 2,6 до 6,9% всех случаев РМЖ в возрастной группе женщин моложе 45 лет, что составляет примерно 25 тыс. новых случаев в год в европейских странах [244, 315].

В литературе отмечается, что РМЖАБ имеет свои особенности в клиническом течении, диагностике и лечении. На момент постановки диагноза РМЖАБ средний возраст женщин составляет 30–38 лет [217]. Около 2/3 случаев диагностируется во время лактации или в течение года после рождения ребенка, и только 1/3 – во время беременности [22]. Многие исследователи подчеркивают, что особенности клинического течения

РМЖАБ приводят к тому, что отсрочка в постановке диагноза от момента появления первых клинических проявлений в среднем составляет от 1 месяца до года. Во время беременности происходит пролиферация железистой ткани и дифференцировка секреторных единиц как подготовка ткани молочной железы к лактации. Данные физиологические процессы приводят к нагрубанию и повышению плотности ткани молочной железы, тем самым затрудняя объективный осмотр и интерпретацию маммограмм. Как результат, пациенты с РМЖАБ зачастую имеют более распространенную стадию заболевания по сравнению со спорадическим РМЖ [96].

РМЖАБ протекает агрессивней по сравнению с ЗНО, диагностированными после родоразрешения. Известно, что во время беременности и в послеродовом периоде в организме матери ускоряется метаболизм веществ, интенсифицируется ангиогенез, угнетается иммунная система. По мнению многих авторов, данные факторы в совокупности с молодым возрастом способствуют прогрессированию опухолевого процесса при РМЖ [166, 280]. Исследователи выявили изменения и в биохимическом составе крови беременных, свидетельствующие об агрессивном течении РМЖ в гестационный период. Так, во время беременности и в раннем послеродовом периоде повышена концентрация пролактина, а в патогенезе РМЖ хорошо изучена ассоциация данного гормона и его рецепторов с ростом злокачественных клеток и их прогрессированием [166, 280].

Агрессивное течение РМЖ в гестационном периоде подтверждается рядом исследований. Установлено, что в атипичных клетках (по сравнению со злокачественными клетками РМЖ без беременности) увеличивается активность протеолитических ферментов, ответственных за инвазию и метастазирование. Вследствие этого исследователи предполагают, что РМЖ во время беременности отличен от такового в послеродовом периоде [126, 165, 196].

Согласно А.Д. Надвиковой и соавт., II и III стадии заболевания в популяции в целом диагностируются в 45–66% случаев, в то время как при

РМЖАБ – в 65–90% случаев [97]. По данным R. Ruiz et al., средний размер опухоли у пациенток с РМЖАБ составляет 3,5 см, метастатическое поражение подмышечных лимфоузлов встречается в 56–89% случаев, в то время как у небеременных женщин эти показатели составляют 2 см и 38–54% соответственно [217]. В связи с этим авторы делают вывод о том, что любое образование молочной железы у беременных и кормящих женщин, существующее более 2 недель, должно подвергнуться инструментальному исследованию, а при необходимости – морфологической верификации.

Проведенный F. Amant et al. анализ гистологических форм РМЖ продемонстрировал то, что в случаях сочетания РМЖ и беременности достоверно чаще, чем в общей популяции пациентов с РМЖ, встречались агрессивные формы рака [168]. Так, ЗНО с низкой степенью дифференцировки опухоли диагностированы у 74% пациенток, в 88% случаев наблюдалась инвазия в лимфатические сосуды и опухолевые эмболы в них, эстроген-рецептор (ЭР), прогестерон-рецептор (ПР) негативные опухоли составили 42% от общего числа.

Специалисты отмечают, что РМЖАБ по сравнению с РМЖ без беременности чаще сопровождается метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Также при РМЖАБ выше доля воспалительных форм заболевания [309]. Рекомендация проводить исследование регионарных лимфоузлов у беременных с РМЖАБ до 2017 года была изъята из некоторых официальных международных рекомендаций, в том числе Европейского общества медицинской онкологии и Американского общества клинической онкологии. Причиной этого является вероятность того, что введенные в организм радиоизотопы могут потенциально привести к появлению врожденной патологии развития у ребенка. Однако результаты недавно проведенных дозиметрических и проспективных исследований с участием 12 беременных пациенток, больных раком молочной железы, не выявили врожденных аномалий плода или признаков рецидива в течение дальнейшего наблюдения сроком до

32 месяцев. Таким образом, данный метод диагностики в определенных случаях может быть достаточно эффективен [309].

А в ходе изучения онкомаркеров установлено, что у женщин с РМЖАБ достоверно чаще встречался более высокий уровень СА 15-3 по сравнению с небеременными женщинами с заболеванием в той же стадии и с идентичным гистологическим типом [219, 194].

По данным А. Langer et al., исследовавших 117 беременных женщин с РМЖ, большинство случаев рака (81,2%) диагностированы в послеродовом периоде в течение 12 месяцев [153]. Авторами зарегистрирована высокая частота семейных случаев РМЖ (27,5%). Большинство из прогностических факторов являлись неблагоприятными: частые поражения лимфатических узлов (51,8%), низкодифференцированность опухоли, негативность гормонального рецептора (45,9%) и положительность HER2 (38,7%).

Диагноз «РМЖ на фоне беременности» ставится на основании анамнеза, клинического обследования, методов визуализации и морфологического заключения. РМЖ у беременных чаще выявляется в виде безболезненных опухолевых масс, в ряде случаев может наблюдаться отек и гиперемия кожи. Как правило, первым клиническим симптомом ЗНО являлось пальпируемое образование (89,7%). Известно, что около 80% всех образований в молочных железах, диагностируемых во время беременности, является доброкачественными. Поэтому необходимо проводить дифференциальный диагноз РМЖАБ с фиброаденомой, фиброзно-кистозной болезнью, галактоцеле, липомой, абсцессом, реже – с саркомой, лимфомой, меланомой [44, 64, 153].

Интересными представляются исследования, в которых изучается роль онкогенов *BRCA1* и *BRCA2* в развитии РМЖАБ. По данным N. Loman et al., 48% обследованных женщин с РМЖ в молодом возрасте имелиотягощенную наследственность, а 9% являлись носителями мутаций генов *BRCA1/2* [222]. По данным других авторов, до 29% молодых пациенток с РМЖ являются *BRCA*-позитивными. В связи с этим всем женщинам с РМЖАБ

рекомендовано выполнять генетическое тестирование на носительство мутаций генов *BRCA1/2* и проводить генетическое консультирование [203]. А.С. Antoniou et al. обнаружили прямую корреляционную связь между поздним возрастом первородящих и увеличением количества случаев РМЖ при наличии мутации *BRCA2*, тогда как при мутации в гене *BRCA1* подобного не наблюдалось [297].

В свою очередь J. Kotsopoulos et al. в своем многоцентровом исследовании опровергли гипотезу о том, что риск развития РМЖ увеличивается с каждой последующей беременностью при наличии мутации *BRCA1* и *BRCA2* [148]. В ходе изучения 7243 пациенток из 11 государств с мутацией гена *BRCA1* или *BRCA2* авторами не выявлено корреляции между числом беременностей и развитием РМЖ. Не подтвердились сведения о первой гестации как защитном факторе от РМЖ у носительниц мутации данного гена. Однако С.А. Cullinane et al. предоставили данные о том, что количество родов имеет отрицательную корреляционную связь у пациенток с мутацией *BRCA1*, а случаи РМЖ в первые 2 года от момента родов достоверно чаще встречаются у носительниц *BRCA1*-мутации [214].

В литературе имеется информация о зависимости между частотой развития РМЖ и полом ребенка. Согласно данным С. Hsieh et al., РМЖ встречался чаще у женщин, у которых родились девочки (63%) по сравнению с пациентками, у которых родились мальчики (37%) [228]. Авторы предполагают, что плод мужского пола оказывает некое протективное действие, однако причины и механизмы такого воздействия неизвестны. В этой же работе исследователи установили, что у рожденных в срок детей от матерей с РМЖАБ масса тела ниже (средний вес при рождении 2,5 кг) по сравнению с детьми, которых родили здоровые матери (средняя масса тела не менее 3,1 кг).

Актуальным вопросом РМЖ на фоне беременности является выбор диагностического метода. С одной стороны, обладающие высокой информативностью лучевые исследования (маммография, компьютерная

томография) являются необходимыми для постановки диагноза и имеют определенные достоинства, с другой – важность обеспечения безопасности плода ограничивает арсенал средств диагностики, способствуя высокой вероятности установки неверного диагноза. Небезопасным для плода также признано применение диагностических методов, где задействованы контрастные и радиоизотопные препараты [164, 331].

Магнитно-резонансную томографию молочных желез с контрастированием не рекомендуют проводить во время беременности, так как контраст на основе гадолиния способен проникать через гематоплацентарный барьер. В ряде экспериментальных работ на животных гадолиний оказывал тератогенное воздействие, хотя отсутствуют клинические проспективные исследования, подтверждающие данный факт [154, 172, 200, 277, 285].

Во время грудного вскармливания может безопасно использоваться МРТ с контрастированием. Однако интерпретировать результаты исследования сложно в связи с гиперваскуляризацией и изменениями в ткани молочной железы, вызванными лактацией. Известно, что контрастные препараты на основе гадолиния выделяются с молоком матери, но риск потенциальных осложнений, включающих токсические и аллергические реакции, остается низким. Вместе с тем рекомендуется прерывать лактацию на 12–24 часа после введения гадолиния, если планируется выполнение МРТ [126, 140].

Ввиду того, что ультразвуковое исследование позволяет проводить дифференциальный диагноз между кистозными и солидными образованиями и не имеет лучевой нагрузки, оно является основным методом визуальной диагностики молочных желез во время беременности. В исследовании J. Robbins et al. ультрасонография продемонстрировала крайне высокую чувствительность (100%) в отношении РМЖАБ [144]. Из-за повышенной плотности молочных желез специалисты рекомендуют проводить УЗИ

женщинам моложе 30–35 лет . Вместе с тем беременным женщинам по тем же причинам данный метод показан в любом возрасте.

Зачастую РМЖАБ диагностируется уже на IV стадии. Ввиду того, что опухоль данного типа чаще всего метастазирует в кости, легкие, печень, необходимо проводить диагностический поиск с использованием рентгенографии органов грудной клетки с абдоминальной защитой, УЗИ органов брюшной полости, бесконтрастную МРТ скелета при условии высокого риска метастазирования. В тех случаях, когда выполнение МРТ проблематично, проводят остеосцинтиграфию на фоне гидратации и установки катетера в мочевой пузырь [64]. Авторы современных работ подчеркивают, что прибегать к диагностическим методам с использованием ионизирующего излучения необходимо только в тех случаях, когда результаты диагностики могут реально повлиять на тактику лечения. В противном случае эти методы лучше перенести на послеродовой период для избегания негативного влияния на плод [97]. Применение радиоактивных изотопов и рентгеноконтрастных веществ также может стать большим препятствием для выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов. Под сомнение ставится и степень информативности маммографии в связи с высокой плотностью ткани молочной железы в молодом возрасте [64, 96, 97]. По данным А. Langer, чувствительность маммографии составляет 80,9%, УЗИ – 77%, а среднее время до постановки диагноза занимает около 5,8 месяца [153].

На сегодняшний день золотым стандартом диагностики РМЖ является биопсия подозрительных образований. При этом методом выбора является трепанобиопсия. Чувствительность данного метода, по данным Т. Oyama et al. достигает 90% [293]. Ввиду того, что при беременности наблюдается гиперпролиферация и атипия клеток молочной железы, тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия может давать ложноположительные результаты, что во многом может напоминать цитограмму злокачественного новообразования. По мнению исследователей, Core-биопсия позволяет не

только установить гистологический вариант РМЖ, но также степень злокачественности, уровень экспрессии ЭР, ПР, эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2/neu) и степень пролиферативной активности [188, 269]. Патолог, выполняющий морфологическое исследование, должен быть проинформирован о наличии беременности у пациентки.

Согласно данным литературы, преимущественным гистологическим вариантом РМЖ у беременных является инвазивная аденокарцинома. Так, у молодых женщин, на фоне беременности чаще бывают ЭР- и ПР-негативные опухоли с гиперэкспрессией HER2/neu. Биологические характеристики опухоли в большей степени определяет возраст, чем беременность. Таким образом, авторы подчеркивают, что беременность нельзя рассматривать как индикатор неблагоприятного прогноза при раке молочных желез [188, 269]. Прерывание беременности у пациенток, при РМЖ, не является эффективной и адекватной мерой при данной патологии. При принятии самой пациенткой решения о прерывании беременности дальнейшее лечение РМЖ не отличается от такового небеременных женщин. При этом прерывание беременности выступает одним из факторов неблагоприятного прогноза [3].

В настоящее время существует мнение, что более агрессивными являются опухоли, которые возникли во время беременности, чем появляющиеся в послеродовой период. Данный факт позволяет утверждать, что существуют отличия РМЖ периода беременности и послеродового периода. О более агрессивном течении РМЖ во время беременности может свидетельствовать и тот факт, что в клетках опухоли молочной железы в период беременности обнаружено повышение протеолиза, способствующего усилению инвазии и метастазированию [171].

Экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов часто ниже при РМЖАБ по сравнению с РМЖ в отсутствие такой ассоциации [191, 281], а частота экспрессии рецептора HER-2 при РМЖАБ сопоставима с таковой при РМЖ у небеременных [85].

Поскольку постановка правильного диагноза ограничена диагностическими возможностями, это отдалает начало лечения, что также отражается на его результатах [246]. В то же время многие авторы делают вывод, что своевременное начало лечения не влияет на выживаемость. Поэтому правильная диагностика и адекватная тактика приводят к одинаковым результатам лечения как у больных РМЖ на фоне беременности, так и у тех женщин, которые заболели РМЖ без беременности [64, 70, 86].

Лечение РМЖАБ должно осуществляться строго в соответствии со стандартами, принятыми для небеременных женщин. По данным A. Langer et al., лечение заключалось в хирургическом вмешательстве (61,7% – радикальные мастэктомии), лучевой терапии (96%) и химиотерапии (79,6%) [153]. Общая 5-летняя выживаемость составила 81,8%.

Выбор метода в свою очередь зависит от клинической стадии, биологии опухоли, генетического статуса, гестационного срока и выбора самой пациентки. Если мать и ее семья все же предпочитают отложить начало лечения до родов, то следует их предупредить, что в подобной ситуации прогноз может быть менее благоприятным. По данным литературы, большинство женщин, принявших такое решение, погибает в течение ближайших 2 лет. В качестве исключения можно рассматривать случаи, когда РМЖ диагностируется на сроках, близких к родам (после 37-й недели гестации). Вторым вариантом – немедленное прерывание беременности и инициация противоопухолевого лечения. Этот вариант может быть реализован лишь на ранних сроках беременности (I триместр) после тщательного консультирования и информирования пациентки в отношении всех рисков. И третий вариант, который становится наиболее популярным в последнее время, – лечение РМЖ во время беременности [39, 45, 96].

Хирургический метод остается основным в лечении пациентов с РМЖ. В течение длительного времени модифицированная радикальная мастэктомия оставалась операцией выбора при лечении РМЖ на фоне беременности. Многочисленные рандомизированные исследования наглядно

показали, что органосохранные операции по эффективности не уступают мастэктомии [97, 113]. Вместе с тем продемонстрировано, что риск локального рецидива после таких операций значительно увеличивался, если не проводилась послеоперационная лучевая терапия. Во время беременности нежелательно проводить лучевую терапию. Поэтому органосохранные операции у пациентов с РМЖ могут применяться, но только в тех случаях, когда хирургический этап выполняется во время II или III триместров, а начало лучевой терапии переносится на послеродовой период. Н.М. Kuerer et al. представили данные о лечении 22 женщин с РМЖ на фоне беременности: не было получено различий в показателях безрецидивной и общей выживаемости среди пациенток, которым выполнялись органосохранные операции и мастэктомии [199].

Исторически подмышечная лимфодиссекция являлась стандартной процедурой при выполнении радикальных операций у пациентов с РМЖ. Начиная с 2000-х годов на смену лимфодиссекции пришла биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ). Сигнальными считаются те первые (1–3) лимфатические узлы, в которые поступает лимфа от молочной железы. С помощью красителя на основе метиленового синего либо с помощью специального радионуклида можно визуализировать сигнальные лимфатические узлы. В настоящее время биопсия сигнальных лимфоузлов, в отличие от полной подмышечной лимфодиссекции, принята в качестве стандарта хирургического стадирования статуса регионарных лимфатических узлов при раннем РМЖ с клинически негативными лимфоузлами [334]. В течение некоторого времени БСЛУ у беременных женщин не проводилась из-за опасности воздействия ионизирующего излучения на плод. Но результаты исследований последних лет показали, что БСЛУ может безопасно выполняться и на фоне беременности, так как радионуклид вводится локально, а доза его низка и не может оказывать повреждающего действия на плод [335]. Тем не менее целесообразнее вводить радиофармпрепарат утром в день операции (однодневный протокол) для

того, чтобы уменьшить время и дозу радиации. Метиленовый синий в настоящее время у беременных не рекомендован из-за риска аллергических реакций [334].

Хирургическое лечение РМЖАБ в настоящее время может безопасно проводиться при любых сроках гестации. Равную безопасность, как для матери, так и для плода должно обеспечить анестезиологическое пособие. Популяционное исследование подтвердило, что пагубное влияние на плод оказывает не столько анестезия, сколько сопутствующие заболевания матери [267]. Вместе с тем хотелось бы внести несколько уточнений. Несмотря на то, что отсутствуют убедительные данные, подтверждающие тератогенное действие большинства анестезиологических препаратов, применяемых в современной практике, хирургическое вмешательство нежелательно проводить в I триместре, когда еще не завершен органогенез и существует потенциальный риск токсического воздействия на плод. Наиболее безопасным периодом для выполнения операции является II триместр. Во время III триместра существует реальная опасность преждевременных родов, что может быть спровоцировано стрессом на хирургическое вмешательство. Проведение неoadьювантной химиотерапии во II и III триместрах беременности позволяет перенести оперативное вмешательство на послеродовой период, что делает данную тактику наиболее приемлемой. В любом случае, в каком триместре беременности ни проводилось бы хирургическое вмешательство, желательно участие мультидисциплинарной команды, включающей хирурга, анестезиолога и акушера-гинеколога [64, 84].

Лучевая терапия во время беременности обычно не рекомендуется из-за потенциального тератогенного эффекта. Воздействие радиации на плод может стать причиной его гибели, пороков и задержки развития. Два наиболее важных фактора обуславливают пагубное влияние лучевой терапии на течение беременности – полученная доза и возраст гестации. Доза ионизирующего излучения, достигающая плода, зависит от расстояния от

него до поля облучения. Использование эффективной защиты может снизить эту дозу на 50–75% [169]. Описано несколько случаев рождения здоровых детей при назначении лучевой терапии во время беременности [361]. Однако в тех случаях, когда лучевая терапия абсолютно показана и риск для матери при отказе от нее превышает вред радиации на плод, данный вид противоопухолевого лечения может быть назначен на протяжении I и раннего II триместров после всестороннего обсуждения всех вопросов с пациенткой. Если РМЖ диагностируется на более поздних сроках беременности (поздний II, III триместры), лучевая терапия должна проводиться исключительно после родоразрешения.

Влияние лучевой терапии на лактацию до конца не изучено. Тем не менее имеется ряд наблюдений, когда после облучения области грудной клетки пациентки сохраняли лактационную функцию, хотя не в полной степени по сравнению с женщинами, не получавшими лучевую терапию [170]. Ряд авторов выступают против лактации во время лучевой терапии, так как сосание во время грудного вскармливания может усилить кожную токсичность, вызванную радиацией, что в результате приведет к дискомфорту, отеку кожи и возможным инфекционным осложнениям (например, маститу) [281].

Системная терапия, включая химио-, эндокринную и таргетную терапию, являясь ключевой в современном лечении пациентов с РМЖ, должна назначаться крайне осторожно во время беременности из-за выраженных побочных эффектов. Во время I триместра категорически противопоказана химиотерапия, так как со 2-й по 8-ю неделю происходит органогенез, а назначение цитостатиков сопровождается высоким риском самопроизвольных аборт, гибели и пороков развития плода. Как показали результаты последних исследований, частота пороков развития плода при проведении химиотерапии в I триместре достигает 14% и существенно снижается, если химиотерапевтическое лечение назначается в более поздние сроки [113, 188, 359]. После завершения органогенеза ряд органов и систем,

включая глаза, гениталии, гематопозитическую и центральную нервную систему, остаются уязвимыми к цитостатикам. В связи с этим более целесообразно начинать химиотерапию с 14-й недели гестации. Назначение химиотерапии во время II и III триместров считается относительно безопасным [168, 188]. По мнению большинства авторов, при выборе схемы химиотерапии необходимо отдавать предпочтение режимам, содержащим антрациклиновые антибиотики (доксорубицин + циклофосфан, доксорубицин + циклофосфан + 5-фторурацил), прием которых не влечет серьезных проблем в развитии плода, включая отсроченную кардиотоксичность [156]. Данные по использованию во время беременности других цитостатиков, таких как таксаны и препараты платины, ограничены [305, 343]. Несмотря на то, что результаты указанных исследований свидетельствуют об отсутствии негативного влияния на плод, с учетом небольшого количества публикаций назначать таксаны и препараты платины необходимо осторожно и только в тех случаях, когда невозможно провести химиотерапию с включением антрациклинов, либо если эти схемы дискредитировали себя в процессе лечения. Среди таксанов применение паклитаксела во время беременности более предпочтительно, чем доцетаксела из-за большей безопасности для плода. Химиотерапию необходимо прекратить приблизительно на 36-й неделе гестации. Родоразрешение должно быть проведено не ранее чем через 4 недели после окончания последнего курса химиотерапии, для того чтобы смог восстановиться костный мозг и можно было успеть купировать возможные осложнения цитотоксической терапии [12, 17].

Эндокринная терапия является главным методом лечения гормонально зависимого РМЖ, включает назначение тамоксифена или ингибиторов ароматазы и подавление функции яичников у женщин в пременопаузе из группы высокого риска. Прием тамоксифена во время беременности противопоказан, так как препарат может вызвать самопроизвольный аборт, пороки развития плода (синдром Гольденхара, недоразвитие гениталий),

маточные кровотечения. Назначать тамоксифен необходимо после родоразрешения. Однако нужно помнить, что он может значительно снизить выработку молока и выделяться с молоком [249].

Терапия HER2-позитивного РМЖ в настоящее время невозможна без использования таргетных препаратов на основе моноклональных антител (трастузумаба, пертузумаба, лапатиниба). Но, к сожалению, их использование во время беременности противопоказано из-за серьезных побочных эффектов: риск развития маловодия, легочной гипоплазии, скелетных аномалий, почечной недостаточности у плода и его неонатальной гибели [226]. В особых случаях после предварительного тщательного изучения рисков для плода и матери, потенциальной выгоды от таргетной терапии, а также подписания информированного согласия может быть назначен трастузумаб [156].

Многие авторы отмечают худшую общую выживаемость беременных пациенток с РМЖ по сравнению с небеременными [346, 194]. Результаты последних исследований показывают, что при сопоставлении групп по численности, стадиям заболевания, иммуногистохимическим характеристикам опухоли, объему проводимого лечения, и, самое главное, по возрасту женщин, отмечается достоверное улучшение общей и безрецидивной выживаемости в течение 10 лет наблюдения в группе с РМЖ, ассоциированным с беременностью, при сравнении с группой с РМЖ вне беременности [85, 191, 163].

При РМЖАБ решение о лечении необходимо принимать индивидуально, учитывая мнение пациентки.

При сохранении беременности план лечения должен быть составлен совместно с акушерами-гинекологами. Как правило, при наступившей беременности и диагностировании опухоли во II и III триместрах, большинство женщин принимают решение пролонгировать беременность.

Результаты некоторых исследований показывают снижение выживаемости пациенток при прерывании беременности по сравнению с

теми, у кого беременность сохранялась [69]. Перед началом лечения необходимо учитывать срок гестации и состояние плода. При выборе методов терапии следует руководствоваться целью проведения наиболее эффективного лечения матери с минимальными рисками осложнений у плода.

На начальных стадиях рака 1-м этапом лечения может стать хирургическое. Объемные оперативные вмешательства не рекомендуются беременным женщинам, при этом не следует исключать возможность их выполнения. Показано, что радикальная мастэктомия либо органосохраняющая операция являются безопасными в период беременности, не приводят к самопроизвольным абортам и не несут рисков для плода.

Спорным также остается вопрос безопасности и возможных побочных действий химиотерапии во время беременности.

Наибольший тератогенный риск выявлялся при химиотерапии в сочетании с лучевой терапией, проводимой в I триместре беременности. Среди осложнений химиотерапии во II и III триместрах следует отметить преждевременные роды, миелосупрессию у матери и плода, кровотечение и инфекции, задержку роста плода, антенатальную его гибель. Принимать решение о начале химиотерапии у пациенток с РМЖ в период беременности следует, в первую очередь руководствуясь соотношением результатов, благоприятных для матери и отдаленных неблагоприятных для плода.

Назначается химиотерапия только после разъяснительной беседы с беременной и ее близкими. Женщина, решившая сохранить беременность, должна осознавать как ожидаемую пользу в отношении своего здоровья, так и потенциальный риск для плода (внутриутробная смерть, преждевременные роды, транзиторные миелосупрессии, врожденные аномалии, патология дыхательных путей и ЦНС и др.).

Лечащий врач устанавливает, является ли возможным без причинения вреда пациентке отложить проведение химиотерапии до II–III триместра

беременности, когда лекарственные средства не смогут оказать повреждающего воздействия на плод.

Проблема РМЖ, ассоциированного с беременностью, – это комплексная проблема, требующая коллективного участия врачей различных специальностей, таких как рентгенологи, генетики, акушеры-гинекологи, онкологи.

Согласно последним исследованиям, у женщин, которые успешно пролечены от рака молочной железы в прошлом, как правило, не возникает проблем с фертильностью [85]. Гормональные и метаболические изменения, происходящие во время беременности, не являются повышенным фактором риска рецидива рака молочной железы, хотя исследования в этой сфере продолжаются [86].

Женщинам, у которых диагностирован рак молочной железы на ранних стадиях, целесообразно планировать беременность не ранее чем через 2 года после установления диагноза и проведенного лечения. Такие факторы, как тип рака, степень метастазирования (распространение), а также количество полученной лучевой нагрузки или объемов химиотерапевтического лечения, следует рассматривать до того, как планируется беременность после перенесенного РМЖ [83].

Женщинам с высоким риском развития раннего рецидива рака молочной железы рекомендуется пройти тщательное обследование и наблюдение. Женщинам с IV стадией (метастатического) рака молочной железы или рецидивирующим течением опухолевого процесса не рекомендуются беременности. Химиотерапия может также оказывать негативное влияние на яичники и приводить к проблемам с фертильностью или к высокой частоте спонтанных выкидышей [84].

Таким образом, своевременное хирургическое лечение позволяет сохранить беременность и не ухудшить прогноз РМЖ. Это обуславливает необходимость разработки мероприятий для выявления заболевания на максимально ранних сроках. Помимо повышения информированности

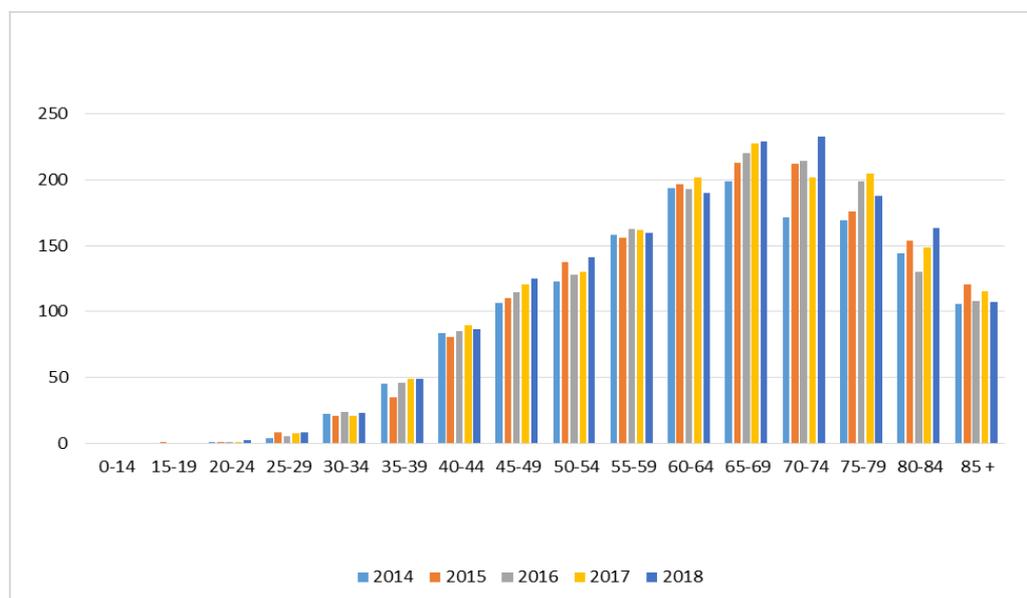
женщин репродуктивного возраста о возможной злокачественной патологии молочных желез на фоне беременности необходимо включить ультразвуковое исследование молочных желез на этапе планирования беременности.

При планировании лечения каждой пациентке важно тщательно оценить риски и потенциальную выгоду назначаемой терапии для того, чтобы, с одной стороны, не «перелечить» и не причинить вред плоду, а с другой – не «недолечить» и тем самым не нанести ущерб здоровью матери. Родоразрешение должно проводиться как можно позже для того, чтобы максимально избежать недоразвития ребенка. Хирургическое лечение может безопасно применяться в течение всей беременности, но II триместр считается более предпочтительным. Могут с успехом выполняться как органосохраняющие операции, так и мастэктомии. Что касается химиотерапии при РМЖ, то ее нельзя назначать в I триместре беременности. В свою очередь антрациклинсодержащие схемы могут быть безопасно рекомендованы во II и III триместрах. Важным моментом является то, что химиотерапия должна быть прекращена за 3–4 недели до предполагаемого срока родов во избежание гематологических и инфекционных осложнений. Стоит заметить, что авторы работ рекомендуют назначать беременным женщинам дозы цитостатиков, аналогичные тем, которые принимают небеременные пациентки.

#### **4.2. Течение и ведение беременности при РМЖ**

Анализ статистических данных, характеризующих онкологическую заболеваемость в Республике Беларусь за период с 2014 года по 2018 год, показал, что динамика заболеваемости раком молочной железы имеет тенденцию к увеличению, показатель прироста за анализируемый период составил 11,4%. Особенно настораживает тот факт, что за исследуемый период более чем в 2 раза возросло число женщин, заболевших в возрасте от 20 до 24 лет (с 0,9 на 100 тыс. населения в 2014 году до 2,1 на 100 тыс.

населения в 2018 году) и в возрастной группе 25–30 лет (с 3,7 на 100 тыс. населения в 2014 году до 8,0 на 100 тыс. населения в 2018 году) (рисунок 4.1) [94].

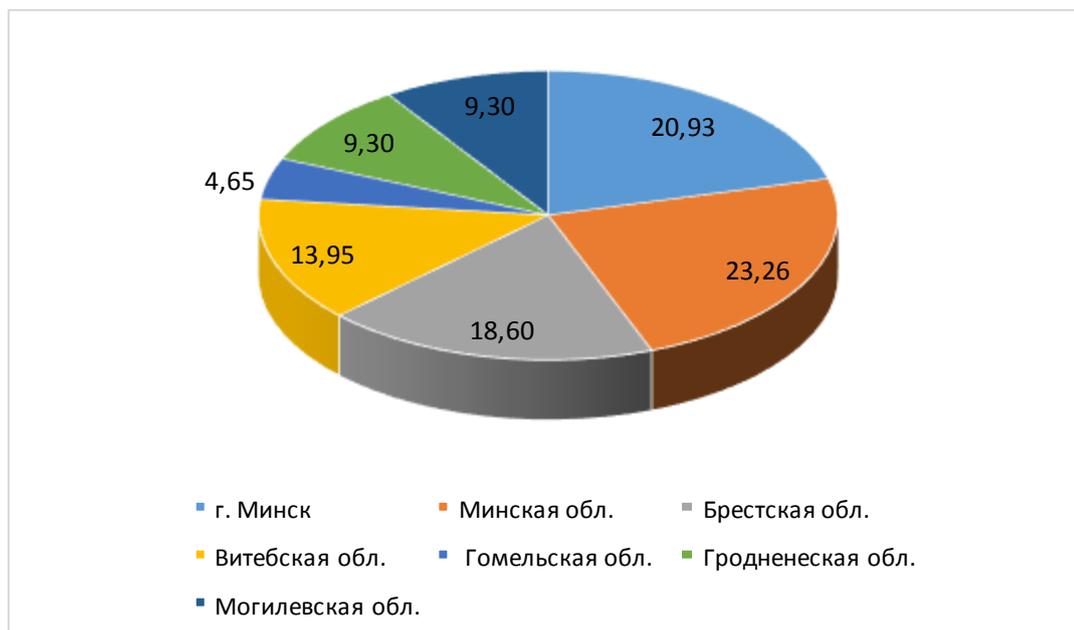


*Рисунок 4.1. – Динамика заболеваемости раком молочной железы за период с 2014 по 2018 по возрастным группам*

В настоящее исследование были включены 43 женщины с РМЖ, ассоциированным с беременностью (основная группа). Для оценки возможного влияния беременности на прогноз и исходы рака молочной железы в исследование также была включена контрольная группа (n=43) женщин с РМЖ вне беременности, которые были сопоставимы по возрасту, стадии заболевания, распространенности процесса, длительности наблюдения ( $p>0,05$ ). Группу сравнения составили 74 здоровые беременные (см. главу 2).

При этом в основной группе не было значимо больше пациенток с высокой степенью дифференцировки опухоли – 11,6% против 18,6% в контрольной, а также с низкой – 37,3% и 44,2% соответственно ( $p>0,05$ ).

Распределение пациенток по территориальному признаку представлено на рисунке 4.2.



*Рисунок 4.2. – Распределение пациенток по территориальному признаку, %*

Наибольшее число пациенток проживали в Минской области – 23,3% (10 женщин), в городе Минске – 20,9% (9 женщин) и Брестской области – 18,6% (8 женщин). В Витебской области проживали 6 (13,9%), в Гродненской и Могилевской областях – по 4 (9,3%) пациентки и 2 (4,6%) пациентки были жительницами Гомельской области. В I триместре беременности заболевание выявлено у 13 (30,2%) пациенток, во II – у 17 (39,6%), в III – у 13 (30,2%) женщин (таблица 4.1).

*Таблица 4.1 – Срок беременности, в котором выявлен РМЖ*

Срок беременности, недели	Абс.	%
10–14	13	30,2
15–19	17	39,5
19–37	13	30,2

По паритету родов женщины из основной группы разделились следующим образом: первородящие составили 32,6% (14 пациенток), повторнородящие – 67,4% (29).

У всех обследованных из основной группы РМЖ был выявлен во время беременности (см. таблицу 4.1). Основной жалобой являлось наличие очагового образования, которое увеличивалось в объеме, второй по частоте жалобой была боль в области образования.

Основные симптомы, на которые обратили внимание пациентки с РМЖ:

- боли в молочной железе – 23 (53,5%) женщины;
- отек молочной железы – 10 (23,3%);
- пальпируемое образование, уплотнение – 37 (86,1%);
- увеличение подмышечных или надключичных лимфоузлов – 6 (14,0%);
- прозрачные или кровянистые выделения из груди – 3 (7,0%);
- втяжение соска в связи с прорастанием опухоли в кожу – 1 (2,3%);
- изменение цвета или структуры кожи груди в связи с прорастанием опухоли в кожу – 15 (34,9%);
- эрозии, корочки, чешуйки, изъязвления в области соска или ареолы – 3 (7,0%).

Первичный диагноз, клиническую стадию и степень распространенности процесса у беременных пациенток устанавливали после обследования, которое проводили при выявлении очагового образования в молочной железе.

Объем и последовательность лечебных мероприятий зависели от стадии заболевания и срока беременности. В проведенном нами исследовании 88,4% пациенток основной группы получали противоопухолевое лечение во время беременности. При обнаружении заболевания в I или во II триместре в I стадии пациенткам проводили оперативное вмешательство, а курсы химиотерапии – во II и III триместрах или после родоразрешения (9,3% случаев). При выявлении РМЖ на II–III стадии независимо от триместра пациенткам проводилось оперативное лечение и несколько курсов адъювантной полихимиотерапии, которую

начинали со II триместра и прекращали в сроке до 35 недель беременности и в дальнейшем продолжали после родов – 25,6% беременных. При этом у 45,4% пациенток хирургическое лечение совмещали с двумя курсами химиотерапии, у 36,4% – с тремя и у 18,2% пациенток после оперативного вмешательства проведено 4 курса химиотерапии (таблица 4.2).

*Таблица 4.2 – Лечение, проведенное пациенткам с РМЖ, ассоциированным с беременностью*

Вид лечения	Абс.	%
Не получали лечение во время беременности	5	11,6
Получили лечение во время беременности:	38	88,4
химиотерапия	22	57,9
хирургическое лечение	5	13,2
комплексное лечение	11	28,9

Лечение РМЖ у беременных пациенток является индивидуализированным и учитывает целый ряд факторов, таких как: стадия заболевания, морфологическая структура опухоли, срок гестации, состояние плода, учитывается и мнение самих пациенток и их близких.

В настоящее время изменившиеся взгляды на проблему онкопатологии при беременности позволяют не только сохранить беременность, но и провести эффективное противоопухолевое лечение с минимальными тератогенными рисками для плода. Очевидно, что факт беременности не может являться причиной откладывания лечения, так как это ухудшит прогноз для пациентки.

Из особенностей лечения рака молочной железы в сочетании с беременностью обращает на себя внимание целесообразность расширения показаний к хирургическому или комбинированному лечению. Это связано как с наличием самой беременности, что является препятствием к проведению лучевой терапии по радикальной программе, так и с установленной высокой частотой метастазирования опухоли у беременных.

Хирургическое лечение РМЖ во время гестации является безопасной процедурой, которую с минимальными рисками для плода можно выполнять в любом триместре. Проведение оперативного лечения после 12-й недели беременности возможно с минимальным риском самопроизвольного прерывания беременности. Объем операции, как и для небеременных пациенток, определяется распространенностью процесса. Обычно выполняется радикальная мастэктомия.

Объем хирургического лечения РМЖ в проведенном исследовании во время беременности был таким же, как и вне беременности – радикальная мастэктомия или радикальная резекция. Выбор вида оперативного вмешательства определялся объемом образования. Самопроизвольных выкидышей при проведении хирургического вмешательства не было.

Оперативное вмешательство проводили при условии комбинированного эндотрахеального наркоза с адекватным обезболиванием в постоперационном периоде, благодаря чему избежали угрозы прерывания беременности и ее неблагоприятных исходов.

При лечении онкологических заболеваний, ассоциированных с беременностью, одним из самых спорных остается вопрос проведения химиотерапии. При таком лечении в данном исследовании учитывались иммуногистохимические особенности опухоли, размеры и стадия заболевания. Химиотерапию проводили до 35-й недели беременности с последующим родоразрешением.

Хотя химиотерапия на поздних сроках беременности не может непосредственно навредить развивающемуся ребенку, она все же способна вызывать побочные эффекты, например анемию у матери, что может нарушить процесс кровообращения между ней и плодом. Сравнительный анализ лабораторных показателей крови матери на момент родоразрешения в группах здоровых беременных и беременных с РМЖ представлен в таблице 4.3.

Таблица 4.3. – Лабораторные характеристики пациентов в группах на момент родоразрешения,  $M \pm s$ , Me (25%–75%)

Клинико-лабораторные характеристики	Основная группа, n=43	Группа сравнения, n=74	p-value
Гемоглобин, г/л	113,2±10,7	121,6±9,3	<0,001
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	7,7 (6,2–10)	9,8 (8,1–11,7)	<0,001
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	245 (197–266)	226 (198,8–260,3)	0,381
СОЭ, мм/час	35,5±9	32,3±8,3	0,054
Палочкоядерные нейтрофилы	4 (3–6)	6 (4–7,25)	0,005
Общий белок, г/л	63 (57–68)	68 (64,8–70)	0,002
АЛТ, Ед/л	18 (13–28)	20 (13–27)	0,945
АСТ, Ед/л	22 (17–30)	21 (16–25)	0,490
АЧТВ, с	27,6±2,5	27,8±3	0,738
Фибриноген, г/л	5,5±1,0	6,1±0,9	0,005
МНО	0,95 (0,9–1,1)	0,98 (0,9–1)	0,644
ПВ, с	13,4±1,2	13,7±0,9	0,121
Актив. ПРК	108,7±29,3	106±19,5	0,636

Наиболее частый побочный эффект химиотерапии – токсическое действие на гемопоэз. Выявлены достоверные различия в уровне гемоглобина у женщин основной и группы сравнения (113,2±10,7 г/л и 121,6±9,3 г/л соответственно;  $p < 0,001$ ). Однако пациентки из основной группы получали противоанемическую терапию и имели положительный эффект лечения. Показаний для переливания препаратов крови (эритроцитов) не было при проведении химиотерапии в основной группе.

Также мы проанализировали другие основные лабораторные показатели (см. таблицу 4.3). В основной группе при сопоставлении с группой сравнения отмечалось достоверное отличие по некоторым из них ( $p < 0,05$ ): уровень лейкоцитов – 7,7 (6,2–10)×10<sup>9</sup>/л в основной группе против 9,8 (8,1–11,7)×10<sup>9</sup>/л в группе сравнения ( $p < 0,001$ ), палочкоядерные лейкоциты – соответственно 4 (3–6) и 6 (4–7,25) ( $p < 0,005$ ). Уровень общего белка – 63 (57–68) г/л в основной группе против 68 (64,8–70) г/л в группе сравнения, ( $p < 0,002$ ) Однако различия в этих лабораторных показателях существенно не повлияли на течение беременности у пациенток и не выходили за рамки референсных значений. Уровень фибриногена имел достоверные различия в коагулограмме, но не выходил за рамки

референсных значений –  $5,5 \pm 1,0$  г/л в основной группе против  $6,1 \pm 0,9$  г/л в группе сравнения ( $p=0,005$ ).

Беременные женщины с РМЖ являются группой высокого риска по формированию тромботических осложнений во время всего периода гестации и в особенности после родов, поэтому в данной группе пациенток необходимо проведение антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами НМГ на протяжении всей беременности с момента постановки диагноза злокачественного новообразования. Антикоагулянтную терапию получали все беременные как до, так и после родоразрешения, также использовали такие мероприятия, как ранняя активизация после оперативного лечения и эластическая компрессия нижних конечностей.

При наличии онкологического новообразования у беременной врачами всегда поднимается вопрос о досрочном родоразрешении, что продиктовано необходимостью агрессивного противоопухолевого лечения, опасного для плода. До 2008 года верификация онкологического заболевания в независимости от сроков беременности являлась показанием к ее прерыванию. В случае отказа женщина в течение длительного периода времени оставалась без лечения, что ухудшало прогнозы выживаемости.

Преждевременные роды, особенно в сроке до 34 недель беременности, ассоциированы с неблагоприятными последствиями для ребенка, к которым можно отнести когнитивные, неврологические, кардиологические, дыхательные и другие нарушения. Поэтому в данном исследовании важной задачей являлось сокращение числа ранних преждевременных родов, не вызывая при этом ухудшений прогнозов заболевания матери.

При анализе осложнений течения беременности у женщин основной группы и группы сравнения не выявлены статистически значимые различия (таблица 4.4). Более часто регистрировали преждевременные роды – 25,6% случаев в основной группе и 6,8% – в контрольной,  $p= 0,004$ . Основная причина преждевременных родов у пациенток из основной группы – показания к досрочному родоразрешению с целью продолжения лечения

РМЖ и нежелание женщин получать химиотерапию во время беременности – 11 случаев. У 3 (7,0%) пациенток из основной группы наблюдалась гипоксия плода, у одной (2,3%) – септический выкидыш в 18 недель. Также у женщин из этой группы наблюдались такие осложнения, как анемия, преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), отслойка плаценты и преэклампсия, достоверных различий с группой сравнения нет ( $p>0,05$ ).

*Таблица 4.4 – Осложнения течения беременности у женщин из основной группы и группы сравнения*

Осложнение	Основная группа, n=43		Группа сравнения, n=74		p
	абс.	%	абс.	%	
Угроза прерывания	4	9,3%	14	18,9%	0,166
Преэклампсия	2	4,7%	7	9,5%	0,349
Преждевременные роды	11	25,6%	5	6,8%	<b>0,004</b>
Гипоксия плода	3	7,0%	7	9,5%	0,645
Отслойка плаценты	1	2,3%	1	1,4%	0,696
Анемия	4	9,3%	5	6,8%	0,620
ПРПО	3	7,0%	4	5,4%	0,731
Многоводие	0	0,0%	2	2,7%	0,279
Пиелонефрит	0	0,0%	1	1,4%	0,446
ЗРП	0	0,0%	1	1,4%	0,446
ВПР	0	0,0%	1	1,4%	0,446
Выкидыш	1	2,3%	0	0%	0,190
<i>Всего осложнений (пациентки)</i>	26	60,5%	31	41,9%	0,058

В структуре осложнений течения беременности у женщин группы сравнения не выявлено статистически значимых различий по сравнению с обследованными из основной группы ( $p>0,05$ ). В последней осложнения наблюдались у 26 пациенток (29 осложнений), в группе сравнения осложнения отмечались у 31 пациентки (48 осложнений) ( $p=0,058$ ).

Характеристика пациенток основной и группы сравнения по срокам и методам родоразрешения представлена в таблице 4.5.

*Таблица 4.5 – Распределение пациенток из основной и группы сравнения по срокам и методам родоразрешения*

Срок/метод родоразрешения	Основная группа, n=43	Группа сравнения, n=74	p
До 33 недель	2 (4,7%)	1 (1,3%)	0,554
34–36 недель и 6 дней	9 (20,9%)	4 (5,3%)	<b>0,014</b>

37–40 недель	31 (72,1%)	69 (93,4%)	0,003
Кесарево сечение, абс. (%)	24 (55,8%)	26 (35,1%)	<b>0,034</b>
Роды через естественные родовые пути, абс. (%)*	18 (41,9%)	48 (64,9%)	<b>0,020</b>

*Примечание:*

\* –1 самопроизвольный выкидыш.

Представленные данные свидетельствуют о том, что большая часть женщин основной и группы сравнения были родоразрешены в сроке 37–40 недель. В 1 случае в основной группе был зарегистрирован самопроизвольный выкидыш. До 33 недель были родоразрешены две пациентки из группы сравнения, которые отказались от лечения во время беременности, достоверные различия с группой сравнения –  $p=0,034$ .

В таблице 4.6 представлены результаты исследования частоты встречаемости осложнений родов через естественные родовые пути у пациенток из основной и группы сравнения. Как видно из таблицы, у обследованных из основной группы роды осложнялись слабостью родовой деятельности – 3 (7,0%) случая, гипоксией плода – 4 (9,3%), ПРПО – 3 (7,0%), отслойкой плаценты – 1 (2,3%) случай. При анализе осложнений родов через естественные родовые пути статистически значимых различий в группах не выявлено,  $p=0,219$ .

*Таблица 4.6. – Осложнения родов через естественные родовые пути*

Осложнения	Основная группа, n=43		Группа сравнения, n=74		P-value
	абс.	%	абс.	%	
Гипоксия плода	4	9,3%	4	5,4%	0,463
Отслойка плаценты	1	2,3%	1	1,4%	1
Слабость родовой деятельности	3	7,0%	2	2,7%	0,355
ПРПО	3	7,0%	4	5,4%	0,707
Всего осложнений	11	25,6%	11	14,9%	0,219

Родоразрешены путем кесарева сечения 24 (55,8%) пациентки из основной группы и 26 (35,1%) женщин из группы сравнения, различия статистически значимы ( $p=0,034$ ). Показанием к оперативному

родоразрешению значилось наличие онкологического новообразования во время беременности или в анамнезе, что и увеличивало процент родоразрешений путем кесарева сечения у пациенток из основной группы. Это одно из основных показаний к оперативному родоразрешению – 9 (20,9%) случаев в основной группе. Сравнение с группой здоровых беременных не проводилось ввиду отсутствия данного показания для женщин этой группы. В основной группе кесарево сечение проведено в плановом порядке в 66,7% случаев, в группе сравнения – в 65,4%.

*Таблица 4.7 – Показания к кесареву сечению*

Показания	Основная группа, n=43		Группа сравнения, n=74		P- value
	абс.	%	абс.	%	
Наличие РМЖ и неготовность родовых путей при РМЖ	9	20,9%			
Преэклампсия	1	2,3%	0	0,0%	0,386
Преждевременные роды	2	4,7%	2	2,7%	0,624
Гипоксия плода	4	9,3%	4	5,4%	0,463
Отслойка плаценты	1	2,3%	1	1,4%	1
Слабость родовой деятельности	3	7,0%	2	2,7%	0,355
Экстрагенитальная тяжелая патология	0	0,0%	0	0,0%	
Оперированная матка	4	9,3%	6	8,1%	1
Беременность двойней	0	0,0%	2	2,7%	0,531
Смешанное тазовое предлежание	0	0,0%	2	2,7%	0,531
ВПР у плода	0	0,0%	0	0,0%	
ЭКО	0	0,0%	1	1,4%	1
Крупный плод	0	0,0%	1	1,4%	1
Узкий таз	0	0,0%	2	2,7%	0,531
Миома матки больших размеров	0	0,0%	2	2,7%	0,531
Центральное предлежание плода	0	0,0%	1	1,4%	1
Всего операций (пациентки)	24	55,8%	26	35,1%	<b>0,034</b>

Нами изучено состояние здоровья детей, родившихся у женщин, включенных в исследование. Новорожденные от матерей с РМЖ в данном

исследовании имели более низкие параметры физического развития по массе ( $p<0,05$ ) и длине тела ( $p<0,05$ ) (таблица 4.8). Не выявлено детей с экстремально низкой массой тела в основной группе, а это большое достижение современной медицины.

*Таблица 4.8 – Характеристика детей, родившихся у женщин, включенных в исследование*

Характеристика	Основная группа, n=42	Группа сравнения, 76 детей	p <sub>1</sub>
Число детей с массой тела до 2500 г, абс. (%)	6 (14,3%)	3 (4,0%)	0,067
Масса новорожденного, г	3064,1±488,9	3373,3±555,4	<b>&lt;0,001</b>
Рост новорожденного, см	50,3±3,5	51,8±3,3	<b>0,013</b>
Пол ребенка – муж	18 (42,9%)	48 (63,2%)	0,052
Без асфиксии	40 (95,2%)	75 (98,7%)	0,288
Асфиксия средней степени, оценка по шкале Апгар 4–7 баллов	2 (4,8%)	0	0,125
Асфиксия тяжелой степени, оценка по шкале Апгар 0–3 балла	0	1 (1,3%)	1,000

Таким образом, проведение химиотерапии во время беременности не ухудшило физического развития новорожденных.

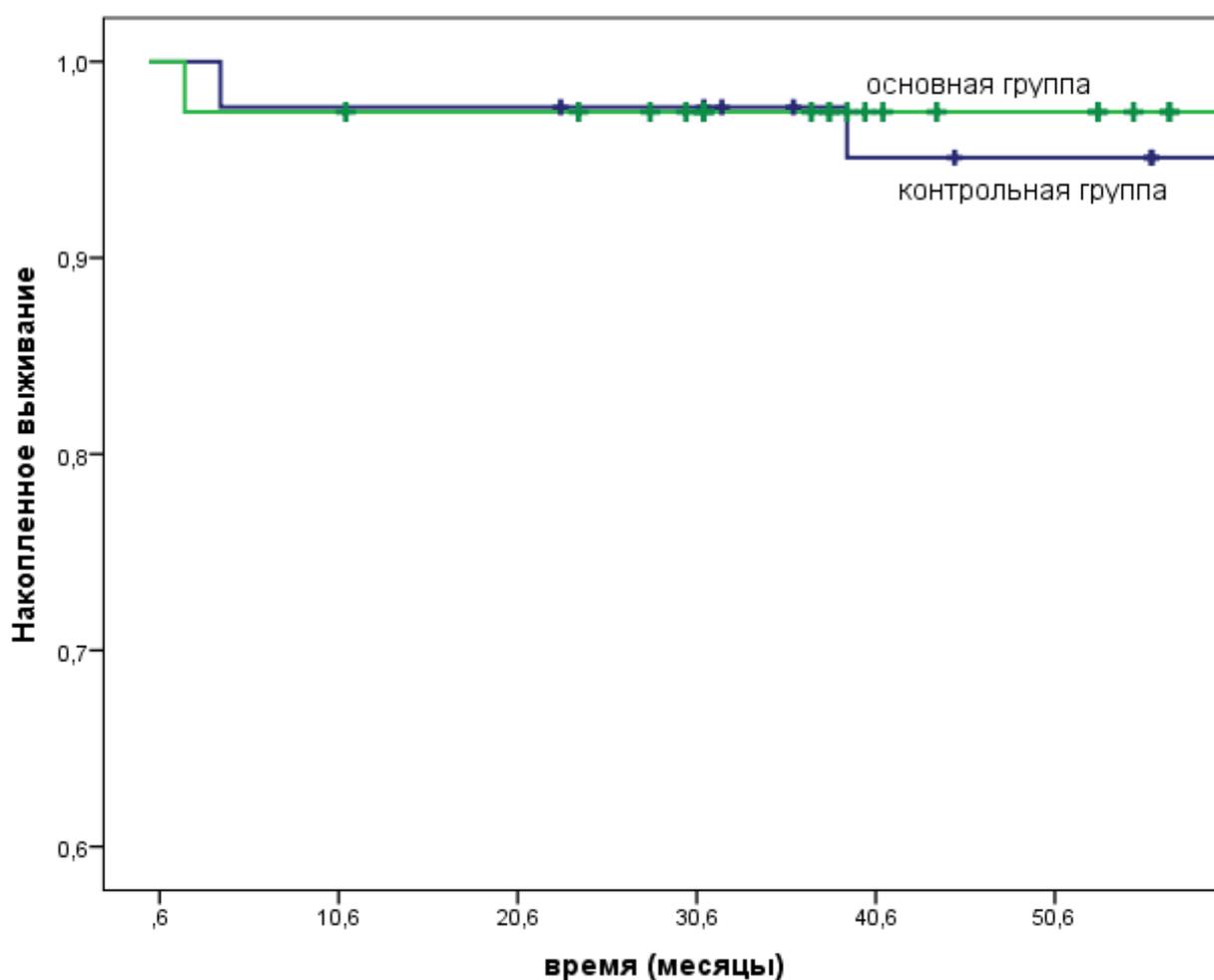
Один из важнейших показателей эффективности проведенного лечения – это конечные его результаты, анализ общей выживаемости и бессобытийная выживаемость.

Из анализа общей выживаемости были исключены 4 пациентки, поскольку они отказались от лечения во время беременности. В основной группе за исследуемый период (5 лет) умерли 4 женщины, две из которых до 3 лет наблюдения и две – после 3 лет наблюдения. Во время беременности они отказались начать курс химиотерапии, а хирургическое лечение было невозможно выполнить на фоне беременности из-за стадии РМЖ и распространенности опухолевого процесса. Женщины были исключены из

анализа общей выживаемости. Отказ от химиотерапии усугубил течение РМЖ.

Анализ отдаленных результатов лечения: 5-летняя общая выживаемость для основной группы и контроля составила 100% (все живы).

Бессобытийная выживаемость в основной и контрольной группах не различалась ( $p=0,669$ ). В основной группе 5-летняя бессобытийная выживаемость составила  $97,4\pm 2,5\%$ , в группе контроля –  $95,1\pm 3,4\%$  (рисунок 4.3).



*Рисунок 4.3 – Бессобытийная выживаемость женщин при раке молочной железы в основной и контрольной группах*

Таким образом, отрицательного влияния беременности на отдаленные результаты лечения и прогноз РМЖ в результате исследования не установлено.

При выявлении патологического образования в молочной железе у беременной ей необходимо назначить комплекс диагностических исследований молочной железы. В связи с опасностью лучевого воздействия на плод ионизирующие методы диагностики исключаются, однако при адекватном экранировании и защите плода маммография в ряде случаев может выполняться. Цитологическое и гистологическое исследования (пункция и биопсия) являются самыми эффективными методами диагностики.

Выбор метода лечения беременной пациентки с онкологическим заболеванием молочной железы определяется индивидуально. На сегодняшний день существует несколько вариантов начального лечения, выбор одного из них зависит от срока беременности, морфологии опухоли, желания пациентки сохранить беременность. Предпочтение отдается методам лечения рака, которые могут быть проведены без прерывания беременности. Как правило, это оперативное вмешательство, объем которого определяют онкохирурги. Оно проводится в качестве первого этапа лечения и позволяет пролонгировать беременность до срока жизнеспособного плода, не несет в себе риска в отношении жизни плода и прерывания беременности.

Сроки и методы родоразрешения устанавливаются индивидуально и зависят от триместра беременности, морфологии опухоли, объема необходимого лечения онкологического заболевания и акушерской ситуации. Предпочтительно начинать лечение онкологического заболевания после родоразрешения или во II, III триместрах, если позволяет онкологическая ситуация. Лактация подавляется. При отказе от пролонгирования беременности ее прерывают в любом сроке беременности после проведения ВКК. Метод родоразрешения или прерывания беременности определяется акушером-гинекологом в зависимости от акушерской ситуации и общего состояния пациентки.

Оперативное лечение РМЖ на I и II стадиях может быть выполнено в любом триместре беременности. Предпочтительнее выбор

модифицированной радикальной мастэктомии. Рекомендовано отказаться от выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств, поскольку у беременных следует отложить лучевую терапию до окончания гестации. При наличии показаний полихимиотерапия может быть проведена начиная со II триместра беременности. Последний курс химиотерапии должен быть завершен не позднее чем за 4 недели до родоразрешения. Химиотерапия противопоказана в I триместре беременности, так как тератогенный эффект противоопухолевых препаратов очень высок именно в этот период.

Гормонотерапия в настоящее время не проводится для лечения РМЖ у беременных.

## **Глава 5**

### **Лимфомы и беременность**

#### **5.1. Основные принципы ведения беременности у женщин с лимфомами**

Лимфомы – группа гематологических заболеваний лимфатической ткани, при которых стало возможно потенциальное излечение большинства пациентов с сохранением качества жизни.

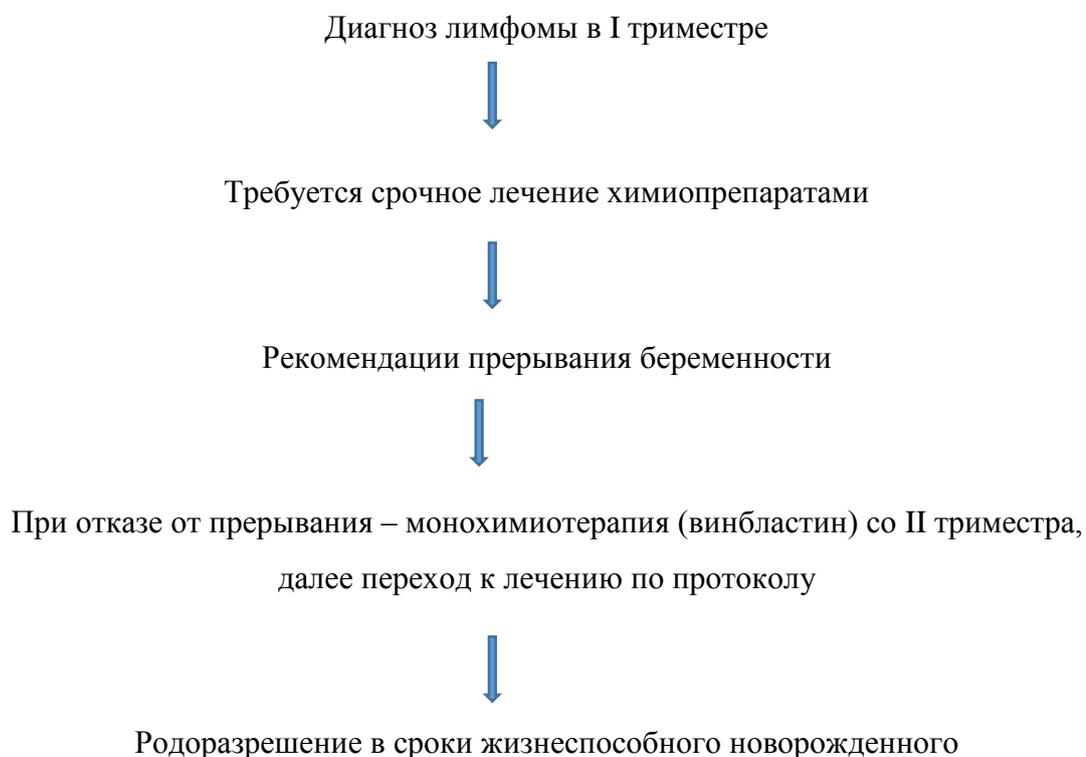
При излечении сохраняется возможность прожить долгую жизнь. Курабельность основных осложнений полихимиотерапии (заболеваний ЦЖ, нарушений менструального цикла) позволяет планировать, вынашивать беременность, а рождение здорового ребенка у пациентов, перенесших лимфому, стало одним из показателей высокого качества жизни.

Лимфомы встречаются в 1 случае на 4000 беременностей, из них 90% – это лимфогранулематоз, 10% – неходжкинские лимфомы. Отмечаются два возрастных пика заболеваемости лимфомами – в 16 и в 35 лет. После радикальной терапии лимфомы вероятность излечения имеют почти 90% заболевших. После излечения лимфом 60% женщин предпринимают попытки родить собственных детей, у 50% эти попытки успешны. Большинство рецидивов приходится на первые 2–3 года после окончания лечения [57, 131].

Сочетание беременности и лимфомы в ремиссии не служит показанием к прерыванию беременности. По нашим данным, наиболее простая ситуация, это когда женщина хотела иметь ребенка после длительной ремиссии – более 3–5 лет. Необходимо правильное определение срока и метода родоразрешения пациенток с лимфомами в анамнезе, так как эта беременность, возможно, единственная и часто долгожданная [3, 48, 95].

При рецидивирующем течении или при впервые выявленной лимфоме запущенных стадий в I триместре показано прерывание беременности и проведение лечения основного заболевания. При тяжелом течении лимфомы, угрозе жизни женщине показано прерывание беременности или срочное родоразрешение в любом сроке.

Возможно проведение химиотерапии во II и III триместрах гестации у пациенток, у которых впервые была выявлена лимфома или имеется рецидив и, которые отказались от прерывания беременности. Родоразрешение показано в сроки жизнеспособного плода. Ниже приведена схема ведения пациенток с лимфомами (рисунок 5.1) [3].



*Рисунок 5.1 – Схема ведения пациентов с лимфомой*

Лимфома является четвертым по распространенности злокачественным новообразованием во время беременности [300]. Пик заболеваемости лимфомой Ходжкина (ЛХ) приходится на репродуктивный возраст, включающий подростков и лиц в возрасте до 30 лет. Заболеваемость неходжкинской злокачественной лимфомой (НХЛ) не имеет возрастной зависимости, средний возраст на момент установления диагноза составляет 42 года [158]. Вопрос сохранения беременности при лимфоме до сих пор является дискуссионным.

Перечень диагностических процедур является стандартным: пункция и/или дальнейшая биопсия лимфатического узла с гистологическим исследованием. Операцию проводят под местной анестезией, не вредной для плода. При отсутствии поверхностно доступных лимфоузлов делают общее обезболивание для выполнения эксцизионной биопсии. В целом благодаря современным хирургическим и обезболивающим методам плановая операция у беременной является безопасной даже в I триместре. Показатели частоты спонтанных аборт, материнской смертности, рождения ребенка с отклонениями статистически не отличается при проведении операций у беременных с лимфомами по сравнению с больными в популяции [314].

Распределение гистологических вариантов лимфомы, ассоциированной с беременностью, аналогично таковому у небеременных. Чаще всего обнаруживают вариант нодулярного склероза. При НХЛ, ассоциированных с беременностью, чаще всего диагностируют агрессивные их типы, а именно диффузную В-крупноклеточную и Т-клеточные лимфомы [149]. Тактика ведения беременности при лимфоме зависит от трех основных факторов:

- 1) агрессивность лимфомы;
- 2) время возникновения (I, II, III триместр);
- 3) желание женщины сохранить или прервать беременность.

Существуют три наиболее распространенные тактики ведения беременных с лимфомой: прерывание беременности, «watch and wait» (наблюдение и ожидание), лечение.

Большинство цитотоксических агентов проникают через плацентарный барьер и достигают плода благодаря их относительно малой молекулярной массе [364]. При лечении беременных с применением химиотерапии важно учитывать физиологические изменения, которые происходят во время беременности и которые могут снижать активную концентрацию препарата по сравнению с теми женщинами, кто имеет такую же массу тела, но не беременны. Фармакокинетические исследования у беременных, получающих химиотерапию, не проводились, они направлены на определение необходимых доз цитостатических препаратов. Тератогенное действие многих химиотерапевтических агентов документально подтверждено на животных [188].

Проведение химиотерапии в I триместре может повысить риск спонтанного выкидыша, привести к гибели плода и развитию у него существенных пороков развития [7]. На возникновение последних влияет гестационный возраст на момент проведения химиотерапии: плод чрезвычайно уязвим со 2-й по 8-ю неделю гестации, когда происходит органогенез [188]. В этот период повреждения любого органа могут привести к смерти или значительным порокам развития плода. После завершения органогенеза остаются уязвимыми для химиотерапии центральная нервная система, кровь, органы зрения, репродуктивные органы [245]. Данный риск сохраняется на протяжении всей беременности, однако между 14-й и 16-й неделями беременности риск серьезных пороков развития или умственной отсталости значительно снижается [188].

При проведении химиотерапии в I триместре риск возникновения серьезных пороков развития у плода составляет 10–20%. В целом риск тератогенеза после лечения рака во II и III триместрах беременности не ассоциируется с возникновением пороков развития, однако может возрастать риск неонатальной гибели плода, задержки внутриутробного развития, досрочных родов и малой массы тела при рождении [364, 245].

По нашим данным, решение об использовании химиотерапии во время беременности принималось с учетом побочных эффектов лечения, которые могут повлиять на материнскую выживаемость. Если это возможно, химиотерапию следует отложить до конца I триместра. Если же необходимо начать ее в I триместре беременности, то решение о медицинском аборте следует рассматривать, учитывая мнение семьи пациентки.

Сам диагноз лимфомы как в активной фазе, так и в ремиссии заболевания не является показанием для родоразрешения оперативным путем. Показаниями являются или необходимость немедленного начала противоопухолевого лечения при неподготовленных родовых путях, или осложнения, связанные со специальной терапией (постлучевой кардиофиброз, сердечно-легочная недостаточность II–III степени, асептический некроз тазобедренного сустава, переломы поясничного отдела позвоночника и др.).

Проведенный анализ статистических данных за период с 2014 года по 2018 год, характеризующих онкологическую заболеваемость, выявил некоторую динамику заболеваемости лимфомой: отмечается рост заболеваемости лиц в репродуктивном возрасте за 5 лет более чем на 10% (рисунок 5.2).

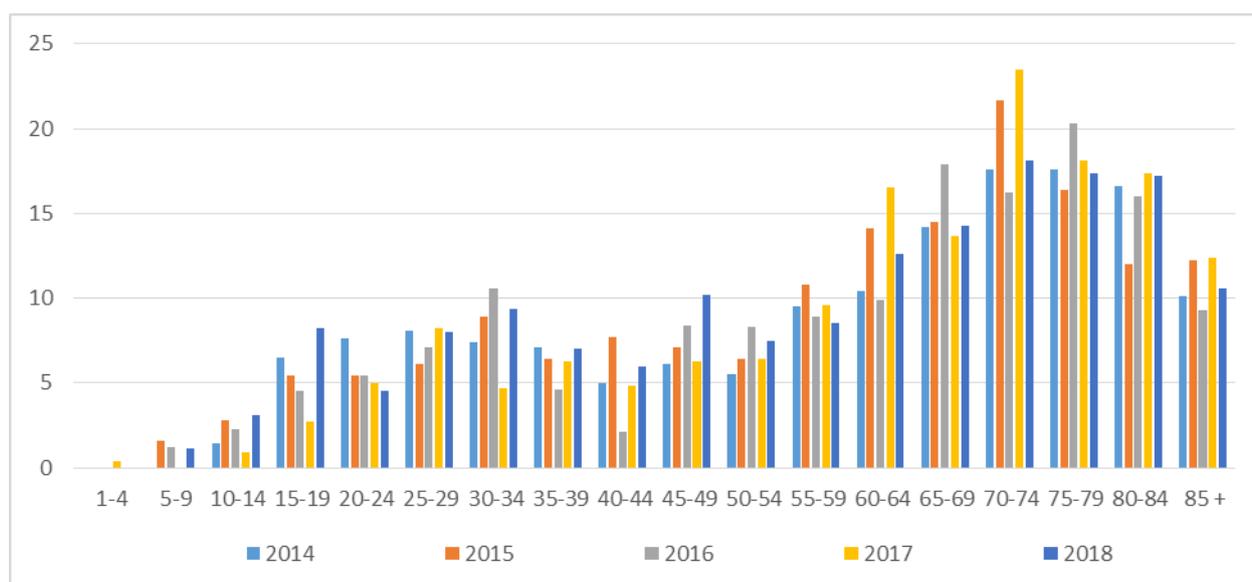


Рисунок 5.2 – Динамика заболеваемости лимфомой за период с 2014 года по 2018 год по возрастным группам

Проведенный анализ статистических данных динамики заболеваемости женщин Республики Беларусь злокачественными новообразованиями лимфоидных тканей за 2009–2018 годы также показал рост заболеваемости лимфомой (рисунок 5.2).

### **5.2. Течение беременности и родов у пациентов с лимфомами**

В наше исследование были включены 133 женщины с лимфомой, ассоциированной с беременностью (основная группа). У большей части пациенток – 105 (82,71%) женщин – диагноз установлен до беременности (первая подгруппа), одновременно с беременностью лимфома была выявлена у 28 (17,29%) пациенток из основной группы (вторая подгруппа). В I триместре беременности заболевание выявлено у 11 (39,3%) пациенток, во II – у 10 (35,7%), в III – у 7 (25,0%) женщин второй подгруппы. Контрольную группу составили 133 пациентки с лимфомой вне беременности.

После проведения диагностических мероприятий производили стадирование новообразования.

По месту жительства пациентки основной группы распределились следующим образом (рисунок 5.4): в Минске проживали 54 (40,60%) женщины, в Минской области – 17 (12,78%), в Гомельской – 16 (12,03%), в Витебской – 15 (11,28%), в Брестской – 14 (10,53%). Наименьшее число пациенток проживало в Могилевской и Гродненской областях – 9 (6,77%) и 8 (6,02%) соответственно.

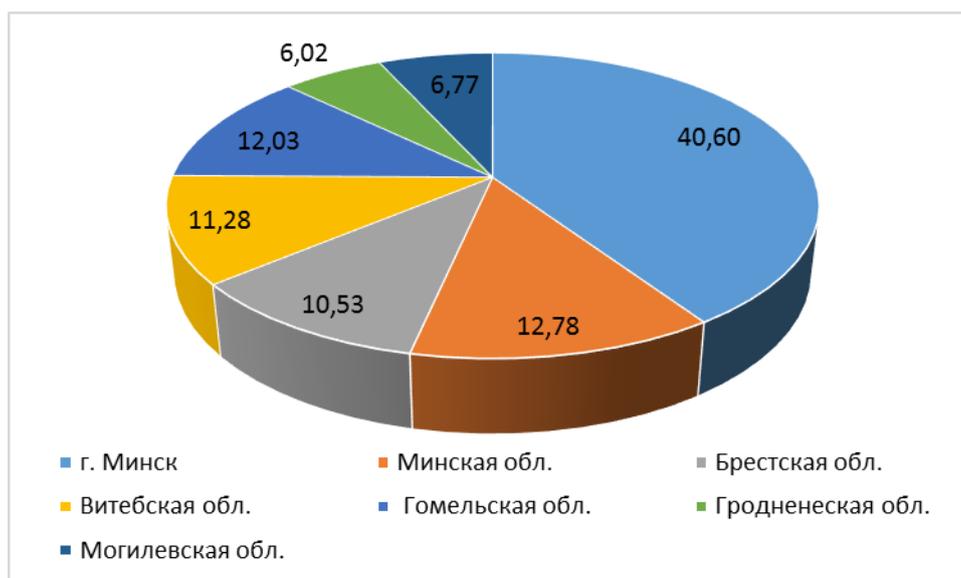


Рисунок 5.3. – Распределение пациенток основной группы по территориальному признаку, %

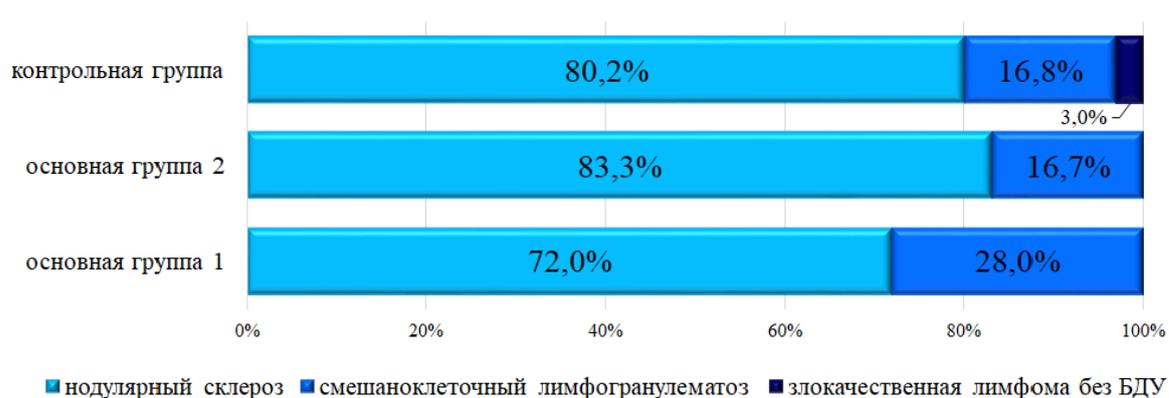
Распределение женщин основной группы по паритету родов было следующим: первородящие женщины составили 39,85% (53 пациентки), повторнородящие – 60,15% (80).

Распределение гистологических вариантов лимфомы в данном исследовании представлено в таблице 5.1. У большинства пациентов из подгрупп 1 и 2 и контрольной группы была выявлена лимфома Ходжкина – 78,1%, 85,7% и 75,9% соответственно, в 21,9%, 14,3% и 24,1% случаев в группах определялась неходжкинская лимфома.

Таблица 5.1. – Гистологические варианты лимфом

Гистологические варианты лимфом	Подгруппа 1 (n=105)	Подгруппа 2 (n=28)	Контрольная группа (n=133)
<b>Болезнь Ходжкина:</b>	<b>82 (78,1%)</b>	<b>24 (85,7%)</b>	<b>101 (75,9%)</b>
нодулярный склероз	59 (72,0%)	20 (83,3%)	81 (80,2%)
смешаноклеточный лимфогранулематоз	23 (28,0%)	4 (16,7%)	17 (16,8%)
злокачественная лимфома без БДУ			3 (3,0%)
<b>Неходжкинские лимфомы:</b>	<b>23 (21,9%)</b>	<b>4 (14,3%)</b>	<b>32 (24,1%)</b>
В-крупноклеточные лимфомы	22 (95,7%)	4 (100,0%)	21 (65,6%)
лимфобластная лимфома	1 (4,3%)		1 (3,1%)
фолликулярная лимфома			7 (21,9%)
без БДУ			2 (6,3%)
Т-клеточная			1(3,1%)

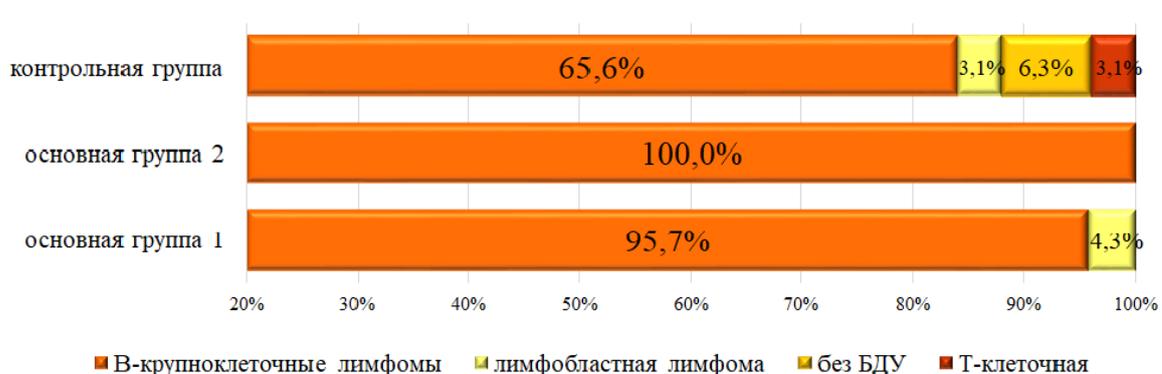
Гистологические варианты лимфомы Ходжкина распределились следующим образом у пациентов подгруппы 1: вариант с нодулярным склерозом выявлен у 59 (72,0%) пациентов, смешанноклеточный вариант – у 23 (28,0%); в подгруппе 2: вариант с нодулярным склерозом выявлен у 20 (83,3%) пациентов, смешанноклеточный вариант – у 4 (16,7%) пациентов; в контрольной группе: нодулярный склероз выявлен у 81 (80,2%) пациента, смешанноклеточный вариант – у 17 (16,8%), злокачественная лимфома без БДУ – у 3 (3,0%) (рисунок 5.4).



#### Болезнь Ходжкина

Рисунок 5.4. – Распределение гистологических вариантов болезни Ходжкина у пациентов, %

Гистологические варианты неходжкинской лимфомы представлены на рисунке 5.5: среди них преобладали пациенты с В-крупноклеточный лимфомой во всех исследуемых группах.



#### Неходжкинские лимфомы

Рисунок 5.5. – Распределение гистологических вариантов неходжкинских лимфом у пациентов, %

Пациентки из подгруппы 1 на протяжении беременности в связи со стойкой ремиссией и отсутствием рецидивов лимфомы не нуждались в проведении специфической терапии. В подгруппе 2 категорически отказались от проведения полихимиотерапии во время беременности 5 (17,9%) пациенток, их лечение было отсрочено до родоразрешения (таблица 5.2). Получили лечение во время беременности 23 (82,1%) пациентки, из них: химиотерапию от 1 до 4 курсов – 14 (60,9%) и комбинированное лечение (химиотерапия и хирургическое лечение) – 9 (39,1%). Во II триместре начали получать химиотерапию 18 женщин из подгруппы 2, в III триместре – 5 беременных подгруппы 2.

*Таблица 5.2 – Лечение пациенток подгруппы 2 во время беременности (n=28)*

Вид лечения	абс.	%
Отказ от лечения	5	17,9
Получили лечение во время беременности:	23	82,1
химиотерапия	14	60,9
комбинированное лечение: химиотерапия+хирургическое лечение	9	39,1

При анализе лабораторных показателей были установлены статистически значимые различия у пациентов из подгруппы 1 и группы сравнения по уровню гемоглобина ( $116,2 \pm 12$  г/л и  $121,6 \pm 9,3$  г/л соответственно,  $p_1=0,003$ ); лейкоцитов ( $9,1 \pm 2,6 \times 10^9$ /л и  $9,8 (8,1-11,7) \times 10^9$ /л соответственно,  $p_1=0,042$ ); фибриногену ( $5,5 \pm 1,0$  г/л и  $6,1 \pm 0,9$  г/л,  $p_1=0,000$ ), ПВ ( $13,4 (12,5-14)$  с и  $13,7 \pm 0,9$ с,  $p_1=0,009$ ), АСТ ( $23 (18-32,5)$ ) Ед/л и  $21 (16-25)$  Ед/л,  $p_1=0,045$ ) (таблица 5.3). В подгруппе 2 и группе сравнения выявлены статистически значимые различия только по уровню СОЭ –  $39,9 \pm 13,4$  мм/час и  $32,3 \pm 8,3$  мм/час соответственно,  $p_1=0,004$  (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Лабораторные показатели крови у пациенток из основных подгрупп 1, 2 и группы сравнения,  $M \pm s$ , Me (25%–75%)

Показатель	Основная группа 1, n=105	Основная группа 2, n=28	Группа сравнения n=74	p1	p2
Гемоглобин, г/л	116,2±12,2	117,25±11,8	121,6±9,3	0,003	0,111
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	9,3 (7,4;10,6)	9,2 (7,0;10,5)	9,8 (8,1;11,7)	0,042	0,103
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	228 (201,0;269,0)	246 (213,3;297,0)	226 (198,8;260,3)	0,697	0,105
СОЭ, мм/час	33,9±11,5	39,9±13,4	32,3±8,3	0,252	0,004
Палочкоядерные, %	5 (4,0;7,0)	5 (3,0;6,8)	6 (4,0;7,3)	0,175	0,157
Общий белок, г/л	66 (61;70)	68,2 (65;74)	68 (65;70)	0,289	0,436
АЛТ, Ед/л	22 (14;30)	20 (12;31)	20 (13;27)	0,236	0,750
АСТ, Ед/л	23 (18;32,5)	22 (14;28)	21 (16;25)	0,045	0,676
АЧТВ, с	26,6 (25,0;28,5)	27,8 (26;28,6)	276 (25,8;29,4)	0,065	0,784
Фибриноген, г/л	5,5±1,0	5,9±1,3	6,1±0,9	<0,001	0,764
МНО	0,929 (0,9;1)	0,95(0,9;1,09)	0,98 (0,9;1)	0,114	0,901
ПВ, с	13,4 (12,5;14)	13,4 (12,5;14,4)	13,9 (13,2;14,3)	0,009	0,214
Актив. ПРК	110,6 (95,1;129)	107,8 (85,0;127,2)	105,5 (93,3;120,3)	0,263	0,949

Как видно из анализа клинико-лабораторных показателей, у женщин из основной группы не наблюдалось выраженной анемии и иммуносупрессии на фоне лечения химиопрепаратами. Все пациенты из основной группы получали с целью профилактики тромбоэмболических осложнений низкомолекулярные гепарины, при этом не выявлено достоверных различий в основных показателях коагулограммы в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ) (см. таблицу 5.3).

Основные акушерские осложнения во время беременности в исследуемых группах представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Осложнения беременности и родов, у женщин, включенных в исследование

Показатель	Подгруппа 1, n=105		Подгруппа 2, n=28		Группа сравнения, n=74		p1	p2
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Угроза прерывания	8	7,6%	0	0,0%	14	18,9%	<b>0,024</b>	<b>0,014</b>
Преэклампсия	5	4,8%	1	3,6%	7	9,5%	0,217	0,326
Преждевременные роды	3	2,9%	6	21,4%	5	6,8%	0,215	<b>0,066</b>
Гипоксия плода	7	6,7%	0	0,0%	7	9,5%	0,494	0,093

Отслойка	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,234	0,538
Анемия	3	2,9%	0	0,0%	5	6,8%	0,215	0,160
ПРПО	0	0,0%	0	0,0%	4	5,4%	<b>0,016</b>	0,212
Многоводие	1	1,0%	0	0,0%	2	2,7%	0,370	0,382
Пиелонефрит	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,234	0,538
ЗРП	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,234	0,538
ВПР	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,234	0,538
Выкидыш	0	0,0%	1	3,6%	0	0%	0,999	0,104
Маловодие	1	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,401	0,999
<i>Всего осложнений (пациентки)</i>	24	22,9%	9	32,1%	31	41,9%	0,008	0,496

*Примечания:*

$p_1$  – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 1.

$p_2$  – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 2.

В подгруппе 1 осложнения наблюдались у 24 (22,9%) пациенток, в подгруппе 2 – у 9 (32,1%), в группе сравнения – у 31 (41,9%) женщины (см. таблицу 5.4). Осложнения во время беременности статистически значимо чаще отмечались у пациенток из группы сравнения, чем у женщин из подгруппы 1: 41,9% и 22,9% соответственно,  $p_1=0,008$ . Мы объясняем данный факт тем, что пациентки с лимфомой психологически были настроены пролонгировать беременность и родить, поэтому не предъявляли жалоб, также отмечен факт меньшей встречаемости осложнений у женщин с лимфомой в анамнезе, что объясняется более частым посещением женской консультации и пристальным контролем врачей.

Наиболее часто отмечались преждевременные роды: у 6 (21,4%) пациенток из подгруппы 2 и у 5 (6,8%) в группе сравнения,  $p_2=0,066$ . Преждевременные роды в подгруппе 2 были проведены в сроке 32–36 недель ввиду окончания курсов химиотерапии и нежелания пациенток далее проходить системную химиотерапию в III триместре. Также отмечались осложнения беременности, которые существенно не повлияли на исходы родоразрешения: угроза прерывания – у 14 (18,9%) пациенток в группе сравнения и у 8 (7,6%) человек в подгруппе 1, в подгруппе 2 это осложнение не наблюдалось,  $p_1=0,024$ ,  $p_2=0,014$ ; преждевременный разрыв плодных

оболочек отмечен в группе сравнения у 4 (5,4%) женщин и не зафиксирован в подгруппе 1,  $p_1=0,016$ .

Большая часть пациенток подгруппы 1 (96,2%) была родоразрешена в сроке 37–40 недель, достоверных различий по сравнению с группой здоровых женщин (93,4%) не выявлено ( $p>0,05$ ) (таблица 5.5), однако имелись статистически значимые различия между показателями в подгруппе 2 (67,9%) и группе сравнения (93,4%) ( $p_2=0,002$ ). Таким образом, в подгруппе 2 наблюдалось более раннее родоразрешение. В этой подгруппе статистически значимо чаще, чем в группе сравнения имели место прерывания по медицинским показаниям ( $p_2=0,019$ ). Индуцированные выкидыши зарегистрированы ввиду согласия пациенток на прерывание беременности по медицинским показаниям при выявлении лимфомы во время беременности. Основной причиной преждевременных родов в подгруппе 2 являлось досрочное родоразрешение в 32–36 недель при необходимости проведения химиотерапии для лечения лимфомы.

*Таблица 5.5 – Распределение пациентов из основных подгрупп 1 и 2 и группы сравнения по срокам и методам родоразрешения*

Срок/метод родоразрешения	Подгруппа 1, n=105, абс. (%)	Подгруппа 2, n=28, абс. (%)	Группа сравнения, n=74, абс. (%)	$p_1$	$p_2$
До 33 недель	1 (0,95%)	1 (3,6%)	1 (1,3%)	1	0,476
34–36 недель и 6 дней	2 (1,9%)	5 (17,9%)	4 (5,3%)	0,233	0,11
37–40 недель	101 (96,2%)	19 (67,9%)	69 (93,4%)	0,492	<b>0,002</b>
Прерывания по медпоказаниям	1 (0,95%)	3 (10,7%)	0	0,999	0,019
Кесарево сечение, абс. (%)	51 (48,6%)	10 (35,7%)	26 (35,1%)	0,092	1
Роды через естественные родовые пути, абс. (%)	53 (50,5%)	15 (53,6%)	48 (64,9%)	0,067	0,363

*Примечания:*

$p_1$  – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 1.

$p_2$  – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 2.

Не выявлено статистически значимых различий при сопоставлении подгрупп 1 и 2 и группы сравнения по количеству родоразрешений через естественные родовые пути – 53 (50,5%), 15 (53,6%) и 48 (64,9%) женщин соответственно,  $p_1=0,067$ ,  $p_2=0,363$ (см. таблицу 5.5).

Родоразрешена путем кесарева сечения 51 (48,6%) пациентка из подгруппы 1, 10 (35,7%) из подгруппы 2, статистически значимых различий по сравнению с группой здоровых беременных (26 (35,1%)) не выявлено,  $p_1=0,092$ ,  $p_2=1$  (таблица 5.6). Необходимо отметить, что метод родоразрешения у всех пациенток определяли исключительно акушерской ситуацией. Наличие лимфомы на момент беременности или в анамнезе не являлось препятствием к родам через естественные родовые пути, за исключением ситуации, когда требовалось безотлагательно начать проведение полихимиотерапии, а пациентка не давала на это согласия во время беременности. Принималось решение провести родоразрешение досрочно в 33–37 недель с дальнейшим лечением лимфомы: в подгруппе 2 – 6 (21,4%) пациентов, статистически значимых различий с группой сравнения не выявлены  $p_2=0,066$ .

В силу абсолютной незрелости половых путей и отсутствия времени на их подготовку, родоразрешение проводилось путем кесарева сечения в подгруппах 1 и 2 – 7 (6,7%) и 5 (17,9%) пациентов соответственно. Данный фактор был обусловлен онкологическими показаниями: необходимостью проведения более агрессивной терапии вследствие прогрессирования основного заболевания. При наличии сопутствующей экстрагенитальной патологии в подгруппе 1 проводилось кесарево сечение чаще, чем в группе сравнения, различия статистически значимы,  $p_1=0,043$  (таблица 5.6). В остальных случаях кесарево сечение производилось по акушерским показаниям – не выявлено статистически значимых различий в исследуемых группах (таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Показания к кесареву сечению

Показания	Основная группа				Группа сравнения, n=74		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	Подгруппа 1, n=105		Подгруппа 2, n=28		абс.	%		
	абс.	%	абс.	%				
Наличие лимфомы и неготовность родовых путей при лимфоме	7	6,7%	5	17,9%				
Преэклампсия	5	4,8%	0	0,0%	0	0,0%	0,078	
Преждевременные роды	3	2,9%	6	21,4%	5	6,8%	0,215	0,066
Гипоксия плода	5	4,8%	0	0,0%	4	5,4%	1	0,573
Отслойка плаценты	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,413	1
Слабость родовой деятельности	5	4,8%	0	0,0%	2	2,7%	0,701	1
Экстрагенитальная тяжелая патология	6	5,7%	1	3,6%	0	0,0%	<b>0,043</b>	0,275
Оперированная матка	11	10,5%	0	0,0%	6	8,1%	0,797	0,184
Двойня	2	1,9%	0	0,0%	2	2,7%	1	1
Смешанное тазовое предлежание	3	2,9%	1	3,6%	2	2,7%	1	1
ВПР у плода	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		
ЭКО	2	1,9%	0	0,0%	1	1,4%	1	1
Крупный плод	1	1,0%	0	0,0%	1	1,4%	1	1
Узкий таз	0	0,0%	0	0,0%	2	2,7%	0,170	1
Миома матки больших размеров	1	1,0%	0	0,0%	2	2,7%	0,570	1
Центральное предлежание	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,413	1
Всего операций (пациентки)	51	48,6%	10	36%	26	35,1%	0,092	1

*Примечания:*

p<sub>1</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 1.

p<sub>2</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 2.

В исследуемых группах не родилось детей с экстремально низкой массой тела (до 1000 г), что является важным акушерским показателем. Не выявлено статистически значимых различий в исследуемых группах (подгруппа 1, 2 и группа сравнения) по числу новорожденных с массой тела при рождении до 2500 г – 7 (6,6%), 3 (12,0%), 3 (4,0%) соответственно,  $p_1=0,525$ ,  $p_2=0,159$  (таблица 5.7). Новорожденные дети от матерей с лимфомами из подгрупп 1 и 2 не имели тенденции к более низким параметрам физического развития по массе тела ( $3367,2\pm 503,3$  г и  $3113,6\pm 658,5$  г соответственно) по сравнению с детьми из группы сравнения ( $3373,3\pm 555$  г), достоверных отличий не выявлено –  $p_1=0,75$ ,  $p_2=0,073$  (см. таблицу 5.7). Определены значимые различия по длине тела между новорожденными в подгруппе 2 ( $49,9\pm 3,8$  см) и детьми здоровых женщин ( $52,0\pm 3,0$  см),  $p_2=0,021$  (см. таблицу 5.7), что не повлияло существенно на результаты исследования. Все дети, рожденные у матерей из подгрупп 1 и 2, при рождении были практически здоровы, их масса тела соответствовала сроку беременности. Аномалии развития не зарегистрированы, физическое развитие соответствовало возрастной периодизации. Анализ характеристик детей в группах здоровых беременных и беременных пациенток с лимфомой показал, что противоопухолевую терапию не следует противопоставлять беременности и родам, их можно успешно сочетать. Перинатальных потерь не было, не выявлены случаи рождения детей с врожденной и наследственной патологией. Таким образом, проведенное во время беременности лечение пациенток подгруппы 2 и лечение лимфомы до беременности в подгруппе 1 не ухудшили физическое развитие новорожденных на основании их оценки состояния.

Таблица 5.7. – Характеристика новорожденных, родившихся от женщин, включенных в исследование

Характеристики ребенка	Основная группа		Группа сравнения, 76 детей	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	подгруппа 1, 106 детей	подгруппа 2, 25 ребенка			
	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)		
Масса тела до 1000 г	0	0	0		
Масса тела до 2500 г	7 (6,6%)	3 (12,0%)	3 (4,0%)	0,525	0,159
Масса новорожденного, г	3367,2±503,3	3113,6±658,5	3373,3±555	0,75	0,073
Длина тела, см	51,9±2,7	49,88±3,8	52±3	0,983	<b>0,021</b>
Пол ребенка – муж.	51 (48,1%)	11 (44,0%)	48 (63,2%)	0,051	0,106
Без асфиксии	101	23	75 (98,7%)	0,403	0,151
Асфиксия средней степени, оценка по шкале Апгар 4–7 баллов	5	2	0	0,076	0,059
Асфиксия тяжелой степени, оценка по шкале Апгар 0–3 балла	0	0	1 (1,3%)	0,418	1

*Примечания:*

p<sub>1</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 1.

p<sub>2</sub> – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 2.

Нами проведен анализ отдаленных результатов лечения (медиана наблюдения составила 75 месяцев). За исследуемый период в подгруппе 1 умерло три пациентки, две из которых до 5 лет наблюдения и одна – после 5 лет.

Из 28 женщин подгруппы 2 рецидив возник у двух женщин через 18 и 35 месяцев.

Из 105 женщин подгруппы 1 рецидивы развились у одной (она в дальнейшем умерла) через 22 месяца.

Общая выживаемость пациенток с лимфомами представлена на рисунке 5.5

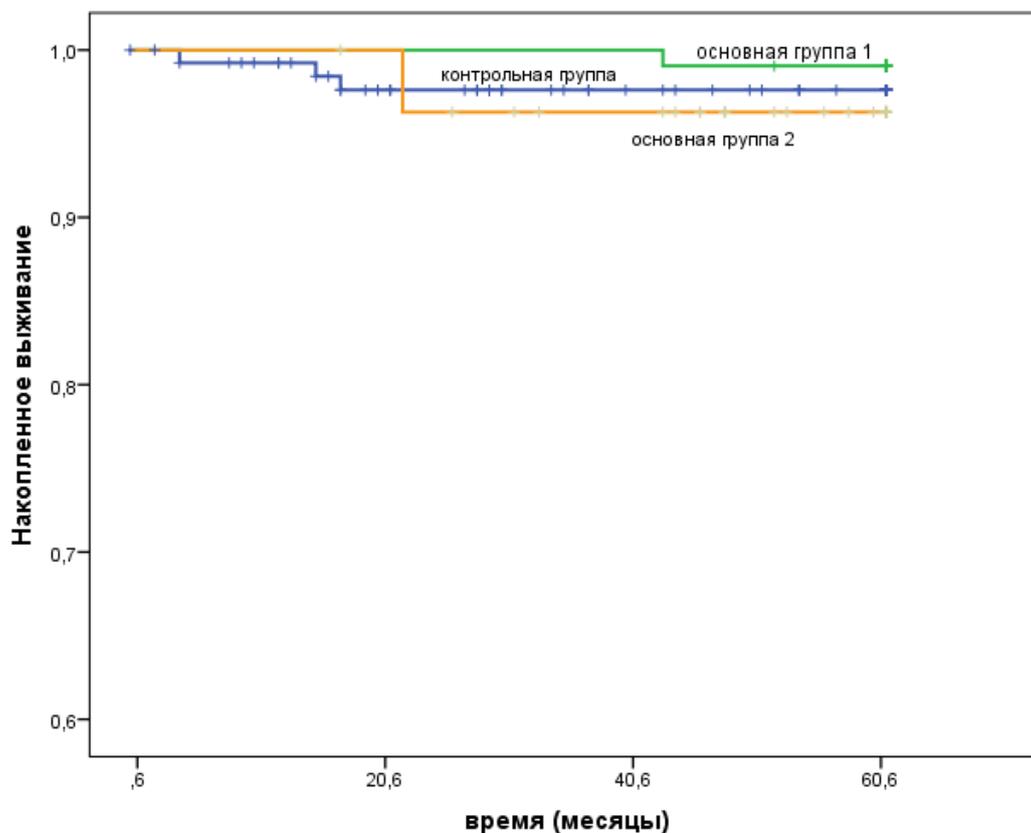
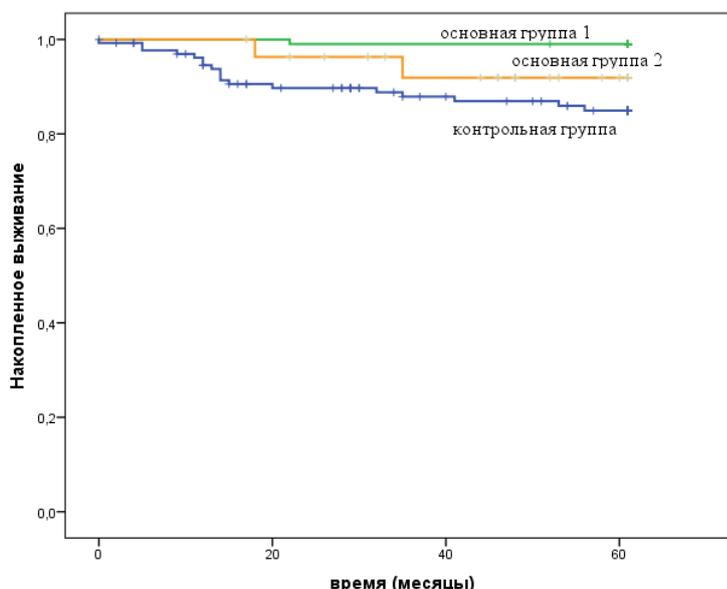


Рисунок 5.5. – Общая выживаемость пациенток с лимфомами и женщин контрольной группы

Общая выживаемость в сравниваемых подгруппах 1 и 2 и контрольной группе статистически значимо не различалась ( $p=0,558$ ). Если сопоставить контрольную группу с подгруппой 1, то  $p_1=0,374$ , если сравнивать контроль и подгруппу 2 –  $p_2=0,742$ , при сравнении подгруппы 1 и подгруппы 2  $p=0,269$ . В контрольной группе общая 5-летняя выживаемость составила  $97,6\pm 1,4\%$ , в подгруппе 1 –  $99,0\pm 0,9\%$ , в подгруппе 2 –  $96,3\pm 3,6$  (рисунок 5.6).

Бессобытийная выживаемость пациенток с лимфомами представлена на рисунке 5.6.



*Рисунок 5.6. – Бессобытийная выживаемость пациенток с лимфомами и женщин контрольной группы*

Пятилетняя бессобытийная выживаемость в сравниваемых группах статистически значимо отличается ( $p < 0,05$ ). Если сравнивать контроль с подгруппой 1 –  $p_1 = 0,001$ , если сопоставлять контроль и подгруппу 2 –  $p_2 = 0,338$ , при сравнении подгрупп 1 и 2  $p_{1,2} = 0,037$ . В контрольной группе 5-летняя бессобытийная выживаемость составила  $84,9 \pm 3,3\%$ , в подгруппе 1 –  $99,0 \pm 0,9\%$ , в подгруппе 2 –  $91,9 \pm 5,5\%$ .

Проведенный анализ полученных данных показал, что в современных условиях лечение лимфом дает пациентам шанс на полное выздоровление и возвращение к полноценной жизни, в том числе на рождение ребенка. Противоопухолевую терапию не следует противопоставлять беременности и родам, их можно успешно сочетать. Проанализировав мировой опыт по ведению беременности и родоразрешению пациенток с онкологической патологией и лимфомами, а также собственный опыт, предлагаем следующую тактику ведения беременных с лимфомами или перенесших данное заболевание ранее.

Если лимфома, как и другое онкологическое заболевание, диагностирована в I триместре, беременность следует прервать и начать специфическую терапию. Это обусловлено тем, что до 12 недель происходит закладка органов и систем, и влияние химиопрепаратов в этот период с большой вероятностью приведет к гибели плода или к тяжелым порокам развития. Отсрочка химиотерапии до II триместра может стать причиной прогресса заболевания и сокращения шансов пациентки на выживание.

В случае выявления лимфомы во II триместре наиболее эффективной тактикой является безотлагательное начало полихимиотерапии, поскольку от этого зависит исход заболевания. Данный подход используют в большинстве мировых клиник. С целью профилактики миелосупрессии достаточно отменить химиотерапию за 3–4 недели до родоразрешения. Такую тактику применяют при тесном сотрудничестве акушера-гинеколога и онколога. Важным является индивидуальный подход к каждой пациентке и каждой клинической ситуации. Необходимо максимально точно установить стадию онкопроцесса, так как подбор химиопрепаратов в данной ситуации будет несколько отклоняться от национального протокола, прописанного для того или иного вида лимфом, в сторону более безопасных химиопрепаратов.

Следует отметить, что в случае выявления лимфомы в III триместре беременности, мы считаем целесообразным придерживаться такой же тактики, как и при ее обнаружении во II триместре гестации. Однако возможен и другой вариант: если не отмечен активный прогресс заболевания или пациентка отказывается от лечения во время беременности, можно дождаться срока жизнеспособности плода, произвести родоразрешение (желательно не ранее чем в 32–33 недели) и после родов начать полихимиотерапию.

Оптимальным методом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути, если позволяет акушерская ситуация. Лактацию мы считаем целесообразным прекратить, хотя существуют и обратные мнения.

Женщины, леченные в прошлом по поводу лимфом, должны предохраняться от беременности в течение 2 лет после достижения ремиссии, так как именно в этот период отмечается наибольшая вероятность рецидива заболевания. Нет данных, что беременность повышает риск рецидива. Прогноз дальнейшего течения болезни Ходжкина и неходжкинской лимфомы мало отличается для заболевших во время беременности и для небеременных, для тех, кто беременел и рожал после наступления ремиссии, и для тех, кто воздержался от беременности.

Таким образом, на сегодняшний день в нашей стране, как и во всем мире, женщины с диагнозом лимфомы могут реализовать свою детородную функцию с минимальными рисками для своего здоровья и для здоровья будущего ребенка. Это возможно при очень тесном плодотворном сотрудничестве акушера-гинеколога и онколога, индивидуальном врачебном подходе к каждой клинической ситуации. Вопрос сохранения желанной беременности с минимальным риском у пациенток с онкопатологией важен еще и тем, что, несмотря на развитие широкого спектра репродуктивных технологий, уровень рождаемости и репродуктивный потенциал нации неуклонно снижается. Поэтому необходимо приложить максимум усилий, чтобы найти компромисс между адекватным лечением пациенток и безопасным сохранением беременности.

## **Глава 6**

### **Современные аспекты тактики ведения беременности и лечения злокачественных новообразований при сочетании беременности и онкологического заболевания**

Еще в 50–60-е годы прошлого века обнаружение злокачественной опухоли во время беременности считалось абсолютным показанием к ее прерыванию. В 1962 году американский онкохирург В.Ф. Byrd et al. высказали точку зрения о том, что при установлении онкологического заболевания у женщины беременность не обязательно должна прерываться [355]. В первую очередь, по их мнению, необходимо сделать все возможное

для того, чтобы прервать дальнейшее развитие ЗНО вплоть до полного излечения.

В настоящее время большинство авторов склоняются к тому, что лечение онкологических заболеваний, выявленных в гестационный период, уже не должно сводиться к срочному прерыванию беременности. В современных условиях необходимо проводить междисциплинарный консилиум по определению тактики ведения данного контингента онкологических пациентов на основе накопленного положительного опыта. При диагностике во время беременности онкопатологии отсрочка специального лечения до послеродового периода недопустима в связи с особенностями опухолевого процесса. В ряде случаев в I триместре беременности по показаниям назначается химио- или лучевая терапия при сильном нежелании женщины делать аборт [59]. Многие онкологи подчеркивают, что сам аборт никак не связан с дальнейшей эффективностью хирургического или химиолучевого лечения рака [83, 126, 176].

По мнению М.В. Волочаевой и соавт., лечение рака на фоне беременности представляет собой критическую клиническую ситуацию [17]. Так как это достаточно редкое явление в онкологической практике, то проблема сочетания рака и беременности приобретает новые грани, включающие не только клинические, но и общественные, а также этические проблемы. Авторы отмечают, что перед женщиной, ее родственниками и лечащим врачом встает трудный выбор: прервать беременность или пролонгировать ее, тем самым, возможно, ухудшив жизненный прогноз для матери. Вследствие этого решение всех вопросов, связанных с ведением беременности у женщин с онкологическими заболеваниями, является в первую очередь биоэтической проблемой, а следуя принципам биоэтики, человек имеет право на свободу выбора и получение всей необходимой медицинской помощи, связанной с данным выбором. Все без исключения авторы, занимающиеся данной проблемой, подчеркивают, что подобные клинические случаи необходимо решать консилиумом специалистов сразу

нескольких профилей, включая акушера, неонатолога, хирурга, онколога, радиотерапевта, психолога [39, 64, 159].

При этом исследователи отмечают, что в стратегических вопросах, связанных с терапией ЗНО на фоне беременности, нет существенных отличий по сравнению со стратегией лечения, применяемой в настоящее время у небеременных пациенток. Однако данные вопросы требуют большего внимания в связи с высоким риском развития тератогенных осложнений со стороны эмбриона/плода в результате использования лучевой и цитостатической терапии [8, 95, 97, 165, 174, 259].

Обращает на себя внимание тот факт, что при беременности, осложненной ЗНО, прослеживается обратная ассоциативная связь между прогнозом для плода и матери и сроком гестационного периода, во время которого обнаружено онкологическое заболевание. Известно, что прогноз для плода благоприятнее при диагностике ЗНО в III триместре беременности, в то время как для матери – в I триместре [12]. В свою очередь локализованные формы рака, как правило, не создают существенного отрицательного действия на течение беременности, в то время как генерализация канцерогенеза в период беременности, согласно литературе, увеличивает не только шанс внутриутробной гибели плода, но и детской смертности на первом году жизни, достигающей в подобных случаях 25% [84].

В настоящее время наиболее безопасным для плода из всех известных методов лечения онкологических заболеваний является оперативное вмешательство. В настоящее время наиболее безопасным для плода из всех известных методов лечения онкологических заболеваний является оперативное вмешательство. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии, оперативное лечение ЗНО является основой терапии солидных опухолей, и беременность не является противопоказанием для его выполнения [185]. В некоторых случаях возможно выполнение операций с соблюдением всех принципов

онкологической радикальности – тем самым исключается использование цитостатиков или лучевой терапии [221].

В литературе встречаются сообщения о незначительном повышении риска самопроизвольного аборта и преждевременных родов после оперативных вмешательств, проведенных в I триместре гестации (3%). Большая часть авторов связывают это с использованием общей анестезии. Поэтому в тех случаях, когда это представляется возможным, хирургическое лечение должно быть отложено до II триместра, когда риск развития осложнений для плода самый низкий [84, 261]. В то же время большинство современных анестетиков, используемых у беременных, не несут серьезных побочных эффектов для плода. Возможные негативные последствия исследователи связывают с развитием у матери гипоксии, гипотонии, гипотермии или нарушений метаболизма глюкозы, но не с проводимой анестезией [206, 262]. Увеличение риска преждевременных родов после проведения операции авторы связывают с развитием послеоперационного перитонита или с отсутствием адекватного послеоперационного обезболивания и профилактики послеоперационного тромбообразования. Наилучшие же перспективы создаются при выполнении незамедлительного радикального оперативного вмешательства. [339]. Во II триместре допускается возможность проведения лапароскопических операций по поводу ЗНО у беременных, однако подобные оперативные вмешательства должны проводиться высококвалифицированными специалистами [290].

Что касается лучевой терапии во время беременности, то неблагоприятные эффекты ионизирующего излучения на плод стали известны еще в начале прошлого века. Есть данные о рождении детей с различными пороками и аномалиями развития (недоразвитие центральной нервной системы, олигофрения, задержка роста ребенка, макулодистрофия и катаракта) после проведения у матери курсов лучевой терапии во время беременности на область малого таза [272].

На данный момент установлено, что биологический эффект гамма- и других видов ионизирующего излучения на эмбриональные ткани зависит от срока гестации, на котором оно применяется, и дозы облучения. Не подвергается сомнению факт того, что при любой возможности, следует воздерживаться от использования радиотерапии, однако абсолютных противопоказаний к ее применению не существует. Так, некоторые исследователи допускают возможность облучения анатомических частей тела выше диафрагмы, когда пациентка категорически отказывается от аборта и ей противопоказана цитостатическая химиотерапия. Лучевая терапия на область живота и малого таза в гестационный период абсолютно противопоказана [170, 225, 263, 340].

R. Mazon et al. рассчитали, что при объеме лучевой терапии в лечебной дозе для материнского организма от 30 до 80 грей (Гр) выше диафрагмы по поводу ЗНО молочной железы, лимфомы Ходжкина, опухолей головы и шеи лучевая нагрузка на плод в I и II триместрах составляет 3–10 сантигрей (сГр) [319]. Авторы не отмечали увеличения вероятности возникновения пороков развития у плода в последующем. Вероятность возникновения пороков развития у плода возрастала при воздействии дозами в интервале 10–20 сГр при условии, что лучевая терапия проводилась с I триместра гестационного периода.

Однако и воздействие больших доз радиации, по данным литературы, не обязательно приводит к развитию структурных аномалий у плода. Встречаются данные о риске развития у ребенка олигофрении в дальнейшем. Установлено, что развитие задержки психического развития у ребенка может возникнуть при получении плодом в период с 8-й до 15-й недели пороговой дозы 6 сГр с увеличением ее до 25 сГр в период с 16-й по 25-ю неделю беременности. В то же время дозы ниже 5–10 сГр связаны с очень низким мутагенным риском и небольшой вероятностью возможных дефектов в развитии ребенка по сравнению с аналогичными показателями у новорожденных в общей популяции. В таблицах 6.1 и 6.2 сгруппированы

данные из различных источников о возможных основных рисках для плода, формирующихся в результате воздействия на него ионизирующего излучения при проведении радиотерапии беременным пациенткам по поводу злокачественных опухолей [225, 252, 263].

*Таблица 6.1. – Риск возникновения нарушений внутриутробного развития в зависимости от полученной дозы радиоактивного излучения [225, 252, 263]*

Доза облучения, Гр	Влияние на плод
Менее 0,1	Риска для развития плода нет
0,1–0,15	Повышен риск возникновения аномалий и пороков внутриутробного развития плода
2,5	Более чем в 50% случаев приводит к порокам развития
3	Самопроизвольное прерывание беременности в независимости от сроков гестации

*Таблица 6.2. – Неблагоприятные эффекты радиоактивного излучения со стороны плода в зависимости от сроков внутриутробного развития [252, 263]*

Сроки беременности, недели	Основные риски для плода
1–2-я	Аномальное или нормальное развитие по принципу «все или ничего»
3–8-я	Олигофрения, множественные пороки и аномалии развития со стороны внутренних органов, возможная задержка роста, микроцефалия
9–15-я	Олигофрения, микроцефалия, пороки внутриутробного развития со стороны скелета и половых органов, задержка роста
16–20-я	Задержка в развитии психического статуса и роста. Пороки развития со стороны ЦНС, зрительной и репродуктивной систем.
21–29-я	Небольшая вероятность развития всех основных пороков внутриутробного развития, слабо выраженная

	микроцефалия, легкая степень олигофрении и задержки роста
От 30-й до родоразрешения	Структурные аномалии отсутствуют, возможно замедление физического и психического развития ребенка, повышен риск развития онкозаболеваний, потенциальное бесплодие

Данные литературы свидетельствуют о том, что оптимально использовать лучевую терапию уже после родов [252, 263]. Вместе с тем в отдельных случаях, когда имеет место клиническая ситуация, предполагающая незамедлительное начало специального лечения, радиотерапия должна применяться вне зависимости от желания матери сохранить беременность, а также при невозможности по каким-либо причинам проводить химиотерапию. S.A. Luis et al. оптимистично оценивают данную ситуацию [310]. На основании изучения 109 случаев применения лучевой терапии во время беременности они предположили, что возможно эффективно применять ее у беременных, при этом она будет относительно безопасна для женщины и развивающегося плода, несмотря на довольно значительное число возникающих для него побочных эффектов.

В последние годы активно изучается влияние противоопухолевых препаратов на течение беременности и возможность проведения химиотерапии в гестационный период. К настоящему времени не выработаны стандарты лечения ЗНО на фоне беременности. Зачастую без противоопухолевой химиотерапии невозможно проведение специального лечения в случаях развития ЗНО в гестационный период. В источниках литературы неоднократно сообщалось о мутагенных, тератогенных и канцерогенных эффектах со стороны эмбриона в зависимости от характера химиотерапевтического агента. Большинство исследователей сходятся во мнении, что от применения цитостатиков однозначно следует воздержаться в течение I триместра беременности [1,90,81]. По мнению А.А. Пароконной,

химиотерапия должна проводиться с 13–14 недели беременности (во II триместре гестации) [84]. Ее исследования не показали различий в развитии у детей, подвергшихся воздействию химиотерапии в утробе, по сравнению со сверстниками, не подвергавшихся таковой.

В современных источниках литературы встречается концепция о 3 стратегических направлениях, по которым возможно проведение химиотерапии ЗНО у беременных пациенток [1, 90, 81]. Первая стратегия включает в себя прерывание беременности и проведение полноценного курса противоопухолевой терапии. Безусловно, данное решение является безопасным для матери, но после противоопухолевой терапии не всегда удается сохранить или восстановить фертильность [81]. Так, по данным А.А. Пароконной, бесплодие после лечения рака развивается у 95% пациентов [84]. С точки зрения автора, в настоящий момент медицина может предложить для таких женщин ряд различных способов сохранения фертильности, включая криоконсервацию эмбрионов и яичников, сохранение ооцитов, подавление ооцитов, транспозицию яичников.

Согласно второй стратегической линии, специальное лечение проводится после рождения ребенка, если это позволяет клиническая ситуация. Чтобы ускорить начало терапии, в литературе предлагается как можно раннее родоразрешение (по достижении жизнеспособности плода), которое, правда, не всегда способствует в последующем нормальному развитию ребенка.

Третий стратегический вариант подразумевает проведение специального противоопухолевого лечения во время беременности с минимизацией его риска для плода. Решение о продолжении беременности зависит от клинической картины опухолевого процесса, вероятности излечения, эмбриотоксичности препаратов и согласия пациентки [81]. Ниже в таблицах 6.3–6.5 представлены вероятные побочные эффекты со стороны плода и матери после лечения различными цитостатиками по поводу ЗНО [159, 259, 362].

*Таблица 6.3. – Неблагоприятные эффекты со стороны матери и плода после проведения цитостатической терапии в зависимости от сроков беременности [259]*

Период беременности	Неблагоприятные эффекты
I триместр	Спонтанное прерывание беременности (20–30%). Аномалии внутриутробного развития плода (10–25%)
II триместр	Отставание внутриутробного развития, функциональные нарушения и аномалии со стороны поздно формирующихся в эмбриогенезе тканей, низкая масса тела плода при рождении, выкидыши, преждевременные роды (20–30%)
III триместр	Подавление функции костного мозга со стороны матери или плода, инфекционные осложнения, кровотечения

*Таблица 6.4. – Риск самопроизвольного прерывания беременности или аномалий со стороны плода в зависимости от определенного химиотерапевтического препарата [362]*

Высокий	Средний	Низкий
Амиоптерин	5-фторурацил	Таксаны
Метотрексат	Доксорубицин	Производные платины
Хлорамбуцил	Даунорубицин	
Бусульфан	Винкрестин,	
Прокарбазин	Винбластин,	
Цитарабин	Винорелбин	
Весаноид	Циклофосфан	

Таблица 6.5. – Побочные эффекты для плода в зависимости от использования тех или иных цитостатиков [159]

Химиопрепараты	Основные риски для плода
Алкалоиды барвинка: винкристин, винбластин, винорелбин	Преждевременные роды, внутриутробная задержка роста, дефект межпредсердной перегородки
Антибиотики антрациклинового ряда: доксорубицин, даунорубицин, адриамицин, эпирубицин, дактиномицин, блеомицин, митоксантрон	II триместр: выкидыш, нейтропения и сепсис новорожденных, временное подавление функции костного мозга
Алкилирующие цитостатики: циклофосфамид, бусульфан, ифосфамид, хлорамбуцил, кармустин, дакарбазин	Эктродактилия конечностей, аномалии развития глаз, волчья пасть, атрезия пищевода, аномалии нижней полой вены, стеноз пилорического отдела желудка, отсутствие почки, кальцификация печени
Антиметаболиты: метотрексат, 5-фторурацил, аминокптерин, цитарабин, меркаптопурин	Спонтанные аборт, вентрикуломегалия, микроцефалия, дефицит роста и развития
Цисплатин, карбоплатин	Нейросенсорная тугоухость, респираторный дистресс-синдром

Однако большинство исследований, в которых авторы оценивали долгосрочное действие цитостатической терапии на организм беременных женщин и детей, ограничены их ретроспективным характером, кроме того, зачастую они основывались на данных анкетных опросов, сведения которых не могут в полной мере отразить всю картину по данному вопросу [39, 173]. Поскольку эмбриональные клетки обладают высокой пролиферирующей

активностью, они по темпам своего развития условно напоминают атипичные клетки, поскольку уязвимы к действию противоопухолевых препаратов [202, 207, 213, 313].

Вместе с тем ряд химиотерапевтических препаратов, в частности препараты платины (цисплатин и карбоплатин), могут использоваться без чрезмерного увеличения риска для плода во II и III триместрах, предпочтительно после 35-й недели беременности [185, 235, 359]. Такого же мнения придерживаются и Н.А. Azim et al. в отношении беременных пациенток, страдающих раком молочной железы, для лечения которых они разработали индивидуальный еженедельный режим химиотерапии [157].

Ряд исследователей в своих работах установили, что такие химиотерапевтические препараты, как антрациклины, алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин, виндезин, винорельбин) и алкилирующие агенты, плохо проникающие через плаценту, в целом безопасны и их использование допустимо со II триместра беременности (в сроки от 12–14 недель). Риск развития врожденных аномалий у детей после их применения у матери сравним с таковым в общей популяции. [142, 260]. Однако есть сведения о том, что данные химиотерапевтические средства оказывают кардиотоксичный эффект на потомство. Так, N. Germann et al. зарегистрировали 3 случая токсической кардиомиопатии у детей, родившихся у 160 женщин, получавших во время беременности данные препараты [229].

В то же время A. Aviles et al. в ходе постоянного мониторинга состояния здоровья 81 ребенка, чьи матери во время беременности лечились антрациклинами, ни у одного из них в период от 9,3 до 29,5 года после рождения не выявили признаков нарушения деятельности сердца [155]. В исследовании, проведенном O. Mir et al., оценивалось воздействие доксорубицина на плод с помощью эхокардиографии [207]. Ни у одного ребенка в возрасте до 2 лет не было выявлено каких-либо признаков повреждения сердечной мышцы.

Среди наиболее цитируемых проспективных исследований заслуживает особого внимания работа А. Aviles et al., в которой изучено состояние здоровья 84 детей, рожденных от матерей, принимавших во время беременности цитостатики по поводу лейкозов и злокачественных лимфом [155]. Из них более 40% получали препараты в I триместре. В дальнейшем в течение 18,7 года авторами оценивались показатели крови, неврологический статус и общее развитие этих детей. На фоне нормального полового развития у них не обнаружены существенные различия по указанным выше исследуемым параметрам здоровья в сравнении со сверстниками из контрольной группы. Не установлено статистически значимых различий в частоте пороков и аномалий развития.

Аналогичные данные получили I. Nulman et al., которые в течение 2–19 лет после рождения обследовали 111 детей от матерей, получавших во время беременности химиотерапевтическое лечение [284]. В период наблюдения в исследуемой группе не было отмечено каких-либо нарушений в физическом и неврологическом развитии. Вместе с тем долгосрочных исследований по применению вышеуказанных цитостатиков к настоящему времени недостаточно, чтобы можно было однозначно судить об отсутствии их негативного влияния как на материнский организм, так и на ткани плода, а в последующем и на родившегося ребенка.

Проведенная К. Van Calsteren et al. сводная сравнительная оценка результатов цитотоксического лечения 122 беременных с различными формами злокачественных опухолей продемонстрировала, что в данной группе пациенток число случаев преждевременных родов было выше на 11,8% по сравнению с контрольной группой [360]. Кроме того, в этой группе беременных статистически значимо зафиксировано большее число случаев рождения детей с 10%-м дефицитом веса, хотя увеличения числа случаев врожденных пороков развития отмечено не было.

В работе В. Lawrenz et al. указывается на то, что цитотоксические препараты, используемые в лечении беременных пациенток со

злокачественными новообразованиями, в 25% случаев способствовали появлению врожденных дефектов у плода [299]. Особенно часто данная тенденция прослеживалась среди пациенток, принимавших препараты в I триместре гестации. В 40% случаев отмечено рождение детей с весьма низким весом, в 33% – рождение детей с достаточно выраженной панцитопенией. E. Cardonick et al. установили, что использование химиотерапевтических средств на протяжении II и III триместров у 376 беременных с различными формами ЗНО в 100% случаев способствовало ограничению во внутриутробном развитии плода, а в 6% случаев заканчивалось летальным исходом [189].

ЗНО представляют собой существенную угрозу для общественного здравоохранения во всем мире, а с 1990 года частота заболеваемости увеличилась в большинстве стран. Данная тенденция представляет особую проблему для развивающихся стран с системами здравоохранения, плохо оснащенными для лечения сложных онкологических заболеваний, которое может оказаться весьма дорогостоящим. В то же время исследования в области этиологии и патогенеза онкологических заболеваний являются одним из приоритетных направлений современной медицины. Однако до сих пор многие вопросы, касающиеся канцерогенеза, остаются дискуссионными. Большинство специалистов едины во мнении о том, что для ЗНО характерен полиморфизм различных по своей природе этиологических факторов, среди которых выделяют физические, химические, биологические канцерогены [3]. Особое внимание в литературе уделяется генетическим факторам онкогенеза. На сегодняшний день успехи в молекулярной биологии целую группу онкогенов и протоонкогенов, включая, например, такие гены, как *BRCA1* и *BRCA2*, ответственные за семейные случаи развития рака молочных желёз и яичников. В последние годы активно изучается роль женских половых гормонов в возникновении ЗНО органов репродуктивной системы и молочных желёз. Их воздействие на опухолевый процесс двойственно. Так, например, установлено, что высокая концентрация прогестиннов снижает риск

развития рака яичников, а низкая, наоборот, его повышает. В то же время отмечается, что прогестины оказывают пролиферативное действие на клетки молочных желёз, повышая риск возникновения злокачественной неоплазии данной локализации.

Большую тревогу вызывает наблюдаемый в настоящее время рост числа случаев ЗНО на фоне беременности, что связано с общемировой тенденцией «омоложения» заболеваемости раком и увеличения возраста планирования семьи. В то же время современные достижения в методах диагностики и лечения онкологических заболеваний, а также переход злокачественных заболеваний из разряда смертельных в хронические также способствовали увеличению числа беременных пациенток, в анамнезе которых отмечаются случаи ЗНО.

Данные о взаимном влиянии гестации и опухолевого процесса противоречивы, что в первую очередь связано с недостаточным количеством клинических и экспериментальных наблюдений. Далеко не все ясно и с тактикой терапии онкологических заболеваний на фоне гестации. Ведение беременных, родов у пациентов с онкозаболеваниями, а также диагностика последних во время беременности являются одной из актуальных проблем в акушерстве и гинекологии, так как беременные с онкопатологией являются тяжелыми пациентами как во время гестации, родов, так и в послеродовом периоде.

В настоящее время большинство авторов склоняются к тому, что лечение онкологических заболеваний, выявленных в гестационный период, уже не должно сводиться к срочному прерыванию беременности. В первую очередь должно учитываться желание самой женщины сохранить беременность или нет. При рекомендации прервать беременность пациентки чаще всего отказываются от нее, врачи вынуждены наблюдать пациентку, давать рекомендации по ведению, срокам и методу родоразрешения. В современных условиях необходим консилиум с обязательным включением онколога, акушера, хирурга и радиолога. Основная сложность лечения

беременных с онкопатологией заключается в необходимости соблюдения максимально безопасного подхода с учетом возможной тератогенности проводимого лечения и предположения о более агрессивном течении опухолевого процесса. Продолжаются дискуссии по поводу использования полихимиотерапии на фоне гестации. Решение данного вопроса целиком и полностью будет зависеть как от числа наблюдений, так и от их сроков.

В целом в современной литературе недостаточно мультицентровых, рандомизированных исследований при ограниченном числе когортных и проспективных работ с кратким периодом наблюдений за состоянием здоровья новорожденного после использования противоопухолевых средств. Вследствие этого основные принципы лекарственной терапии ЗНО у беременных женщин базируются на том факте, что в I триместре (особенно в первые четыре недели беременности) следует по мере возможности обходиться без использования цитостатиков, в ряде случаев нарушающих эмбриогенез. Большинство авторов склоняются к мнению, что не только химиотерапия, но и лучевое воздействие на плод, а также хирургические вмешательства противопоказаны в I триместре гестационного периода. Оптимальным сроком проведения всех трех базисных методов лечения онкологических заболеваний является II триместр беременности.

## **Глава 7**

### **Общие принципы ведения беременности на фоне онкопатологии**

Решение о возможности пролонгирования беременности у женщин, перенесших онкологическое заболевание, или у пациенток с впервые выявленным во время беременности ЗНО должно приниматься коллегиально в стационаре онкологом, акушером-гинекологом с учетом следующих факторов:

1. Морфологическое строение и стадия опухоли.
2. Время, прошедшее после лечения (у женщин, перенесших лечение по поводу ЗНО).

3. Акушерский анамнез и срок беременности к моменту выявления опухоли.

4. Наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Противопоказано сохранение беременности в следующих случаях:

1. Острые и (или) хронические заболевания и патологические состояния у беременных в стадии декомпенсации.

2. Врожденные пороки развития у плода.

### **7.1. Диагностика злокачественного новообразования во время беременности и его стадирование:**

Диагностика рака включает оценку состояния первичного очага новообразования и выполнение адекватного стадирования опухолевого процесса.

У всех пациенток проводится сбор анамнеза, клинико-лабораторная диагностика, включая определение концентрации опухолевых маркеров.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, молочных желез, щитовидной железы, лимфатических узлов (другие органы и системы органов по показаниям) один раз в триместр с целью диагностики роста опухоли. Допплер и спектральный ультразвук предоставляют анатомическую и функциональную информацию и могут применяться, например, для определения проходимости воротной вены или оценки тромбоза глубоких вен, определения интенсивности кровотока в опухолях яичников, щитовидной железы, молочных желез и др. Для снижения теоретического риска нагревания тканей плода необходимо использование у акушерских пациентов пространственно-пиковой средней временной интенсивности ультразвукового луча менее 720 мВт/см<sup>2</sup>.

Для оценки степени распространения процесса может быть выполнена рентгенография органов грудной клетки с абдоминальной защитой. Для предотвращения неблагоприятных исходов для плода рекомендуется максимальная суммарная доза не более 100 мГр.

МРТ может быть выполнена при необходимости детализации анатомических структур. Основная проблема безопасности связана с воздействием на плод радиочастотных импульсов, используемых для получения изображений. При напряженности магнитного поля 1,5 Тесла вредных эффектов выявлено не было. Визуализацию во время беременности не следует проводить при более высокой силе магнитного поля.

#### Мультимодальная компьютерная томография (MDCT)

Если MDCT требуется во время беременности, необходима консультация врача лучевой диагностики, чтобы убедиться, что приняты меры для минимизации воздействия ионизирующего излучения на плод. Облучение плода фоновым излучением составляет 1 мГр. Расчетная доза для плода во время КТ грудной клетки составляет 2 мГр и 30 мГр при КТ брюшной полости и таза. Дозу дополнительно снижают, если плод находится вне поля облучения. Пациенты со сроком беременности более 20 недель должны располагаться с наклоном  $15^\circ$  в положении лежа на левом боку, чтобы снизить риск компрессии аорты.

Для морфологической верификации опухоли с установлением гистологического типа и степени дифференцировки безопасными методами являются тонкоигольная аспирационная биопсия, кор-биопсия или открытая инцизионная, эксцизионная биопсия, трепанобиопсия. Исследование полученного опухолевого материала с окраской гематоксилином и эозином и иммуногистохимическое исследование являются достоверными и должны применяться при постановке диагноза.

Малые диагностические процедуры (спинномозговая пункция, биопсия костного мозга, эндоскопия, лапароскопия) относительно безопасны и по показаниям должны быть проведены.

После выполнения диагностических мероприятий производится стадирование заболевания по классификации TNM, уточняется степень дифференцировки рака и его стадия.

## 7.2. Лечение

Решение о возможности пролонгирования беременности и определение оптимальной стратегии лечения женщин, перенесших онкологическое заболевание или у которых рак впервые выявлен во время беременности, должно приниматься коллегиально консилиумом в составе врача-онколога, врача – акушера-гинеколога, врача-химиотерапевта, врача – радиационного онколога с учетом следующих данных: морфологическое строение и стадия опухоли; объем предстоящего лечения рака; время, прошедшее после лечения (длительность ремиссии рака); акушерский анамнез и срок беременности к моменту выявления опухоли; наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Прерывание беременности предлагается пациентке в I триместре только при верифицированном злокачественном новообразовании, при котором необходимо проведение химиотерапии в срочном порядке, а также при плохом прогнозе для жизни матери, декомпенсированном состоянии беременной. Клинический опыт свидетельствует о нецелесообразности сохранения беременности раннего срока при сочетании со злокачественной опухолью, для лечения которой предполагается срочно применить лучевую и (или) химиотерапию.

Хирургическое лечение – это главная основа лечения солидных опухолей. Беременность не является противопоказанием для выполнения хирургического вмешательства с использованием современной хирургической и анестезиологической техники. Выполнение операции в I триместре беременности не вызывает увеличения врожденных дефектов, но повышает риск прерывания беременности. В тех случаях, когда это возможно, хирургическое лечение должно быть отложено до II триместра, когда риск для плода является самым низким. Беременным женщинам с РАБ должна назначаться стандартная терапия, чтобы обеспечить оптимальный материнский исход. Только когда это невозможно на определенном сроке беременности или при специфической терапии, которая может нанести вред

плоду, лечение должно быть либо отложено, если возможно, либо изменено в порядке в случае комбинированного лечения, либо скорректировано в соответствии с протоколами по конкретным онкологическим заболеваниям с учетом беременности. В определенных случаях операция может выполняться непосредственно после кесарева сечения.

Показания к проведению системной химиотерапии те же, что и у небеременных, но химиотерапию не проводят в I триместре и после 33-й недели. Лекарственные средства выбора: доксорубицин, циклофосфамид. Метотрексат и 5-фторурацил оказывают на плод повреждающее действие. Побочные эффекты таксанов изучаются.

Информированное согласие является важным компонентом выбора соответствующего (хирургического и химиотерапевтического) лечения опухолей.

## **7.2. Роды:**

Роды должны планироваться на период после 34–35-й недели беременности не ранее чем через 3–4 недели после последнего цикла химиотерапии для устранения миелосупрессии у матери и плода.

Профилактика синдрома дыхательных расстройств у новорожденного может быть проведена при необходимости досрочного родоразрешения до 36 недель и 6 дней: дексаметазон в дозе 24 мг на курс лечения согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденному Постановлением Министерства здравоохранения от 19.02.2018 № 27.

Кесарево сечение может быть методом выбора в случае неготовности родовых путей при необходимости досрочного родоразрешения и при других акушерских осложнениях.

Гистологическое исследование плаценты после родов обязательно.

Грудное вскармливание на фоне проводимого химиотерапевтического лечения должно быть исключено.

Новорожденного должен осмотреть неонатолог, у него необходимо взять анализ крови как при рождении, так и спустя 1 и 6 месяцев.

#### **7.4.Сопутствующее лечение:**

Противорвотные лекарственные средства (метоклопрамид) могут назначаться безопасно, их применение недопустимо в I триместре и в период лактации.

Обезболивающие лекарственные средства (парацетамол, тримеперидин) могут назначаться беременным в I триместре при необходимости, несмотря на некоторый риск угнетения дыхания и закрытия артериального протока.

Лечение бисфосфонатами и тамоксифеном, ингибиторами ароматазы, соматостатином должно быть отложено на период после родов, поскольку отмечен их тератогенный эффект у животных и человека.

Для акушера-гинеколога значимо понимать: раннее выявление опухолей при осмотрах, онкологическая настороженность при приеме пациентов, планирующих беременность, улучшат качество работы врача и сохранят здоровье пациентки. Большая часть онкозаболеваний, выявленных во время беременности, могла быть диагностирована на этапе планирования беременности при более тщательном сборе анамнеза, улучшенной диагностике, правильном скрининге.

Поэтому при осмотре пациенток, планирующих беременность, необходимо предлагать им пройти прегравидарную подготовку.

#### **• Злокачественные новообразования щитовидной железы и беременность (С73)**

*• Диагностика злокачественного новообразования щитовидной железы во время беременности при наличии показаний*

У всех пациенток проводился сбор анамнеза, клинико-лабораторная диагностика, определение уровней тиреотропного гормона, свободного тироксина 1 раз в триместр, ультразвуковое исследование щитовидной железы и шейных лимфоузлов 1 раз в триместр с целью диагностики роста

опухоли.

Безопасными методами исследования новообразований щитовидной железы являются аспирационная диагностическая пункция, биопсия полой иглой или открытая эксцизионная биопсия. Методы диагностики полученного опухолевого материала с окраской гематоксилином и эозином и иммуногистохимическое исследование являются достоверными и должны применяться при постановке диагноза.

Принимая во внимание теоретический риск нагревания эмбриона, следует избегать выполнения магнитно-резонансной томографии в I триместре беременности, а назначение тератогенного контрастного вещества гадолиния противопоказано. Во II и III триместрах беременности возможно использование МРТ при необходимости детализации анатомических структур.

Следует избегать назначения компьютерной томографии или радиоизотопных исследований; при необходимости выполняется компьютерная томография легких с целью диагностики метастазов.

После проведения диагностических мероприятий производится стадирование новообразования по классификации TNM.

- *Лечение беременных, рожениц и родильниц при злокачественных новообразованиях щитовидной железы*

При определении высокодифференцированного злокачественного новообразования щитовидной железы и при отсутствии метастазов в отдаленные органы, медленном росте злокачественного новообразования (меньше 50% объема и 20% в диаметре в двух измерениях за I триместр) беременность пролонгируется до доношенного срока, лечение рака проводится через 30 дней после родов. Родоразрешение в сроки доношенного плода, предпочтительно через естественные родовые пути, при спонтанной родовой деятельности и/или при акушерских осложнениях показано оперативное родоразрешение. В первые сутки послеродового периода кормление ребенка грудью запрещено.

При значительном росте злокачественного новообразования (больше 50% объема и 20% в диаметре в двух измерениях) и (или) при метастазировании в шейные лимфатические узлы необходимо проведение хирургического лечения во II триместре беременности. Родоразрешение в сроке доношенного плода, предпочтительно через естественные родовые пути, при спонтанной родовой деятельности (без индукции) и/или акушерских осложнениях требуется оперативное родоразрешение. В первые сутки послеродового периода кормление ребенка грудью запрещено.

При определении низкодифференцированного рака щитовидной железы показано прерывание беременности или досрочное родоразрешение на любом сроке беременности. При отказе пациентки от прерывания беременности решение о сроке и методе родоразрешения принимается коллегиально консилиумом врачей.

Перенос радиологического этапа лечения на послеродовой период.

Для женщин, проходивших лечение по поводу рака щитовидной железы до наступления беременности и получавших заместительную или супрессивную терапию левотироксином, изменения в лечении осуществляются в зависимости от группы риска. У всех беременных с персистирующим заболеванием уровень тиреотропного гормона должен быть менее 0,1 мкМО/мл, у пациентов с высоким риском рецидива уровень ТТГ должен находиться в пределах 0,1–0,5 мкМЕ/мл, у женщин с низким риском – 0,3–1,5 мкМЕ/мл. Уровень ТТГ необходимо контролировать каждые четыре недели в I и II триместрах и один раз между 26-й и 32-й неделями.

Тактику ведения беременности, срок и метод родоразрешения определяет врач – акушер-гинеколог, принимая во внимание рекомендации врача-онколога.

Родоразрешение в сроке доношенного плода предпочтительно через естественные родовые пути при спонтанной родовой деятельности (без

индукции) и отсутствии других акушерских осложнений, особенно если пациентке планируется провести оперативное лечение РЦЖ после родов.

- Перечень возможных осложнений или ошибок при выполнении и пути их устранения:

Интраоперационные: на этапе операционного лечения – кровопотеря, требующая лечения в зависимости от степени анемии.

Послеоперационные:

Инфекционные осложнения – важны своевременная диагностика и лечение.

Гипопротеинемия и анемия – альбумин, антианемическая терапия.

Ложные схватки до 37 недель – терапия, направленная на сохранение беременности согласно клиническим протоколам.

Послеоперационный гипотиреоз – медикаментозная коррекция гипотиреоза, заместительная гормональная терапия левотироксином.

### **7.5 Опухоли яичников и беременность**

Согласно современным рекомендациям, операция должна выполняться после 15-й недели беременности при следующих показаниях:

- персистенция опухоли во втором триместре;
- максимальный диаметр опухоли более 5 см;
- по данным УЗИ — солидная или кистозно-солидная опухоль.

Показаниями для хирургического лечения во время беременности явились:

- выраженная боль;
- перекрут кисты и нарушение питания;
- разрыв кисты;
- кровоизлияние в кисту;
- рост кисты в динамике;
- подозрение на злокачественный характер;

Объем оперативного вмешательства в репродуктивном возрасте:

- цистомэктомия, биопсия второго яичника;

- овариоэктомия, биопсия второго яичника.

Выбор метода лечения у беременных определяется индивидуально, с учетом данных о гистологии, распространенности опухоли и срока беременности и предпочтительно консилиумом врачей: онколога, акушера, химиотерапевта

1 этап лечения выполнялся в 10-25 недель беременности, включал либо цистэктомию, либо аднексэктомию с последующей гистодиагностикой, стадированием и химиотерапией

### **Прегравидарная подготовка:**

- общие клинические обследования;
- тщательный сбор анамнеза;
- осмотр шейки матки в зеркалах, цитологическое исследование шейки матки, кольпоскопия, исследование на инфекции, передающиеся половым путем, пальпация молочных желез и лимфатических узлов на врачебных осмотрах;
- ультразвуковое исследование щитовидной железы, молочных желез, органов брюшной полости и малого таза;
- исследование гормонов щитовидной, ионизированного  $Ca^{2+}$  (по показаниям);
- консультация эндокринолога, терапевта, онколога и других смежных специалистов по показаниям;
- биопсия очаговых образований;
- флюорография;
- обследование желудочно-кишечного тракта (кал на скрытую кровь, колоноскопия, ФГДС – по показаниям);
- исследование онкомаркеров (по показаниям).

### **Клинические примеры:**

*1. Пациентка Б., 29 лет, поступила в РНПЦ «Мать и дитя» с диагнозом: беременность 12–13 недель, рак щитовидной железы T4N1M0.*

*Из анамнеза: беременность первая, желанная, прегравидарную подготовку не проходила. Рак щитовидной железы заподозрен в 10 недель, когда при ультразвуковом исследовании выявлены очаговые образования в щитовидной железе до 10–12 см. У гинеколога, эндокринолога не наблюдалась. Верификация диагноза в сроке 16 недель: высоко дифференцированная папиллярная опухоль щитовидной железы T4N1M0. Во время беременности рост узлов не наблюдался, отмечались признаки поражения шейных лимфатических узлов. Плод развивался соответственно сроку беременности. Пациентка жалоб не предъявляла, самочувствие было хорошим. Но, учитывая клиническую ситуацию, а также размеры опухоли до 16–17 см, пациентке предложено прерывание беременности по медицинским показаниям, от которого она категорически отказалась. Консультирована врачами-онкологами – рекомендовано дообследование. На протяжении беременности еще дважды была госпитализирована для обследования. Дважды предлагалось прерывание беременности по медицинским показаниям и оперативное лечение в объеме согласно гистологическому заключению, однако женщина настаивала на пролонгировании беременности и родоразрешении в сроке жизнеспособного плода. Жизненных показаний для родоразрешения и оперативного лечения у пациентки не было. Существенного роста опухоли по УЗИ не отмечалось. В сроке беременности 39 недель пациентка дала согласие на родоразрешение путем кесарева сечения. Операция проведена в нижнем сегменте матки в РНПЦ «Мать и дитя» врачами-акушерами-гинекологами, извлечен живой доношенный мальчик весом 2900 г, длиной 48 см с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Послеоперационный период протекал без осложнений. После выписки из роддома пациентка госпитализирована в онкологическое отделение для оперативного лечения РЩЖ. Описанное наблюдение подтверждает данные о возможности вынашивания беременности на фоне рака щитовидной железы при тщательном динамическом наблюдении акушеров совместно с онкологами. Спустя 2 года мать и малыши здоровы.*

2. Пациентка М., 33 года, г. Могилев, поступила в РНПЦ ОМР имени Н.Н. Александрова с диагнозом: Беременность 33 недели. ОАА (оперированная матка). Синовиальная саркома мягких тканей верхней и средней трети правого бедра, Grade 3. Состояние после хирургического лечения от 01.2008. Многоузловой рецидив от 01.2009. Состояние после нерадикального хирургического лечения от 01.2009. Состояние после комбинированного лечения (хирургическое+химиотерапевтическое (4 курса дакарбазин+доксорубицин)). Прогрессирование: метастатическое поражение правого гемиторакса с инвазией опухолью в правую легочную артерию, легочные вены, верхнюю полую вену с опухолевым тромбом, распространяющимся в правое предсердие до уровня правого атриовентрикулярного отверстия, пристеночным тромбом нижней полой вены, с метастазами в левом легком, по плевре с обеих сторон. Синдром сдавления верхней полой вены.

Из анамнеза: менструации с 13 лет, регулярные, через 28 дней, по 5 дней. Настоящая беременность вторая. Первая беременность 2016 год - срочные роды путем операции кесарева сечения.

В 2009 году прошла лечение по поводу монофазной, веретенчатой синовиальной саркомы, мягких тканей верхней трети правого бедра, степень дифференцировки: низкая, стадия: 5, в том же году имела многоузловой рецидив опухоли.

На учете с 10 недель беременности. Наблюдалась регулярно, однако онкологом не консультирована, плановые госпитализации не рекомендованы. Рентген легких в течение двух лет не производился.

В 30 недель беременности у пациентки появились жалобы на одышку, которую она связала с беременностью.

В 31 неделю пациентка почувствовала слабость, далее неоднократно отмечала потерю сознания. С 12 недель анемия средней степени тяжести, принимала препараты железа без положительного эффекта.

*После проведенных двукратно курсов профилактики СДР плода произведено досрочное родоразрешение путем кесарева сечения, учитывая декомпенсированное состояние пациентки и прогрессирование основного заболевания.*

*Родилась живая недоношенная девочка нормального развития без видимых уродств с оценкой по шкале Апгар 8 баллов/ИВЛ. Во время оперативного родоразрешения произведена ревизия органов брюшной полости: печень увеличена в размерах, поверхность гладкая, лимфоузлы в брюшной полости не пальпируются, сальник не изменен.*

*КТ от 20.07.2020 11:24: Область исследования: ОГК; ОБП; ОМТ; контраст: омнипак 350 - 100мл; Заключение: правое лёгкое замещено опухолевыми массами, врастающими в ПЛА от буффикации легочного ствола, в легочные вены до устья, в стенку ВПВ с внутрисосудистым опухолевым компонентом, распространяющимся в правое предсердие до уровня правого атриовентрикулярного отверстия. Правый желудочек, левые камеры сердца в опухоль не вовлечены. Определяются опухолевые массы по плевре справа толщиной до 23 мм. В правой плевральной полости жидкость слоем до 62-110 мм над диафрагмой, вдоль задней грудной стенки частично лизированные сгустки крови размером около 21x71x108 мм. В S2 левого лёгкого опухоль 38x40 мм, очаги по плевре левого лёгкого до 5x12 мм. В левой плевральной полости жидкость слоем 15 мм. Супраренально, пристеночно в НПВ тромб 6 мм в d, протяжённостью около 17 мм. Патологических изменений в печени, желчном пузыре, поджелудочной железе, надпочечниках, почках, селезёнке не определяется. Забрюшинные, висцеральные, подвздошные, паховые лимфоузлы не увеличены. Матка увеличена 138x82x171 мм, полость не расширена, расширены яичниковые вены с обеих сторон до 14 мм. Стенки мочевого пузыря не утолщены. Костно-деструктивных изменений на уровне исследования не определяется. Консолидированные переломы боковых отрезков 5-6 рёбер справа и 11 ребра справа, перелом заднего отрезка 10 ребра слева.*

*Заключение: Опухолевое поражение правого лёгкого с врастанием в ПЛА, в легочные вены, в стенку ВПВ с внутрисосудистым опухолевым компонентом, распространяющимся в правое предсердие до уровня правого атриовентрикулярного отверстия. МТС по плевре с обеих сторон, МТС в S2 левого лёгкого. Двусторонний гидроторакс. Частично лизированные сгустки крови в правой плевральной полости. Пристеночный тромб супраренально в НПВ. Состояние после кесарева сечения.*

*УЗИ ОМТ от 22.07.2020:*

*Заключение: состояние после кесарева сечения. Небольшое к-во жидкости в полости матки.*

*Проведенное лечение. Хирургическое лечение: 17.07.2020. Лапаротомия по Пфаннениллию с иссечением старого послеоперационного рубца. Кесарево сечение в нижнем сегменте. Плевральная пункция справа. ТБ-опухоли правого гемиторакса*

*20.07.2020. Дренирование правой плевральной полости*

*23.07.2020. ТБ-опухоли правого легкого*

*29.07.2020 Консилиум.*

*Заключение: Распространенность опухолевого процесса исключает возможность проведения хирургического лечения и лучевой терапии.*

*Учитывая огромные размеры опухоли и низкую чувствительность синовиальной саркомы к цитостатической терапии, единственно возможным методом лечения является монотерапия - пазопанибом (Вотриент) в дозе 800 мг/сутки за 1 час до еды до непереносимой токсичности или прогрессирования опухолевого процесса.*

*Контроль эффекта лечения через 1 месяц (КТА ОГК).*

*При отсутствии серьезных побочных явлений при проведении таргетной терапии возможен перевод пациентки в стационар по месту жительства для продолжения лечения и динамического наблюдения 9.07.2020 начата таргетная терапия пазопанибом.*

*Рекомендовано:*

*Продолжить лечение в стационарных условиях в УЗ «МООД».*

*Наблюдение онколога, консультация гинеколога в плановом порядке.*

*Перевязки, снятие швов амбулаторно по месту жительства через 15 дней с момента операции.*

*Обработка п/о ран антисептиком на водорастворимой основе (повидон-йод, бетадин, йодискин, хлоргексидин) 1 раз в сутки.*

*Продолжить монотерапию пазопанибом (вотриент) 800 мг/сутки в 17.00 за 1 час до еды;*

*Контроль эффекта лечения через 1 (один) месяц (КТА ОГК).*

*Через 6 месяцев пациентка умерла ввиду прогрессирования опухолевого процесса.*

*3. Пациентка С., 22 лет, место проживания: г. Могилев. Поступила в отделение патологии беременности с диагнозом: «Беременность 35–36 недель. Опухоль плаценты? Кистама правого яичника? Болевой синдром». Из анамнеза: беременность первая, гинекологические заболевания не имела, до беременности у гинеколога не наблюдалась, прегравидарную подготовку не проходила. Общеклинические обследования были без патологических изменений, лишь при проведении ультразвукового исследования выявлена киста правого яичника, расположенная за маткой, не имеющая связи ни со стенкой матки, ни с плацентой, размерами 153x97x130 мм, однородная по структуре (по эхогенности сходная с плацентарной тканью), с толстой капсулой до 3 мм. В верхнем полюсе – яичниковая ткань. При цветном доплерокартировании выявлен периферический кровоток. Заключение: эхопризнаки объемного образования малого таза, не связанного с маткой.*

*Ввиду нарастающего болевого синдрома пациентке было показано досрочное родоразрешение путем кесарева сечения и удаление кисты яичника со срочным гистологическим исследованием удаленной во время операции опухоли. В результате оперативного родоразрешения родилась живая девочка массой 2570 г, длиной 48 см, с оценкой по шкале Апгар*

8/8 баллов. При ревизии органов малого таза обнаружено: серозно-геморрагический выпот, огромная опухоль правого яичника, примерно 5 кг, с нарушением целостности капсулы, прорастанием поперечнополосатых мышц и врастанием в брюшину кишки. Заключение срочного гистологического исследования – неэпителиальная экстрагонадная злокачественная опухоль желточного мешка правого яичника. Интраоперационно решено выполнить пангистерэктомию с тазовой перитонэктомией, оментэктомией. Послеоперационный период протекал без осложнений. Окончательное гистологическое заключение: опухоль эндодермального синуса, злокачественная экстрагонадная опухоль желточного мешка с обширным некрозом солидно-железистого строения, III стадия. Патологических изменений матки, включая ее серозный покров, не выявлено. В яичниках гравидарное желтое тело, кисты фолликулов, очаги лютеинизации текасткани, очаги гиперплазии клеток Лейдига, маточные трубы функционирующего типа. Большой сальник без признаков опухолевого роста.

После родоразрешения пациентка наблюдалась у онкогинеколога, прошла 6 курсов химиотерапии. Через 5 лет наблюдения пациентка жива, имеет стойкую ремиссию, рецидивов не наблюдалось.

4. Пациентка К., 38 лет, место проживания: г. Брест. Поступила в отделение онкогинекологии Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова с диагнозом: «Беременность 30–31 неделя. Кистомы обоих яичников больших размеров. Полиморфизм генов низкого тромбогенного риска».

Беременность протекала без осложнений, в 30 недель на плановом УЗИ выявлены кистомы обоих яичников больших размеров. Ранее, в 12 и 20 недель беременности, придатки не осматривались (часто при проведении скринингового ультразвукового исследования врачи не осматривают область придатков, концентрируя внимание на осмотре плода).

*Обследования до родоразрешения:*

1. *Ультразвуковое исследование органов брюшной полости при поступлении: правый яичник – позади матки, солидно-кистозной неоднородной эхоструктуры с кровотоком, размерами 109x52x88 мм; левый яичник - в левой боковой области живота, высоко, кистозно-солидной эхоструктуры со слабым кровотоком, размерами 127x81x88 мм.*

*Забрюшинные лимфоузлы. Парааортальная зона: без особенностей. Подвздошные зоны: справа – без особенностей; слева – без особенностей. Асцит: нет.*

*Заключение: опухоли яичников, справа – без динамики, слева – увеличение – на основании динамического УЗИ. Спленомегалия.*

2. *Ультразвуковое исследование органов брюшной полости через 14 дней.*

*Забрюшинные лимфоузлы. Парааортальная зона: без особенностей. Подвздошные зоны: справа – без особенностей; слева – без особенностей. Асцит: нет.*

*Правый яичник – позади матки, кистозно-солидной эхоструктуры, с частично экзогенным жидкостным компонентом в одной из камер, кровотоком внутри солидного компонента, размерами 111x58x87 мм (размеры без динамики); левый яичник – расположен в левой половине брюшной полости, высоко, по ребру увеличенной матки (беременность 36 недель), кистозно-солидной эхоструктуры, с активным кровотоком внутри солидного компонента, размерами 165x87x116 мм (размеры увеличились).*

*Заключение: УЗ-картина опухолевого поражения яичников, справа – без динамики, слева – увеличение размеров относительно данных от 08 сентября 2020 года. Диффузные изменения печени. Спленомегалия.*

3. *Эзофагогастродуоденоскопия*

*Заключение: эндоскопические косвенные признаки ГПОД. Рефлюкс-эзофагит. Недостаточность кардии. Диффузная эритематозная гастропатия.*

4. СА 125 – 760,1 ЕД/мл (норма до 35,0 ЕД/мл)

*Протокол операции*

*Название операции: кесарево сечение в нижнем сегменте. Гистерэктомия с билатеральной сальпингоофорэктомией, тазовая перитонэктомия. Тазовая лимфаденэктомия, инфраренальная забрюшинная лимфаденэктомия. Стрипинг правой гемидиафрагмы с резекцией мышцы диафрагмы. Оментэктомия.*

*Нижнесрединная лапаротомия. В рану предлежит беременная матка. Поперечный разрез матки на 2 см выше пузырно-маточной складки. Околоплодные воды светлые. В 09:59 за головку извлечена живая, недоношенная девочка длиной 50 см, весом 2500 г с оценкой по шкале Апгар 6 баллов – ИВЛ. Ребенок передан бригаде детской реанимации. Послед удален рукой. Кюретаж полости матки. Матка сократилась. Цервикальный канал проходим. Рана на матке ушита. Гемостаз достигнут. При дальнейшей ревизии установлено: из правого яичника исходит опухоль многоузловая 14x12 см солидно-кистозного вида; из левого яичника исходит опухоль 17x15 см аналогичного вида. По брюшине мочевого пузыря и дугласова кармана опухолевая диссеминация. Опухолевая диссеминация по брюшине правой гемидиафрагмы, изолированные образования до 2 см. При ревизии со стороны органов брюшной полости (желудка, печени, селезенки, кишечника, большого и малого сальников), забрюшинного пространства (почек, поджелудочной железы, забрюшинных лимфоузлов) патологии не выявлено. Parietalная и висцеральная брюшина не изменена. Тазовые лимфоузлы пальпаторно не увеличены. Забрюшинно наложены зажимы на воронко-тазовые связки с обеих сторон, пересечены с перевязкой, круглые маточные связки пересечены электроножом. Придатки матки удалены, отправлены для экспресс-биопсии. Удалена брюшина боковых стенок таза,*

мочевого пузыря, брюшина ректосигмоидного отдела кишки. Под контролем хода мочеточников с их выделением до впадения в мочевой пузырь, клеммированы, пересечены с перевязкой маточные сосуды, затем крестцово-маточные. На влагалище на границе верхней и средней трети наложены зажимы. Матка отсечена. Культия влагалища обработана спиртом. Наложен центральный шов. Выполнена лимфаденэктомия справа по ходу общих, наружных, подвздошных сосудов и из obturatorной ямки. Выполнена лимфаденэктомия слева по ходу общих, наружных, подвздошных сосудов и из obturatorной ямки. Рассечена брюшина задней брюшной стенки, обнажено забрюшинное пространство, выполнена лимфодиссекция парааортальных, интрааортокавальных, паракавальных лимфоузлов до почечной вены. Типичным путем проведена экстирпация большого сальника. Выполнен стрипинг правой гемидиафрагмы с резекцией мышцы диафрагмы. Дефект диафрагмы ушит лигатурными швами. Гемостаз по ходу операции. Контроль на гемостаз и инородные тела. В малый таз установлена ПВХ-трубка. Дренировано подпеченочное пространство через контрапертуру в правой подвздошной области. Дренирован левый боковой канал через контрапертуру в левой подвздошной области. Послойный шов раны. Асептическая наклейка. Кровопотеря 1250 мл. По данным экспресс-биопсии – гранулезоклеточная опухоль яичников.

*Описание макропрепарата:* матка, опухоли яичников, тазовые лимфоузлы справа и слева, забрюшинные лимфоузлы. Брюшина правой гемидиафрагмы. Большой сальник.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Отмечалась железодифицитная анемия средней степени тяжести, проводилось противоанемическое лечение. В послеоперационном периоде пациентка получала антибактериальную терапию, учитывая объем операции и послеродовой период.

*Пациентка выписана на 17-е сутки по месту жительства для проведения химиотерапевтического лечения. Ребенок выписан на 20-е сутки в удовлетворительном состоянии.*

*Результаты гистологического исследования*

*Объекты исследования (парафиновые блоки, готовые стекла): матка, опухоли яичников, тазовые лимфоузлы справа и слева, забрюшинные лимфоузлы. Брюшина правой гемидиафрагмы. Большой сальник.*

*Микроскопическое описание и заключение:*

*1. Матка: эндометрий с децидуальными изменениями, в области плацентарной площадки визуализируются элементы трофобласта; шейка матки нормального строения; на серозной оболочке матки определяются наложения из децидуальной ткани с мелкими фокусами роста серозной карциномы. Край отсечения влагалища без опухолевого роста. На тазовой брюшине – метастазы high-grade серозной карциномы.*

*2. Лимфоузлы (12 шт.) с синусовым гистиоцитозом, липоматозной атрофией, без опухолевого роста.*

*3. Лимфоузлы (16 шт) с синусовым гистиоцитозом, без опухолевого роста.*

*4. Фрагменты крупного венозного сосуда с прилежащей клетчаткой и лимфоузлом – без опухолевого роста.*

*5. Фрагменты брюшины с метастазами серозной карциномы, с прилежащим слоем скелетной мускулатуры.*

*6. Метастаз серозной карциномы.*

*7. Фрагменты децидуальной ткани.*

*С учетом результатов гистологического исследования: high-grade серозная карцинома яичников FIGO IIIb pT3b N0 Mx.*

*Диагноз по МКБ10: Серозная карцинома высокой степени злокачественности.*

*Заключительное микроскопическое описание. В правом и левом яичнике определяется рост опухоли, состоящей из темных крупных клеток с*

выраженным ядерным плеоморфизмом, с участками солидного и фиброзного папиллярного строения, зонами некроза. Отмечается вовлечение капсулы обоих яичников. Митотический индекс более 20 на 1 мм<sup>2</sup>, встречаются атипичные формы. Срезы правой маточной трубы – стенка маточной трубы нормального строения.

Иммунногистохимический анализ. Опухолевые клетки позитивны к EMA, WT1, Er (40%, умеренной интенсивности), негативны к *α*-Inhibin. p53 mutation-type (оверэкспрессия).

Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип характерны для high-grade серозной карциномы с поражением обоих яичников.

Таким образом, необходимо отметить, что большая беременная матка маскирует истинные размеры опухоли, данная неэпителиальная опухоль имела быстрый рост, позднюю диагностику и несколько несвоевременное лечение. Следует отметить, что при беременности пациентки часто отказываются от досрочного родоразрешения в интересах ребенка.

5. Пациентка Н., 33 года, поступила в 38 недель беременности для родоразрешения в отделение экстрагенитальной патологии РНПЦ «Мать и дитя» с диагнозом: «Беременность, 38 недель. Лимфома Ходжкина, выявленная во время беременности».

Из анамнеза: лимфома Ходжкина выявлена во время настоящей беременности в сроке 16 недель, проведена трепанобиопсия подмышечного лимфатического узла, по гистологии: нодулярный склероз. Проведено 4 курса полихимиотерапии в сроках гестации 17, 21, 25, 30 недель – без осложнений. Беременность на фоне лечения протекала без осложнений, не отмечалось патологических изменений в лабораторных показателях и при выполнении ультразвуковых исследований плода. Роды проведены через естественные родовые пути при спонтанной родовой деятельности в сроке 39 недель. Спустя 5 лет пациентка и ребенок живы.

### Список литературы

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой. – 2 е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2015. – 1088 с.
2. Анализ причин, влияющих на динамику статистического показателя отношения смертности и заболеваемости при раке молочной железы в Республике Беларусь / А. Ю. Крылов [и др.] // Онкол. журн. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 5–12.
3. Андреева, Н. Л. Планирование, ведение беременности и родоразрешение пациенток с онкологическими заболеваниями : учеб. -метод. пособие / Н. Л. Андреева ; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск : БелМАПО, 2016. – 35 с.
4. Антипова, Ю. Е. Тератома и беременность: случай из практики / Ю. Е. Антипова, М. Г. Ефремова // Инновационные технологии в образовании и науке : материалы II Междунар. науч.-практ. конф., Чебоксары, 10 сент. 2017 г. / редкол.: О.Н. Широков [и др.]. – Чебоксары, 2017. – С. 101–102.
5. Апоптоз и его роль в нарушении функций нейронов [Электронный ресурс] / И. В. Рева [и др.] // Современ. проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – Режим доступа: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_27694746\\_95877053.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_27694746_95877053.pdf). – Дата доступа: 17.10.2021.
6. Бавыкина, Л. А. Протокол УЗИ щитовидной железы при узловом зобе / Л. А. Бавыкина // Акт. эндокринология. – 2015. – № 4. – С. 17–21.
7. Бельцевич, Д. Г. Современные аспекты диагностики узлового зоба / Д. Г. Бельцевич, В. Э. Ванушко // Эндокрин. хирургия. – 2014. – № 3. – С. 5–12.
8. Беременность и опухолевый рост: взаимосвязи в клинической и экспериментальной медицине / М. А. Реутин [и др.] // Педиатр. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 57–64.

9. Биктемирова, Р. Г. Экологическая ситуация как фактор риска формирования онкологической заболеваемости в Республике Татарстан / Р. Г. Биктемирова, И. Г. Гатауллин, Г. Х. Михеева // Вектор науки Тольят. гос. ун-та. – 2012. – № 1. – С. 23–25.

10. Блувштейн, Г. А. Сложности морфологической диагностики заболеваний щитовидной железы / Г. А. Блувштейн, В. В. Греков // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 5. – С. 18–23.

11. Богатырева, Л. Н. Йододефицитные состояния у беременных и детей раннего возраста / Л. Н. Богатырева, М. Х. Албакова, Х. А. Албакова // Успехи соврем. науки. – 2016. – Т. 10, № 11. – С. 61–63

12. Ведение беременности и родов у пациенток с онкологическими заболеваниями / И. В. Игнатко [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 54–63.

13. Верещагина, В. С. Анализ онкологической заболеваемости у детей Республики Мордовия / В. С. Верещагина, Е. О. Зауралов // Мед. альм. – 2015. – № 2. – С. 80–83.

14. Взаимосвязи специфических иммунных реакций на химические канцерогены и стероидные гормоны у беременных женщин / А. Н. Глушков [и др.] // Рос. иммунол. журн. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 63–70.

15. Влияние антропогенных факторов на онкологическую заболеваемость у детей республики Мордовия / В. С. Верещагина [и др.] // Приволж. науч. вестн. – 2015. – № 4-2. – С. 72–74.

16. Внешние и внутренние факторы инициирующие канцерогенез у белых крыс / И. Е. Трубицына [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2016. – № 3. – С. 68–68b.

17. Волочаева, М. В. Беременность и рак молочной железы: тактика ведения беременности, особенности диагностики лечения / М. В. Волочаева, Р. Г. Шмаков // Эффект. фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2013. – № 28. – С. 6–9.

18. Гаврилюк, Д. В. Трудности в диагностике недифференцированного (анапластического) рака щитовидной железы / Д. В. Гаврилюк, Ю. А. Дыхно, Ф. Б. Хлебникова // Сиб. мед. обозрение. – 2013. – № 2. – С. 86–88.

19. Гарин, А. М. Заболеваемость, смертность, отдаленные результаты и последствия лечения онкологических больных в разных странах мира / А. М. Гарин, И. С. Базин // Рос. онкол. журн. – 2016. – Т. 21, № 1-2. – С. 11–17.

20. Гены BRCA1 и BRCA2: популяционные особенности развития рака молочной железы у татарских женщин / О. И. Бровкина [и др.] // Мед. генетика. – 2016. – Т. 15, № 10. – С. 50–52.

21. Дадак, К. Рак и беременность / К. Дадак, Х. Кёлбл // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 48–50.

22. Диагностика и лечение рака молочной железы, развившегося на фоне беременности / Г. А. Дашян [и др.] // Вопр. онкологии. – 2011. – Т. 57, № 5. – С. 584–591.

23. Довгань, А. А. Беременность и роды у женщин с опухолями яичников и миомой матки различной локализации / А. А. Довгань // Актуальные вопросы медицины в современных условиях : сб. науч. тр. по итогам IV междунар. науч.-практ. конф., 11 янв. 2017 г. / Инновац. центр развития образования и науки. – СПб., 2017. – С. 12–15.

24. Изучение особенностей структуры и экспрессии генов BRCA1 и BRCA2 при раке молочной железы / К. Б. Макиева [и др.] // Вестн. Кыргыз.-Рос. славян. ун-та. – 2013. – Т. 13, № 6. – С. 150–151.

25. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и состояние онкологической помощи населению Республики Беларусь / О. Г. Суконко [и др.] // Онкол. журн. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 5–18.

26. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии / Р. И. Глушаков [и др.] // Казан. мед. журн. – 2017. Т. 98, № 1. – С. 77–84.

27. Зайдиева, Я. З. Беременность при заболеваниях щитовидной железы (обзор литературы) / Я. З. Зайдиева // Мед. алфавит. – 2017. – Т. 1, № 3. – С. 31–38.
28. Зборовская, А. А. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей Беларуси, 1990-2014 / А. А. Зборовская, И. П. Ромашевская, О. В. Алейникова // Гематология. Трансфузиология. Вост. Европа. – 2015. – № 1. – С. 22–32.
29. Зборовская, А. А. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей и подростков Беларуси / А. А. Зборовская, О. В. Алейникова // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 216–222.
30. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
31. Зяблов, Е. В. Рак щитовидной железы: современные концепции этиологии и патогенеза / Е. В. Зяблов, Н. П. Чеснокова, В. Ю. Барсуков // Науч. обозрение. Мед. науки. – 2016. – № 3. – С. 37–61.
32. Кадырова, Н. В. Исследование частоты мутаций генов предрасположенности к раку молочной железы BRCA1, BRCA2 и CHEK2 у облучённых женщин / Н. В. Кадырова // Вестн. Челяб. гос. ун-та. – 2013. – № 7. – С. 99–101.
33. Казакова, Т. Ю. Анализ взаимодействия аллелей генов репарационной системы при онкопатологии / Т. Ю. Казакова, Ю. Г. Губаева, Е. В. Воробьева // Инновационные научные исследования: теория, методология, практика : сб. ст. победителей V Междунар. науч.-практ. конф., Пенза, 5 янв. 2017 г. / под общ. ред. Г. Ю. Гуляева. – Пенза, 2017. – С. 33–37.
34. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / под общ. ред. В. М. Попкова. – Саратов : Изд-во СГМУ, 2011. – 600 с.

35. Канцерогенез, цитокины, апоптоз: патогенетическая взаимосвязь при неоплазиях различной локализации / А. И. Агабеков [и др.] // Бюл. мед. интернет-конф. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 678–679.

36. Канцерогенные риски и онкологическая заболеваемость населения промышленных городов / Ю. Г. Азнабаева [и др.] // Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки : материалы XIII междунар. науч.-практ. конф. / Науч.-исслед. центр «Академический». – 2017. – С. 30–39.

37. Каспарова, А. Э. Лейомиома забрюшинного пространства и беременность (клиническое наблюдение) / А. Э. Каспарова, К. К. Якубова // Вестн. СурГУ. Медицина. – 2016. – № 3. – С. 26–28.

38. Кахаров, А. Н. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения доброкачественного узлового и многоузлового зоба / А. Н. Кахаров, Г. Х. Ибодова // Здравоохранение Таджикистана. – 2016. – № 1. – С. 77–84.

39. Кедрова, А. Г. Онкологические заболевания у беременных. Современная тактика и основные трудности / А. Г. Кедрова, С. А. Леваков // Клин. практика. – 2014. – № 3. – С. 43–50.

40. Коваленко, Н. В. Демографическая ситуация, заболеваемость и смертность населения от онкологических болезней в Ставропольском крае / Н. В. Коваленко // Вестн. Мед. стоматол. ин-та. – 2012. – № 1. – С. 8–10.

41. Кривцова, О. М. Аллель-специфическая экспрессия генов при канцерогенезе / О. М. Кривцова, Н. Л. Лазаревич // Успехи молекуляр. онкологии. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 8–13.

42. Лавлинская, Т. Л. Онкологическая заболеваемость как социально-значимая проблема / Т. Л. Лавлинская, Р. С. Никитин, Л. И. Лавлинская // Молодеж. инновац. вестн. – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 180–181.

43. Лакиза, О. В. Влияние карциномы Льюис на плоды мышей при сингенной и аллогенной беременности / О. В. Лакиза, О. Пясковская // Цитология и генетика. – 1998. – Т. 32, № 1. – С. 120–126.

44. Лактионов, К. П. Рак молочной железы и репродуктивная функция женщины (обзор литературы) / К. П. Лактионов, Л. О. Николаенко, А. И. Беришвили // Опухоли жен. репродуктив. системы. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 8–11.
45. Леваков, С. А. Особенности течения рака молочной железы в сочетании с беременностью (обзор литературы) / С. А. Леваков, Е. И. Боровкова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 2. – С. 91–96.
46. Левшин, В. Ф. Факторы риска и профилактика рака шейки матки / В. Ф. Левшин, А. Я. Завельская // Вопр. онкологии. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 506–516.
47. Левченко, Н. Е. Злокачественные новообразования яичников во время беременности / Н. Е. Левченко, Ю. С. Сидоренко // Онкогинекология. – 2017. – № 2. – С. 46–51.
48. Лимфома Ходжкина и беременность / Л. С. Скрыбина [и др.] // Рос. онкол. журн. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 43–45.
49. Лихтенштейн, А. В. Рак как следствие генетического мозаицизма / А. В. Лихтенштейн // Успехи молекуляр. онкологии. – 2017. – Т. 4, № 2. – С. 26–35.
50. Лихтенштейн, А. В. Рак: несчастный случай или наказание? / А. В. Лихтенштейн // Биохимия. – 2017. – Т. 82, № 1. – С. 167–174.
51. Лядвин, А. Ю. Сравнительный анализ физиологической беременности и беременности, осложненной хроническим пиелонефритом / А. Ю. Лядвин // Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема : материалы межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию мед. ин-та ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», Саранск, 18 мая 2017 г. / Нац. исслед. Мордов. гос. ун-т им. Н.П. Огарёва. – Саранск, 2017. – С. 130–133.

52. Макиева, К. Б. Определение мутаций генов BRCA1 и BRCA2 как ранняя диагностика рака молочной железы / К. Б. Макиева // Вестн. Кыргыз.-Рос. славян. ун-та. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 52–53.

53. Максимова, Н. А. Беременность, ассоциированная с раком щитовидной железы / Н. А. Максимова // Мед. наука и образование Урала. – 2012. – Т. 13, № 3. – С. 20–22.

54. Малиновский, Г. П. Радон, курение и вирус папилломы человека как факторы риска рака легкого в эпидемиологическом исследовании экологического типа / Г. П. Малиновский, И. В. Ярмошенко, М. В. Жуковский // Радиационная гигиена. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 106–114.

55. Мамашов, Н. М. Влияние места проживания и этнических факторов на распространенность рака щитовидной железы / Н. М. Мамашов, А. Р. Жумабаев // Современ. проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 43.

56. Масляков, В. В. Влияние экологических факторов на онкологическую заболеваемость населения / В. В. Масляков, В. Л. Рейнюк, А. В. Савченко // Вестн. мед. ин-та "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2015. – № 2. – С. 27–31.

57. Медведь, В. И. Течение и исходы беременности при лимфомах (состояние проблемы и собственный опыт) / В. И. Медведь, Е. М. Дуда // Охрана материнства и детства. – 2015. – № 2. – С. 62–68.

58. Медико-социальные аспекты и тенденции распространенности онкологических заболеваний в республике Северная Осетия-Алания / З. А. Бадоева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-1. – С. 17–22.

59. Мисюкевич, Н. Д. Особенности протекания рака шейки матки на фоне беременности. клиническое наблюдение / Н. Д. Мисюкевич // Материалы 70-й межвузовской (V Всероссийской) итоговой научной студенческой конференции Южно-Уральского государственного медицинского университета, Челябинск, 26 апр. 2016 г. / Южно-Урал. гос. мед. ун-т. – Челябинск, 2016. – С. 141–142.

60. Мнихович, М. В. К морфогенезу экспериментальных опухолей молочной железы, индуцированных химическими канцерогенами / М. В. Мнихович, И. В. Савченко // Журн. анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4, № 3. – С. 84.

61. Молекулярная онкобиология и перспективы эффективной терапии / Л. А. Ашрафян [и др.] // Онкология. Журн. им. П. А. Герцена. – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 80–87.

62. Молекулярно-генетические особенности маркеров рака молочной железы BRCA1 и BRCA2 / М. С. Кишеня [и др.] // Сб. конф. НИЦ Социосфера. – 2016. – № 56. – С. 261–264.

63. Момот, А. П. Физиологическая беременность как модель несостоявшегося тромбоза / А. П. Момот // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 2. – С. 44–52.

64. Мультидисциплинарный подход в лечении рака молочной железы на фоне беременности / В. В. Родионов [и др.] // Medica mente. Акушерство и гинекология. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 39–43.

65. Наследственный медуллярный рак щитовидной железы: этиология, патогенез, диагностика (часть I) / М. Ю. Юкина [и др.] // Рос. онкол. журн. – 2013. – № 3. – С. 52–56.

66. Наследственный медуллярный рак щитовидной железы: этиология, патогенез, диагностика (часть II) / М. Ю. Юкина [и др.] // Рос. онкол. журн. – 2013. – № 4. – С. 25–30.

67. Наумова, О. О. Онкология: этиология, распространение, препараты, методы лечения в Приднестровской Молдавской республике (обзор) / О. О. Наумова, А. А. Ирмеску // Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е. А. Строева : материалы Всерос. науч.-практ. конф. студентов и молодых специалистов с междунар. участием / Рязан. гос. мед. ун-т им. акад. И.П. Павлова. – Рязань, 2016. – С. 156–164.

68. Никогосян, Л. Р. Медицинские и физиологические аспекты патологической беременности / Л. Р. Никогосян, К. В. Аймедов, Л. П. Лебига // Архивариус. – 2016. – № 2. – С. 133–136.

69. Никулина, Л. Р. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью / Л. Р. Никулина, Д. Е. Кузьмичев, А. Ю. Раннев // Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. – Екатеринбург, 2016. – № 3. – С. 56–61.

70. Никулина, Л. Р. Беременность и рак / Л. Р. Никулина // Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы. Взгляд молодых ученых : материалы III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов, интернов, ординаторов, аспирантов, Пермь, 24 апр. 2015 г. / Перм. гос. мед. ун-т им. акад. Е.А. Вагнера, Перм. краевое бюро судеб.-мед. экспертизы, Приволж.-Урал. ассоц. судеб.-мед. экспертов. – Пермь, 2015. – С. 48–56.

71. Новые возможности лекарственной терапии злокачественных опухолей / под ред. Н. И. Макаренко. – М., 2006. – 27 с.

72. Одинаев Ф.И. Электромагнитные излучения и здоровье человека / Ф.И. Одинаев // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2015. – №6. – С.1714-1717.

73. Оганесян М.Г. Онкологическая заболеваемость как проблема социальной медицины / М.Г. Оганесян // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). – 2015. – № 1. – С. 533-554.

74. Онкологическая заболеваемость детей Ставропольского края за период с 2001 по 2015 гг. / М. Г. Гевандова [и др.] // Науч. альм. – 2016. – № 9. – С. 66–71..

75. Опухолевый рост / под ред. В. С. Паукова. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 2500 с.

76. Опухоли яичников и беременность / С. А. Леваков [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 53–57.

77. Оценка результатов повторных ТАБ у пациентов с узловым коллоидным зобом / Г. В. Семкина [и др.] // Клини. и эксперим. тиреоидология. – 2014. – Т. 10, № 2 – С. 32–37.

78. Павлова, Т. В. Влияние отдельных экзогенных и эндогенных факторов на развитие рака щитовидной железы / Т. В. Павлова // Клиническая морфология новообразований эндокринных желез : сб. науч. тр. второй науч. конф., Москва, 17 мая 2007 г. / НИИ морфологии РАМН человека. – М., 2007. – С. 122–126.

79. Павлова, Т. В. Клинико-морфологические аспекты рака щитовидной железы / Т. В. Павлова, И. А. Павлов // Науч. ведомости БелГУ. Сер.: Медицина. Фармация. – 2011. – № 4. – С. 13–20.

80. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы / В. А. Смирнова [и др.] // Клини. и эксперим. тиреоидология. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 11–24.

81. Паньшин, Г. А. Лечение злокачественных новообразований на фоне беременности. Часть 1 (общие вопросы) / Г. А. Паньшин, Е. Л. Слобина // Вестн. Рос. науч. центра рентгенорадиологии. – 2015. – № 3. – С. 87–125.

82. Парахонский, А. П. Взаимовлияние аутофагии и апоптоза в опухолевых клетках / А. П. Парахонский // Заметки ученого. – 2016. – № 6. – С. 54–58.

83. Пароконная, А. А. Беременность после лечения рака молочной железы – влияние различных факторов на прогноз заболевания / А. А. Пароконная, М. И. Нечушкин, Е. Б. Кампова-Полевая // Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума "Белые ночи 2017", Санкт-Петербург, 22–24 июня 2017 г. / НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. – СПб., 2017. – С. 49а–49.

84. Пароконная, А. А. Молодой возраст: рак, беременность, фертильность / А. А. Пароконная // Практик. онкология. – 2017. – Т. 18, № 2. – С. 206–211.

85. Пароконная, А. А. Рак молочной железы и беременность (особенности клиники, диагностики и лечения, прогноз) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.14 / А. А. Пароконная. – М., 2009. – 45 с.

86. Пароконная, А. А. Рак молочной железы и беременность / А. А. Пароконная // Злокачеств. опухоли. – 2012. – № 1. – С. 7–14.

87. Парфёнов, И. П. Цистоаденома поджелудочной железы, как причина селективной портальной гипертензии / И. П. Парфёнов, А. А. Карпачев // Акутальные проблемы хирургической гепатологии : материалы 17-й междунар. конгр. хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – Уфа, 2010. – С. 193.

88. Паукер, В. Онкологические заболевания и беременность / В. Паукер // Онкогинекология. – 2014. – № 4. – С. 59–67.

89. Пивцаев, А. А. Исследование химических канцерогенов методом позитронной аннигиляционной спектроскопии с временным разрешением / А. А. Пивцаев, В. И. Разов, А. О. Карасев // Журн. приклад. спектроскопии. – 2013. – Т. 80, № 5. – С. 806–809.

90. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" (продолжение) // Справочник фельдшера и акушерки. – 2014. – № 4. – С. 76–93.

91. Причины развития колоректального рака / В. Х. Башеев [и др.] // Новообразование. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 6–14.

92. Прогностические факторы нарушения физиологического течения беременности у женщин в период первого, второго и третьего триместров беременности / А. Л. Ульянич [и др.] // Науч. исследования и разработки молодых ученых. – 2016. – № 13. – С. 20–24.

93. Ральченко, Е. С. Некоторые показатели онкологической заболеваемости на юге Тюменской области / Е. С. Ральченко, М. Ю. Книга // Науч. форум. Сибирь. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 55–56.

94. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных белорусского канцер-регистра за 2009-2018 гг. / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко. – Минск : Нац. б-ка Беларуси, 2019. – 422 с.
95. Рак и беременность / В.Н. Серов [и др.] // РМЖ. – 2015. – Т. 23, № 20. – С. 1195-1197.
96. Рак молочной железы и беременность: особенности диагностики и лечения / О. А. Иванова [и др.] // Злокачеств. опухоли. – 2014. – № 1. – С. 14–18.
97. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью / А. Д. Надвикова [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. – 2016. – № 4. – С. 27–31.
98. Рак мочевого пузыря в период беременности / М.П. Нанкова [и др.] // Наука через призму времени. – 2017. – № 8. – С. 127-130.
99. Рак эндометрия на фоне беременности / О. В. Новикова [и др.] // Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению : тезисы I Нац. конгр., Москва, 19–21 мая 2016 г. – М., 2016. – С. 115.
100. Регуляция пролиферации и апоптоза опухолевых клеток свободными радикалами / И. В. Кондакова [и др.] // Сиб. онкол. журн. – 2005. – № 1. – С. 58–61.
101. Резолюция IX съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (проект) // Онкол. журн. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 5–6.
102. Садртдинова, Р. Р. Молекулярные основы канцерогенеза / Р. Р. Садртдинова, А. А. Богомазова // International Scientific Review. – 2016. – № 19. – С. 7–8.
103. Саурина, О. С. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями на территории Орловской области / О. С. Саурина, А. А. Васильев // Общественное здоровье и здравоохранение XXI века: проблемы, пути решения, подготовка кадров : сб. тез. Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2012. – С. 432–436.

104. Свободнорадикальное окисление и канцерогенез: дискуссионные вопросы / В. Н. Павлов [и др.] // Креатив. хирургия и онкология. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 54–61.

105. Семенов, А. А. Тонкоигольная аспирационная биопсия при узловом зобе / А. А. Семенов // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 512–513.

106. Семетей, К. А. Экспрессия генов *brcal* и *brcs2* при раке молочной железы / К. А. Семетей, Э. К. Макимбетов // Вестн. Кыргыз.-Рос. славян. ун-та. – 2017. – Т. 17, № 7. – С. 69–71.

107. Сепсис и апоптоз / Х. С. Хаертынов [и др.] // Гены и клетки. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 18–21.

108. Сидоренко, В. В. Влияние беременности на течение рака яичников / В. В. Сидоренко, И. С. Шелягин, Г. А. Василькова // // Молодежь, наука, медицина : материалы 63-й всерос. межвузов. студен. науч. конф. с междунар. участием, Тверь, 20–21 апр. 2017 г. / Твер. гос. мед. акад. ; редкол.: М. Н. Калинин [и др.]. – Тверь, 2017. – С. 361–364.

109. Сидоренко, Ю. С. Беременность и гинекологический рак. Точка зрения / Ю. С. Сидоренко, Н. Е. Левченко // Онкогинекология. – 2016. – № 1. – С. 62–69.

110. Снежко, О. А. Здоровье женщины: рак щитовидной железы и беременность / О. А. Снежко // Глав. врач Юга России. – 2014. – № 3-4. – С. 13–14.

111. Современные подходы к лечению больных с карциномой *in situ* молочной железы / Д. Д. Пак [и др.] // Онкология. – 2013. – № 4. – С. 34–39.

112. Соловьёв, Н. А. Комплексный подход к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы / Н. А. Соловьёв // Междунар. эндокринол. журн. – 2011. – № 8. – С. 85–95.

113. Сохранение фертильности у пациентов с онкологическими заболеваниями / Р. Г. Шмаков [и др.] // Medica mente. – 2016. – № 2. – С. 11–17.

114. Сравнение диагностической ценности лучевых методов визуализации при узловых образованиях щитовидной железы / Л.А. Тимофеева [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. – №4. – С. 120-123.

115. Стремоус, М. В. Эпидемиологический анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи населения республики Беларусь в 1994-2015 гг / М. В. Стремоус, В. А. Стельмах // Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI века : материалы 17-й междунар. науч. конф. : в 2 ч. / под общ. ред. С. А. Маскевича, С. С. Позняка. – Минск, 2017. – Ч. 1. – С. 227–229.

116. Стяжкина, С. Н. Цитологическая картина при узловом и токсическом зобе / С. Н. Стяжкина, Г. Ф. Минуллина, А. Н. Плешакова // Междунар. студен. науч. вестн. – 2016. – № 4-2. – С. 217.

117. Сударикова, Е. Г. Показатели гемостаза у беременных с некрозом миомы матки / Е. Г. Сударикова, Л. А. Пестряева, Н. Р. Шабунина-Басок // Урал. мед. журн. – 2010. – № 5. – С. 166–168.

118. Сыч, Г. В. Влияние медико-социальных факторов риска на онкологическую заболеваемость населения Воронежской области / Г. В. Сыч, В. П. Косолапов // Систем. анализ и упр. в биомед. системах. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 349–358.

119. Тимофеева, Л. А. Диагностическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы / Л. А. Тимофеева // Казан. мед. журн. – 2012. – Т. 93, № 1. – С. 103–107.

120. Токтомушев, А. Т. Распространенность и смертность рака предстательной железы в Кыргызской республике / А. Т. Токтомушев, М. Ж. Сулайманов, Б. М. Ибраев // Вестн. КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2017. – № 3. – С. 89–93.

121. Фёдоров, А. А. Клинико-морфологическая характеристика опухолей щитовидной железы по данным гистологического исследования операционного материала / А. А. Федоров, Е. Л. Бедерина, Н. Ю. Орлинская // Мед. альм. – 2014. – № 3. – С. 154–156.

122. Хисматуллина, З. Н. Особенности этапов химического, физического и вирусного канцерогенеза / З. Н. Хисматуллина // Вестн. Казан. технол. ун-та. – 2013. – Т. 16, № 7. – С. 198–202.

123. Худайкулов, Т. К. Оценка факторов риска развития рака молочной железы у женщин, проживающих в экологически неблагоприятном регионе Южного Приаралья в Хорезмской области / Т. К. Худайкулов, А. Т. Худайкулов // Поволж. онкол. вестн. – 2013. – № 4. – С. 7–14.

124. Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза / под общ. ред. В. М. Попкова. – Саратов : Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2016. – 448 с.

125. Цистоаденома поджелудочной железы как причина кровотечения из варикозно-расширенных вен желудка у беременной / И. П. Парфёнов [и др.] // Хирург. – 2011. – № 1. – С. 68–69.

126. Цыпелева, Е. В. Современные принципы диагностики и лечения рака молочной железы при беременности / Е. В. Цыпелева, А. З. Альмяшев, П. И. Скопин // Акт. направления науч. исследований XXI века: теория и практика. – 2017. – Т. 5, № 2. – С. 16–21.

127. Частота мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 у больных раком молочной железы / А. Д. Зикиряходжаев [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2, прил. : Репродуктивные технологии в онкологии : материалы междунар. науч.-практ. конф., Обнинск, Россия, 22–23 мая 2015 г. – С. 70.

128. Чехун, В. Ф. Злокачественные опухоли и беременность / В. Ф. Чехун // Медична газета «Здоров'я України». – 2003. – № 73. – С. 45–60.

129. Шагина, А. А. Значение выявления полиморфных вариантов генов BRCA1 и BRCA2 в развитии наследственной формы рака молочной железы / А. А. Шагина // Вестн. психофизиологии. – 2015. – № 3. – С. 126–128.

130. Шинтяпина А.Б. Эпидемиологическая характеристика и оценка факторов риска рака щитовидной железы в г. Новосибирске / А.Б.

Шинтяпина [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 44-50.

131. Шмаков, Р. Г. Беременность и лимфомы: тактика ведения, принципы диагностики и лечения / Р. Г. Шмаков // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 86–92.

132. Щелкунова, Т. А. Прогестины и канцерогенез / Т. А. Щелкунова, И. А. Морозов // Молекуляр. биология. – 2016. – Т. 50, № 1. – С. 10–26.

133. Экологическая ситуация и онкологическая заболеваемость населения Карагандинской области Республики Казахстан / А. Б. Сарсенова [и др.] // Наука, новые технологии и инновации. – 2017. – № 6. – С. 17–20.

134. Эпидемиологические аспекты рака щитовидной железы в республике Крым / В. В. Олексенко [и др.] // Head and Neck = Голова и шея. – 2015. – № 2. – С. 26–29.

135. Эпидемиологическая характеристика и оценка факторов риска рака щитовидной железы в г. Новосибирске / А. Б. Шинтяпина [и др.] // Сиб. онкол. журн. – 2011. – № 1. – С. 44–50.

136. Экспериментальная модель рака желудка как фактор эмбриотипии в фетальный период развития крысы / Д. А. Боков [и др.] // Мед. журн. Запад. Казахстана. – 2016. – № 3. – С. 119–123.

137. Экспрессия маркеров ангиогенеза и окислительного стресса в плаценте при беременности на фоне рака молочной железы / М. В. Волочаева [и др.] // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. – 2015. – № 2. – С. 13.

138. Эффективность цитологической верификации узлового зоба при тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвукового исследования в регионе зубной эндемии / А. С. Абдулхаликов [и др.] // Анналы хирургии. – 2013. – № 1. – С. 10–14.

139. Яковцова, И. И. Клинико-морфологические характеристики микрокарцином щитовидной железы (обзор литературы) / И. И. Яковцова, И. В. Ивахно // Вестн. проблем биологии и медицины. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 31–37.

140. ACR manual on contrast media / American College of Radiology. – 2017. – P. 88–93.

141. Activation of proto-oncogenes by disruption of chromosome neighborhoods / D. Hnisz [et al.] // *Science*. – 2016. – Vol. 351, № 6280. – P. 1454–1458.

142. Acute leukemia during pregnancy: an investigative survey of the past 11 years / Y. Nakajima [et al.] // *Int. J. of Lab. Hematol.* – 2015. – Vol. 37, № 2. – P. 174–180.

143. Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents / E.E. Reynoso [et al.] // *J Clin Oncol.* – 1987. – Vol. 5, № 7. – P. 106-1098.

144. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation / J. Robbins [et al.] // *Am. J. of Roentgenol.* – 2011. – Vol. 196, № 3. – P. 716–722.

145. Accuracy of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system / R. M. Howell [et al.] // *Phys. in Med. and Biol.* – 2010. – Vol. 55, № 23. – P. 6999–7008.

146. A feasibility study to calculate unshielded fetal doses to pregnant patients in 6-MV photon treatments using Monte Carlo methods and anatomically realistic phantoms / Bednarz B, Хи XG. // *Med Phys.* –2008. – Vol. 35, (7Part1) – P. 3054-3061.

147. A Fresh Cadaver Model for the Instruction of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules / H. C. McCrary [et al.] // *Otolaryngol. Head and Neck Surg.* – 2017. – Vol. 57, № 1. – P. 30–35.

148. Age at first birth and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers / J. Kotsopoulos [et al.] // *Breast Cancer Res. and Treat.* – 2007. – Vol. 105, № 2. – P. 221–228.

149. Adult T-cell Leukemia Lymphoma during pregnancy [Electronic resource] / M. M. Amor [et al.] // *Case Rep. in Oncol. Med.* – 2013. – Mode of

access: <https://www.hindawi.com/journals/crionm/2013/631825/>. – Date of access: 15.10.2021.

150. Ancient oncogenesis, infection and human evolution / R. F. Rifkin [et al.] // *Evol. Appl.* – 2017. – Vol. 10, № 10. – P. 949–964.

151. An ex vivo assay of XRT-induced Rad51 foci formation predicts response to PARP-inhibition in ovarian cancer / M. M. Shah [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 134, № 2. – P. 331–337.

152. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity / C. Eheman [et al.] // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118, № 9. – P. 2338–2366.

153. A single-institution study of 117 pregnancy-associated breast cancers (PABC): Presentation, imaging, clinicopathological data and outcome / A. Langer [et al.] // *Diagn. and Interv. Imaging.* – 2014. – Vol. 95, № 4. – P. 435–441.

154. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes / J. G. Ray [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 316, № 9. – P. 952–961.

155. Aviles, A. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero / A. Aviles, N. Neri // *Clin. Lymphoma.* – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 173–177.

156. Azim, H. A. *Managing cancer during pregnancy* / H. A. Azim // Springer, 2016. – xiv, 191 p.

157. Azim, H. A. Treatment of cancer during pregnancy: the need for tailored strategies / H. A. Azim, F. A. Peccatori // *J. of Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 18. – P. 302–304.

158. Azim, H. A. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors / H. A. Azim, N. Pavlidis, F. A. Peccatori // *Cancer Treat. Rev.* – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 110–121.

159. Basta, P. Cancer treatment in pregnant women / P. Basta, A. Bak, K. Roszkowski // *Contemp Oncol.* – Poznan, 2015. – Vol. 19, № 5. – P. 354–360.

160. Beral, V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study / V. Beral // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362, № 9382. – P. 419–427.

161. Biochemical and ultrasonographic parameters influencing thyroid nodules elasticity / E. Szczepanek-Parulska [et al.] // *Endocrine* – 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 519–527.

162. BRCA1 and BRCA2 mutations and the risk for colorectal cancer / V. Sopik [et al.] // *Clin. Genet.* – 2015. – Vol. 87, № 5. – P. 411–418.

163. Breast cancer and pregnancy: a comparative analysis of a Chilean cohort [Electronic resource] / C. Sánchez [et al.] // *E-cancer medica science.* – 2014. – Vol. 8. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4049330/>. – Date of access: 22.10.2021.

164. Breast cancer and pregnancy: overview of international bibliography / K. Kalogerakos [et al.] // *J. of B. U. O. N.* – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 308–313.

165. Breast cancer developing during pregnancy-clinical cases and review of the literature / E. Alexandrova [et al.] // *Akush. i Ginekol.* – Sofiia, 2015. – Vol. 54, № 2. – P. 14–18.

166. Breast cancer during pregnancy: a retrospective study on obstetrical problems and survival / M. Framarino-Dei-Malatesta [et al.] // *Eur. J. of Obstet. Gynecol. and Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 173. – P. 48–52.

167. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes / E. Cardonick [et al.] // *Cancer. J.* – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 76–82.

168. Breast cancer in pregnancy / F. Amant [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9815. – P. 570–579.

169. Breast carcinoma during pregnancy: International recommendations from an expert meeting / S. Loibl [et al.] // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106, № 2. – P. 237–246.

170. Breastfeeding in survivors of Hodgkin lymphoma treated with chest radiotherapy / L. McCullough [et al.] // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116, № 20. – P. 4866–4871.
171. Britt, A. Pregnancy and the risk of breast cancer / A. Britt, A. Ashworth, M. Smalley // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2007. – Vol. 14, № 4. – P. 907–933.
172. Bulas, D. Benefits and risks of MRI in pregnancy / D. Bulas, A. Egloff // *Semin. in Perinatol.* – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 301–304.
173. Cancer and pregnancy: a comprehensive review / E. Voulgaris [et al.] // *Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 20. – P. 175–185.
174. Cancer and pregnancy / A. Maulard [et al.] // *La Rev. du Prat.* – 2012. – Vol. 62, № 7. – P. 954–959.
175. Cancer during pregnancy and the postpartum period: A population-based study / T. M. Andersson [et al.] // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121, № 12. – P. 2072–2077.
176. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / G. Pentheroudakis [et al.] // *Ann. of Oncol.* – 2010. – Vol. 21, suppl. 5. – P. v266–v273.
177. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors / F. Binder-Foucard [et al.] // *Rev. Epidemiol. et de Sante Publique*. – 2014. – Vol. 62, № 2. – P. 95–108.
178. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay [et al.] // *Int. J. of Cancer*. – 2015. – Vol. 136, № 5. – P. E359–E386.
179. Cancer incidence in a cohort of infertile women / B. Modan [et al.] // *Am. J. of Epidemiol.* – 1998. – Vol. 147, № 11. – P. 1038–1042.
180. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000-2008 / E. Desandes [et al.] // *Pediatr. Hematol. and Oncol.* – 2013. – Vol. 30, № 4. – P. 291–306.

181. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. X / D. Forman [et al.]. – Lyon : Int. Agency for Res. on Cancer, 2013. – 1365 p.

182. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice / S. N. Han [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2013. – Vol. 167, № 1. – P. 18–23.

183. Cancer of unknown primary: time trends in incidence, United States / E. Mnatsakanyan [et al.] // Cancer Causes and Control. – 2014. – Vol. 25, № 6. – P. 747–757.

184. Cancer morbidity of residents living near an oil refinery plant in North-West Italy/ Salerno C. [et al.] // Int. J. of Environ Health Res. – 2013. – Vol. 23, № 4. – P. 342–351.

185. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F. A. Peccatori [et al.] // Ann. of Oncol. – 2013. – Vol. 24, suppl. 6. – P. vi160–vi170.

186. Cancer trends in Taiwan / C. J. Chiang [et al.] // Jpn. J. of Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 40, № 10. – P. 897–904.

187. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 42. – P. 3232–3245.

188. Cardonick E. Use of chemotherapy during human pregnancy / E. Cardonick, A. Iacobucci // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 5. – P. 283-291.

189. Carcinogenic nitrosamines in traditional beer as the cause of oesophageal squamous cell carcinoma in black South Africans / V. Pillay [et al.] // S. Afr. Med. J. – 2015. – Vol. 105, № 8. – P. 656–658.

190. Carcinogenesis of pancreatic adenocarcinoma: precursor lesions / A. Gnoni [et al.] // Int J Mol Sci. – 2013. – Vol. 14. – P. 19731-19762.

191. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer / J. K. Litton [et al.] // Oncologist. – 2013. – Vol. 18, № 4. – P. 369–376.

192. Clinical and biological significance of RAD51 expression in breast cancer: a key DNA damage response protein / A. T. Alshareeda [et al.] // *Breast Cancer Res. and Treat.* – 2016. – Vol. 159, № 1. – P. 41–53.

193. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy / G. Vannucchi [et al.] // *Eur. J. of Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162, № 1. – P. 145–151.

194. Clinicopathologic characteristics of pregnancy-associated breast cancer: results of analysis of a nationwide breast cancer registry database / Y. G. Kim [et al.] // *J. of Breast Cancer.* – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 264–269.

195. Clyne, M. Prostate cancer: What is the real IMPACT of BRCA1/BRCA2 mutation? / M. Clyne // *Nat. Rev. Urol.* – 2014. – Vol. 11, № 3. – P. 124.

196. Colfry, A. J. Miscellaneous syndromes and their management: occult breast cancer, breast cancer in pregnancy, male breast cancer, surgery in stage IV disease / A. J. Colfry // *Surg. Clin. of North Am.* – 2013. – Vol. 93, № 2. – P. 519–531.

197. Comparison of the clastogenic and carcinogenic effects of intravenous beta-propiolactone and benzo(a)pyrene in rats / E. D. Rees [et al.] // *J. of Environ. Pathol. and Toxicol.* – 1979. – Vol. 2, № 6. – P. 1475–1485.

198. Comparison of the genotoxic effects in deucedly 50 Hz extremely low-frequency electromagnetic fields and 1800 MHz radio frequency electromagnetic fields in GC-2 cells / W. Duan [et al.] // *Radiat Res.* – 2015. – Vol. 183, № 3. – P. 305–314.

199. Conservative surgery for breast carcinoma associated with pregnancy / H. M. Kuerer [et al.] // *Breast J.* – 1998. – Vol. 4, № 3. – P. 171–176.

200. Contrast-enhanced multiphasic CT and MRI of primary hepatic pregnancy: a case report and literature review / S. Hu [et al.] // *Abdom. Imaging.* – 2014. – Vol. 39, № 4. – P. 731–735.

201. Cost concerns of patients with cancer / T. K. Stump [et al.] // *J. of Oncol. Pract.* – 2013. – Vol. 9, № 5. – P. 251–257.

202. Dekrem, J. Effects of fetal exposure to maternal chemotherapy / J. Dekrem, K. Van Calsteren, F. Amant // *Paediatr. Drugs.* – 2013. – Vol. 15, № 5. – P. 329–334.

203. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging / S. Samphao [et al.] // *Am. J. of Surg.* – 2009. – Vol. 198, № 4. – P. 538–543.

204. Difficulties with diagnosis of malignancies in pregnancy / J. de Haan [et al.] // *Best Pract. & Res. Clin. Obstet. & Gynaecol.* – 2016. – Vol. 33. – P. 19–32.

205. DNA damage response markers are differentially expressed in BRCA-mutated breast cancers / M. Aleskandarany [et al.] // *Breast Cancer Res. and Treat.* – 2015. – Vol. 150, № 1. – P. 81–90.

206. Dong, D. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma during pregnancy / D. Dong, H. Li // *J. of Matern. Fetal and Neonatal. Med.* – 2014. – Vol. 27, № 18. – P. 1930–1934.

207. Doxorubicin and ifosfamide for high-grade sarcoma during pregnancy / O. Mir [et al.] // *Cancer Chemother. and Pharmacol.* – 2012. – Vol. 69, № 2. – P. 357–367.

208. Duarte, I. A. Ultraviolet radiation emitted by lamps, TVs, tablets and computers: are there risks for the population? / I. A. Duarte, F. Hafner, A. A. Malvestiti // *An. Bras. de Dermatol.* – 2015. – Vol. 90, № 4. – P. 595–597.

209. Duntas, L. H. Clinical comments related to medullary thyroid cancer diagnosis and management / L. H. Duntas // *Thyroid Res.* – 2013. – Vol. 6, suppl. 1. – P. 1–6.

210. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union / J. Leal [et al.] // *Eur Urol.* – 2016. – Vol. 69. – P. 438-447.

211. Economic burden of malignant blood disorders across Europe: a population-based cost analysis / R. Burns [et al.] // *Lancet Haematol.* – 2016. – Vol. 3, № 8. – P. e362–e370.

212. Effectiveness of preventative and other surgical measures on hypocalcemia following bilateral thyroid surgery: A systematic review and meta-analysis / R. Antakia [et al.] // *Thyroid*. – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. 95–106.

213. Effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and fetal outcome in women treated for gestational trophoblastic neoplasia / J. Williams [et al.] // *J. of Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 59, № 5/6. – P. 248–254.

214. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers / C. A. Cullinane [et al.] // *Int. J. of Cancer*. – 2015. – Vol. 117, № 6. – P. 988–991.

215. Effects of Ehrlich ascites carcinoma cells on the responses of non-pregnant and pregnant uterine smooth muscles of mice to oxytocin and acetylcholine / H. A. El-Kashef [et al.] // *J. of Exp. and Clin. Cancer Res.* – 1998. – Vol. 17, № 3. – P. 259–262.

216. Electron microscopic analysis of an angiosarcoma of the thyroid from a non-Alpine endemic goiter region: A case report and brief review of the literature / S. Altinay [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2014. – Vol. 8, № 5. – P. 2117–2121.

217. Epidemiology and pathophysiology of pregnancy-associated breast cancer: A review / R. Ruiz [et al.] // *Breast*. – 2017. – Vol. 35. – P. 136–141.

218. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women / R. T. Chlebowski [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 2010. – Vol. 304, № 15. – P. 1684–1692.

219. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients / R. M. Elledge [et al.] // *Cancer*. – 1993. – Vol. 71, № 8. – P. 2499–2506.

220. European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer / L. Leenhardt [et al.] // *Eur. Thyroid J.* – 2013. – Vol. 2, № 3. – P. 1473–1479.

221. Exploring the safety of chemotherapy for treating breast cancer during pregnancy / M. Lambertini [et al.] // *Expert Opin. on Drug Saf.* – 2015. – Vol. 14, № 9. – P. 1395–1408.

222. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a populationbased series of early-onset breast cancer / N. Lomanet [et al.] // *J. of the Natl. Cancer Inst.* – 2001. – Vol. 93, № 16. – P. 1215–1223.

223. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study / P. J. Goodwin [et al.] // *J. of Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, № 1. – P. 42–51.

224. First trimester anesthesia exposure and fetal outcome. A review / S. E. Allaert [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Belg.* – 2007. – Vol. 58, № 2. – P. 119–123.

225. Fetal radiation monitoring and dose minimization during intensity modulated radiation therapy for glioblastoma in pregnancy / D. P. Horowitz [et al.] // *J. of Neurooncol.* – 2014. – Vol. 120, № 2. – P. 405–409.

226. Fetal renal insufficiency following trastuzumab treatment for breast cancer in pregnancy: Case report and review of the current literature / I. Gottschalk [et al.] // *Breast Care.* – Basel, 2011. – Vol. 6, № 6. – P. 475–478.

227. Fournier, A. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study / A. Fournier, F. Berrino, F. Clavel-Chapelon // *Breast Cancer Res. and Treat.* – 2008. – Vol. 107, № 1. – P. 103–111.

228. Gender of offspring and maternal breast cancer risk / C. Hsieh [et al.] // *Int. J. of Cancer.* – 1999. – Vol. 81, № 3. – P. 335–338.

229. Germann, N. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients / N. Germann, F. Goffinet, F. Goldwasser // *Ann. of Oncol.* – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 146–150.

230. Glasauer, A. Targeting antioxidants for cancer therapy / A. Glasauer, N. S. Chandel // *Biochem. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 92, № 1. – P. 90–101.

231. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the

Global Burden of Disease Study 2013 / GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385, № 9963. – P. 117–171.

232. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, № 9995. – P. 743–800.

233. Gotway, M. B. MR imaging of the thyroid and parathyroid glands / M. B. Gotway, C. B. Higgins // *Magn. Reson. Imaging. Clin. of N. Am.* – 2000. – Vol. 8, № 1. – P. 163–182.

234. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation / M. M. Chen [et al.] // *Obstet. and Gynecol.* – 2008. – Vol. 112, № 2, pt. 1. – P. 333–340.

235. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting / F. Amant [et al.] // *Int. J. of Gynecol. Cancer*. – 2009. – Vol. 19, suppl. 1. – P. S1–S12.

236. Gynecologic Cancers in Pregnancy, Guidelines of a Second International Consensus Meeting / F. Amant [et al.] // *Int. J. Gyn. Cancer*. – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 394–407.

237. Han S.N., Lotgerink A., Gziri M.M., Van Calsteren K., Hanssens M., Amant F. Physiologic variations of serum tumormarkers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Med.* 2012 Aug 8;10:86.

238. Henkler, K. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: bulky DNA adducts and cellular responses / F. Henkler, K. Stolpmann, A. Luch // *Exp. Suppl.* – 2012. – Vol. 101. – P. 107–131.

239. He, X. Role of Metabolic Enzymes P450 (CYP) on Activating Procarcinogen and their Polymorphisms on the Risk of Cancers / X. He, S. Feng // *Curr. Drug Metab.* – 2015. – Vol. 16, № 10. – P. 850–863.

240. Hsieh, C. Gender of offspring and maternal breast cancer risk/ C. Hsieh, J. Wu, D. Trichopoulos et al.// *Int J Cancer*. – 1999. - №81 (3). – P.335-338.

241. Imaging of pregnant and lactating patients: part 1, evidence-based review and recommendations / P. I. Wang [et al.] // *AJR. Am. J. of Roentgenol.* – 2012. – Vol. 198, № 4. – P. 778–784.

242. Impact and treatment of cancer during pregnancy / B. Weisz [et al.] // *Exper. Rev. of Anticancer. Ther.* – 2004. – Vol. 4, № 5. – P. 889–902.

243. Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features / I. Messuti [et al.] // *Eur. J. of Endocrinol.* – 2014. – Vol. 170, № 5. – P. 659–666.

244. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden / T. M. Andersson [et al.] // *Obstet. and Gynecol.* – 2009. – Vol. 114, № 3. – P. 568–572.

245. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study / Y. Y. Lee [et al.] // *BJOG*. 2012. – Vol. 119, № 13. – P. 1572–1582.

246. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery / K. Annane [et al.] // *Fetal. Diagn. and Ther.* – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 442–444.

247. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates / M. M. Center [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol. 61, № 6. – P. 1079–1092.

248. Involvement of reactive oxygen species in the mechanisms associated with cervical cancer specific treatment / S. Marinescu [et al.] // *Chirurgia*. – Bucur, 2014. – Vol. 109, № 6. – P. 806–811.

249. Isaacs, R. J. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy case report and literature review / R. J. Isaacs, W. Hunter, K. Clark // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 80, № 3. – P. 405–408.

250. Is robotic parathyroidectomy a feasible and safe alternative to targeted open parathyroidectomy for the treatment of primary hyperparathyroidism? / G. Garas [et al.] // *Int. J. of Surg.* – 2015. – Vol. 15. – P. 55–60.

251. Ivanov, S. Pregnancy and oncological diseases / S. Ivanov // *Akush. I Ginekol.* – Sofia, 2011. – Vol. 51, № 1. – P. 27–33.
252. Kal, H. B. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction / H. B. Kal, H. Struikmans // *Lancet Oncol.* – 2005. – Vol. 6, № 5. – P. 328–333.
253. Karami, F. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer / F. Karami, P. Mehdipour // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 928–962.
254. Krishna I. Breast cancer in pregnancy / I. Krishna, M. Lindsay // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2013. – Vol. 40. – P. 559-571.
255. Lack of influence of pregnancy on the prognosis of survivors of thyroid cancer / A. Budak [et al.] // *Asian Pac. J. of Cancer Prev.* – 2013. – Vol. 14, № 11. – P. 6941–6943.
256. Laparoscopic Pelvic Lymphadenectomy in 32 Pregnant Patients With Cervical Cancer: Rationale, Description of the Technique, and Outcome / G. F. Vercellino [et al.] // *Int. J. of Gynecol. Cancer.* – 2014. – Vol. 24, № 2. – P. 364–371.
257. Lee, E. Y. Oncogenes and tumor suppressor genes / E. Y. Lee, W. J. Muller // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2010. – Vol. 2, № 10. – P. 32–36.
258. Leslie, K. Chemotherapeutic drugs in pregnancy / K. Leslie, C. Koil, W. Rayburn // *Obstet. and Gynecol. Clin. of North Am.* – 2005. – Vol. 32, № 4. – P. 627–640.
259. Lundqvist, E. A. Principles of chemotherapy / E. A. Lundqvist // *Int. J. of Gynecol. & Obstet.* – 2012. – Vol. 119, suppl. 2. – P. S151–S154.
260. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis / A. M. Evens [et al.] // *J. of Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, № 32. – P. 4132–4139.
261. Management of cancer in pregnancy / F. Amant [et al.] // *Best Pract. and Res. Clin. Obstet. and Gynaecol.* – 2015. – Vol. 29, № 5. – P. 741–753.
262. Management of gynecological cancers during pregnancy / S. N. Han [et al.] // *Curr. Oncol. Rep.* – 2014. – Vol. 16, № 12. – P. 415.

263. Martin, D. D. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient / D. D. Martin // *Clin. Obstet. and Gynecol.* – 2011. – Vol. 54, № 4. – P. 591–601.

264. Massive perivillous fibrin deposition in the placenta and uterine metastasis of gastric adenocarcinoma during pregnancy / B. Jeong [et al.] // *J. of Obstet. and Gynaecol. Res.* – 2014. – Vol. 40, № 4. – P. 1150–1153.

265. Maternal gastric adenocarcinoma with placental metastases: what is the fetal risk? / K. Miller [et al.] // *Pediatr. and Dev. Pathol.* – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 237–239.

266. Maternal gastric carcinoma with metastasis to the placenta: A case report / Y. Chen [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2014. – Vol. 8, № 6. – P. 2509–2510.

267. Mazze, R. I. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: A registry study of 5405 cases / R. I. Mazze, B. Kallen // *Am. J. of Obstet. Gynecol.* – 1989. – Vol. 161, № 5. – P. 1178–1185.

268. McGrane, J. Successful pregnancy and delivery after concomitant temozolomide and radiotherapy treatment of glioblastoma multiforme / J. McGrane, T. Bedford, S. Kelly // *Clin. Oncol. / R. Coll. Radiol.* – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 311.

269. Mechanism and preclinical prevention of increased breast cancer risk caused by pregnancy / S. Haricharan [et al.] // *Elife.* – 2013. – Vol. 2. – P. 96–99.

270. Mechanisms of chemical carcinogenesis in the kidneys / R. Radford [et al.] // *Int. J. of Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, № 10. – P. 19416–19433.

271. Merrill, R. M. Understanding population-based site-specific cancer incidence rates in the USA / R. M. Merrill, A. Sloan, L. B. Novilla // *J. of Cancer Educ.* – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 263–268.

272. Microcephaly, mental retardation and chromosomal aberrations in a girl following radiation therapy during late fetal life / K. H. Gustavson [et al.] // *Acta Radiol. Oncol.* – 1981. – Vol. 20, № 3. – P. 209–212.

273. Modeling causes of death: an integrated approach using CODEm [Electronic resource] / K. J. Foreman [et al.] // *Popul. Health Metr.* – 2012. – Vol.

10. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22226226/>. – Date of access: 21.10.2021.

274. Moorthy, B. Polycyclic aromatic hydrocarbons: from metabolism to lung cancer / B. Moorthy, C. Chu, D. Carlin // *Toxicol. Sci.* – 2015. – Vol. 145, № 1. – P. 5–15.

275. Mortality in women with pregnancy-associated malignant melanoma / A. L. Johansson [et al.] // *J. of the Am. Acad. and Dermatol.* – 2014. – Vol. 71, № 6. – P. 1093–1101.

276. Mouse embryos cloned from brain tumors / L. Li [et al.] // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63, № 11. – P. 2733–2736.

277. MRI of acute abdominal and pelvic pain in pregnant patients / K. R. Birchard [et al.] // *Am. J. of Roentgenol.* – 2005. – Vol. 184, № 2. – P. 452–458.

278. Mucinous carcinoma of the thyroid: A case report and review of the literature / M. Y. Bajja [et al.] // *Ann. Endocrinol.* – Paris, 2017. – Vol. 78, № 1. – P. 70–73.

279. Mukherjee, S. *The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer* / S. Mukherjee. – London : Fourth Estate, 2011. – 585 c.

280. Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: maternal and neonatal outcomes / O. Cordoba [et al.] // *Breast.* – 2013. – Vol. 22, № 4. – P. 515–519.

281. Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy / S. S. Strulov [et al.] // *The Oncologist.* – 2017. – Vol. 22, № 3. – P. 324–334.

282. NADPH oxidase 1 supports proliferation of colon cancer cells by modulating reactive oxygen species-dependent signal transduction / A. Juhasz [et al.] // *J. of Biol. Chem.* – 2017. – Vol. 292, № 19. – P. 7866–7887.

283. Nasser, K. Thyroid cancer in the Middle Eastern population of California / K. Nasser // *Cancer Causes Control.* – 2008. – Vol. 19, № 10. – P. 1183–1191.

284. Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy / I. Nulman [et al.] // *Br. J. of Cancer.* – 2011. – Vol. 85, № 11. – P. 1611–1618.

285. Nguyen, C. P. Fetal risk in diagnostic radiology / C. P. Nguyen, L. H. Goodman // *Semin in Ultrasound, CT and MR.* – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 4–10.

286. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis / G. Koren[et al.] // *Ann Pharmacother.* – 2006 – Vol.40 P.824-829.

287. Occupational exposure to ionizing radiation and risk of breast cancer in Western Australian / W. Buitenhuis [et al.] // *J. of Occup. and Environ. Med.* – 2013. – Vol. 55, № 12. – P. 1431–1435.

288. Oncogenes create a unique landscape of fragile sites [Electronic resource] / K. Miron [et al.] // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6. – Mode of access: <https://www.nature.com/articles/ncomms8094>. – Date of access: 21.10.2021.

289. On the antiquity of cancer: evidence for metastatic carcinoma in a young man from ancient Nubia (c. 1200 BC) [Electronic resource] / M. Binder [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 3. – Mode of access: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090924>. – Date of access: 21.10.2021.

290. Outcome in laparoscopic management of persistent adnexal mass during the second trimester of pregnancy / P. M. Yuen [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2004. – Vol. 18, № 9. – P. 1354–1357.

291. Oxidative stress: a new target for pancreatic cancer prognosis and treatment [Electronic resource] / J. Martinez-Useros [et al.] // *J. of Clin. Med.* – 2017. – Vol. 6, № 3. – Mode of access: <https://www.mdpi.com/2077-0383/6/3/29>. – Date of access: 21.10.2021.

292. Oxidative stress marker in oral cancer: a review / P. Katakwar [et al.] // *J. of Cancer Res. and Ther.* – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 438–446.

293. Oyama, T. Core needle biopsy (CNB) as a diagnostic method for breast lesions: comparison with fine needle aspiration cytology (FNA) / T. Oyama, Y. Koibuchi, G. McKee // *Breast Cancer*. – 2004. – Vol. 11, № 4. – P. 339–342.

294. Pagliarini, R. Oncogene addiction: pathways of therapeutic response, resistance, and road maps toward a cure / R. Pagliarini, W. Shao, W. R. Sellers // *EMBO Rep*. – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 280–296.

295. Papillary thyroid cancer stroma – histological and immunohistochemical study / T. G. Radu [et al.] // *Rom. J. of Morphol. and Embryol*. – 2016. – Vol. 57, № 2, suppl. – P. 801–809.

296. Papillary thyroid microcarcinoma might progress during pregnancy / H. Shindo [et al.] // *Thyroid*. – 2014. – Vol. 24, № 5. – P. 840–844.

297. Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers [Electronic resource] / A. C. Antoniou [et al.] // *Breast Cancer Res*. – 2006. – Vol. 8, № 6. – Mode of access: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/bcr1630.pdf>. – Date of access: 21.10.2021.

298. Pavlidis, N. A. Coexistence of pregnancy and malignancy / N. A. Pavlidis // *Oncologist*. – 2002. – Vol. 7, № 4. – P. 279–287.

299. P53 and Rb tumor suppressor gene alterations in gastric cancer / R. Mattar [et al.] // *Rev. do Hosp. das Clin. Fac. Med. Sao Paulo*. – 2004. – Vol. 59, № 4. – P. 172–180.

300. Pentheroudakis, G. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore / G. Pentheroudakis, N. Pavlidis // *Eur. J. of Cancer*. – 2006. – Vol. 42, № 2. – P. 126–140.

301. Pentsuk, N., An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies / N. Pentsuk, J.W. van der Laan // *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. – 2009 – Vol.86, P. 44–328.

302. Peripheral dose measurement in high-energy photon radiotherapy with the implementation of MOSFET / V. Vlachopoulou [et al.] // *World J. of Radiol.* – 2010. – Vol. 2, № 11. – P. 434–439.

303. Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma in a pregnant multiple endocrine neoplasia-2A patient / V. Sarathi [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 27, № 8. – P. 533–535.

304. Photon-beam radiotherapy in pregnant patients: can the fetal dose be limited to 10 cGy or less? / K.M. Kourinou [et al.] // *Phys Med.* – 2015 – Vol. 31, №.1 – P. 85-91.

305. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis / F. Zagouri [et al.] // *Obstet. and Gynecol.* – 2013. – Vol. 121, № 2, pt. 1. – P. 337–343.

306. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours / C. Eng [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1994. – Vol. 3, № 2. – P. 237–241.

307. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer / E. B. Callihan [et al.] // *Breast Cancer Res. and Treat.* – 2013. – Vol. 138, № 2. – P. 549–559.

308. Pregnancy after successful cancer treatment: what needs to be considered / B. Lawrenz [et al.] // *Onkologie.* – 2012. – Vol. 35, № 3. – P. 128–132.

309. Pregnancy-associated breast cancer and pregnancy following treatment for breast cancer, in a cohort of women from Victoria, Australia, with a first diagnosis of invasive breast cancer / R. J. Bell [et al.] // *Breast.* – 2013. – Vol. 22, № 5. – P. 980–985.

310. Pregnancy and radiotherapy: management options for minimising risk, case series and comprehensive literature review / S. A. Luis [et al.] // *J. of Med. Imaging and Radiat. Oncol.* – 2009. – Vol. 53, № 6. – P. 559–568.

311. Pregnancy in patients with cancer / P. Kosinski [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2011. – Vol. 82, № 7. – P. 546–549.
312. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab / E.F. Chakravarty [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 117. – P.506–1499.
313. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study / C. Weber-Schoendorfer [et al.] // *Arthritis and Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66, № 5. – P. 1101–1110.
314. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention / R. Cohen-Kerem [et al.] // *Am. J. of Surg.* – 2005. – Vol. 190, № 3. – P. 467–473.
315. Prognosis for patients diagnosed with pregnancy-associated breast cancer: a paired casecontrol study / W. B. Moreira [et al.] // *Sao Paulo Med. J.* – 2010. – Vol. 128, № 3. – P. 119–124.
316. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT / H. T. Winer-Muram [et al.] // *Radiology.* – 2002. – Vol. 224, № 2. – P. 487–492.
317. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms / A. Valavanidis [et al.] // *Int. J. of Environ. Res. and Publ. Health.* – 2013. – Vol. 10, № 9. – P. 3886–3907.
318. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation / E. Tremblay [et al.] // *Radiographics.* – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 897–911.
319. Radiotherapy during pregnancy / R. Mazon [et al.] // *Cancer Radiother.* – 2016. – Vol. 20, suppl. – P. S264–S268.
320. Ramirez-Torres, N. Pregnancy and breast cancer / N. Ramirez-Torres, J. Asbun-Bojalil, M. Hernandez-Valencia // *Cir. y Cir.* – 2013. – Vol. 81, № 2. – P. 98–107.

321. Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France / M. Colonna [et al.] // *Cancer Epidemiol.* – 2015. – Vol. 39, № 4. – P. 511–518.

322. Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study / R. Zamora-Ros [et al.] // *Int. J. of Cancer.* – 2015. – Vol. 136, № 5. – P. 1218–1227.

323. Reproductive factors but not hormonal factors associated with thyroid cancer risk: A systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / Y. Cao [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/103515/>. – Date of access: 22.10.2021.

324. Reproductive factors of ovarian and endometrial cancer risk in a high fertility population in Mexico / E. Salazar-Martinez [et al.] // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59, № 15. – P. 3658–3662.

325. Risk of malignancy in fine-needle aspiration biopsy in patients with thyroid nodules / A. V. Egset [et al.] // *Dan. Med. J.* – 2017. – Vol. 64, № 2. – P. 53–60.

326. Risk of thyroid cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study / C. G. Hannibal [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 23, № 2. – P. 451–456.

327. Rodriguez-Brenes, I. A. Cancer-associated mutations in healthy individuals: assessing the risk of carcinogenesis / I. A. Rodriguez-Brenes, N. L. Komarova, D. Wodarz // *Cancer Res.* – 2014. – Vol. 74, № 6. – P. 1661–1669.

328. Rosene-Montella, K. Medical management of the pregnant patient / K. Rosene-Montella // *A clinician's handbook.* – New York, 2015. – P. 86–98.

329. Saed, G. M. Updates of the role of oxidative stress in the pathogenesis of ovarian cancer / G. M. Saed, M. P. Diamond, N. M. Fletcher // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 145, № 3. – P. 595–602.

330. Sarcomas other than Kaposi sarcoma occurring in immunodeficiency: interpretations from a systematic literature review / K. Bhatia [et al.] // *Curr. Opin. in Oncol.* – 2012. – Vol. 24, № 5. – P. 537–546.

331. Schackmuth, E. M. Milk fistula: A complication after core breast biopsy / E. M. Schackmuth, C. L. Harlow, L. W. Norton // *AJR Am. J. of Roentgenol.* – 1993. – Vol. 161, № 5. – P. 961–962.

332. Schumacker, P. T. Reactive oxygen species in cancer: a dance with the devil / P. T. Schumacker // *Cancer Cell.* – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 156–157.

333. Shrihari, T. G. Dual role of inflammatory mediators in cancer [Electronic resource] / T. G. Shrihari // *Ecancermedicalsecience.* – 2017. – Vol. 11. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5336391/>. – Date of access: 22.10.2021.

334. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update / G. H. Lyman [et al.] // *J. of Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, № 13. – P. 1365–1383.

335. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer / O. Gentilini [et al.] // *Eur. J. of Nucl. Med. and Mol. Imaging.* – 2010. – Vol. 37, № 1. – P. 78–83.

336. Skin cancer induced by natural UV-radiation as an occupational disease-requirements for its notification and recognition / T. L. Diepgen [et al.] // *J. der Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2014. – Vol. 12, № 12. – P. 1102–1106.

337. Small cell bronchial carcinoma and pregnancy: about a case with review of the literature [Electronic resource] / F. Safini [et al.] // *Pan. Afr. Med. J.* – 2016. – Vol. 23. – Mode of access: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/130/full/>. – Date of access: 22.10.2021.

338. Strouhal, E. A case of metastatic carcinoma from Christian Sayala (Egyptian Nubia) / E. Strouhal // *Anthropol. Anz.* – 1993. – Vol. 51, № 2. – P. 97–115.

339. Surgical treatment of pregnant women with benign ovarian tumors / L. S. Logutova [et al.] // *Vopr. Onkol.* – 2014. – Vol. 60, № 3. – P. 392–395.

340. Sutlief, S. G. Protection and measurement in radiation therapy / S. G. Sutlief // *Health Phys.* – 2015. – Vol. 108, № 2. – P. 224–241.
341. Takahashi, M. Activation of a novel human transforming gene by DNA rearrangement / M. Takahashi, J. Ritz, G. M. Cooper // *Cell.* – 1985. – Vol. 42, № 2. – P. 581–588.
342. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy / M. Lambertini [et al.] // *Cancer Treat Rev.* – 2015. – Vol. 41 P. 9-301.
343. Taxanes for breast cancer during pregnancy: A systematic review / F. Zagouri [et al.] // *Clin. Breast Cancer.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 16–23.
344. Textbook of Cancer and pregnancy / European Society of Gynaecological Oncology ; F. Amount [et al.]. – 2017. – 190 p.
345. The assessment of the malignant mesothelioma cases and environmental asbestos exposure in Sivas province, Turkey / S. Berk [et al.] // *Environ. Geochem. and Health.* – 2014. – Vol. 36, № 1. – P. 55–64.
346. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: a case-control study / H. A. Azim [et al.] // *Acta Oncol.* – 2012. – Vol. 51, № 5. – P. 653–661.
347. The effects of imatinib on pregnancy outcome / S.M. Pye [et al.] // *Blood.* – 2008. – Vol. 111. –P. 8-5505.
348. The utility of thyroid ultrasonography in the management of thyroid nodules / G. Gamme [et al.] // *Can. J. of Surg.* – 2017. – Vol. 60, № 2. – P. 134–139.
349. Thyroid cytology-nuclear versus architectural atypia within the "Atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance" Bethesda category have significantly different rates of malignancy / T. R. Gan [et al.] // *Cancer.* – 2017. – Vol. 125, № 4. – P. 245–256.
350. Tobacco and alcohol in relation to male breast cancer: an analysis of the male breast cancer pooling project consortium / M. B. Cook [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2015. – Vol. 24, № 3. – P. 520–531.

351. Toglia, M. R. Venous thromboembolism during pregnancy / M. R. Toglia, J. G. Weg // *N. Engl. J. of Med.* – 1996. – Vol. 335, № 2. – P. 108–114.
352. Towards incorporating epigenetic mechanisms into carcinogen identification and evaluation / Z. Herceg [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2013. – Vol. 34, № 9. – P. 1955–1967.
353. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model / K. Van Calsteren [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* – 2010. – Vol. 20, № 9 – P. 64-1456.
354. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis / F. Zagouri [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2013. – Vol. 137. – P. 57–349.
355. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation / B. F. Byrd [et al.] // *Ann. of Surg.* – 1962. – Vol. 155, № 6. – P. 940–947.
356. Triunfo, S. Cancer in pregnancy: diagnosis, treatment and neonatal outcome / S. Triunfo, G. Scambia // *Minerva Ginecol.* – 2014. – Vol. 66, № 3. – P. 325–334.
357. Udelsman, R. The epidemic of thyroid cancer in the United States: The role of endocrinologists and ultrasounds / R. Udelsman, Y. Zhang // *Thyroid.* – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 472–479.
358. Union for International Cancer Control International Session: healthcare economics: the significance of the UN Summit non-communicable diseases political declaration in Asia / H. Akaza [et al.] // *Cancer Sci.* – 2013. – Vol. 104, № 6. – P. 773–778.
359. Use of platinum derivatives during pregnancy / O. Mir [et al.] // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113, № 11. – P. 3069–3074.
360. Van Calsteren, K. Chemotherapy during pregnancy: pharmacokinetics and impact on foetal neurological development / K. Van Calsteren, F. Amant // *Verh. K. Acad. voor Geneesk. van Belg.* – 2011. – Vol. 73, № 1/2. – P. 105–201.
361. Van der Giessen, P. H. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy

X-rays / P. H. Van der Giessen // *Radiother. and Oncol.* – 1997. – Vol. 42, № 3. – P. 257–264.

362. Warnet, S. Incidence of cancer in France, 2012 / S. Warnet // *Rev. de Infirm.* – 2013. – Vol. 189. – P. 5.

363. Webb, J. A. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation / J. A. Webb, H. S. Thomsen, S. K. Morcos // *Eur. Radiol.* – 2005. – Vol. 15, № 6. – P. 1234–1240.

364. Wesoła, M. Bethesda System in the evaluation of thyroid nodules: Review / M. Wesoła, M. Jeleń // *Adv. in Clin. and Exp. Med.* – 2017. – Vol. 26, № 1. – P. 177–182.

365. Zaghloul, M. S. Bladder cancer and schistosomiasis / M. S. Zaghloul // *J. of the Egypt. Natl. Canc. Inst.* – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 151–159.

366. Zhang, J. W. Focal Nodular Hashimoto's Thyroiditis: Comparison of Ultrasonographic Features with Malignant and Other Benign Nodules / J. W. Zhang, Z. J. Chen, A. Gopinathan // *Ann. of the Acad. of Med. Singapore.* – 2016. – Vol. 45, № 8. – P. 357–363.

Научное издание

**Андреева** Надежда Леонидовна

**Диагностика и лечение злокачественных  
новообразований у беременных**

Монография

Ответственный за выпуск Н.Л. Андреева

Подисано в печать 03.12.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Грнитура «Times New Roman».

Печ.л. 15,44. Уч.-изд.л. 11,76. Тираж 100 экз. Заказ 195.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий №1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий №3/1275 от 23.02.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

