

УДК 618.146-006.6:618.2/.3

«РАК ШЕЙКИ МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ»

Доброхотова Ю.Э.¹, Тер-Ованесов М.Д.^{1,2},

Венедиктова М.Г.^{1,2}, Морозова К.В.¹

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им Пирогова, Москва

²ФГБОУ ВО РУДН, Москва

CERVICAL CANCER AND PREGNANCY

Dobrokhotova Yu.E.¹, Ter-Ovanesov M.D.^{1,2}, Venediktova M.G.^{1,2}, Morozova K.V.¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Цель исследования: Анализировать данные современной литературы о тактике ведения пациенток с преинвазивными процессами и раком шейки матки во время беременности.

Материалы и методы: В обзор включены результаты международных и российских исследований, в частности рекомендации ESGO 2017, посвященные данной теме.

Результаты: Риск прогрессирования тяжелых цервикальных интраэпителиальных неоплазий и преинвазивного рака до формирования инвазивного опухолевого процесса минимален, в связи с этим лечение откладывается на послеродовой период. Самое главное для врача в этот период, это своевременно выявить или исключить инвазивный рак. Беременные с цитологическим подтверждением плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени нуждаются в проведении кольпоскопического исследования с целью уточнения степени поражения. При подозрении на дисплазию эпителия шейки матки умеренной (CIN2= HSIL) и тяжелой степени (CIN3=HSIL) и тем более на инвазивный процесс биопсия должна быть проведена обязательно. Эксцизионная биопсия в этих случаях позволяет установить глубину инвазии. При цитологических признаках изменений в железистом эпителии (аденокарцинома *in situ*) требуется более тщательная диагностика: кольпоскопия и обязательно петлевая биопсия, а в случае отсутствия объекта для выполнения петлевой биопсии показана петлевая эксцизия, при этом выскабливание стенок цервикального канала противопоказано. В случаях выявления инвазивного рака во время беременности очень важно провести правильное стадирование от которого зависит в дальнейшем правильность выбора лечения. Хирургия и химиотерапия считаются основными методами лечения рака шейки матки во время беременности. Тактика лечения зависит от многих факторов в том числе от срока гестации на момент установления диагноза, стадии

процесса, размеров опухоли, вовлечения в процесс регионарных лимфатических узлов и желания пациентки сохранять беременность.

Заключение: К сожалению клинические рекомендации ESGO 2017 не могут ответить на все возникающие вопросы. Однако предпринята попытка систематизирования тактики обследования и лечения по ключевым вопросам. И в клинической практике целесообразно следовать предложенному экспертами ESGO 2017 варианту тактических подходов. Преинвазивные поражения шейки матки не являются показаниями к прерыванию беременности и в дальнейшем к родоразрешению путем кесарева сечения. Обследование откладывается на послеродовой период и осуществляется через 8 недель после родов. По результату обследования выработывается тактика лечения, чаще всего это конизация шейки матки. «Золотой стандарт» лечения рака шейки матки у беременных еще не разработан. В этом направлении продолжаются исследования.

Ключевые слова: преинвазивные поражения шейки матки (HSIL – CIN2, CIN3) , преинвазивный рак, инвазивный рак, беременность, кольпоскопия, цитологическое исследование, биопсия, клинические рекомендации.

Objective of the study is to conduct a systematic analysis of the data available in current literature of the tactics of the treatment and management of the pregnant patients with preinvasive cervical lesions and invasive cervical cancer.

Materials and methods. The review incorporates the results of Russian and international studies and includes, in particular, ESGO 2017 recommendations on this issue.

Results Pregnant women with cytological verified cases of low grade squamous intraepithelial lesions with histological high grade squamous intraepithelial lesions need to undergo colposcopy to confirm the diagnosis. If high grade squamous intraepithelial lesions are suspected all the more invasion biopsy must be performed. The risk of progression of severe cervical intraepithelial neoplasia including preinvasive cancer before invasion during pregnancy is minimal, therefore the treatment should be delayed until after postpartum period. Priority diagnostic efforts of clinicians should focus on identifying or ruling out invasive process. If cytological features of the lesion of glandular epithelium are present it requires extensive diagnostics: colposcopy and mandatory loop biopsy and even loop excision in cases when there is no proper biopsy target for colposcopic examination. Tactics in the treatment of such patients is determined by a range of factors and depends on gestation age at the time of diagnosis, the stage of disease tumor size, as well as on the involvement of regional lymph nodes and the woman's desire to continue pregnancy.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, HSIL, preinvasive cancer, pregnancy, cytological examination, colposcopy, invasive cancer, biopsy, histological examination, clinical recommendation.

«Рак и беременность» является одной из не простых, противоречивых и тяжелых психологических проблем в онкологии. Это касается как возникновения клинических проявлений злокачественного процесса на фоне беременности, так и беременности у пациентки, ранее перенесшей лечение по поводу злокачественной опухоли. В обоих случаях тесно переплетаются этические, медицинские и социальные проблемы.

Ежегодно в мире регистрируется более 210 млн. беременных женщин, при этом, за последние 15 лет более чем в 2 раза увеличилось число первых родов в возрасте от 30 до 39 лет, на 50% возросло число беременных старше 40 лет. И этот факт является сложной проблемой, так как заболеваемость злокачественными образованиями с возрастом увеличивается. Около 30% рака шейки матки диагностируется у пациенток репродуктивного возраста, но лишь у 3% из них оно сочетается с беременностью (Halaska M., Robova H. 2016)

В настоящее время принят международный термин: Pregnancy associated cancer («Рак, ассоциированный (связанный) с беременностью»), который можно встретить в различных литературных источниках. Он подразумевает клинические ситуации, когда: 1) рак диагностируется на фоне существующей беременности, 2) рак диагностируется в течение первого года после завершения беременности.

Наиболее часто беременность сочетается с раком молочной железы, шейки матки, лимфомой, меланомой.

Частота встречаемости онкологических заболеваний во время беременности по данным зарубежных авторов: лимфома 1:1000–6000, меланома 1:1000–10 000, рак шейки матки 1:2000–10 000, рак молочной железы 1:3000–10 000, рак яичников 1:10 000–100 000, рак кишечника 1:13 000, лейкоз 1:75 000–100 000.

К сожалению, в нашей стране не ведется статистического учета случаев перинатальной онкологии и развития рака, ассоциированного с беременностью.

Беременность в силу происходящих гормональных изменений, прежде всего за счет гиперэстрогении, активного ангиогенеза, а также элементов иммуносупрессии способна оказать неблагоприятное влияние на течение злокачественной опухоли. С другой стороны, злокачественная опухоль, обследование и лечение (как проведенное ранее, так и во время беременности) могут оказывать неблагоприятное влияние на развитие плода. Представляет также большую проблему обследование и стадирование злокачественного процесса, так как недопустимо использование таких методов, как компьютерная томография, которая сопровождается высокой лучевой нагрузкой. Предпочтение должно быть отдано ультразвуковому методу и МРТ. Между тем определение прогноза беременности и правильный выбор лечебной тактики во многом зависят именно от адекватного стадирования.

Сочетание беременности и злокачественной опухоли является огромным психоэмоциональным стрессом как для самой беременной так и для членов ее семьи. Поэтому врачи, которые вынуждены принимать решение о возможности планирования или уже сохранения наступившей беременности у онкологических больных, должны с осторожностью подходить к создавшейся ситуации, в решении данной проблемы индивидуально подходить к каждому случаю, учитывая прежде всего желание самой пациентки, а так же ее родственников. Обязательно привлекать к выработке тактики не только онколога-хирурга, радиолога и химиотерапевта, а в ряде случаев морфолога, педиатра и акушера, но и все свои рекомендации детально обсудить с пациенткой и членами ее семьи. Таким образом, должно быть принято взвешенное коллегиальное решение, где все стороны детально ознакомлены с проблемой.

Рак шейки матки и беременность.

Среди злокачественных опухолей репродуктивной системы ассоциированных с беременностью рак шейки матки занимает первое место, на втором месте - молочной железы, на третьем месте рак яичников. Рак вульвы, рак эндометрия, саркомы матки выявляются крайне редко во время беременности и описываются как казуистические случаи. Рак женских половых органов в сочетании с беременностью встречается с частотой 1 случай на 1000 беременностей. Занимая первое место среди опухолей гениталий, частота выявления рака шейки матки колеблется по данным литературы от 1 до 13 случаев на 10 000 беременностей, включая послеродовой период, и 1 на 1 000 – 2 500 родов. Рак шейки матки, обнаруженный в течение 6 месяцев после прерывания беременности и 12-18 месяцев после родов, может быть отнесен к опухолям, ассоциированным с беременностью, т.к. клинические и морфологические проявления опухолевого процесса присутствуют уже во время беременности. Среди больных раком шейки матки частота сочетания с беременностью составляет 1-3%. Средний возраст больных раком шейки матки в сочетании с беременностью составляет 30 лет, а в возрастной группе 25-34 года он занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями составляя 22,5%.

Этиопатогенез развития рака шейки матки у беременных женщин такой же, как и при отсутствии беременности. Наиболее значимым фактором является HPV – инфекция с относительным риском развития рака шейки матки. Женщины, как вне беременности, так и во время беременности должны подвергаться цитологическому обследованию. Во время беременности под воздействием гормональных факторов на слизистую шейки матки кольпоскопическая и цитологическая картина меняется за счет гиперплазии и метаплазии эпителия, децидуоза стромы. Долгое время считали, что диагностированный Ca in situ во время беременности не является истинным, т.к. часто регрессирует после родов и абортов, и, следовательно, пролиферативные процессы во время беременности симулируют

малигнизацию. В настоящее время убедительно доказано, что малигнизированные внутриэпителиальные процессы совершенно не связаны с явлениями пролиферации, возникающими во время беременности и факт выявления *Ca in situ* шейки матки при беременности не вызывает сомнений. Однако до сих пор остаются сложности диагностики ранних форм рака шейки матки у беременных. Помимо возможной гипердиагностики злокачественных процессов на шейке матки у беременных при цитологическом скрининге не менее опасным может быть гиподиагностика в связи с недооценкой важности информации о возможной внутриэпителиальной малигнизации. Эксперты ВОЗ признали цитологический метод обследования шейки матки, как обязательную процедуру в профилактике рака шейки матки. Скрининг рака шейки матки дает хорошие результаты раннего выявления опухолевой патологии шейки матки как у беременных, так и небеременных женщин. Чувствительность цитологического метода исследования для выявления дисплазии эпителия шейки матки составляет - 95,0%, а диагностическая точность - 90,5%.

С целью оценки эффективности цитологического метода обследования шейки матки при беременности были проведены многоцентровые исследования сравнивающие цитологический скрининг, проведенный в двух группах среди беременных и не беременных женщин. При сопоставлении результатов отмечено, что в обеих группах с одинаковой частотой были выявлены злокачественные новообразования шейки матки. Вместе с тем, среди опухолей, выявленных у беременных, преобладали преинвазивные формы (Урманчеева А.Ф. , Ульрих У.А. 2019).

Согласно морфологической классификации ВОЗ 2014г. Для плоскоклеточных поражений шейки матки используется 2-х уровневая система классификации Bethesda. Согласно ей гистологически подтвержденные поражения низкой степени тяжести (LSIL), включая все гистологические разновидности HPV-атипии и CIN 1 не относят к предраковым состояниям, а считают проявлением действия HPV-инфекции. Предраком считается только HSIL- плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести. Распространенность цервикальных интраэпителиальных поражений шейки матки у беременных (CIN) составляет от 0,19 до 6,7%. Распространенность у беременных CIN 1 составляет до 86% всех наблюдений CIN, а CIN 3 – 0,1- 0,2%. Hacker с соавторами (1982) на основании анализа 14 исследований приводят данные о частоте выявления *Ca in situ* во время беременности – 0,13%.

Таким образом, обязательное проведение цитологического скрининга у беременных во время профилактических осмотров позволит на ранних этапах выявлять дисплазию эпителия и начальные опухолевые изменения на шейке матки, что, безусловно, будет способствовать снижению показателей заболеваемости и смертности среди женщин разных возрастных групп.

Особенностью ранней диагностики рака шейки матки у беременных является тщательная дифференциация с пролиферативными процессами,

имеющимися при беременности, а также «осторожность» в отношении проведения процедур. С целью уточнения диагноза при выявлении дисплазии эпителия шейки матки умеренной или тяжелой степени, при подозрении злокачественную опухоль шейки матки во время проведения цитологического исследования на этапе углубленной диагностики необходимо выполнения гистологического исследования материала шейки матки. Рассматриваются несколько вариантов получения материала для гистологического исследования: прицельная мультифокальная биопсия под контролем кольпоскопии, модифицированная конизация шейки матки без выскабливания стенок цервикального канала. Большинство авторов придерживается мнения о выполнении мультифокальной биопсии, так как она практически не вызывает осложнений. Ряд авторов придерживается необходимости выполнения модифицированной конизации шейки матки. При беременности переходная зона эпителия обычно смещается к влагалищной части. Поскольку значительное число отклонений в репаративных процессах шейки матки возникает на стыке двух эпителиев плоского и цилиндрического, то считают достаточной глубину конуса от 1,5 до 2,0 см вместо 3-3,5 см. Однако следует помнить, что выполнение конусовидной биопсии на раннем сроке беременности до 12 нед и после 34 недель может сопровождаться тяжелыми осложнениями: обильными кровотечениями, выкидышами, преждевременными родами. Следовательно мониторинг заболевания могут проводиться с помощью цитологического и кольпоскопического исследования эпителия шейки матки и только в случаях когда в мазках обнаруживаются клетки рака, а при кольпоскопии выявляется HSIL (CIN2 или CIN3) без подозрения на инвазию показана мультифокальная биопсия шейки матки. Если инвазивный процесс не подтвердился, то пациентка должна наблюдаться. Динамический цитологический и кольпоскопический контроль беременным, следует осуществлять каждые 2-3 мес во время беременности до 32-34 недель и через 6-8 недель после родов (Жордания К.О., Паяниди Ю.Г. 2019).

На основе проведенных исследований, как в нашей стране, так и за рубежом в настоящее время, по мнению большинства авторов, принята концепция, по которой выявленная дисплазии тяжелой степени не требует немедленного активного вмешательства, а позволяет отсрочить лечение на послеродовой период. Выскабливание стенок цервикального канала с одномоментной конизацией шейки матки в этих случаях может быть выполнено через 6 – 8 недель после завершения беременности (либо медицинским абортom, либо родами). По мнению зарубежных и отечественных авторов, во-первых, риск прогрессии CIN 2,3 за столь короткий временной интервал крайне минимален, во-вторых в проведенных исследованиях показано, что высока частота регресса CIN 2,3 (легкая дисплазия – 57%, умеренная дисплазия регрессировала в 43 %, тяжелая – в 32%, а прогрессия в инвазивную форму составила лишь 0,9% (Урманчеева А.Ф. , Ульрих У.А. 2019)). Кроме того, ряд авторов считают, что даже пациенткам, у которых диагностирован Ca in

situ, возможно отложить хирургическое лечение (конизацию шейки матки) на этап после завершения беременности через 6 - 8 недель. При настойчивом желании женщины сохранить беременность в случае выявления CIN 2,3 агрессивная диагностическая и лечебная тактика в последние годы заменяется консервативной. Однако одной из проблем при выявлении CIN3 и Ca in situ шейки матки во время беременности является дифференциальная диагностика с инвазивным раком, что возможно только при гистологическом исследовании серийно-ступенчатых срезов удаленного конуса шейки матки. Однако в связи с возможными осложнениями конизация во время беременности нежелательна, о чем больная должна быть поставлена в известность. Поэтому в некоторых случаях, когда по данным прицельной биопсии нельзя полностью исключить инвазивный рост, больной лучше рекомендовать прервать беременность на ранних сроках с дальнейшим выполнением выскабливания стенок цервикального канала с одномоментной конизации шейки матки через 4-6 недель, а в случае не согласия пациентки с прерыванием беременности проводить модифицированную конизацию на сроке 12 недель..

Таким образом, если при проведении цитологического скрининга среди беременных в случаях выявления в мазках дисплазии эпителия шейки матки умеренной или тяжелой степени необходимо выполнение кольпоскопии и лишь при подозрении на инвазивный процесс произвести прицельную биопсию. При отсутствии морфологических данных подтверждающих инвазивный рак и желании пациентки сохранить беременность, все дополнительные диагностические и лечебные манипуляции откладываются на послеродовой период, не ранее чем через 6-8 недель. Несмотря на частую регрессию интраэпителиальных неоплазий (CIN I, CIN 2, CIN 3) данная группа женщин требует тщательного наблюдения, так как возможен риск рецидива неоплазий в течение ближайших 2-5 лет.

Клиника и диагностика инвазивного рака шейки матки

Симптомы и клиническая картина преинвазивного и инвазивного рака шейки матки у беременных аналогичны таковым у небеременных женщин. Дисплазия и преинвазивный рак шейки матки не имеют патогномоничных клинических проявлений. Дисплазия и преинвазивный рак шейки матки выявляются только при морфологическом исследовании. Ранними проявлениями болезни являются обильные водянистые бели и контактные кровянистые выделения из половых путей. Кроме того, возможны кровянистые выделения из половых путей различной интенсивности, контактные кровотечения, водянистые выделения. При больших некротизированных опухолях выделения из половых путей сопровождаются неприятным запахом. При значительном локорегионарном распространении опухоли больные предъявляют жалобы на боль, дизурию и затруднения при дефекации. Появление боли свидетельствует о распространении процесса за пределы шейки матки. В запущенных случаях образуются прямокишечно-

влагалищные и мочепузырно-влагалищные свищи, могут пальпироваться метастатически измененные паховые и надключичные лимфатические узлы. Являясь визуальной локализацией, шейка матки представляет идеальную модель для скрининга и своевременной диагностики фоновых и предраковых изменений, а также ранней диагностики рака шейки матки. Обследование должно включать полноценный сбор анамнеза, дающий возможность выделить группу риска по конкретной патологии. Осмотр в зеркалах с оценкой возможных визуальных изменений эпителия шейки матки, кольпоскопия, пальпацию - оценить структуру шейки матки. С целью оценки состояния шейки матки целесообразно провести ректо-вагинальное исследование для исключения инфильтративных изменений в параметриях, свидетельствующих о распространении опухолевого процесса за пределы шейки матки.

В большинстве случаев рак шейки матки во время беременности выявляется случайно, несмотря на наличие признаков заболевания, которые трактуются ошибочно из-за отсутствия онкологической настороженности среди акушеров и гинекологов. Так в первом триместре симптомы маточного кровотечения расцениваются как угрожающий выкидыш, во втором и третьем триместрах – как акушерская патология: предлежание или отслойка плаценты, после родов – как осложнения послеродового периода – в связи с неправильно установленным диагнозом избирается неверная тактика обследования и лечения, соответственно диагностика опаздывает от 1 до 12 месяцев. По данным литературы у каждой третьей больной длительность симптомов заболевания превышала 4-6 месяцев. В связи с этим, несмотря на визуальную локализацию опухоли, диагноз ставится уже на поздних стадиях, а это ухудшает прогноз заболевания и качество жизни больных. Для уточнения степени распространенности опухолевого процесса в клинической онкологии широко используются методы лучевой и эндоскопической диагностики. При обследовании больных, решивших сохранять беременность или еще окончательно не принявших решение, должны быть исключены диагностические методы с высокой лучевой нагрузкой (компьютерная томография). Предпочтение отдается ультразвуковой диагностике и как крайнюю меру магнитно-ядерному резонансу (со второго триместра беременности). Цистоскопия и колоноскопия могут быть исключены из комплекса обследования у больных раком шейки матки в сочетании с беременностью только при I, II стадиях. Стадирование осуществляется согласно классификации рака шейки матки TNM (2016 8-пересмотр) и FIGO.(2019)

Лечение рака шейки матки при беременности.

В работах 1990 – 2000-х годов при сопоставлении пятилетней выживаемости больных раком шейки матки ранних стадий в сочетании с беременностью не было выявлено различий с небеременными пациентками (Zemlickis D. et al. 1991, Hopkins M.P., Morley G.W. 1992, Van der Vange et al. 1995, Soo A.K. et al.1997, Method M.W., Brest B.C. 1999). Число больных с распространенным

опухолевым процессом в сочетании с беременностью и в послеродовом периоде невелико. Большинство авторов придерживаются мнения, что это результат поздней диагностики и как следствие имеются неутешительные результаты лечения (Van der Vange et al. 1995). Несмотря на то, что не было отмечено различий в выживаемости больных в зависимости от вида родоразрешения (Jones W.B. et al. 1994) из-за возможного развития кровотечения и диссеминации опухолевого процесса предпочтение отдавалось абдоминальному родоразрешению. У нескольких больных после влагалищных родов зарегистрированы рецидивы в области эпизиотомии (Cliby W.A. et al., 1994). Обзор литературных данных позволяет сделать вывод об отсутствии метастазирования рака шейки матки в плод. Приводится лишь одно сообщение о выявлении метастатического очага плоскоклеточного рака шейки матки в плаценту (Dildy G.A., Moise K.J., 1989). Дети, родившиеся при доношенных сроках беременности у больных раком шейки матки ранних стадий, не имели существенных отличий, оцениваемых по шкале Апгар. При распространенных процессах рака шейки матки, как правило, наблюдались спонтанные выкидыши или преждевременные роды как следствие опухолевой интоксикации. При планировании лечения рака шейки матки у беременной женщины целесообразно учитывать не только стадию процесса, размер образования, морфологическую структуру опухоли, а так же срок беременности в котором диагностирован злокачественный процесс. Пациентка и члены ее семьи должны быть полностью информированы о диагнозе, о стадии процесса, течении и прогнозе заболевания. В принятии решения о пролонгировании беременности должны участвовать врачи онкогинеколог, морфолог, радиолог, акушер, а так же желательно психолог.

В 2017 году ESGO опубликовал Клинические рекомендации по тактике ведения пациенток с диагностированным раком шейки матки при беременности **Тактика ведения дисплазии шейки матки тяжелой и умеренной степени у беременных**. По результату онкоцитологии выявлена дисплазия умеренной и тяжелой степени эпителия шейки матки (HSIL) с подозрением на рак необходимо выполнение кольпоскопии. Только в случаях, когда в мазках обнаруживаются клетки рака, а при кольпоскопии выявляется – дисплазия умеренной и тяжелой степени эпителия шейки матки (**HSIL (CIN2 или CIN3)**) без подозрения на инвазию - показана мультифокальная биопсия шейки матки. Если инвазивный процесс не подтвердился, то пациентка должна наблюдаться. Динамический цитологический и кольпоскопический контроль беременным, следует осуществлять каждые 2-3 мес во время беременности до 32-34 недель и через 6-8 недель после родов. Вероятность регресса дисплазии легкой степени – 60-62%, умеренной-30-54% и тяжелой степени эпителия шейки матки – около 3%. Дисплазия легкой степени (CIN 1 – L-SIL) - может быть типичным самоограниченным процессом, не персистируя и не прогрессируя в рак, и является цитологическим эквивалентом вирусного койлоцитоза. Дисплазия

умеренной степени (CIN 2) и дисплазия тяжелой степени (CIN 3) т.е. HSIL – являются истинным предраком, и прогрессирует в инвазивную форму рака. Выжидательная тактика при беременности оправдана, так как риск прогрессирования дисплазия умеренной и тяжелой степени (HSIL (CIN 2,3)) за временной интервал, равный времени доношивания беременности крайне минимален, а частота регресса дисплазии умеренной и тяжелой степени (HSIL) после родов: умеренной (CIN2) – 74,1%, тяжелой (CIN3) – 53,8 %.

Выбор способа родоразрешения идет в пользу влагалищных родов, так как при выполнении кесарева сечения регресс дисплазии наступает в 60% случаев, а при родах через естественные родовые пути – 74,1%. **Тактика лечения дисплазии шейки и Ca in situ матки при беременности.** Все дополнительные диагностические и лечебные мероприятия при исключении инвазивного рака откладываются на послеродовой период, не ранее, чем через 6-8 недель. Несмотря на частую регрессию интраэпителиальных неоплазий (CIN I, CIN 2, CIN 3) группы женщин как с легкой дисплазией (LSIL (CIN1)), так и умеренной и тяжелой дисплазией (HSIL (CIN 2, CIN 3)) требует тщательного наблюдения, поскольку возможен риск рецидива неоплазий в течение ближайших 2-5 лет

Вывод: Если пациентка заинтересована в сохранении беременности, то конизация шейки матки и выскабливание стенок цервикального канала выполняются через 6-8 недель после влагалищных родов, если не заинтересована - конизация шейки матки и выскабливание стенок цервикального канала через 6-8 недель после прерывания беременности.

Микроинвазивный рак шейки матки T1A1 глубина инвазии до 3 мм без лимфоваскулярной инвазии. Эта тактика может быть применена, как при плоскоклеточном раке шейки матки, так и при аденокарциноме. Если пациентка заинтересована в сохранении беременности – пролонгировать беременность. Модифицированная конизация шейки матки выполняется с диагностической и лечебной целью на сроке 12 – 20 недель, если не заинтересована - конизация шейки матки и выскабливание стенок цервикального канала через 6-8 недель после медицинского аборта.

Микроинвазивный рак шейки матки T1A1 глубина инвазии до 3 мм с лимфоваскулярной инвазией. Эта тактика может быть применена, как при плоскоклеточном раке шейки матки, так и при аденокарциноме. Если пациентка заинтересована в сохранении беременности – пролонгировать беременность. Модифицированная конизация шейки матки и тазовая лимфодиссекция выполняется с диагностической и лечебной целью на сроках 12 – 20 недель. Риск метастазирования составляет 0,8% - плоскоклеточный рак и 1,5% аденокарцинома. Если не заинтересована - выполняется конизация шейки матки с выскабливанием стенок цервикального канала и тазовая лимфодиссекция.

Инвазивный рак шейки матки, выявленный в I триместре беременности Рак шейки матки T1A2-IIA1 При нежелании сохранить беременность радикальная гистерэктомия плодом in situ с тазовой лимфаденэктомией с адьювантной химиолучевой терапией, при выявлении

метастазов в лимфоузлах. При отказе от прерывания, показан мониторинг до II триместра. **Рак шейки матки Т ПА2, ПВ, Ш** При нежелании сохранить беременность химиолучевая терапия, после спонтанного аборта (при 4000 сGy) продолжение сочетанной лучевой терапии в сочетании с химиотерапией. При категорическом отказе прерывать беременность – показано проведение химиотерапии во время беременности со II триместра. В отличие от международных рекомендаций ESMO ESGO (Европейское общество онкогинекологов) в планировании беременности учитывает срок гестации 22 недели, учитывая возможности жизнеспособности плода.

Инвазивный рак шейки матки IA2, IB1 (опухоль менее 2 см) До 22 недель беременности. При нежелании сохранить беременность радикальная гистерэктомия плодом in situ с тазовой лимфаденэктомией, и с адъювантной химиолучевой терапией при выявлении метастазов в лимфоузлах. При заинтересованности в сохранении беременности показана тазовая лимфаденэктомия во время беременности. Лапароскопическую лимфаденэктомию предпочтительно выполнять в сроке 13-14 недель гестации. При наличии метастазов в тазовых лимфоузлах радикальная гистерэктомия (удаление матки с плодом in situ) и транспозицией яичников. Лучевая терапия без предварительного прерывания беременности, малое кесарево сечение на фоне лучевой терапии. При отсутствии метастазов в тазовых лимфоузлах пролонгированные беременности до срока 38 недель. Кесарево сечение с одномоментной радикальной гистерэктомией с транспозицией яичников, далее адъювантная химиолучевая терапия. Органосохраняющая хирургия может применяться при опухолях с благоприятными прогностическими факторами. Потенциальными кандидатами для органосохраняющих операций являются пациенты с высокодифференцированными опухолями, имеющими наибольший диаметр <20 мм, без сосудистой инвазии и без поражения лимфатических узлов.

Инвазивный рак шейки матки Т IB2 (опухоль 2-4 см), IB3, ПА До 22 недель беременности. Радикальная гистерэктомия с плодом in situ, с тазовой лимфодиссекцией и адъювантной химиолучевой терапией при выявлении метастазов в лимфоузлах. При отказе от прерывания беременности и в случае невозможности исключить метастатическое поражение тазовых лимфоузлов по данным МРТ и УЗИ выполняется тазовая лимфодиссекция во время беременности. Лапароскопическую лимфаденэктомию предпочтительно выполнять в сроке 13-14 недель гестации. При отсутствии метастазов в тазовых лимфоузлах возможно пролонгирование беременности до срока 38 недель, но со II триместра показано проведение курсов химиотерапии. Химиотерапия заканчивается за 3 недели до предполагаемых родов. В случае наличия метастатического поражения тазовых лимфоузлов показана радикальная гистерэктомия с плодом in situ и тазовой лимфодиссекцией с последующей адъювантной химиолучевой терапией. **Инвазивный рак шейки матки Т ПА2, ПВ, Ш** До 22 недель беременности. Малое кесарево сечение с последующей химиолучевой терапией. При категорическом отказе

пациентки от прерывания беременности, возможно пролонгирование беременности, но на фоне химиотерапии **Инвазивный рак шейки матки IV** Химиотерапия проводится после прерывания беременности. Метод прерывания определяется в зависимости от срока гестации. **Инвазивный рак шейки матки, выявленный в III триместре беременности (более 22 недель)**. **Рак шейки матки T IA2-IIA1**. Пролонгирование беременности до срока 38 недель, затем кесарево сечение с одномоментной радикальной гистерэктомией и тазовой лимфодиссекцией с транспозицией яичников. Адьювантная химиолучевая терапия при выявлении метастазов в тазовые лимфоузлы. **Рак шейки матки T IIA2, IIB, III**. Выполняется кесарево сечение в сроке 38 недель с субтотальной гистерэктомией с последующей химиолучевой терапией. Схемы химиотерапии с II триместра гестации: 1. Цисплатин 75 мг /м² ± Паклитаксел 175 мг /м² 1 раз в 3 недели. 2. Карбоплатин ± Паклитаксел 175 мг /м² 1 раз в 3 недели. В послеоперационном периоде лактация не рекомендуется. Осуществляется тугое бинтование молочных желез и назначение бромкриптина в связи с тем, что, во-первых, хирургическое вмешательство сопряжено с значительной кровопотерей и травмой в следствии хирургического вмешательства, и, во-вторых, планируемого в большинстве случаев после операционного облучения. Прогноз заболевания при ранних формах рака шейки матки (Ca in situ, IA, IB1) во время беременности не отличается от прогноза небеременных, но при большем распространении опухолевого процесса предсказать биологическое поведение опухоли бывает крайне трудно. Таким образом, в лечении инвазивного рака шейки матки в сочетании с беременностью создается парадоксальная ситуация: в интересах матери диагностика и лечение рака шейки матки желательны на ранних сроках беременности, когда повышаются ее шансы на жизнь, в интересах плода – более позднее установление диагноза и лечения. В связи с расширением показаний к органосохраняющему лечению при раке шейки матки и успехам репродуктивной медицины позволительно сегодня некоторым больным инвазивным раком шейки матки рассчитывать на возможность иметь детей после лечения. Это касается в первую очередь пациенток с микроинвазивным раком IA1, лечение которого может быть ограничено широкой конизацией или ампутацией шейки матки. Рекомендуется планировать беременность через 2-3 года при условии стойкой ремиссии. В настоящее время в ряде клиник выполняются радикальные влагалищные и абдоминальные трахелэктомии с подвздошной лимфодиссекцией при IA2, IB1 стадиях. В литературе опубликовано много сообщений об успешных родоразрешениях при доношенных беременностях после подобного рода операций. У пациенток, перенесших гистерэктомию, но с сохраненными яичниками - рассматривается вариант экстракорпорального оплодотворения, т.е. имплантация суррогатной матери оплодотворенной яйцеклетки пациентки. На современном этапе перспективным методом сохранения фертильности у

онкологических больных рассматривается криоконсервация яичниковой ткани и ооцитов до начала специального лечения

Список литературы

1. Адамян Л.В., Жордания К.И., Белобородов С.М. Репродуктивная функция у онкологических больных. Как сохранить возможность иметь детей // Вопросы онкологии. – 2004, №503. –с. 279-292.
2. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. –СПб: Издательство «ДИЛЯ», 2004. – с.91-105.
3. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф., Декстер Л.И. Рак шейки матки и беременность / злокачественные опухоли и беременность. – Под ред. Н.П. Напалкова, Я.В. Бохмана, Р.И. Вагнера –Л., 1981. – с. 91-105.,
4. Жордания К.О, Паяниди Ю.Г., Хохлова С.В., Козаченко В.П., Адамян Л.В. Инвазивный рак шейки матки и беременностью (Клинические рекомендации ESGO 2017)//Онкогинекология _М. – 2018, №3, - С.. 48 – 53.
5. Жордания К.О, Паяниди Ю.Г., Короленкова Л.И., Доброхотова Ю.Э., Шевчук А.С. Дисплазии шейки матки и беременность (Клинические рекомендации ESGO 2017)//Онкогинекология _М.-№3. – С. 42 – 50
6. Короленкова Л.И. Донашивание беременности при преинвазивном и микроинвазивном раке шейки матки – право и выбор пациенток в условиях информированного согласия // Онкогинекология.- 2014, №4. - С. 22-27.
7. Короленкова Л.И. Неоплазия шейки матки и беременность – Шейка матки, влагалище, вульва/Status praesens.- М., 2014 - 824с.
8. Короленкова Л.И., Брюзгин В.В. Тяжелые цервикальные эпителиальные неоплазии (CIN 2-3/преинвазивный рак) и микрокарцинома шейки матки у беременных //Акушерство и гинекология-2011.-Т.5.-С68-73
9. Клиническая онкогинекология. // под редакцией Ф.Дж. Дисаи, У.Т. Крисмана / пер. с англ. Под ред. Е.Г. Новиковой. -2012. Т. 2. – с. 106-180.
- 10.Новикова Е.Г., Ронина Е.А., Чулкова О.В. и др. Концепция органосохраняющего лечения в онкогинекологии // Практическая онкология. -2009, т.10. - №23. –С. 86-92.
- 11.Паукер В. Онкологические заболевания и беременность //Онкогинекология . - №4. - С.59-67
12. Паяниди Ю.Г., Жордания К.О, Кузнецов В.В., и др Скрининг рака шейки матки. Взгляд Клинициста// Онкогинекология – 2013 - №1. - С. 35 - 42
- 13.Урлих Е.А., Вербицкая Е.А., Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф. Тактика ведения беременности при преинвазивном раке шейки матки/ Фарматека.- 2014.-№4.-С68-70.
- 14.Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки и беременность // Практическая онкология. -2002, т.3. - №3. –с.183-193.

15. Урманчеева А.Ф. Гинекологический рак в сочетании с беременностью // Практическая онкология. – 2009, т.10., №4
16. Урманчеева А.Ф. Беременность в сочетании с опухолями женских гениталий. В книге Рак и репродукция под редакцией А.А. Пароконной. – М., 2011. – с.11-24.
17. Alouini S., Rida K. Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* – 2008; 108: 472-477.
18. Amant F., Van Calsteren K. Halaska M. et al. Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of an International Consensus Meeting // *Int. Gynecol Cancer.* – 2009; V.19, NS1, 1-13.
19. Bader A.A. Petru E., Winter R. Long-term follow-up after neoadjuvant chemotherapy for high-risk cervical cancer during pregnancy // *Gynecol Oncol.* – 2007; 105: 269-272.
20. Beiner E., Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as method of fertility preservation for cervical cancer // *Nature Clinical oncology.* – 2007 - V.4 – N.353-361.
21. Bigelow C.A., Horowitz N.S., Goodman A., Growdon W.B., Del Carmen M., Kaimal A.J. Management and outcome of cervical cancer diagnosed in pregnancy // *Am J Obstet Gynecol.* — 2016; (March):1–6.
22. Bromiey B., Benaceraff B. Adnexal masses during pregnancy: accuracy of sonographic diagnosis and outcome // *J. Ultrasound Med.* – 1997. – Vol.16. – p.453
23. Cancer in pregnancy. 2017 European Society of Gynaecological Oncology. Editor in Chief Frederic Fmanf/ - P.24.
24. De Roda Husman A.M., Walboomers J.M., Hopman E., Bleker O.P., Helmerhorst T.M., Rozendaal L., Voorhorst F.J., Meijer C.J. HPV prevalence in cytologically normal cervical scrapes of pregnant women as determined by PCR: the age-related pattern // *Med. Virol.* – 1995, Jun.; 46 (2): 97-102.
25. ESGO-ESTRO-ESP Guidelines for the Management of patients with Cervical Cancer. – P. 12-13
26. Fife K.H., Katz B.P., Roush J., Handy V.D., Brown D.R., Hancell R. Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first of pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996; 174: 1487-1493.
27. Germann N., Haie-Meder C., Morice P. et al. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. *Ann. Oncol.* – 2005; 16: 397-402.
28. Giacalone P.L., Laffargue F., Benos P. et al. Cisplatin neoadjuvant chemotherapy in a pregnant women with invasive carcinoma of the uterine cervix // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1996; 103: 932-934.

29. Goldman N.A., Goldberg G.L.: Late recurrence of squamous cell cervical cancer in an erizotomy site after vaginal delivery. *Obstet. Gynecol.* – 2003; 101: 1127-1129.
30. Greskovich J.J., Macklis R. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization // *Semin. Oncol.*, 2000. – Vol.27. - p.633-645.
31. Halaska M., Robova H. RL. Cervical Cancer in Pregnancy. In: *Textbook of Gynaecological Oncology — ESGO. 3rd edition.* — 2016.
32. Halaska M.J., Rob L., Robova H., Cerny M. Treatment of gynecological cancers diagnosed during pregnancy // *Future Oncol.* — 2016 Oct; 12(19):2265–75
33. Hertel H. Possover M., Kuhne-Heid R., Schneider A. Laparoscopic lymph node staging of cervical cancer in the 19 th week of pregnancy. F case report // *A. Surg. Endosc.* -2001; 15(3):324.
34. lancheran A. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer in pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* — 2016; 33:102–7
35. Jonson P.H., Gwyn K., Gordon N. et al. The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of the children exposed to chemotherapy in utero // *Poster N540, ASCO. May-June 2005.*
36. Kaplan K.J., Dainty L.A. et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy // *Cancer.* – 2004. Aug. 25; 102 (4): 228-232.
37. Karam A., Feldman N., Holshneider C.H. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2007; 4:375-380.

38. LaRussaM, JeyarajahAR. Invasive cervical cancer in pregnancy//*BestPractRes Clin ObstetGynaecol.*—2016;33:44–57
39. Marana H.RC., Moreira de Andrade J., do Carmo da Silva Mathes Â., Duarte G., Pereira da Cunha S., Bighetti S. Chemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer and Pregnancy // *Gynecol Oncol.* — 2001; 80(2):272–4.
40. Martrin X.J., Golfier F., Romestaing P., Raudrant D. First case of pregnancy after radical trachelectomy and pelvic irradiation // *Gynecol Oncol.* -1999; 74: 286-287
41. Method M.W. and Brest B.C. Management of cervical cancer in pregnancy // *Semin. Surg. Oncol.* – 1999; 16: 251-260.
42. MoriceP.,NarducciF.,MathevetP.,MarretH.,DaraiE.,QuerleuD.etal.FrenchRecommendationson the Management of Invasive Cervical Cancer During Pregnancy. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Dec;19(9):1638–41.
43. Oehler M.K., Wain G.V., Brand A. Gynaecological malignancies in pregnancy: a review // *Aust. N Z J Obstet. Gynaecol.* – 2003; 43: 414-420.
44. Palaia I., Pernice M., Graziano M. et al. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer during pregnancy: a case report // *Am. Obstet. Gynecol.* – 2007; 197: 5-6.

45. Robova H., Rob L., Pluta M. et al. Squamous intraepithelial lesion? Microinvasive carcinoma of the cervix during pregnancy|| *Eur J Gynecol Oncol.* 2005, 26: 611-614
46. Rodriguez M., Guimares O., Rose G. Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer // *Am. Obstet. Gynecol.* – 2001; 185: 370-374.
47. Strinic T., Bucovic D., Karelovic D. et al. The effect of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings. *Coll Antropol.* – 2002; 26:577-582.
48. Ungar L., Smith J.R., Palfalvi L. et al. Abdominal radical trachelectomy during pregnancy and fertility // *Obstet. Gynecol.* – 2006; 108:811-814.
49. Vercellino G.F., Koehler C., Erdemogiu E., et al. Laparoscopic Pelvic Lymphadenectomy in 32 Pregnant Patients With Cervical cancer|| *Int. J Gynecol Cancer.* – 2014, 24 (2): 364-71
50. Zgorini F, Sergentanis T.N., Chrysikos D., Bartsch R. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis|| *Obstet. Gynecol.* - 2016 (March): 1-6.