

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

КАРИМОВА М.Н., ТУГИЗОВА Д.И.

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И
ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**

Монография

Самарканд-2024г.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

«СОГЛАСОВАНО»

«УТВЕРЖДАЮ»

« _____ » _____ 2024г

« _____ » _____ 2024г

**Каримова М.Н., Тугизова Д.И.
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И
ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**

(монография)

Самарканд-2024г.

УДК:

ББК:

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Совершенствование методов ранней диагностики и тактики ведения беременных с раком шейки матки. **Монография** / Тугизова Д.И., Каримова М.Н. – Самарканд, 2024.- *с.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Мамарасулова Д.З.

Заведующая кафедрой онкологии
Андижанского государственного
медицинского института к.м.н., профессор

Закирова Н.И.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
№1 Самаркандского государственного
медицинского университета, д.м.н., профессор

Аннотация.

Ведение онкологических заболеваний у беременных включает одним из ключевых моментов сохранение беременности и минимизация тератогенного эффекта при сохранении противоонкологической эффективности не ниже, чем в популяции небеременных женщин. В монографии изложены проблемные аспекты диагностики и лечения рака шейки матки у беременных, основанные на литературном анализе достаточно крупных научных работ, а также по результатам собственных исследований. Предложены методы комплексной диагностики и лечения рака шейки матки при беременности путем применения неoadьювантной полихимиотерапии. Применение ПХТ у беременных больных РШМ ассоциируется с сопоставимыми с небеременными женщинами динамикой опухоли и общего состояния здоровья по субъективной и объективной оценке.

Монография предназначена для врачей онкологов, акушер-гинекологов и резидентов магистратуры и клинических ординаторов по специальности онкология и акушерство-гинекология. Материалы монографии могут быть использованы в учебном процессе кафедр онкологии и акушерство-гинекологии медицинских ВУЗов.

UDC:

BBK:

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

Improving methods of early diagnosis and management tactics for pregnant women with cervical cancer. Monograph / Tugizova D.I., Karimova M.N. – Samarkand, 2024.- *p.

REVIEWERS:

Mamarasulova D.Z.

Head of the Department of Oncology
Andijan State medical institute,
candidate of medical sciences, professor

Zakirova N.I.

Professor of the Department of
Obstetrics and Gynecology No. 1 of
Samarkand State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor

Annotation.

One of the key aspects of cancer management in pregnant women is maintaining pregnancy and minimizing the teratogenic effect while maintaining anti-cancer efficacy no lower than in the population of non-pregnant women. The monograph outlines problematic aspects of the diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women, based on a literary analysis of fairly large scientific works, as well as the results of our own research. Methods for complex diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy through the use of neoadjuvant chemotherapy are proposed. The use of PCT in pregnant patients with cervical cancer is associated with tumor dynamics and general health according to subjective and objective assessment, comparable to non-pregnant women.

The monograph is intended for oncologists, obstetricians and gynecologists, and master's and clinical residents specializing in oncology and obstetrics and gynecology. The materials of the monograph can be used in the educational process of the departments of oncology and obstetrics and gynecology of medical universities.

© D. Tugizova, M. Karimova 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава I 1.1 Индивидуальный подход к ведению беременных с раком шейки матки	10
1.2 Методы лечения рака шейки матки у беременных	13
1.2.1 Неoadьювантная химиотерапия во время беременности	15
1.2.2 Неoadьювантная полихимиотерапия рака шейки матки	17
1.2.3 Полихимиотерапия и беременность	19
1.3 Ведение беременности у женщин с онкопатологией	22
Глава II Материал и методы исследования	30
Глава III Результаты собственного исследования	38
3.1 Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование	38
3.2 Фоновое состояние шейки матки у женщин детородного возраста, включенных в исследование в связи с диагностированным раком шейки матки	43
3.3 Анамнез рака шейки матки у женщин, включенных в исследование	46
3.4 Диагностические аспекты рака шейки матки у женщин детородного возраста	54
3.5 Полихимиотерапия рака шейки матки у женщин детородного возраста и во время беременности	61
3.6 Конечные точки применения полихимиотерапии рака шейки матки у женщин детородного возраста	66
Глава IV Алгоритм ведения беременных с диагностированным раком шейки матки	71
Заключение	77
Выводы	84
Практические рекомендации	86
Список литературы	87
Список сокращений	

ВВЕДЕНИЕ

По данным GLOBOCAN, в 2018 г. зарегистрировано 569847 новых случаев РШМ в мире (4-й наиболее распространенный во всем мире рак у женщин) и 61072 новых случаев в Европе (8-й наиболее распространенный рак у женщин в Европе). Статистика смертности также удручающая: в 2018 г. зарегистрировано 311365 смертей в мире (4-я наиболее распространенная причина смертности от рака у женщин) и 25829 – в Европе (10-я наиболее распространенная причина смертности от рака у женщин в Европе) [8, Издательство “Фан”, 2020г.; 27, С. 1215-1230; 102, С. 667-673].

Работы по изучению рака шейки матки в мире начались ещё в далёких 50 – годах XX века. Однако значительного прогресса по диагностике и лечению смогли достичь ближе к концу XX века. В Соединённых штатах были созданы целые кооперативные группы по изучению рака шейки матки у беременных. Основные из них The Gynecologic Oncology Group (GOG) и NRG Oncology сосредоточенные на улучшения результатов лечения рака шейки матки. Наиболее важным вкладом GOG/NRG Oncology стала серия клинических испытаний, которые привели к знаменательному объявлению Национального института рака в 1999 г. относительно использования химиолучевой терапии у пациентов, получающих облучение, в качестве терапевтического метода для различных клинических сценариев рака шейки [Keys H 1999, Whitney C 1999, Nuh W 2017] [65,78].

Рак шейки матки одна из самых часто встречаемых злокачественных новообразований среди беременных женщин и встречается с частотой 1/1000–2000 беременностей [Roxana Schwab, 2021] [13,50]. Хотя рак шейки матки у беременных встречается довольно редко, однако такие социальные факторы как увеличение среднего возраста материнства, частая смена половых партнёров и тд., приводят к увеличению [Maggen, C 2020] [87]. В 2021 году в РУз выявлено 1827 больных раком шейки матки, из них с I ст. – 12,0%, II ст. – 54,1%, III ст. – 23,6%, IV – 5,0% (Тилляшайхов М.Н. и соав. 2022). На первом месте по выявляемости оказался г. Ташкент – 292 случая, на втором Андижан – 187 случаев, на третьем – Фергана – 179 случаев. Меньше всего было выявлено в Сырдарье – 37, Наваи – 45 и в Джиззаке – 67 случаев. В Самарканде было выявлено 141 случаев. Из них, I стадии – 11,3%, во II стадии – 48,9%, III стадии – 36,9%, IV – стадии – 2,8%. Летальность составила 1,3% [8]. По данным ВОЗ рак шейки матки занимает восьмое место среди самых распространенных злокачественных новообразований и встречается часто в развивающихся регионах. К примеру, по статистике 2018 года из 569847 новых случаев было зарегистрирована 311365 смертей. По

данным Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) в Японии заболеваемость раком шейки матки увеличилась с 11053 [60] в 1975 г. до 34120 в 2017 г. Средний возраст средний составлял 35 год. В Бразилии рак шейки матки занимает 3 место по частоте встречаемости и по результатам исследований в 2016 году частота встречаемости равнялась 15,85 новых случаев на 100000 женщин [da Silva ERP. 2017] [25, 50, 54].

В Индии, по оценкам ВОЗ, 122844 новых случаев и 67544 смертельных случая были вызваны раком шейки матки, что составляет почти 1/3 всех смертей от рака шейки матки в 2014 г [Prajakta Adsul. 2017] [106]. Распространённость рака шейки матки у беременных в Африке тоже имеет свои особенности. Например, Регионами высокого риска являются Восточная и Западная Африка (более 30 на 100 000), Южная Африка (26,8 на 100 000), Средняя Африка (23,9 и 23,0 на 100000 соответственно) [Ahmed Ibrahim MD. 2013] [65]. В Восточной, Южно – центральной Африке и Маленезии рак шейки матки среди беременных остаётся самым часто диагностируемым злокачественным новообразованием [Globocan, 2008] [96].

В России, стандартизированный показатель заболеваемости раком шейки матки в 2016 г. составил 13,70 на 100 тысяч женского населения. [Саевец В.В. 2016] [2,7]. В Южной Корее, к 2016 году рак шейки матки составил 2,2% от всех диагностированных злокачественных новообразований и 2,6% смертей от онкологических заболеваний среди женщин и было выявлено 3,013 новых случаев и 755 летальных случаев [Yumi Lee, 2016] [86,91]. Коэффициент на 100000 населения это составило 11,7 новых случаев заболевания и 7,5 летальных случаев [Куи-В J. 2016]. Что касается Западной Азии (включая и Египет) то заболеваемость раком шейки матки относительно низкая. Расчетные стандартизованные по возрасту коэффициенты заболеваемости колеблются от 2 до 9,5 при среднем значении 3 что ниже среднемирового показателя и составляет 7,9 на 100000 человек в год (Табл. 2.) [Ghazi A. 2018].

По данным International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy, на первом месте по встречаемости злокачественных новообразований среди беременных это рак молочной железы (39%) у беременных, затем следует рак шейки матки (13%), лимфома (10%), рак яичников (7%) и лейкоз (6%) [de Naan J, 2018] [89]. Особенно распространение папиллома вируса человека (ВПЧ) стал причиной увеличения предраковых и раковых поражения шейки матки, особенно у более молодых женщин детородного возраста [Lynge E., 2014] [14,77]. По причине вышеупомянутых факторов рак шейки матки в последнее время стала самым частым гинекологическим злокачественным

новообразованием у беременных (4 на 100000 родов) [Hecking T, 2016] [30]. В Китае с 2009 г. по 2015 г. было выявлено 98900 новых случаев рака шейки матки у беременных и 30500 из них к сожалению, погибли [Chen W. 2015, Di J. 2015, Wang B. 2015]. В США результаты проведенных исследований показали, что среди в среднем 4000000 беременеющих женщин, 2 от 2% до 7% (т.е. 80000-320000) будут иметь аномальный тест Папаниколау во время беременности [Arias E. 2002, Morimura Y. 2002, Douvier S. 2003, Cheng X. 2000]. Из них беременность осложняется неоплазией (включая карцинома in situ и инвазивная карцинома) порядком у 1,5 до 12 беременных на каждые 1000000 женщин [Smith LH. 2001, Smith LH. 2003, Demeter A 2002]. К 2018 году в США было диагностировано 13240 новых случаев и 4170 с летальным исходом [Patti Olusola, 2019].

ГЛАВА I. 1.1 ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

РШМ – злокачественное образование, субстратом которого могут быть как клетки плоского эпителия, так и железистый эпителий, является четвертой по частоте злокачественной патологией и четвертой причиной онкологической смертности у женщин. Хотя опухоль потенциально предотвратима методом вакцинации к вирусу папилломы человека (ВПЧ) и эффективной скрининговой стратегией, пик заболеваемости совпадает с детородным периодом в популяции, в которых указанные превентивные стратегии используются недостаточно [68]. Также РШМ – третья по частоте онкологическая патология у беременных (4 случая на 100000 беременностей [62]. Различные данные свидетельствуют, что обнаружение РШМ у беременных не ассоциируется с негативным влиянием на выживаемость. Однако ограниченные литературные данные не позволяют утверждать о достоверности этой статистики [64]. Лечение РШМ у беременных – сложная задача, которая включает в себя два основных аспекта – оптимальное противоонкологическое лечение и пролонгацию беременности. Лечебная стратегия может включать в себя консервативные методы и хирургические процедуры, в зависимости от размера опухоли, вовлечения регионарных и дистантных лимфатических узлов, срок беременности и желание женщины сохранить беременность [58,76]. Несмотря на то, что в последние годы частота РШМ снижается благодаря описанным превентивным стратегиям, увеличение возраста беременных вносит свой вклад в частоту диагностирования РШМ у беременных [62].

Беременность, осложненная РШМ, определяется в случае первичной диагностики РШМ во время беременности или после 6-12 месяцев после

родов [3,6]. Количество беременностей, осложненных РШМ, небольшое. У 1-3% женщин, страдающих РШМ, онкология была впервые диагностирована во время беременности [48,49]. Из них около половины во время диагностики заболевания были беременны, остальные – 6-12 месяцев после родов.

Неизвестно, увеличивает ли беременность риск появления или прогрессирования РШМ. Однако предполагается, что повышенной уровень эстрогена и хорионический гонадотропин активируют проканцерогенный эффект инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ). Другие исследователи считают, что усиление кровотока и лимфатической циркуляции в ранней фазе беременности с одновременным снижением специфического иммунитета и цервикальной дилатацией могут способствовать развитию РШМ [93].

Сегодня терапевтические стратегии для РШМ у беременных ограничены конизацией ШМ и полихиотерапией. Также выбор тактики ведения больных включает наблюдение за опухолью в процессе беременности или прерывание беременности с целью проведения лечебных противоонкологических мероприятий [94]. Выбор тактики ведения больных зависит от гестационного срока в момент первичной диагностики патологии. Прерывание беременности – наиболее частый выбор в случае диагностики опухоли на сроке до 20 недель беременности. В случае первого обнаружения опухоли более типична концепция активного наблюдения. Также гестационный срок обуславливает срок и метод родоразрешения. Однако, различные лечебные стратегии не влияют негативно на выживаемость матери, но учитывают риск негативного влияния на плод, включая тератогенез, мальформации, недоразвитие и выживаемость плода.

Гюнтером с соавторами разработан алгоритм тактики ведения больных РШМ, диагностированным во время беременности (рис.1.1.) [76,84,85].

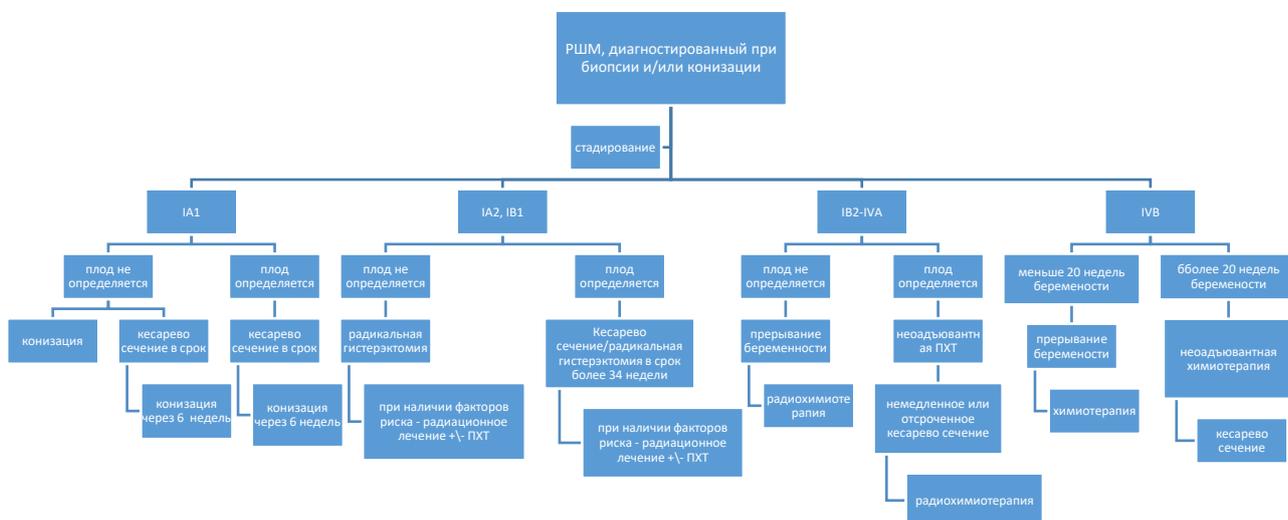


Рисунок 1.1. Алгоритм ведения беременных с раком шейки матки
(Hunter M.I. et al. 2008)

Пролонгация беременности на ранних стадиях РШМ и отсрочка лечения на ранних стадиях патологии может быть достаточно безопасными [64]. Диагностическая конизация, хотя и ассоциируется со значительным риском геморрагий, позволяет установить актуальную глубину инвазии в случае микроинвазивной опухоли [23]. Вовлечение лимфатических узлов может быть диагностировано методом МРТ, являющимся безопасным для организмов матери и плода. Альтернативу представляет собой лапароскопическая лимфаденэктомия, что также является эффективной и информативной процедурой, допустимой во время беременности [84]. Неoadьювантная ПХТ в гестационном периоде возможна у определенных групп больных – с продвинутой стадией заболевания или РШМ высокого риска. Разрабатываются методы ПХТ, позволяющие созреть плоду. Однако, выбор должен быть индивидуализирован, взвешенным, с учетом риска антенатальной токсичности против риска прогрессирования заболевания в случае выбора тактики активного наблюдения.

Препаратом выбора для ПХТ являются препараты платины [105] в связи с обнаружением малой концентрации активного вещества в крови плода, что свидетельствует об эффективной плацентарной фильтрации. Срок родоразрешения является критической точкой ведения беременных с РШМ: согласно современным руководствам, преждевременное родоразрешение является безопасным и оптимальным компромиссом между максимально возможным созреванием плода и возможностью активной противоопухолевой терапии для матери [20].

В некоторых исследованиях описано безопасность отсроченного противоопухолевого лечения РШМ с 1 до 32 недель, что дает возможность созреть плоду и плаценте, в случае РШМ IA-IB1 [32,99,101,105].

1.2. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РШМ У БЕРЕМЕННЫХ

Использование конизации ШМ СО₂-лазером в случае минимально инвазивного РШМ безопасно если длина участка конизации менее 2см [103]. Также сообщалось о серии 4-х беременных с РШМ, которым проводилась лазерная конизация в срок 16-23 недели. Во всех случаях беременность окончилась срочными родами. Трех больным была в последствие проведена радикальная гистерэктомия и лимфаденэктомия. Ни в одном случае не отмечалось рецидива РШМ в процессе 2-13 летнего наблюдения [35].

Больным с РШМ стадии IA1 без лимфоваскулярной инвазии и негативными краями, определенными при биопсии, рекомендуется постпартальная экстрафасциальная гистерэктомии. Если больная настаивает на сохранении детородной функции – возможно серийное регулярное наблюдение с проведением цитологического исследования.

Пациенткам с минимально инвазивным РШМ обычно не показано кесарево сечение. Однако в случае крупного узла вагинальное родоразрешение противопоказано в связи с риском диссеминации опухоли. В случае кесарева сечения рекомендуется вертикальный маточный разрез для сохранения нижней порции матки для патологического исследования.

Больным с РШМ стадии IA1 LVSI, IA2, IB1 рекомендуется радикальная гистерэктомия с двухсторонней лимфаденэктомией в процессе кесарева сечения или через 6-8 недель после родоразрешения [42].

Для РШМ стадии IA2-IB2 радикальная гистреэктомия с билатеральной лимфаденэктомией выполняется на любом гестационном сроке. Также радикальная 2-х сторонняя трахелэктомия через вагинальный или абдоминальный доступ позволяет снизить риск метастазирования РШМ с удовлетворительными акушерскими исходами. Так в серии 10 вагинальных и 11 абдоминальных трахелэктомий на сроке 5-22 недели беременности, самопроизвольные аборты наблюдались в 6-ти случаях в течение недели после операции, в то время как все остальные беременности разрешились в срок 29-39 недель [42].

Несомненно, наиболее оптимальная стратегия против РШМ у беременных – это участие в превентивных скрининговых программах. К сожалению, большинство беременных не проходят регулярный гинекологический скрининг в прегестационном периоде. Поскольку ПАП-тест – это неотъемлемая часть раннего антенатального скрининга, он позволяет обнаружить изменения эпителия ШМ в целевой популяции, а также диагностировать опухоль на ранней стадии [68]. В случае обнаружения клеток, подозрительных на РШМ, особенно с учетом исходно измененного эпителия (гормонозависимые эпителиальные изменения РШМ у беременных), рекомендуется биопсия, предпочтительно при проведении кольпоскопии [29]. Кольпоскопическая биопсия во время беременности – безопасная и информативная процедура, которая может осложняться отсроченным кровотечением, однако это осложнение успешно разрешается тампоной [61].

Женщинам, у которых регулярный гинекологический скрининг обнаружил изменения ПАП-теста, свидетельствующие о дисплазии эпителия ШМ, должно быть рекомендовано отложить планирование беременности до

излечения дисплазии. Беременные с подозрительным результатом ПАП-теста должны быть направлены на кольпоскопию с условием проведения процедуры специалистом, знакомым со специфическими физиологическими изменениями ШМ при беременности. Во время кольпоскопии проводится биопсия измененной ткани для верификации диагноза, стадирования патологии и выработки индивидуального плана ведения больной.

1.2.1. НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Частота онкологических заболеваний у беременных увеличилась в последние десятилетия, что делает все более актуальным вопрос решения междисциплинарных задач – выбор тактики ведения больных, направленной на контроль онкологических заболеваний на фоне сохранения беременности и минимизация риска для матери и плода. На сегодня 1 из 1000 осложняется злокачественной патологией [97]. Были основаны национальные и международные регистры, включая Международную Сеть по Раку, Бесплодию и Беременности, объединяющие множество клинических случаев. Также проведено и опубликованы результаты небольших когортных исследований, свидетельствующие о возможности проведения противоонкологического лечения [95].

РШМ – третья по частоте онкологическая патология у беременных. Сложность в изучении проблемы связана как с этическими аспектами, так и индивидуальными различиями клинических ситуаций, что затрудняет проведение трайловых исследований и ограничивает наши знания и оптимальной тактике ведения больных. Частота РШМ у беременных составляет 8-15 случаев на 100 тыс. беременностей [58,92]. Вероятно, увеличение частоты заболевания у беременных по сравнению с небеременными женщинами связано и с тем фактом, что женщины, не наблюдающиеся регулярно, в период беременности попадают в поле зрения гинекологов [69]. Беременность не влияет на уровень выживаемости больных РШМ [34,69,90,106]. Тактика ведения больных зависит от стадии заболевания, размера опухоли, макроскопической и гистопатологической характеристики образования, срока беременности, возраста больной и ее желания пролонгировать беременность.

РШМ, диагностированный на поздней стадии ассоциируется с менее благоприятным прогнозом, в то время как выявление заболевания на ранней стадии позволяет провести хирургические процедуры с сохранением беременности (лимфаденэктомия для исследования лимфоузла, конизация или трахелэктомия) или отсрочить лечение до окончания беременности, что

невозможно при диагностике продвинутой стадии заболевания [19,47,88]. Согласно последним рекомендациям, радикальная трахелэктомия во время беременности не является процедурой выбора, особенно в случае прогрессирующего заболевания, поскольку ассоциируется с высоким риском не вынашивания (до 60%) [19,47,91,94]. Прерывание беременности в случае прогрессирующего РШМ позволяет использовать стандартные подходы к лечению патологии, однако современный прогресс в онкологии позволяет рассматривать вопрос о противоопухолевом лечении у беременных. Не прерывая его и подбирать щадящие режимы терапии. Данные по неoadьювантной ПХТ позволяют использовать терапию для торможения развития заболевания и отсрочить прерывание беременности до созревания плода.

1.2.2. НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ПХТ РШМ

Стандартная терапия РШМ включает ПХТ и лучевую терапию [47], однако неoadьювантная ПХТ позволяет отсрочить применение лучевой терапии и радикального хирургического лечения и дать возможность завершить беременность как минимум до созревания легких плода. Последние 20 лет идут исследования эффективности такого подхода по сравнению со стандартной схемой терапии. Метаанализ, сравнивающий неoadьювантную ПХТ с последующей лучевой терапией с изолированной лучевой терапией у больных с продвинутой стадией РШМ показал, преимущество ПХТ над хирургическим лечением только в группе больных, принимающих высокие дозы цисплатина и у больных с короткими промежутками между курсами [105]. Это же исследование показало лучшую выживаемость больных в группе ПХТ + хирургическое лечение по сравнению с группой лучевой терапии (ОР 0,65, преимущество – 14% пятилетняя выживаемость) [105]. В рандомизированном исследовании Гупта с соавторами обнаружили лучшую безрецидивную выживаемость больных с локальным продвинутым РШМ в группе ПХТ + радиация по сравнению с больными ПХТ + хирургическое лечение. Однако в группе больных стадии ПВ2/ПА ПХТ показала преимущество, однако статистическая достоверность результатов не была достигнута вследствие малого количества больных. Также авторами указали, что больные с отсутствием ответа на терапию или прогрессированием заболевания, несмотря на проводимую ПХТ имели значительно худший прогноз по сравнению с остальными [67].

ПХТ + хирургическое лечение по сравнению с изолированным хирургическим лечением описано в Кокрановском обзоре, где показана лучшая выживаемость, безрецидивная выживаемость, метастазирование в регионарные лимфоузлы, меньшая частота параметральная инвазия у

больных, получивших ПХТ [87]. Жао с соавторами не обнаружили связи между ПХТ и лучшей безрецидивной выживаемостью, однако в анализе 8 исследований, включившем 1544 больных, ПХТ + радикальное хирургическое лечение улучшали общую выживаемость, снижали риск локальных и отдаленных рецидивов, метастазирования в лимфатические узлы и степень параметральной инвазии по сравнению с только хирургическим лечением [108]. Также ПХТ с последующим хирургическим лечением снижали потребность в адъювантной лучевой терапии по сравнению с изолированным хирургическим лечением путем уменьшения размера опухоли, выраженности лимфоваскулярной и стромальной инвазии, метастазирования в региональные лимфатические узлы и дистантного метастазирования [82,99].

Основываясь на имеющихся данных, ПХТ с последующим хирургическим лечением не ухудшает прогноз больных по сравнению с изолированным хирургическим лечением [57,82,99,101,107,108]. Трайловое исследование EORTC55994, проводимой между 2002-2014гг, в котором ПХТ с последующей гистерэктомией проводилось 311 больным и ПХТ и лучевая терапия – 309 больным. Анализ 12-ти летнего наблюдения (в среднем 8 лет) не выявил достоверно различия между группами. Тенденция к преимуществу ПХТ и лучевой терапии отмечалась у женщин старше 50 лет. Согласно заключению авторов, заболеваемость, ассоциированная с терапией, и качество жизни больных требуют дополнительного анализа в связи с ПХТ-ассоциированной токсичностью [81].

1.2.3. ПХТ И БЕРЕМЕННОСТЬ.

Сегодня нет достоверных данных по эффективности ПХТ у больных с прогрессирующим РШМ при беременности, поэтому этот вариант лечения является в значительной степени экспериментальным. Однако роль этого метода противоопухолевой терапии является многообещающей, поскольку позволяет отсрочить применение более радикальных методов, требующих прерывания беременности. Цели ПХТ у беременных:

1. стабилизация опухоли и предотвращение диссеминации до завершения беременности;
2. уменьшить объем и распространение опухоли, сохраняя ее операбельность и доступность для лучевой терапии;
3. уменьшение риска метастазирования в лимфоузлы и отдаленные регионы во время беременности [92].

Безопасность ПХТ во время беременности

С 1948г, когда первый ХТ агент был использован во время беременности [49], опыт использования ПХТ в этом периоде значительно

расширился. Однако до настоящего времени остается открытым вопрос безопасности и исходов для плода. Органогенез, происходящий в основном в сроки 6-10 недель беременности – это наиболее уязвимый процесс для влияния экзогенных веществ, особенно цитостатических молекул. Такое воздействие может вызвать врожденные пороки развития и прерывание беременности, если проводится в этом периоде. Расчетный риск тератогенеза при применении одного ХТ препарата в первом триместре составляет 7,5-17%, и возрастает до 25% при применении 2-х и более препаратов [73]. Согласно общепринятым рекомендациям ПХТ не должна использоваться до 10-й, а оптимально – до 14-й недели гестации. Применение ПХТ после 1-го триместра не ассоциируется с увеличением риска врожденных пороков и мальформаций [40]. Применение ПХТ во 2-м и 3-м триместрах ассоциируется с ограничением роста плода, низким весом при рождении и преждевременными родами [40,43]. Учет этих закономерностей, регулярное акушерское наблюдение с вниманием к развитию плода, внутриматочному росту и риску преждевременных родов позволяет улучшить исходы беременности. Поскольку ЦНС и половые железы к этому сроку еще продолжают развиваться, поздний эффект ПХТ на когнитивную функцию, карциногенез, фертильность и возможные эффекты на следующие поколения детей, получивших препараты внутриутробно требуют дальнейшего изучения.

Несколько исследований посвящены эффекту ПХТ на позднее развитие, когнитивный и кардиоваскулярный статус детей, подвергшихся воздействию препаратов внутриутробно. В этих исследованиях показано, что исходы в этой группе детей сравнимы с исходами в общей популяции [15,22,43]. В одном из исследований Амант с соавторами показали высокую частоту преждевременных родов среди 70 детей, подвергшихся внутриутробно ПХТ. Через 22 месяца в группе детей, родившихся преждевременно отмечалось более выраженное нарушение когнитивных функций по сравнению с детьми, родившимися в срок [15]. В исследовании Шардоника с соавторами, также отмечалось увеличение частоты преждевременных родов в случае ПХТ во время беременности, но без негативного влияния на когнитивные функции [43]. Ятрогенные преждевременные роды должны быть исключены, поскольку снижение когнитивных функций ассоциируется именно с преждевременными родами, но не ПХТ. Роды рекомендуется планировать как минимум после 3-х недель после последнего курса ПХТ, чтобы дать возможность костному мозгу восстановиться после негативного цитостатического эффекта ПХТ и минимизировать риск ятрогенной супрессии гемопоэза (анемия,

геморрагический синдром, инфекционные осложнения) у матери и у плода [17]. Также поскольку печень и почки плода еще не зрелые, способность организма плода элиминировать химиотерапевтические агенты снижена и пост - ПХТ период позволяет вывести препарат через плаценту. Последний цикл ПХТ необходимо провести не позднее 35 недель беременности для снижения риска гемопозитической супрессии плода в случае преждевременного родоразрешения [17].

Объектами интереса является и фармакокинетика и трансплацентарный транспорт препаратов. Трансплацентарный транспорт активных молекул цитостатических препаратов осуществляется преимущественно путем пассивной диффузии. Этот процесс зависит от таких характеристик препарата, как способность растворяться в жирах (липофильность), ионизация, молекулярная масса и связь с белками [82]. Наиболее широко используемые препараты для неoadъювантной ПХТ – это препараты платины, изофосфамид и таксаны. Кохлер с соавторами [83] провели измерение концентрации платины в амниотической жидкости и пуповинной крови и обнаружили концентрацию 11-42% и 23-65% от концентрации в материнской крови, соответственно. Интересно, что мышинная модель продемонстрировала концентрацию карбоплатина в фетальной крови 117% от материнской, в то время как у бабуинов – 57,5% [94,101]. Изучение концентрации таксанов не выявило препарата в крови мышинных эмбрионов, в то время как на модели бабуинов концентрация таксанов в крови плода составила 1,4% от концентрации в материнской крови [67,79]. Однако предполагается, что таксаны в большей степени депонируются в тканях плода в большей степени, чем другие химиотерапевтические агенты благодаря их физикохимическим свойствам [87,99]. Изофосфомид рекомендуется избегать назначать во время беременности в связи с его токсическим профилем, недостаточной информации по безопасности для плода и предполагаемым нефротоксическим и гонадотоксическим эффектами [101]. Низкая концентрация некоторых молекул в тканях плода вследствие плацентарного барьера, позволяют относительно безопасно использовать их во время беременности.

Физиологические изменения, ассоциирующиеся с беременностью, такие как увеличение объема плазмы крови и экстрацеллюлярной жидкости, изменение концентрации белков плазмы, их связывающей способности, увеличение скорости клубочковой фильтрации и изменения функционального состояния печени влияют на фармакокинетику цитотоксических препаратов у беременных. Поскольку большинство препаратов не соответствуют длительной терапии между терапевтической и

токсической концентрацией, изменения фармакокинетики влияют на эффективность и безопасность препаратов. Ван Карлстен сообщает о снижении максимальной плазменной концентрации и площади под кривой всех протестированных препаратов в материнской крови, что, вероятно связано с увеличением клиренса и объема распределения [28,54]. Эта находка ограничивает экстраполяцию стандартных схем ПХТ онкологических заболеваний у беременных по аналогии с небеременными женщинами.

1.3. ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ

Ведение онкологических заболеваний у беременных включает одним из ключевых моментов сохранение беременности и минимизация тератогенного эффекта при сохранении противоонкологической эффективности не ниже, чем в популяции небеременных женщин. В этой ситуации значительную роль играет системная терапия. Прерывание беременности рассматривается в случае быстро прогрессирующего или осложненного течения заболевания. Следует по возможности избегать индукции преждевременных родов с целью начать противоонкологическое лечение, в связи с неблагоприятными последствиями для плода [55].

С целью определения эффективности гестационной противоонкологической терапии были созданы крупные регистры национальные и международные [52]. Установлено, что акушерские исходы в последние декады значительно улучшились с одновременным снижением частоты преждевременного прерывания беременности и индукции преждевременных родов [52]. Изменение акушерской тактики ассоциируется с увеличением объема знаний о естественном течении онкологических заболеваний во время беременности, а также с тенденцией к снижению медикаментозного лечения в гестационном периоде. В недавнем Итальянском одноцентровом исследовании показано, что в последнее десятилетие отмечается снижение частоты проведения преждевременных кесаревых сечений и увеличение частоты индуцирования родовой деятельности с целью начала полноценной противоонкологической терапии [39]. Неонатальные исходы в аспекте когнитивного и кардиоваскулярного статуса в первые 6 лет у детей, которые находились под воздействием химиотерапевтических препаратов во время внутриутробного периода не отличались от детей контрольной (общей) популяции [58,79]. Однако в случае необходимости применения полихимиотерапии, необходимо учитывать, что применение в гестационном периоде может влиять на рост плода, а ранее применение – вызывать развитие врожденных пороков [52].

Важным фактором является выбор диагностических процедур, которые также могут негативно влиять на плод. Применение ионизирующей радиации должно быть минимизировано во время беременности [103]. Хотя доза радиации, используемая в ходе диагностических процедур, является минимальной, однако для плода ее воздействие может быть фатальным – сообщается о влиянии радиации на ментальное развитие, мальформации, нарушения роста и даже летальные исходы [80]. Риск стохастических канцерогенных эффектов ионизирующей радиации зависит от гестационного возраста и используемой дозы радиации. Суммарная доза в случае беременности должна быть меньше 100 мГр [103] и рекомендуется проведение исследования только в случае решающего влияния результата исследования на определение тактики лечения [74]. Риск развития злокачественных новообразований в течение жизни в случае экспозиции ионизирующей радиации в дозе 50 мГр на плод в возрасте более 12 недель беременности составляет порядка 2%, хотя точные расчеты недостоверны [104]. В последние годы в связи с развитием медицинских технологий доза радиации, которой подвергается плод внутриутробно удалось значительно снизить. Однако в каждом конкретном случае решение о применении диагностирующей метода, основанного на ионизирующей радиации должно быть принято отдельно.

Неионизирующие методы визуализации, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнито - резонансная томография (МРТ) могут безопасно использоваться у беременных для стадирования патологии. В связи с недостаточной изученностью эффектов воздействия на плод, применение гадолиния – контрастное вещество, используемое при МРТ рекомендуется минимизировать, взвешивая соотношение риск-польза [98].

У небеременных женщин применение позитронно-эмиссионной томографии, интегрированной с компьютерной томографией – ценное информативное диагностическое вмешательство, используемое для обнаружения и стадирования различных типов онкологических заболеваний (особенно гематологических и опухолей молочной железы). Однако у беременных, в связи с высокой дозой радиационного воздействия на плод (до 50 мГр), этот метод рекомендуется не применять [23]. МРТ всего тела является альтернативным методом, который позволяет обнаружить как первичную опухоль, так и метастатические очаги и может применяться во время беременности [24]. В ходе МРТ для контрастирования в качестве орального агента может использоваться ананасовый сок [71,72].

Сцинтиграфия также может быть использована у беременных с условием применения низкой дозы радиоизотопного препарата, так, чтобы

экспозиционная доза для плода не превышала 5 мГр [63,70,103]. Минимально возможная доза технеция вводится локально за 2 часа до сканирования. В этом случае 90% технеция абсорбируется в области новообразования и минимальным системным распределением и риском для плода. Индоциан - зеленый – краситель, используемый для визуализации образований в инфракрасном свете характеризуется минимальным плацентарным транспортом и также может использоваться во время беременности [9,12,19]. Голубой краситель использовать не рекомендуется в связи с некоторым риском анафилактических реакций (0,1%) [31].

Хирургическое лечение онкологических заболеваний у беременных возможна в минимальные сроки при условии минимального воздействия на матку [56]. РШМ – в индивидуальных случаях может быть оперирован при интактном миометрии и параметральной клетчатке [10]. При контрактной активности миометрия во время операции вводятся токолитики. Также применение токолитиков возможно в первые 48 часов постоперационного периода [1,13].

Решение о применении химиотерапии принимается с учетом гестационного возраста, физиологических изменений у беременных, фармакокинетических характеристик препаратов. Трансплацентарный транспорт преимущественно происходит путем простой диффузии. Большинство химиотерапевтических агентов являются низкомолекулярными препаратами, не подвергающимися превращению и связыванию с белками, поэтому они легко проникают через плаценту. У бабуинов пассаж химиопрепаратов через плаценту варьирует от незначимого для доцетаксела до 0,58 для карбоплатина [15]. Последствия для детей, родившихся у женщин от женщин, получавших ПХТ, были прослежены до 6-ти летнего возраста и не обнаружили значимого отрицательного влияния. Более поздние исходы не изучены. Применение таргетных препаратов и гормональных препаратов не рекомендуется до получения убедительных данных об их безопасности для плода.

ПХТ противопоказана до 12-14 недель беременности в связи с ее отрицательным влиянием на органогенез. После этого срока большинство цитотоксических препаратов могут применяться относительно безопасно [44]. Стандартные схемы терапии применяются с расчетом по актуальному весу беременной. После 35 недели беременности ПХТ лечение рекомендуется остановить для предоставления необходимого достаточного временного окна для восстановления гемопоэтической функции костного мозга матери и плода.

В отношении биологической и таргетной терапии действуют следующие закономерности: крупные молекулы, такие как моноклональные антитела проникают через плаценту путем активного транспорта, возможного после 14 недели беременности; мелкие молекулы, такие как ингибиторы тирозинкиназы, проникают в течение всей беременности [89]. Применение биологических и таргетных препаратов ассоциируется с цитопенией плода, нарушениями развития скелета и внутренних органов, преждевременной гибелью плода внутриутробно [26,101,133]. Эти препараты противопоказаны во время беременности в связи с их анти-ангиогенными свойствами, за исключением иматиниба и ритуксимаба [38,111].

Поддерживающая терапия – противорвотные препараты - метоклопрамид и антагонисты рецепторов серотонина как часть противоопухолевого лечения безопасны при беременности [19], кроме ингибиторов нейрокинина-1 [36]. Кортикостероидные гормоны, такие как бетаметазон и дексаметазон применять не рекомендуются, так как для них характерна 100% плацентарная проницаемость. Препаратами выбора являются молекулы, метаболизирующиеся в ткани плаценты – преднизолон и метилпреднизолон, гидрокортизон. По поводу стимулирующих гемопоэтических факторов роста, таких как эритропоэтин единое мнение не достигнуто, однако при необходимости, возможно применение с коррекцией дозы по весу и гематологической картине [45].

Радиационная терапия злокачественных образований во время беременности возможна, кроме опухолей тазовой локализации. Таким образом, в отношении РШМ лучевая терапия противопоказана в связи с летальным эффектом на плод.

Акушерское ведение включает пренатальную диагностику состояния плода – скрининг фетальной анеуплоидии (исследование внеклеточной ДНК в крови беременных на сроке 10-20 недель, происхождение – плацентарные клетки) [37]. Информативность метода в отношении патологии плода – спорна [16,33,37,96,100].

Информативным методом пренатального скрининга состояния плода является УЗИ. Рекомендуется исследование каждые 2 недели с целью выявления задержки развития плода, возможных пороков развития, мальформаций, контрактильной активности миометрия. Также, учитывая, что ПХТ ассоциируется с риском преждевременных родов рекомендуется каждые 2-4 недели УЗИ измерение длины шейки матки [93].

Родоразрешение у беременных с онкологической патологией планируется с учетом баланса двух факторов: минимизировать продолжительность периода, свободного от химиотерапевтических агентов,

чтобы уменьшить риск прогрессирования опухоли у матери, и одновременно оптимизировать время для предоставления достаточного временного окна для регенерации гематологических стволовых клеток плода. Хирургическое родоразрешение методом кесарева сечения у онкологических больных составляет 30%, что превышает 21% в общей популяции [92]. Это связано как с планированием следующего этапа противоонкологического лечения, так и с целью уменьшения психологического и эмоционального стресса женщин. Однако, предпочтительным является родоразрешение через естественные родовые пути. У больных РШМ решение о методе родоразрешения принимается индивидуально, поскольку существует риск инсеминации опухолевых клеток в места разрыва слизистой родовых путей или эпизиотомии.

Родоразрешение рекомендуется планировать не ранее 4 недель после окончания курса ПХТ для предоставления достаточного времени для метаболизации цитостатического агента в плаценте и уменьшения миелосупрессивного эффекта. Так сообщается, что при родоразрешении через 4 недели после ПХТ частота нейтропении составляет 20-33% [88,106], более чем через 4 недели – только 5,5%. Нейтропения при рождении ассоциируется с риском внутрибольничной инфекции.

После родоразрешения необходимым этапом является исследование плаценты. Проводится гистологическое исследование на предмет метастазирования (преимущественно исследуются ворсинки, так как метастазирование происходит через них). Обнаружение метастазирования плаценты свидетельствует о риске фетального метастазирования [104]. Фетоплацентарное метастазирование чаще наблюдается при меланоме и раке легкого [12]. Также изучается характеристика развития плаценты и ее зрелости, поскольку этот аспект напрямую связан с малым ростом плода [39,107]. Изучение ткани плаценты также позволит в будущем иметь данные о влиянии различных режимов противоонкологического лечения на плаценту и плод.

Лактация у больных на фоне противоонкологического лечения может быть снижена и в связи с действием препаратов, так и в связи с психоэмоциональным стрессом [59,85]. Однако рекомендации по грудному вскармливанию ограничены высокой концентрацией цитотоксических агентов в грудном молоке, высоким риском инфицирования молока на фоне цитостатиков [66,103]. Причем препараты платины определяются более, чем через 3 недели после последнего курса ПХТ [102]. У детей, находящихся на грудном вскармливании у матерей, получавших ПХТ, осложнением является инфицирование ЖКТ и нейтропения [79].

Последствиями применения ПХТ у женщин во время беременности является кардиотоксичность у детей, особенно на фоне терапии антрациклинами, с развитием сердечной недостаточности [59], задержка роста [24], когнитивные нарушения [21] а также гематологическая токсичность [17].

Таким образом, анализ опубликованных данных показывает, что, несмотря на имеющиеся экспериментальные и клинические данные информативности и безопасности у беременных отдельных диагностических и лечебных методов, применяемых в онкологии, единого алгоритма тактики ведения беременных, страдающих РШМ, не существует.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании из 102-х женщин репродуктивного возраста с диагностированным РШМ основную группу составили 66 беременные, 36 женщин, из которых РШМ был выявлен не во время беременности (табл.2.1.).

Большинство больных, включенных в исследование, были жителями Андижанской и Самаркандской областей (по 29%, рис.2.1.), межгрупповое различие в зависимости от области проживания женщин было недостоверным (рис.2.2.). Большинство женщин, вошедших в настоящее исследование, проживали в сельской местности (60%, рис.2.3.), по этому показателю группы были сопоставимы (рис.2.4.).

Таблица 2.1

Характеристика групп исследования

Показатель	Основная группа (n=66)	Группа сравнения (n=36)	Достоверность межгруппового различия
Возраст, лет	33,67±1,78	33,28±0,73	Нд
Область проживания			
Андижанская	30,30%	25,0%	Нд
Наманганская	3,03%	13,89%	Хи квадрат=4,03, p<0,05
Ферганская	9,09%	22,22%	Нд
Наваинская	24,24%	19,44%	Нд
Самаркандская	33,33%	19,44%	Нд
Показатель урбанизации	26/40	15/21	Нд
Проживают в	39,39%	41,67%	Нд

городе				
Проживают в сельской местности	в	60,61%	58,33%	Нд

Рисунок 2.1. Распределение больных в зависимости от областей проживания

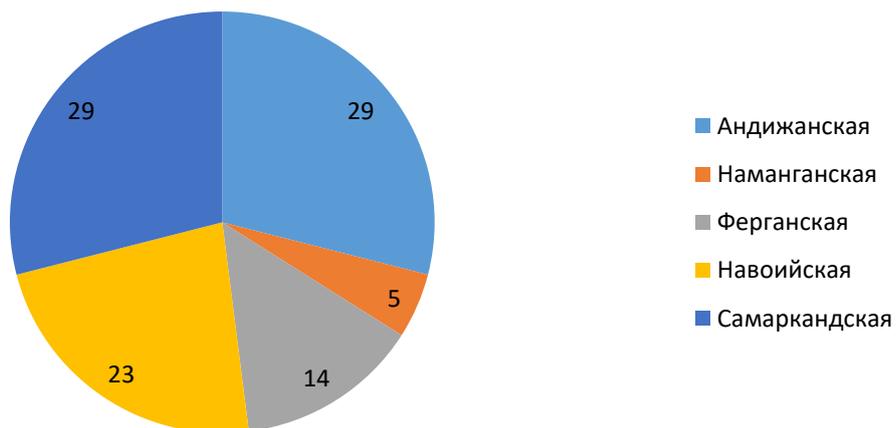


Рисунок 2.2. Распределение больных в группах в зависимости от области проживания

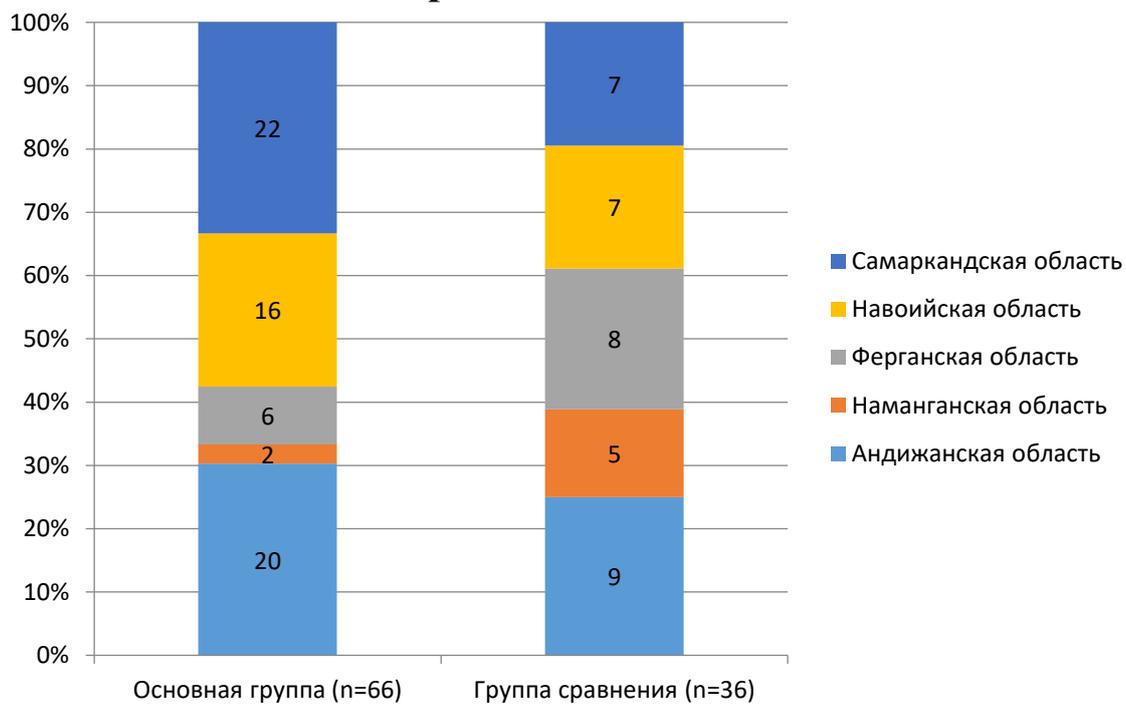


Рисунок 2.3. Распределение больных по показателю урбанизации

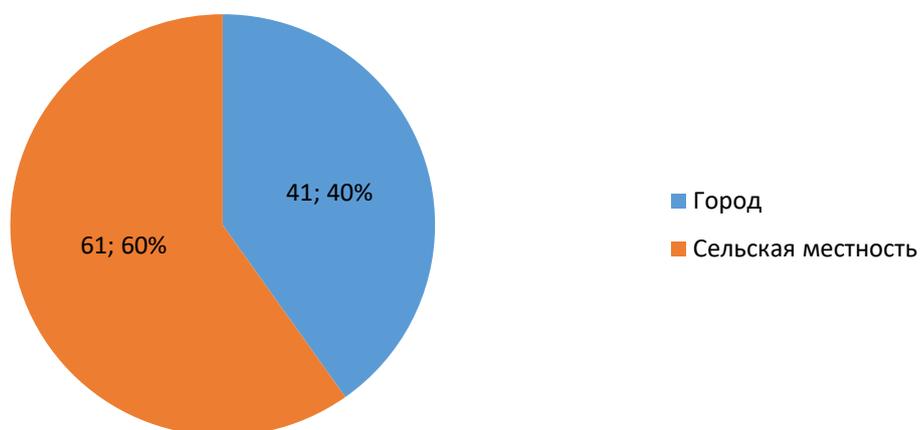
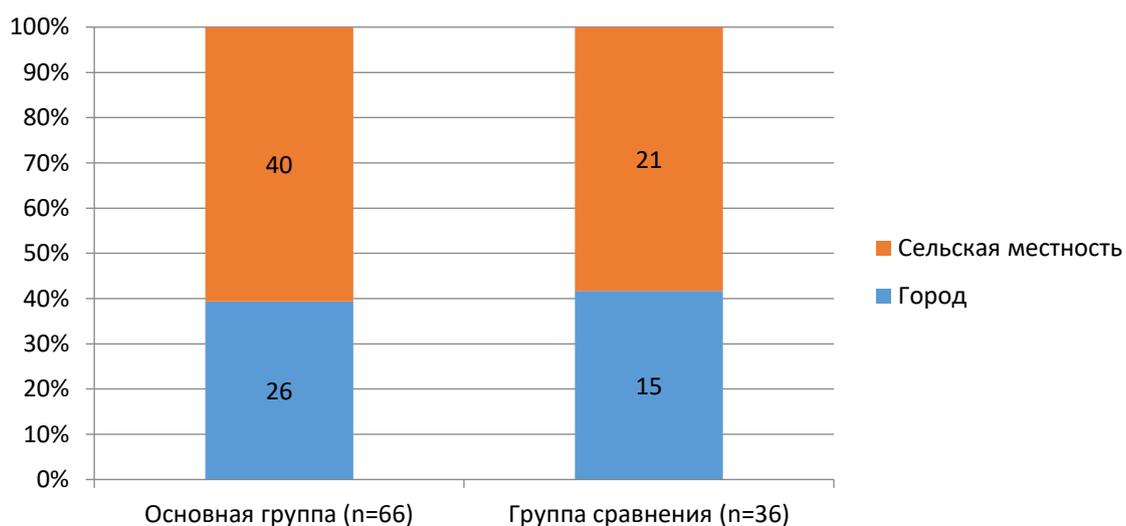


Рисунок 2.4. Распределение больных в группах обследования по показателю урбанизации



Осмотр в зеркалах

В ходе осмотра определялась подвижность опухоли, локализация (шеечный, влагалищный, шеечный тип, трансформировавшийся после родов во влагалищный тип, шеечно - параметральный, влагалищно-параметральный), форма роста (язвенный, экзофитный, эндофитный, инфильтративный, язвенно - эрозированный, смешанный).

Биопсия и гистологическое исследование

Биопсия проводилась под визуальным контролем, биоптат помещался в раствор формалина, в последующем из биоптата готовились диагностические препараты на стекле, окрашивались гематоксилином и эозином, по методу

ван Гизона, Конго красным. Готовые стекла просматривались в патологоанатомическом отделении врачом патоморфологом и определялся тип опухоли: плоскоклеточный неороговевающий, эндометриоидный инвазивный и эпидермоидная карцинома, а также степень дифференцировки: низкодифференцированный (G-3), умеренно (G-2) и высокодифференцированный (G-1).

УЗ исследование проводили на цветном доплеровском аппарате «Sonoscape S22» с 4D - изображений (Shenzhen, Guangdong, China). Для проведения трансабдоминального УЗ исследования необходимо, чтобы мочевой пузырь в момент обследования был полон. Это необходимо для того, чтобы шейка матки была максимально хорошо видна. Преимуществом трансабдоминального обследования является тот фактор, что врач может увидеть таз в целом и оценить размеры опухоли. Обследование проводят следующим образом: при помощи специального датчика с частотой диапазона 3,5 МГц, прикладываемого к животу женщины, врач на мониторе компьютера видит определённые данные, по которым и определяет состояние шейки матки, наличие или отсутствие раковой опухоли. Трансвагинальный датчик представляет собой вытянутую трубку со сканирующей головкой. Длина составляет 12-14 см, диаметр – 3 см. Частота сканирования датчика находится в диапазоне 4-7 МГц, который является оптимальным для обследования органов малого таза и непосредственно матки. Трансвагинальное УЗИ требует пустого мочевого пузыря. Во влагалище женщины вводится специальный датчик, передающий информацию на компьютер. После проведения исследования врач сможет оценить состояние органа и поставить диагноз.

Кольпоскопия

Проводилась на аппарате видеокольпоскоп модель: «Kernel KN – 2200». Кольпоскопия - это оптический микроскопический осмотр, при котором используется стереоскопическая лупа для увеличения поверхности тканей от 4 до 40 раз, данная методика является частью стандартной диагностики, особенно для практических гинекологов. Пациентам предлагается сесть на кресло, после того, осторожно вводят зеркало чтобы развернуть стенки влагалища и создать «четкий обзор». Затем врач помещает кольпоскоп перед влагалищем, чтобы осветить вульву, влагалище и переход от шейки матки к влагалищу (*portio vaginalis uteri*). Женщинам ставили пробу Уксусную, действие его продолжается до 3-4 мин и пробу Шиллера (люголя) который основан на взаимодействии между йодом и гликогеном: плоский эпителий равномерно окрашивается в темно-коричневый цвет, измененный

эпителий не поглощает йод, столбчатый эпителий не содержит гликогена и, следовательно, отсутствует поглощение йода. Кольпоскопическое поражение может принимать все оттенки от коричнево-красного (нормальный плоский эпителий) до более светлого окрашивания, обусловленного зарядом гликогена. Желтый цвет характерен для атипичного или незрелого эпителия. Этот тест помогал нам определить границы между эпителием и поражением.

Компьютерная томография производилась на аппарате 3-го поколения SOMATOM AR.TX “Siemens” (Германия), при шаге томографирования 5 мм. Во время проведения КТ соблюдались все общепринятые условия. Перед исследованием всем больным проводились топограмма, где определяли уровень начала КТ-исследования. Сканирование осуществлялось на высоте неглубокого вдоха – от уровня верхнего края печени до уровня VL3. Время сканирования 5 секунд.

МРТ малого таза

МРТ проводились полипроеекционно в коронарной, сагиттальной и аксиальной проекциях в режиме T1 spin-echo (SE). Проводилась на аппарате MagnetomOpen/Viva, фирмы “Siemens” (Германия) с напряженностью магнитного поля 0,2 Т. Пациентам предлагалось лечь на спине. Во всех проекциях определены: толщина срезов (SL) 3-5 мм, расстояние между срезами (SP) 1-2 мм, количество срезов 12-16. Общее время исследования составляло 20-25 мин.

Шкала Апгар – применялась для быстрой оценки состояния новорожденного. Использовалась шкала из 5 критериев (окраска кожного покрова, частота сердечных сокращений, рефлекторная возбудимость, мышечный тонус, дыхание), каждый из которых оценивался в диапазоне 0-2 балла. Максимальный балл – 10 баллов. В случае оценки 8-10 баллов состояние новорожденного оценивалось как удовлетворительное (норма), 6-7 баллов – средней тяжести (легкая асфиксия), 4-5 баллов – тяжелое (умеренная асфиксия), 1-3 – крайне-тяжелое (тяжелая асфиксия), 0 баллов – мертворожденный.

Шкала Карновского-EGOS – использовалась для оценки общего состояния здоровья и функциональной способности у больных РШМ до и после ПХТ. Основана на балльной оценке 0-5 баллов: 0 баллов - Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90-100 баллов по шкале Карновского); 1 балл - Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80 баллов по шкале

Карновского); 2 балла - Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно в вертикальном положении (50-60 баллов по шкале Карновского); 3 балла - Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40 баллов по шкале Карновского); 4 балла - Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20 баллов по шкале Карновского); 5 баллов – смерть.

Оценка осложнений ПХТ – токсичность ПХТ оценивалась по степеням выраженности. Определялись гематологические, почечные, кардиоваскулярные и гастроинтестинальные симптомы.

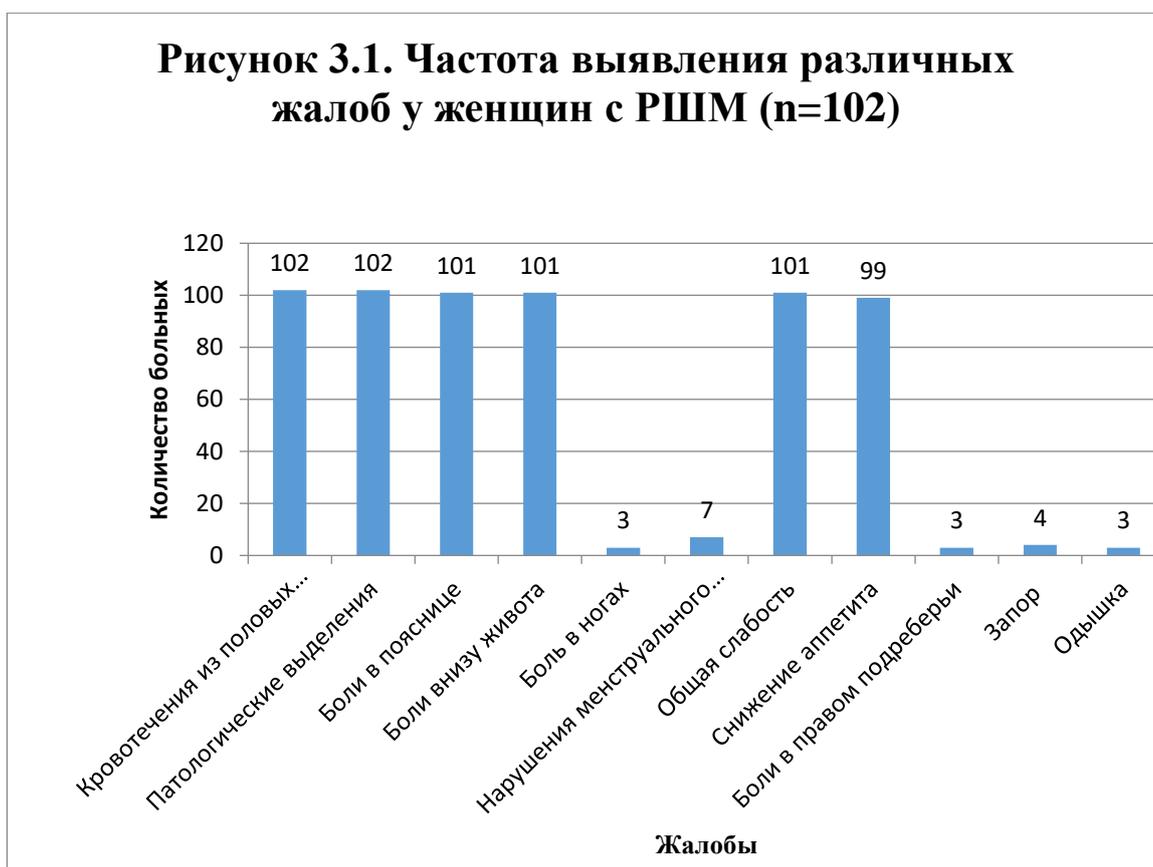
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Все женщины, включенные в исследование, были направлены на госпитализацию в филиалы РСНПМЦОиР из учреждений первичного звена здравоохранения, госпитализация была плановой, с целью верификации диагноза и определения тактики ведения. У 2-х женщин в основной группе (3,03%) и 1 женщины в группе сравнения (2,78%) госпитализация, во время которой больная была включена в настоящее исследование, была повторной, у остального подавляющего большинства – первичной (хи квадрат=0,41, нд). У 10 больных в основной группе (15,15%) и 9 больных в группе сравнения (25,0%) РШМ был выявлен ранее, у остальных женщин – включение в исследование ассоциировалось с первичной диагностикой онкопатологии (хи квадрат=1,44, нд).

У 8 больных в основной группе (12,12%) и у 3 больных в группе сравнения (8,33%) РШМ был диагностирован в ходе обследования и лечения другой патологии (случайное обнаружение), у остальных больных диагностика РШМ была инициирована при обращении по поводу жалоб, подозрительных на патологию ШМ (хи квадрат=0,55, нд). Однако, при ретроспективном анализе обнаружено, что у всех больных отмечались жалобы, которые могут отражать наличие РШМ (или другой онкопатологии), распространенность жалоб показана на рис 3.1 и в табл.3.1. Подавляющее большинство женщин демонстрировали жалобы на кровотечение из половых органов и патологические выделения (100%), боли в сегментах, ассоциирующихся с поражением половых органов – внизу живота и пояснице (99,02%), общие симптомы – слабость (99,02%) и снижение аппетита (98,02%). Такие жалобы, как боли в ногах, боли в правом подреберьи, нарушение менструального цикла, запор, одышка встречались менее, чем у 7% больных и не могут однозначно свидетельствовать о патологии шейки матки, так как являются неспецифическими.

Рисунок 3.1. Частота выявления различных жалоб у женщин с РШМ (n=102)



Такие регионарные жалобы, как отеки ног и нарушение мочеиспускания не отмечались ни в одном случае, что, вероятно объясняется обнаружением патологии на ранних стадиях, до метастазирования в мочевыделительную систему и метастатической блокады паховых лимфоузлов. Также не отмечались такие общие симптомы, как нарушение полового влечения, гипертермия, снижение веса, что также связано с ранней диагностикой опухоли, до развития выраженной раковой интоксикации и кахексии. Дополнительным аргументом в пользу незначительной выраженности раковой интоксикации служит тот факт, что у всех женщин, жалующихся на снижение аппетита (99 человек), выраженность этого признака была незначительной.

Таблица 3.1
Распространенность жалоб у больных

Жалобы	Основная группа (n=66)	Группа сравнения (n=36)	Chi квадрат
Кровотечение из половых органов	66 (100%)	36 (100%)	
Патологические выделения	66 (100%)	36 (100%)	

Боли в пояснице	66 (100%)	35 (97,22%)	2,13, нд
Боль внизу живота	66 (100%)	35 (97,22%)	2,13, нд
Боль в ногах	2 (3,03%)	1 (2,78%)	0,41, нд
Нарушения менструального цикла	6 (9,09%)	1 (2,78%)	1,87, нд
Общая слабость	66 (100%)	35 (97,22%)	2,13, нд
Снижение аппетита	66 (100%)	33 (91,67%)	5,23, $p<0,05$
Боли экстрагенитальные (правое подреберье)	0 (0%)	3 (8,43%)	5,23, $p<0,05$
запор	2 (3,03%)	2 (5,56%)	0,50, нд
одышка	2 (3,03%)	1 (2,78%)	0,41, нд

В аспекте кровотечения – у большинства больных кровотечение было незначительным и выявляемым только в процессе гинекологического обследования, у 1 больной в группе сравнения (2,78%) кровотечение было выраженным и послужило причиной обращения к гинекологу (хи квадрат=2,13, нд).

У большинства больных выделения из половых путей носили контактно-кровянистый характер (58%, рис.3.2.), распределение женщин в зависимости от наличия беременности, показало, что в основной группе контактно-кровянистые выделения встречались чаще, чем в группе сравнения (хи квадрат=12,92, $p<0,01$, рис.3.3.).

Рисунок 3.2. Распределение больных РШМ, в зависимости от характера выделений из половых путей (n=102)

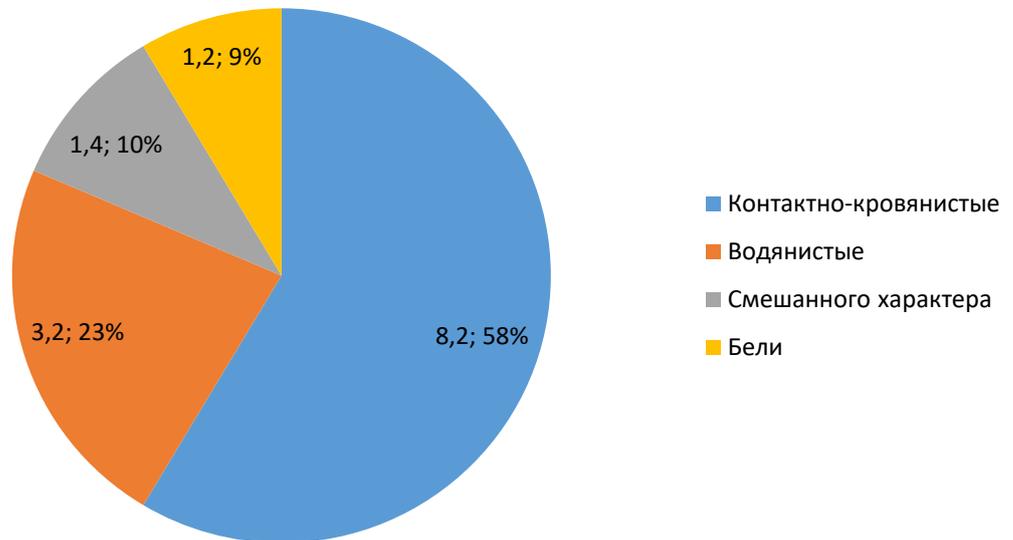
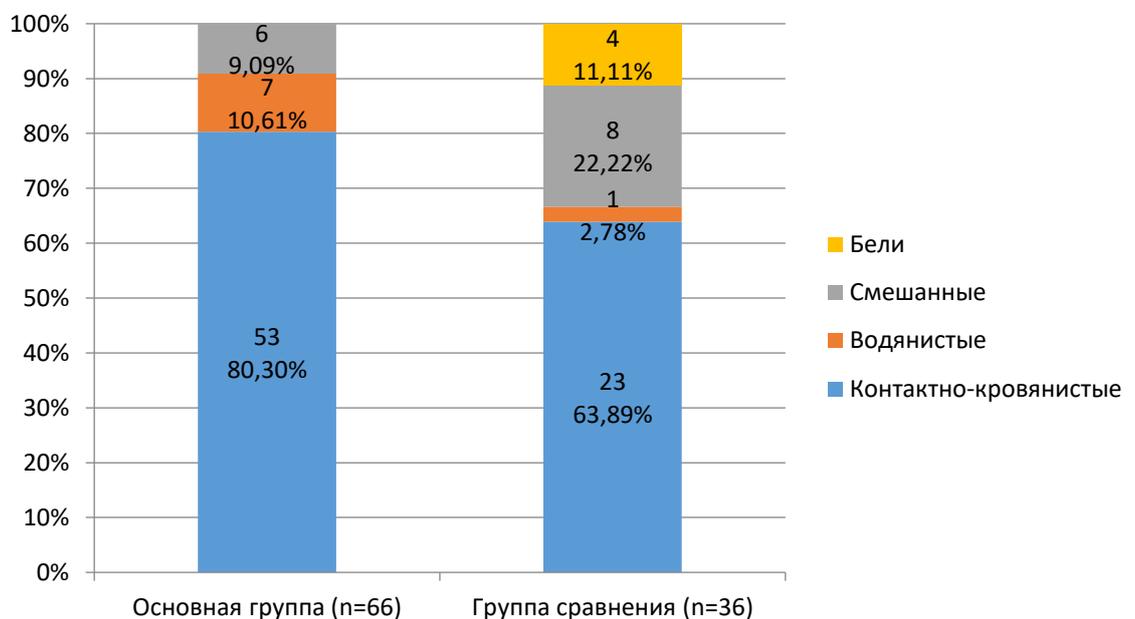
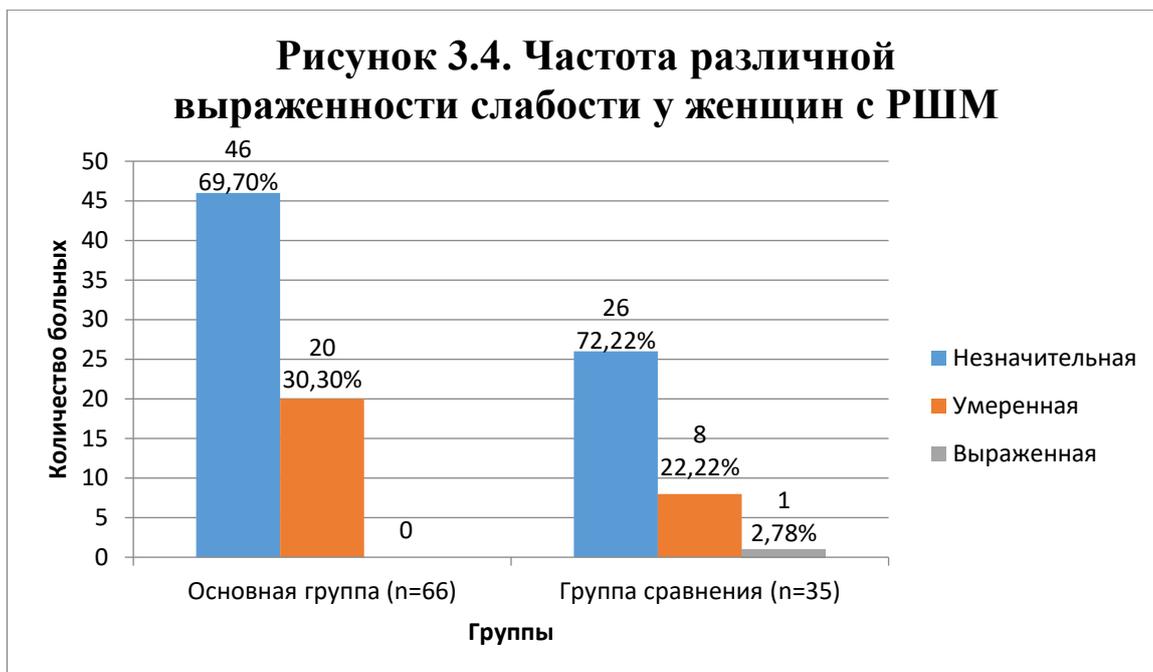


Рисунок 3.3. Характер патологических выделений у женщин с РШМ (хи квадрат=12,92, p<0,01)



Общая слабость была незначительно выражена у большинства больных (81,37%), у остальных – (27,45%) умеренно выражена и у одной больной – значительно выражена (0,98%). Различия между основной группой и группой сравнения по частоте различной выраженности симптома были недостоверны (рис.3.4).



Акушерско-гинекологический анамнез: средний возраст начала менструального цикла – $12,88 \pm 0,12$ лет ($12,97 \pm 0,16$ лет в основной и $12,72 \pm 0,18$ в группе сравнения, нд), средний возраст начала половой жизни – $20,54 \pm 0,14$ лет ($20,64 \pm 0,62$ лет и $20,36 \pm 0,21$ лет, соответственно, нд). Регулярная половая жизнь – у 101 больной, нерегулярная – у 1 больной.

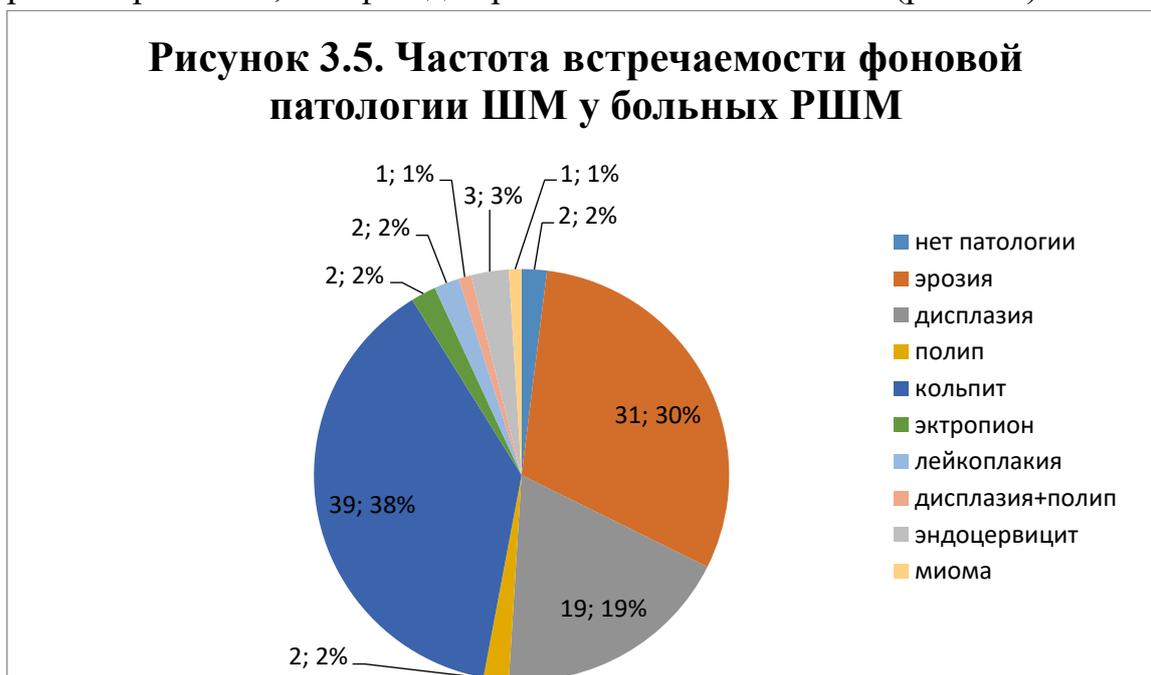
В основной группе в среднем у женщин было 4 беременности (2-12) и 2 аборта (0-7), в группе сравнения – 3 (0-7, $p < 0,001$) и 0 (0-4, $p < 0,01$), соответственно.

В основной группе, куда вошли женщины, у которых РШМ диагностирован во время беременности, наиболее часто опухоль диагностировалась на 2 триместре беременности.

Таким образом, исследование показало, что РШМ, впервые выявленный во время беременности, чаще ассоциировался с контактно-кровоянистым характером выделений, по сравнению с РШМ, выявленным вне гравидарного периода, что, вероятно связано с увеличением кровенаполнения и отеком ШМ во время беременности. У всех больных РШМ отмечалось наличие симптомов, подозрительных в отношении новообразования ШМ. Увеличение частоты беременностей закономерно увеличивает риск диагностирования опухоли во время беременности.

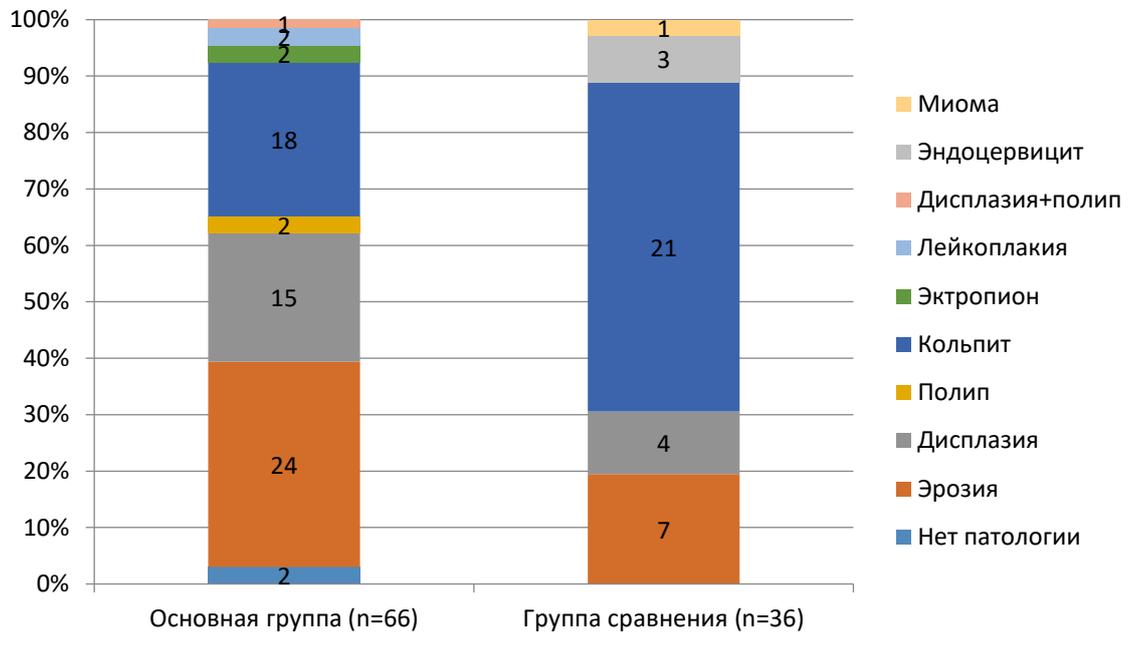
3.2. ФОНОВОЕ СОСТОЯНИЕ ШМ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ В СВЯЗИ С ДИАГНОСТИРОВАННЫМ РШМ

Гинекологический анамнез выявил у 98% женщин, включенных в исследование различные варианты патологии ШМ, которые могут рассматриваться, как фон для развития онкопатологии (рис.3.5).



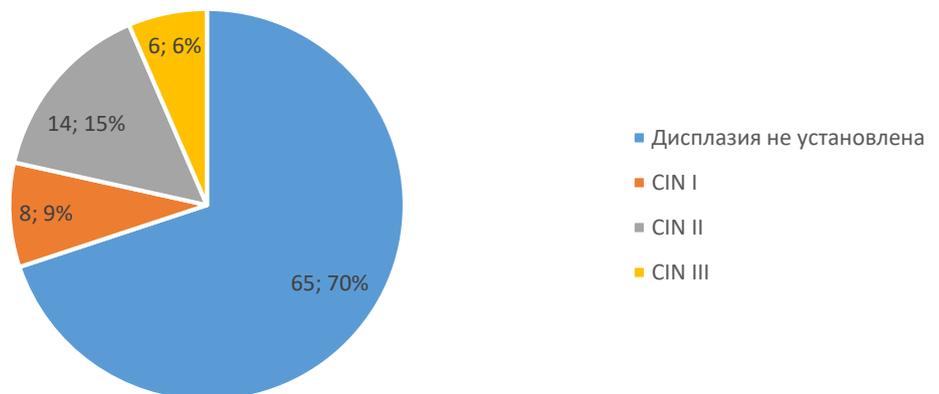
Распределение больных по группам исследования (рис.3.6.) выявило, что в группе сравнения значительную долю фоновых состояний составлял кольпит, который не является потенциально канцерогенной патологией (21 женщина - 58,33% против 18 женщин - 27,27% в основной группе, хи квадрат=9,27, $p < 0,01$), в то время как в основной группе потенциально канцерогенная фоновая патология ШМ диагностирована в 69,70% (40 женщин).

Рисунок 3.6. Частота встречаемости различных вариантов фоновой патологии ШМ у женщин фертильного возраста с диагностированным РШМ в от наличия беременности



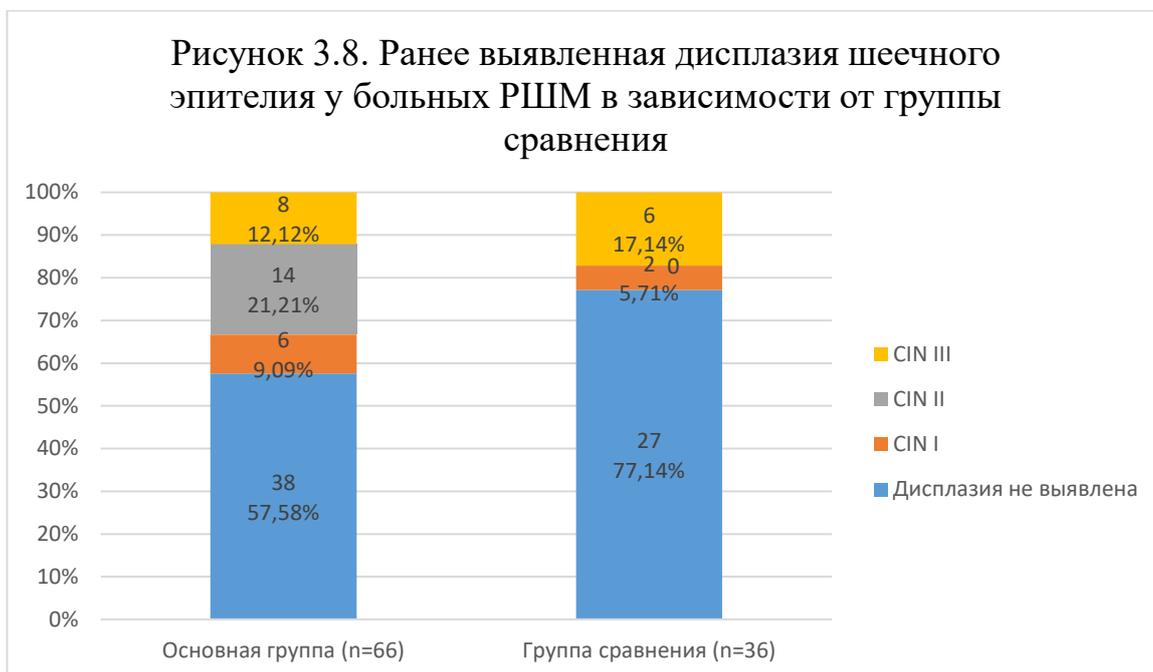
Всем женщинам проводилась оценка степени дисплазии шеечного эпителия по системе CIN (рис.3.7.). Только у 30 % больных в анамнезе была выявлена дисплазия шеечного эпителия, что может свидетельствовать о недостаточности первичного онкологического скрининга.

Рисунок 3.7. Частота выявления различных степеней дисплазии шеечного эпителия (ретроспективный анализ) у больных РШМ



Распределение больных по группам сравнения показало, что у беременных женщин достоверно чаще выявлялась фоновая патология шеечного эпителия (хи квадрат=9,53, $p < 0,05$), в частности дисплазия CIN II

(рис.3.8), хотя выявляемость дисплазии была недостоверно выше у представителей основной группы (42,41% против 25%, хи квадрат=3,17, нд), в целом.



Соответственно, выявляемости, в анамнезе у больных, включенных в исследование были проведены процедуры для ограничения патологии ШМ: всего процедуры были проведены у 37 больных (36,63%): в основной группе различные процедуры были проведены у 48,48% больных (32 женщины), в группе сравнения – только у 14,28% (5 женщин, хи квадрат=11,69, $p < 0,001$). Проведенные процедуры включали: диатермоконизацию (15 больных основной группы и 4 группы сравнения), криодеструкцию (12 женщин основной группы), простую коагуляцию (4 больных основной и 1 больная группы сравнения) и удаление полипа ШМ (2 женщины основной группы).

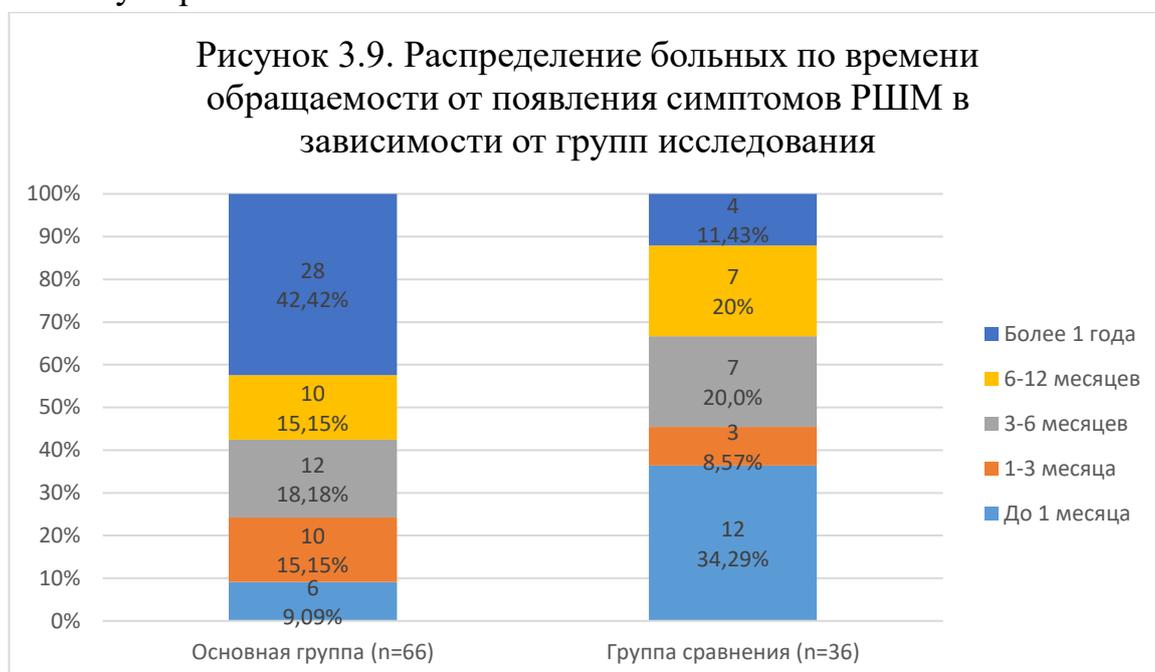
В группе сравнения 1 больная в анамнезе перенесла операцию по удалению опухоли задней губы, 1 больная – одностороннюю кистэктомия, 1 больной во время настоящего исследования была проведена операция Вертгейма – радикальное вмешательство при РШМ. В основной группе операция Вертгейма была проведена 4 больным (хи квадрат=0,92, нд).

34 больным в основной и 12 больным в группе сравнения (52,52% и 33,33%, хи квадрат=3,17, нд) проводилось противовоспалительное и симптоматическое лечение фоновой патологии ШМ.

Таким образом, описанный этап исследования показал, что у 98% женщин фертильного возраста с диагностированным РШМ в анамнезе отмечалась фоновая патология ШМ, в том числе у 59,80% - преинвазивная. Преинвазивные состояния, в том числе дисплазия эпителия ШМ чаще диагностированы у беременных.

3.3. АНАМНЕЗ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

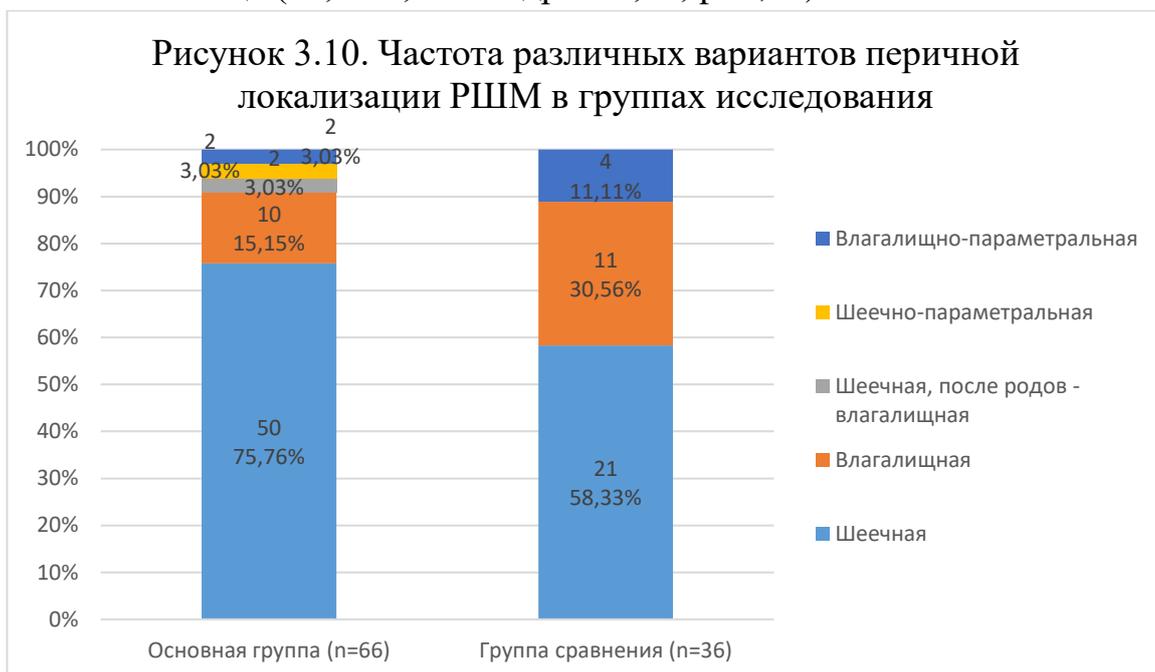
Настоящее исследование включало изучение времени обращения женщин по поводу РШМ. Выявлено, что включение в настоящее исследование у 18 женщин (17,82%) было в течение месяца от появления первых жалоб, у остальных больных время от первых проявлений заболевания до включения составило более месяца, а у 32 больных (31,68%) – больше года. Выделение групп сравнения показало, что в основной группе женщин, включенных в исследование в поздние сроки было значительно больше, чем в группе сравнения (хи квадрат=16,44, $p < 0,01$, рис.3.9.), что свидетельствует как о позднем обращении женщин, так и о недостаточной настороженности врачей первичного звена здравоохранения в отношении риска РШМ у беременных.



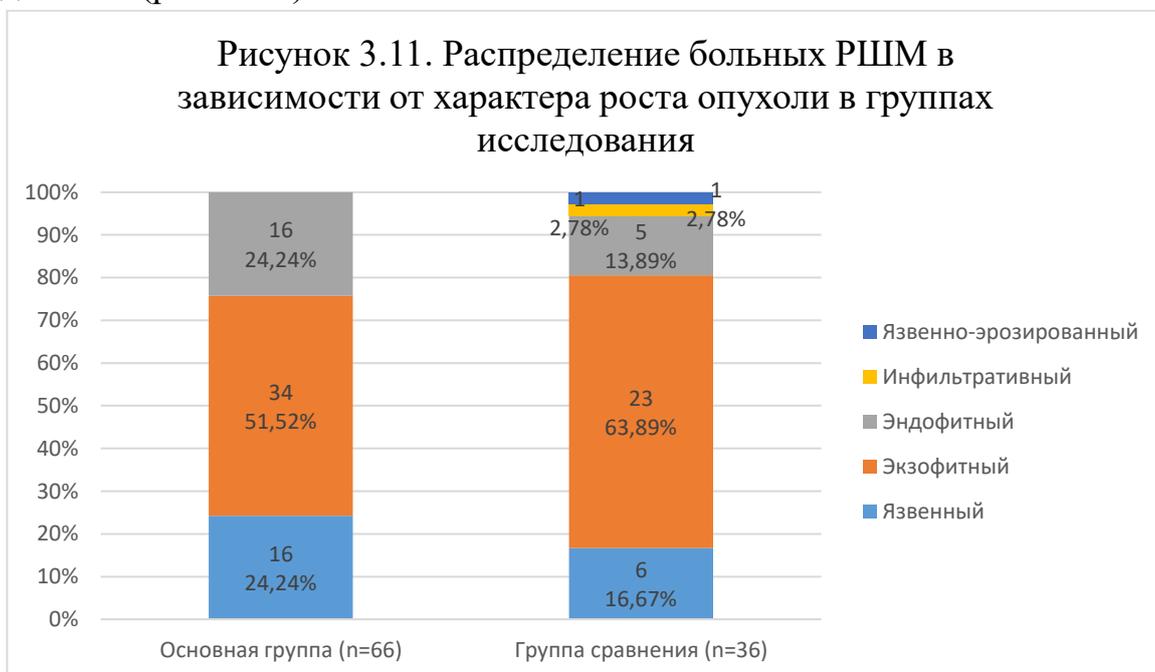
6 женщинам основной группы и 2 представительницам группы сравнения РШМ был диагностирован ранее, и по этому поводу до начала настоящего исследования больные были госпитализированы, проводилась системная полихимиотерапия во всех случаях, и брахитерапия в 2-х случаях. Остальным больным РШМ был диагностирован впервые перед включением в исследование.

По локализации первичной опухоли у большинства женщин (71 человек – 69,61%) отмечался шеечный тип, реже – влагалищный (21 человек, 20,59%). Достоверно различия между беременными и небеременными женщинами по локализации первичного очага не отмечалось (рис.3.10.). Однако, распределение женщин по первичному вовлечению ШМ или влагалища показало, что для беременных более характерно поражение ШМ

(81,82%), в то время как у небеременных частота поражения ШМ составляет чуть более половины случаев (58,33%) и увеличивается частота первичного поражения влагалища (41,67%, хи квадрат=6,49, $p < 0,05$).



По форме роста опухоли у большинства женщин регистрировался экзофитный рост (57 женщин - 55,88%), у остальных – язвенный (21,57%) и эндофитный (20,59%) без достоверного различия между группами исследования (рис.3.11.).



Пальпаторная характеристика опухоли у в большинстве случаев была плотная (88 человек – 86,27%), у остальных – изъязвленная (14 человек – 13,13%) без значимого различия между группами (в основной группе 54 и 12 человек, в группе сравнения – 34 и 2 человека, соответственно, хи

квадрат=3,45, нд). По признаку смещаемости относительно подлежащих тканей у 97 женщин (95,10%) опухоль была неподвижной, у 5 (4,90%) – подвижной, также без межгруппового различия (в основной группе 64 и 2, в группе сравнения – 33 и 3 человек, соответственно, хи квадрат=1,33, нд).

Стадирование РШМ (табл.3.2) показало, что наиболее часто опухоль диагностирована на стадии 2в (57 женщин – 55,88%), сопоставимо в группах исследования (хи квадрат=1,55, нд), при этом в группе беременных женщин чаще, чем в группе сравнения встречались опухоли, диагностированные на стадии 2в (хи квадрат=4,03, $p<0,05$) и реже – на стадии in-situ (хи квадрат=8,11, $p<0,01$). В целом частотная характеристика групп исследования в зависимости от стадий РШМ была сопоставима (хи квадрат=13,19, $p<0,05$).

Таблица 3.2

Частота стадий РШМ при первичной диагностике опухоли у женщин фертильного возраста в зависимости от группы исследования

Стадия	Основная группа (n=66)	Группа сравнения (n=36)	Все больные (n=102)	χ^2	$p<0,05$
In-situ	2 (3,03%)	5 (13,89%)	7 (6,86%)	4,297	0,038
1a	0 (0,00%)	1 (2,78%)	1 (0,98%)		
1в	16 (24,24%)	1 (2,78%)	17 (16,67%)	7,727	0,005
2a	10 (15,15%)	4 (11,11%)	14 (13,73%)	0,321	0,571
2в	34 (51,52%)	23 (63,89%)	57 (55,88%)	1,447	0,229
3a	0 (0,00%)	1 (2,78%)	1 (0,98%)		
3в	4 (6,06%)	1 (2,78%)	5 (4,90%)	0,539	0,463

По системе TNM наиболее часто встречались опухоли с характеристиками T2 (71 больная – 69,61%), N0 (77 больных – 75,49%), M0 (99 больных – 97,06%). По частотному распределению вариантов этой классификации группы были сопоставимы (табл.3.3.). Всего женщин с характеристикой РШМ T2N0M0 было 54 человека (52,94%): 34 в основной и 20 в группе сравнения (хи квадрат=0,20, нд). У 3-х женщин с характеристикой M1 отдаленные метастазы обнаружены в легких (1 случай) и в легких и печени (2 случая).

Таблица 3.3

Встречаемость различных вариантов РШМ по принадлежности к рубрикам системы TNM в группах исследования

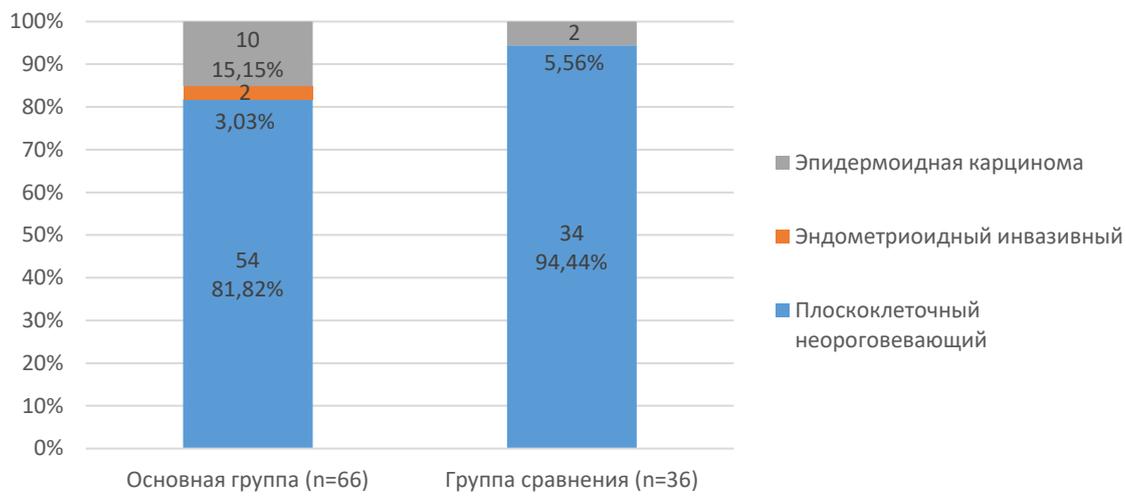
Группы	T1	T2	T3
--------	----	----	----

Основная группа (n=66)	18	44	4
Группа сравнения (n=36)	7	27	2
Основная группа, %	27,27	66,67	6,06
Группа сравнения, %	19,44	75	5,56
Хи квадрат	0,82, нд		
	N0	Nx	N1
Основная группа (n=66)	48	18	0
Группа сравнения (n=36)	29	6	1
Основная группа, %	72,73	27,23	0
Группа сравнения, %	80,56	16,67	2,78
Хи квадрат	3,14, нд		
	M0	M1	
Основная группа (n=66)	64	2	
Группа сравнения (n=36)	35	1	
Основная группа, %	96,97	3,03	
Группа сравнения, %	97,22	2,88	
Хи квадрат	0,41, нд		

Гистологически преобладал плоскоклеточный неороговевающий рак (88 человек – 86,27%), у 12 больных диагностирована эпидермоидная карцинома (11,76%), и только в 2-х случаях – эндометриоидный инвазивный рак (1,96%, рис.3.12.). По частоте выявления различных гистологических типов РШМ обе группы исследования были сопоставимы (рис.3.13.).



Рисунок 3.12. Частота встречаемости различных гистологических вариантов РШМ в группах исследования



Цитологическое исследование выявило G2 степень дифференцировки (умеренная) у большинства женщин, включенных в исследование (рис.3.14.) без значимого различия между группами исследования частоты встречаемости опухолей с различными степенями дифференцировки (рис.3.15.).

Рисунок 3.14. Встречаемость РШМ различных цитологических характеристик у женщины детородного возраста

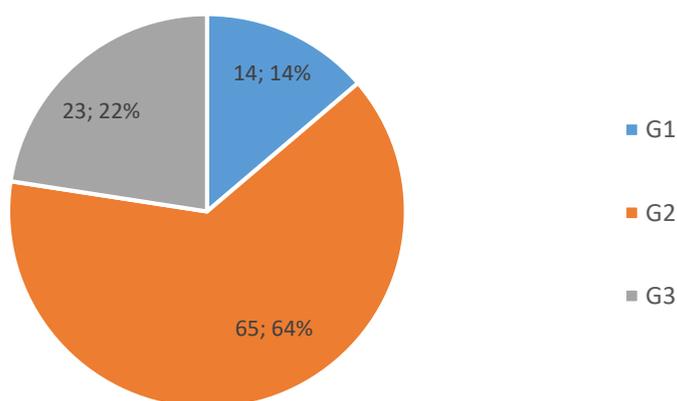
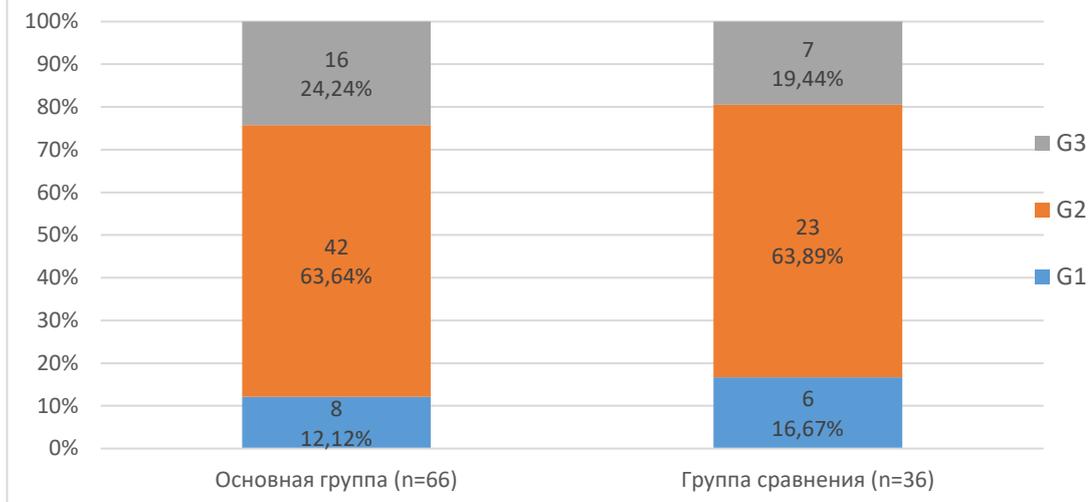
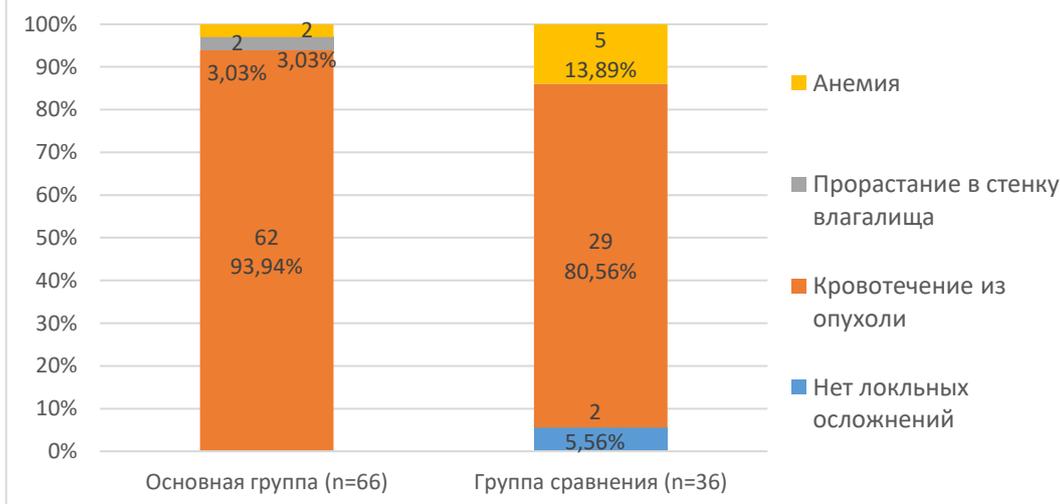


Рисунок 3.15. Различные степени дифференцировки клеток РШМ у женщин детородного возраста в зависимости от наличия беременности



Наиболее частым локальным осложнением РШМ было кровотечение (91 больная – 89,22%), его частота была сопоставимой в обеих клинических группах (93,94% в основной группе против 80,56% в группе сравнения), однако частота вызванной кровотечением геморрагической анемии была больше в группе сравнения (13,89% против 3,03% в основной группе, рис.3,16.). Прорастание в стенку влагалища отмечалось только у 2-х больных (1,96%).

Рисунок 3.16. Локальные осложнения РШМ у женщин детородного возраста в зависимости от клинической группы



Таким образом, эта ветвь исследования показала, что выявление РШМ у беременных происходит в более поздние сроки по сравнению с небеременными женщинами той же возрастной группы. У большинства женщин отмечается шеечное расположение первичного очага, особенно у

беременных. Рост опухоли преимущественно экзофитный, консистенция плотная, неподвижная. Опухоль наиболее часто диагностируется на стадии 2в и T2N0M0. Патоморфологическое исследование наиболее часто выявляет умеренно дифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак. Характерным локальным осложнением РШМ у женщин детородного возраста является кровотечение из опухоли, которое ассоциируется с развитием анемии (чаще у небеременных женщин).

3.4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РШМ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА

Диагностика РШМ основывается на гинекологическом осмотре ШМ в зеркалах, кольпоскопическом исследовании, МРТ области малого таза и других регионов.

Гинекологический осмотр ШМ в зеркалах (табл 3.4.) у всех больных позволил обнаружить патологию ШМ, сопоставимо в обеих клинических группах исследования.

Таблица 3.4

Частота встречаемости признаков, свидетельствующих о РШМ, обнаруживаемых при осмотре в зеркалах, у женщин детородного возраста, в зависимости от группы исследования

	Основная группа (n=66)	Группа сравнения (n=36)	Все больные (n=102)
Осмотр			
Деформирована	48	23	71
Эррозирована	16	10	26
Эрозирована и деформирована	2	3	5
Хи квадрат	1,71, нд		
Консистенция			
Каменистая	0	2	2
Плотная	64	32	96
тугоэластичная	2	2	4
Хи квадрат	4,21, нд		
Подвижность			
Малоподвижная	38	20	58
Подвижная	16	10	26
тугоподвижная	12	6	18
Хи квадрат	0,16, нд		
Болезненность			

Безболезненная	36	21	57
Болезненная	30	15	45
Хи квадрат	0,18, нд		
Параметрий			
Инфильтрирован до кости	18	8	26
Инфильтрирован не до кости	20	16	36
Ригидный	2	1	3
Свободный	26	11	37
Хи квадрат	2,06, нд		
Своды			
Подтянутые	26	17	43
Ригидные	12	8	20
Свободные	28	11	39
Хи квадрат	1,39, нд		
Выделения			
Водянистые	2	2	4
Водянисто-кровянистые	22	13	35
Кровянистые	38	16	54
Сукровичные	4	1	5
Бели	0	4	4
Хи квадрат	9,04, нд		
Количество выделений			
Обильные	48	26	74
Умеренные	18	10	28
Хи квадрат	0,05, нд		

Из 7 признаков, определяемых при осмотре в зеркалах, у всех больных обнаруживались не менее 2-х, а у 30 больных (29,41%) – все 7 признаков свидетельствовали о наличии РШМ (рис.3.17.). Межгрупповое сравнение выявило различия на грани статистической достоверности по количеству больных с различным числом положительных в аспекте РШМ признаков (табл.3.5.), однако, клиническая значимость этой находки не очевидна.

Рисунок 3.17. Распределение больных РШМ по количеству признаков, свидетельствующих о патологии, обнаруживаемых в зеркалах

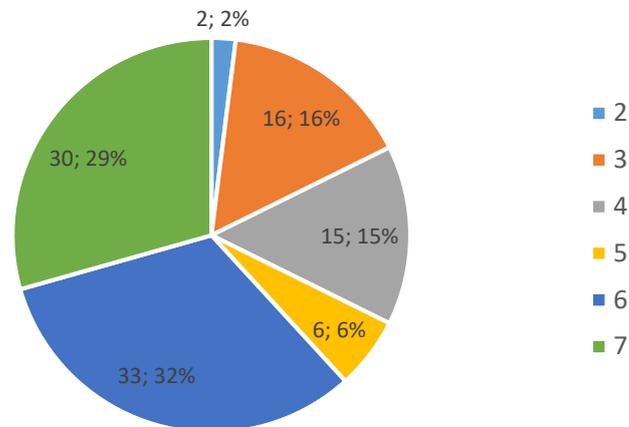


Таблица 3.5

Распределение больных в клинических группах в зависимости от количества признаков, свидетельствующих о РШМ, определяемых при осмотре в зеркалах

Группа	Количество признаков, положительных по РШМ						χ^2	p<0,05
	2	3	4	5	6	7		
Основная группа (n=66)	0	9	13	6	20	18	6,649	0,010
Группа сравнения (n=36)	2	7	2	0	13	12		

Всем больным, включенным в исследование проводилась кольпоскопия, по результатам которой 62 больным основной группы была диагностирована карцинома, 2 – выраженная дисплазия и 2 – лейкоплакия ШМ, в группе сравнения карцинома обнаружена у 31 больной, выраженная дисплазия – у 5 больных ($\chi^2=1,67$, нд). Однако проведенная в процессе кольпоскопии биопсия позволила верифицировать диагноз РШМ всем больным. По результатам кольпоскопии у 54 больных в основной группе и 30 больных в группе сравнения определен размер опухоли более 2-х см, у остальных – 1-2см ($\chi^2=0,13$, нд).

Обязательным исследованием является трансвагинальное УЗИ. В основной группе, помимо наличия беременности в полости матки, заключение включало описание опухоли шейки матки – у всех больных, кроме того у 2-х больных обнаружено прорастание опухоли в полость матки,

у 2-х больных – в стенку нижней трети мочеточника с развитием уретерогидронефроза, у 2-х больных – сдавление извне опухолью мочевого пузыря и прямой кишки. В группе сравнения у одной больной диагностирован полип цервикального канала, у остальных больных – опухоль ШМ, осложненная у 1 больной прорастанием в полость матки, у 2-х больных – в стенку мочевого пузыря и у 1 больной – в стенку нижней трети мочеточника с развитием уретерогидронефроза (межгрупповое различие частоты прорастания опухоли в матку, соседние органы и сдавления соседних органов по данным трансвагинального УЗИ - хи квадрат=2,44, нд). Трансвагинальное УЗИ позволяет не только диагностировать опухоль, но и уточнить ее размер (рис.3.18.). Межгрупповое сравнение показало, что 1-2 см РШМ чаще выявляется у беременных по сравнению с небеременными больными (18,18% против 5,56%), а опухоли размером 6 см и более – у небеременных (табл.3.6.).

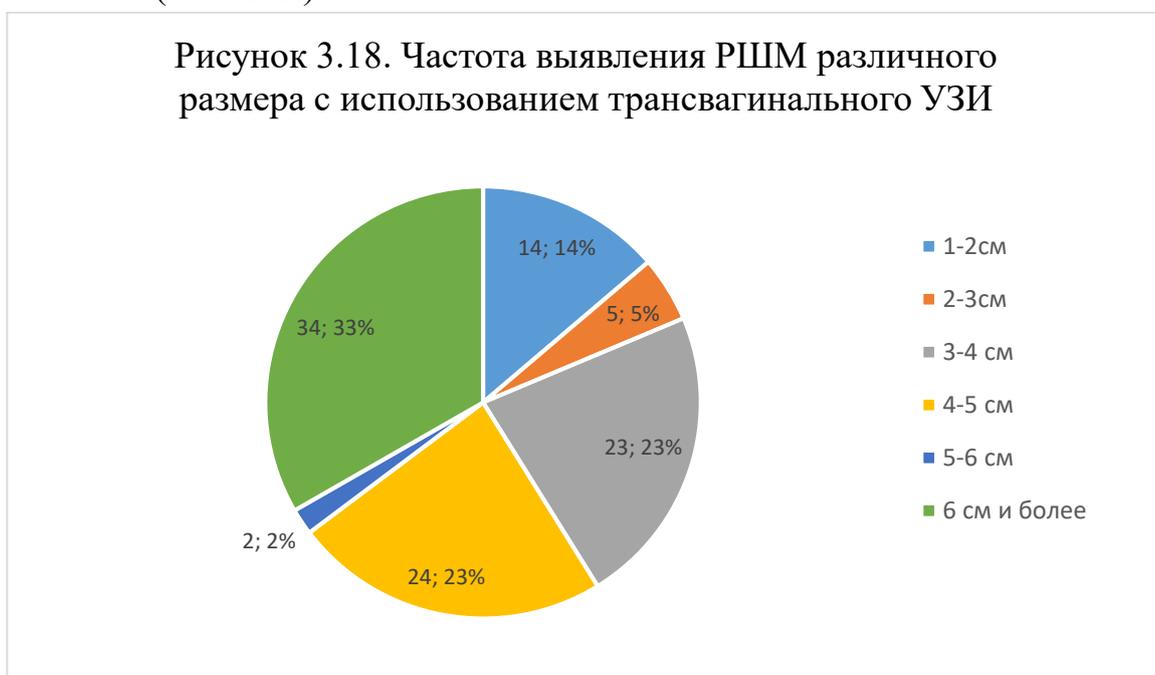


Таблица 3.6

Частота выявления РШМ различного размера с использованием трансвагинального УЗИ в зависимости от клинических групп исследования

Группы	1-2см	2-3см	3-4см	4-5см	5-6см	6см и более	χ^2	p<0,05
Основная группа (n=66)	12	2	16	18	0	18	3,136	0,077
Группа сравнения (n=36)	2	3	7	6	2	16	3,091	0,079

Все больные (n=102)	14	5	23	24	2	34	
Основная группа %	18,18%	3,03%	24,24%	27,27%	0,00%	27,27%	
Группа сравнения %	5,56%	8,33%	19,44%	16,67%	5,56%	44,44%	
Все больные %	13,73%	4,90%	22,55%	23,53%	1,96%	33,33%	

В качестве дополнительного визуализационного метода, позволяющего уточнить локализацию и распространенность РШМ, а также вовлечение окружающих органов и тканей и наличие отдаленных метастазов, использовалась МРТ. Исследование было проведено всем больным, включенным в исследование. По результатам МРТ у выделены больные с метастатическим поражением легких и печени, поражением отдаленных лимфатических узлов, вовлечением лимфатических узлов малого таза, распространением РШМ на тело матки, окружающие ткани, стенку мочеочника, мочевого пузыря, прямой кишки, при этом частота осложненного течения РШМ не отличалась в обеих группах исследования (табл.3.7). Исследование безопасно как для организма беременной, так и для плода, не обладает тератогенным эффектом и может быть использовано в качестве диагностического и верификационного метода во время беременности.

Таблица 3.7

**Частота МРТ-находок у больных РШМ в зависимости от
клинической группы исследования.**

Признак	Основная группа (n=66)	Группа сравнения (n=36)	Все больные (n=102)	χ^2	p<0,05
Образование шейки матки	66 (100%)	36 (100%)	102 (100%)		
Поражение тела матки	4 (6,06%)	3 (8,33%)	7 (6,86%)	0,188	0,664
Поражение стенки мочеочника	2 (3,03%)	2 (5,56%)	4 (3,92%)	0,394	0,530
Поражение стенки мочевого пузыря	2 (3,03%)	1 (2,78%)	3 (2,94%)	0,005	0,942
Поражение стенки прямой кишки	0 (0%)	1 (2,78%)	1 (0,98%)		
Поражение окружающей клетчатки	3 (4,55%)	2 (5,56%)	5 (4,90%)	0,051	0,821
ЛАП малого таза	5 (7,58%)	3 (8,33%)	8 (7,84%)	0,018	0,892
Отдаленные метастазы (отдаленные лимфоузлы, печень, легкие)	2 (3,03%)	2 (5,56%)	4 (3,92%)	0,394	0,530

Таким образом, описанная ветвь исследования показала, что тщательный гинекологический осмотр позволяет обнаружить РШМ в 100% случаях, в частности осмотр ШМ в зеркалах и оценка консистенции ткани ШМ ни в одном случае не показали ложноотрицательного результата, а у 61% женщин РШМ обнаружены 6 и 7 признаков патологии.

Дополнительные диагностические методы – кольпоскопия, трансвагинальное УЗИ и МРТ позволяют уточнить тип опухоли и ее распространенность с вовлечением ближайших и отдаленных органов и тканей.

3.5. ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ РШМ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Всем женщинам, включенным в исследование, после верификации РШМ и стадирования заболевания проводилась неoadьювантная полихимиотерапия. Применялись следующие схемы терапии: 1) Паклитаксел

175 мг/м² в 1-й день + карбоплатин 300 - 400 мг/м² внутривенно капельно в течение 15 – 60 минут в 1-й – 3-й дни с интервалом в 21 день и 2) Паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + топотекан 0,75 мг/м² в 1-й – 3-й дни с интервалом в 21 день.

В обеих клинических группах большинству больных применялась схема паклитаксел + карбоплатин, реже – паклитаксел + топотекан. В 17 случаях больным были проведены 2 курса паклитаксел + карбоплатин с последующей заменой на паклитаксел + топотекан. Частота применения различных схем ПХТ в клинических группах не отличалась (рис.3.19.). Количество курсов колебалось от 1 до 9 (рис.3.20.), при этом в основной группе 1-5 циклов проведено 58 больным (87,88%), в группе сравнения – 28 больным (77,78%), остальным больным проведено 6 и более курсов ПХТ (хи квадрат=1,72, нд).

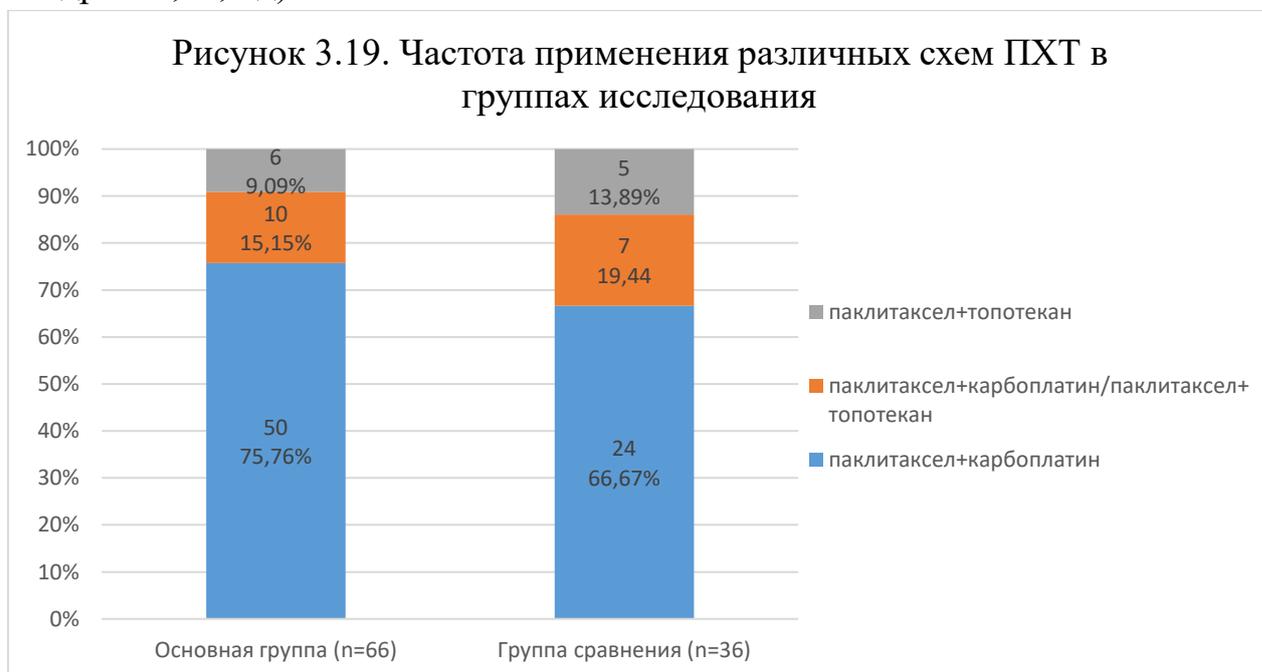
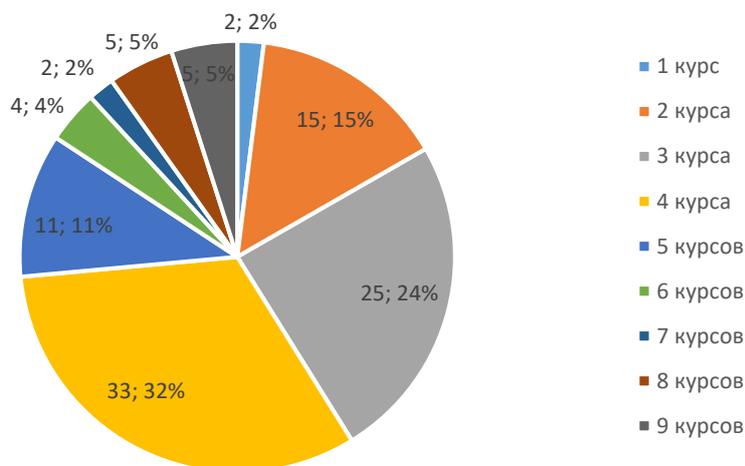
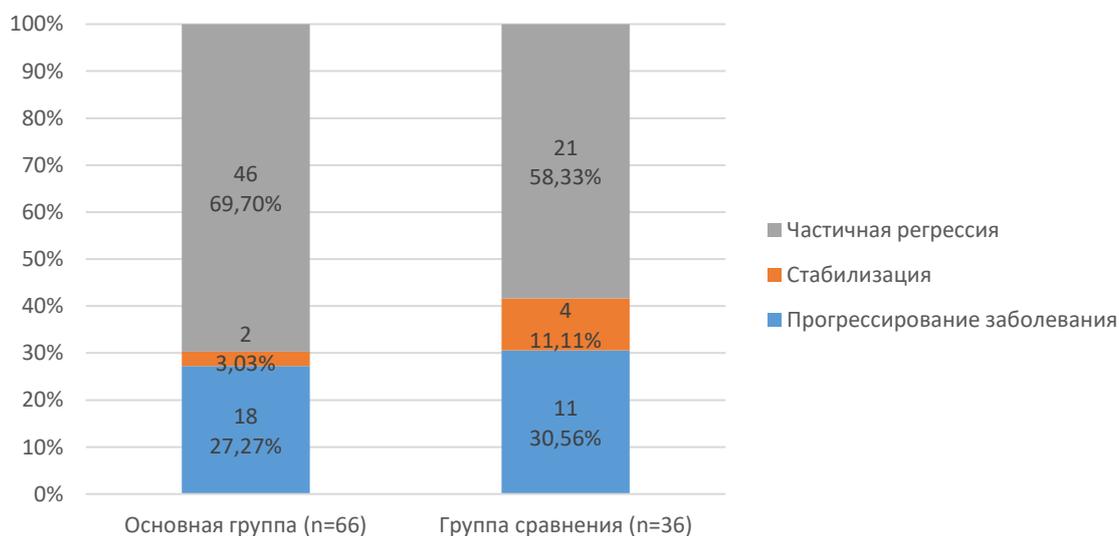


Рисунок 3.20. Количество курсов ПХТ, проведенных женщинам (n=102)



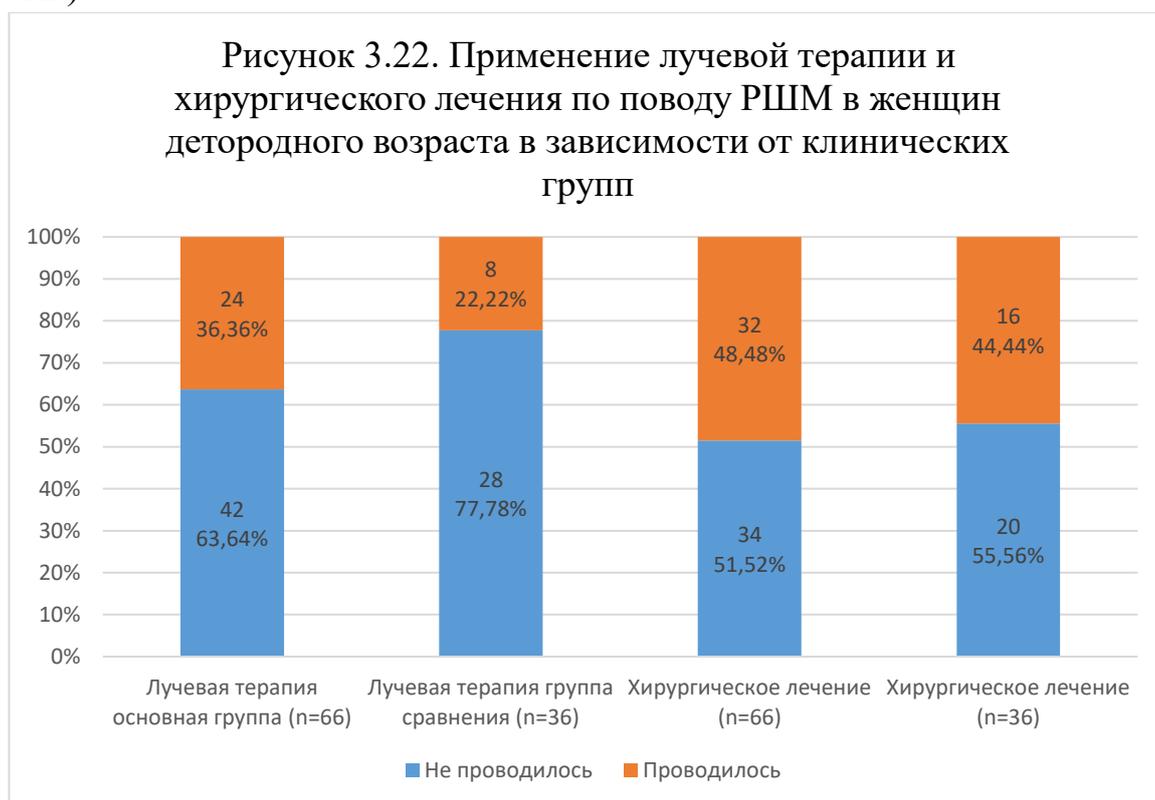
К концу ПХТ у большинства больных в обеих группах отмечалась частичная регрессия РШМ (рис.3.21.), у 6 больных (5,88%) – стабилизация, у 29 больных (28,43%) – прогрессия опухоли. В основной группе ПХТ проводилась начиная со 2-го триместра беременности, в группе сравнения – с момента верификации диагноза РШМ. Динамика РШМ оценивалась по результатам серийной МРТ.

Рисунок 3.21. Динамика РШМ под влиянием ПХМ в клинических группах исследования



Также помимо ПХТ, 40 женщинам основной группы (60,61%) и 20 больным группы сравнения (55,56%, хи квадрат=0,27, нд) проводилось другое противоопухолевое лечение: 32 женщинам (31,37%) проведена лучевая терапия (в основной группе после разрешения беременности), 46

(45,10%) – хирургическое лечение, в том числе 39 (38,24%) – радикальное (рис.3.22.).



Изучение частоты осложнений ПХТ (табл.3.8) выявило большую частоту сердечно-сосудистых осложнений у беременных женщин по сравнению с небеременными (хи квадрат=7,12, $p<0,01$) и более выраженные почечные осложнения (хи квадрат=9,64, $p<0,05$), что, вероятно обусловлено фоновой нефропатией беременных.

Таблица 3.8

Тип осложнений	Степени	Основная группа (n=66)	Группа сравнения (n=36)	Хи квадрат
Гематологические	1/2	64/2	36/0	2,99, нд
Желудочно-кишечные	0/1/2	16/26/24	8/13/15	0,28, нд
Почечные	0/1/2/3/4	60/4/0/0/2	28/4/4/0/0	9,64, $p<0,05$
Сердечно-сосудистые	0/1	24/42	23/13	7,12, $p<0,01$

Изучение динамики балльной оценки общего состояния здоровья (табл 3.9) показало, что до начала ПХТ беременные, страдающие РШМ, чаще

демонстрируют более высокий балл по сравнению с небеременными женщинами ($\chi^2=5,78$, $p<0,05$). После курса ПХТ в обеих группах количество больных с более высоким балом по шкале Карновского достоверно увеличилось (для основной группы $\chi^2=23,23$, $p<0,001$, для группы сравнения $\chi^2=31,75$, $p<0,001$), и в группе сравнения достигло 100%, что объясняется токсическими эффектами применяемых препаратов.

Таблица 3.9

Динамика балльных общего состояния по шкале Карновского и EGOS ВОЗ на фоне первого курса ПХТ (частота встречаемости оценки 1балл/2 балла)

Временные точки	Основная группа (n=66)	Группа сравнения (n=36)	Chi квадрат
До курса ПХТ	24/42	22/14	5,78, $p<0,05$
После курса ПХТ	2/64	0/36	2,11, нд
Chi квадрат	23,23, $p<0,001$	31,75, $p<0,001$	

Интересно, что субъективная оценка динамики состояния больных к концу ПХТ лечения у большинства больных была положительной (67 человек – 65,69%), и только 28 женщин (27,45%) сообщили об ухудшении состояния. Остальные женщины, включенные в исследование, оценивают свое состояние как неизменное (7 человек – 6,86%). В частности, в основной группе улучшение состояния отметили 42 женщины, ухудшение – 20, неизменное – 4; в группе сравнения – 25, 8 и 3 женщины, соответственно ($\chi^2=0,85$, нд).

Таким образом, ветвь исследования, посвященная ПХТ показала, что применение ПХТ, включающей паклитаксел и карбоплатин или топотекан, у беременных больных РШМ ассоциируется с сопоставимыми с небеременными женщинами динамикой опухоли и общего состояния здоровья по субъективной и объективной оценке. Однако токсический эффект ПХТ больше выражен в группе беременных женщин в аспекте кардиоваскулярных и почечных осложнений.

3.6. КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ПРИМЕНЕНИЯ ПХТ РШМ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА

В качестве конечных точек для оценки эффектов ПХТ в настоящем исследовании использовались общая и онкологическая смертность, время

появления рецидивов опухоли, время появления отдаленных метастазов, выживаемость и безрецидивная выживаемость. Кроме того, в основной группе оценивались исходы беременности: внутриутробная гибель плода, преждевременное прерывание беременности, мертворожденность, вес плода при рождении.

В основной группе у 8-х женщин были обнаружены рецидивы РШМ: у 2 человек через 3 месяца, у 4-х - в срок 9-12 месяцев – 1 год, у 2-х – в сроки 1-2 года. У остальных (58 женщин) в течение 3-х лет наблюдения рецидивов опухоли не регистрировалось. В группе сравнения у 1 женщины рецидив отмечался в срок 3-6 месяцев, у 6-ти – 6-9 месяцев, у остальных 29 женщин рецидивов в течение 3-х лет не отмечалось. В целом рецидивы РШМ обнаружены с сопоставимой частотой в обеих группах исследования: у 8 женщин в основной группе (12,12%) и у 7 больных в группе сравнения (19,44%, хи квадрат=0,96, нд).

При включении в исследование отдаленные метастазы обнаружены у 2-х больных в основной и 1 больной в группе сравнения (хи квадрат=0,41, нд). После лечения новых случаев метастазирования в отдаленные регионы в течение 3-х лет наблюдения не отмечалось.

Анализ 3-х летней выживаемости в группах продемонстрировал сопоставимые значения показателей выживаемости, которые составили 84,94% в основной группе и 84,85% в группе сравнения (расчет по методу Каплан-Мейера, табл.3.10). Все случаи смертности в настоящем исследовании были онкологическими и связанными с РШМ. Выбывших из исследования, кроме онкологической смерти, не было, в связи с чем межгрупповое сравнение выживаемости проводилось с использованием таблиц сопряжения хи квадрат.

Таблица 3.10

Динамика 3-х летней выживаемости женщин детородного возраста с РШМ в зависимости от принадлежности к клинической группе

Временная точка	Основная группа (n=66)			Группа сравнения (n=36)			Хи квадрат, p<0,05
	умерли	Доля выживших	Выживаемость	умерли	Доля выживших	Выживаемость	
1 год	2	96,97%	96,97%	0	100%	100%	
2 года	2	96,88%	93,94%	2	94,44%	94,44%	2,129, 0,149
3 года	6	90,32%	84,85%	4	83,33%	83,33%	0,729,

							0,394
--	--	--	--	--	--	--	-------

Безрецидивная выживаемость оценивалась также по вышеуказанным методикам. Показатели 3-х летней безрецидивной выживаемости были сопоставимыми в основной группе и группе сравнения и составили 84,85% и 80,55%, соответственно (хи квадрат=0,94, нд).

Таблица 3.11

Динамика 3-х летней безрецидивной выживаемости женщин детородного возраста с РШМ в зависимости от принадлежности к клинической группе

Время наблюдения точка	Основная группа (n=66)			Группа сравнения (n=36)			Хи квадрат
	Умерли	Доля выживших	Выживаемость	умерли	Доля выживших	Выживаемость	
1 год	6	90,91%	90,91%	2	94,44%	94,44%	0,67, нд
2 года	0	100%	90,91%	1	97,06%	91,66%	2,12, нд
3 года	4	93,33%	84,85%	4	87,88%	80,55%	0,94, нд

В случаях обнаружения поражения тела матки, параметральной клетчатки, стенки окружающих органов (мочеточника, мочевого пузыря) проводилось прерывание беременности и хирургическое лечение (6 человек). В группе беременных с РШМ оценивались исходы беременности, включая патологические исходы и вес плода при рождении (табл.3.12, рис.3.23.). Рождение живых и жизнеспособных детей отмечалось у 57 женщин (86,36%), что свидетельствует о безопасности применяемых схем ПХТ во время 2-3 триместров беременности.

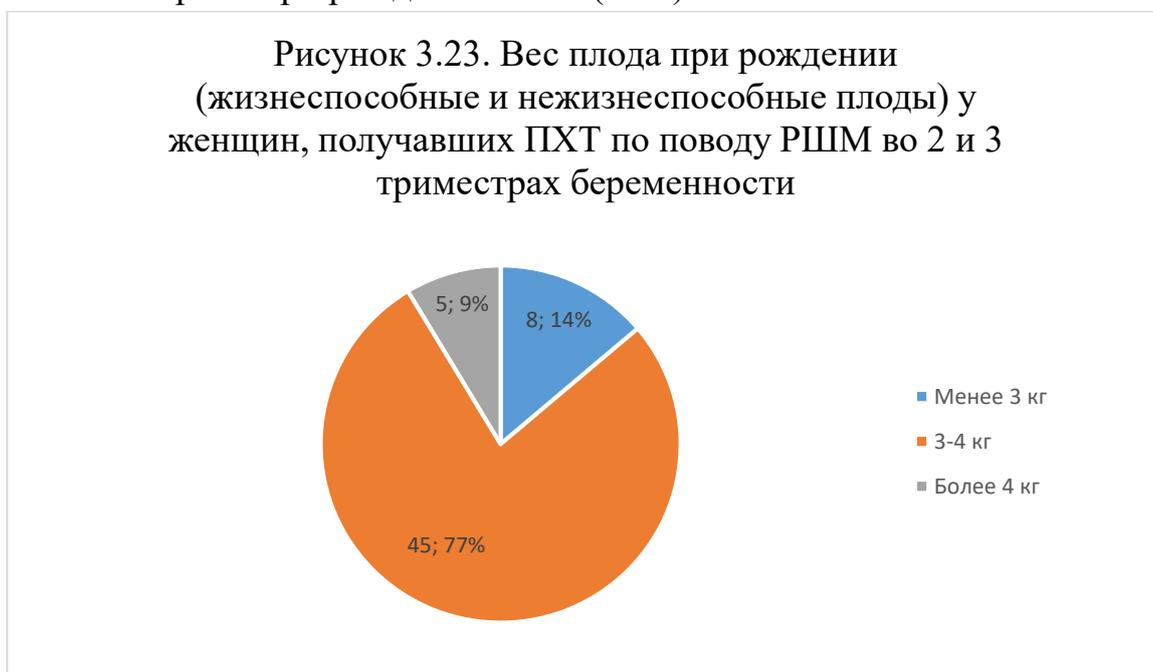
Таблица 3.12

Исходы беременности у женщин РШМ, получивших ПХМ во 2 и 3 триместрах беременности (n=66)

Показатель	Абсолютное количество	Относительная доля в группе
Прерывание беременности в связи с необходимостью хирургического лечения	4	6,06%
Внутриутробная гибель плода	2	3,03%

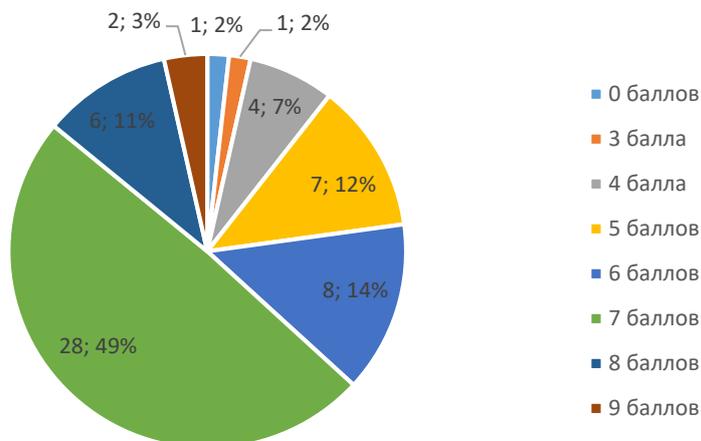
Преждевременные роды	2	3,03%
Преждевременные роды, нежизнеспособный плод	1	1,52%
Преждевременные роды, жизнеспособный плод	2	3,03%
Роды в срок, жизнеспособный плод	55	83,33%

Большинство беременности завершилось родами, в том числе в 83,33% - срочными родами. Большинство родившихся детей были жизнеспособными с весовой категорией при рождении 3-4кг (77%).

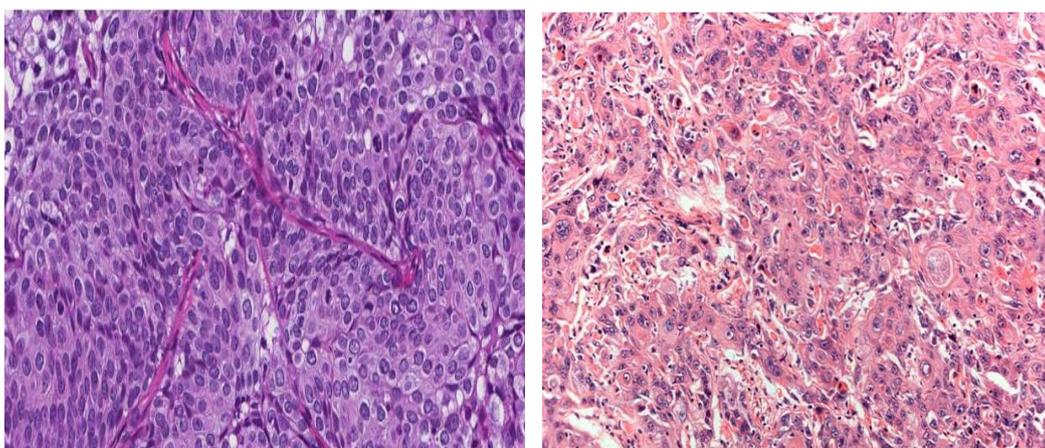


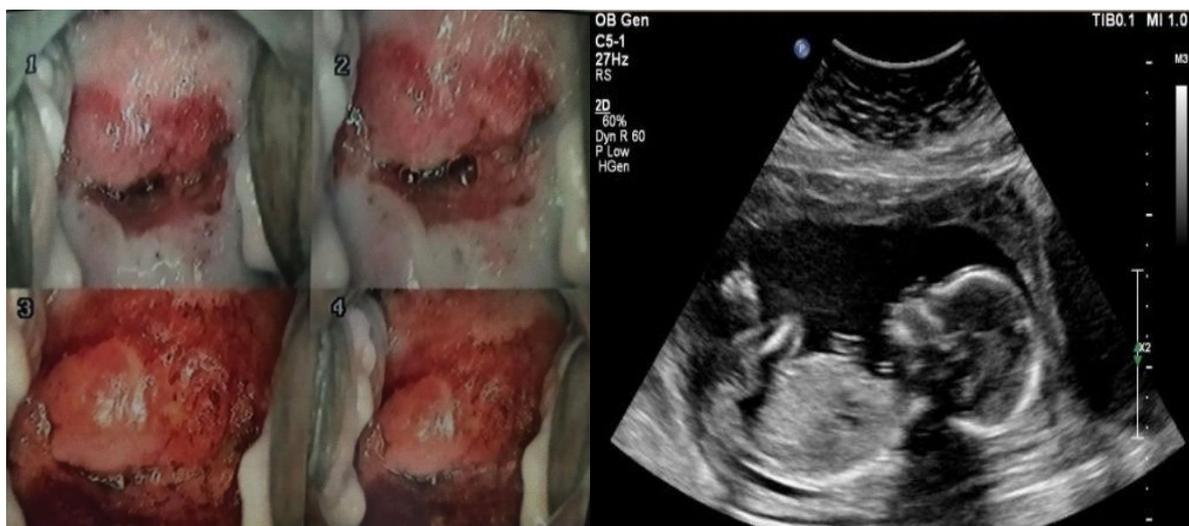
Оценка по шкале Апгар (рис.3.24) показала, что состояние 63,16% новорожденных было средней тяжести (легкая асфиксия, 6-7 баллов), 19,30% - тяжелое (умеренная асфиксия, 4-5 баллов), 14,04% - удовлетворительное (норма, 8-10 баллов) и по 1,75% - крайне тяжелое (тяжелая асфиксия) и мертворожденный.

Рисунок 3.24. Распределение новорожденных, родившихся у матерей, получавших во время беременности ПХТ по поводу РШМ, по шкале Апгар



Таким образом, настоящее исследование показало, что применение ПХТ женщинам детородного возраста с РШМ является эффективным методом противоопухолевого лечения, как у беременных, так и у небеременных женщин, ассоциируясь с более, чем 83% 3-х летнюю выживаемость и более, чем 80% 3-х летнюю безрецидивную выживаемость, сопоставимо, как в группе беременных, так и в группе небеременных женщин. Применяемые схемы ПХТ являются безопасными для плода, обеспечивая рождение жизнеспособных детей в 86,36% случаев, состояние большинства из которых оценивается как удовлетворительное и средней тяжести.





Cancer colli uteri.

ГЛАВА IV. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ДИАГНОСТИРОВАННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Основываясь на результатах проведенного исследования, был разработан алгоритм ведения беременных в аспекте диагностики и лечения РШМ (рис.4.1.).

В основе алгоритма – настороженность в аспекте возможности РШМ у беременных. С этой целью алгоритм предполагает 1) заполнение опросника, включающего жалобы, которые могут свидетельствовать о наличии патологии ШМ (табл.4.1.) и 2) проведение осмотра беременных при первом обращении в зеркалах и заполнение формы, позволяющей выявить возможные признаки РШМ (табл.4.2.). Положительный ответ хотя бы на 1 пункт первого опросника и отметка о наличии хотя бы одного патологического признака второй формы требует обязательного применения кольпоскопии для верификации состояния.

Заполнение этих форм алгоритмизирует процесс и позволяет в кратчайшее время и с максимальной достоверностью обнаружить признаки РШМ.

Таблица 4.1

Субъективные признаки, потенциально свидетельствующие о наличии РШМ у беременных (сопроводительный текст: Пожалуйста, отметьте те признаки, которые Вы испытываете)

№	Вопрос	Да/нет
1	Кровотечение из половых органов	
2	Патологические выделения	
3	Боли в пояснице	
4	Боли внизу живота	

5	Боль в ногах	
6	Нарушение менструального цикла	
7	Общая слабость	
8	Снижение аппетита	
9	Боль в правом подреберье	
10	Запор	
11	Одышка	

Таблица 4.2

Признаки, свидетельствующие о наличии РШМ у беременных (форма заполняется врачом в ходе гинекологического осмотра беременных при первичном посещении. Сопроводительный текст: Пожалуйста, отметьте признаки, обнаруженные в процессе осмотра)

№	Признак	да
1 Осмотр:		
1а	Деформирована	
1в	Эррозирована	
1с	Эрозирована и деформирована	
2 Консистенция:		
2а	Каменистая	
2в	Плотная	
2с	Тугоэластичная	
3 Подвижность:		
3а	Малоподвижная	
3в	Подвижная	
3с	Тугоподвижная	
4 Болезненность:		
4а	Безболезненная	
4в	Болезненная	
5 Параметрий:		
5а	Инфильтрирован до кости	
5в	Инфильтрирован не до кости	
5с	Ригидный	
5д	Свободный	
6 Своды:		
6а	Подтянутые	
6в	Ригидные	
6с	Свободные	

7 Выделения:		
7а	Водянистые	
7в	Водянисто-кровянистые	
7с	Кровянистые	
7д	Сукровичные	
7е	Бели	

Кольпоскопия должна включать забор материала для цитологического и гистологического исследования. В случае диагностики РШМ следующий шаг должен включать визуализационные методы – трансвагинальное УЗИ и МРТ малого таза, а также УЗИ паренхиматозных органов и МРТ всего тела для верификации диагноза и стадирования заболевания.

После верификации РШМ терапевтическая ветвь алгоритма подразумевает проведение ПХТ по схеме: 1) Паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + карбоплатин 300 - 400 мг/м² внутривенно капельно в течение 15 – 60 минут в 1-й – 3-й дни с интервалом в 21 день и 2) Паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + топотекан 0,75 мг/м² в 1-й – 3-й дни с интервалом в 21 день. Начало ПХТ откладывается до 2-го триместра беременности. Лучевая терапия и хирургическое лечение откладывается до разрешения беременности, кроме случаев прорастания тела матки, параметрия и стенок прилежащих полых органов, когда требуется прерывание беременности и срочная операция с максимально полной эксцизией опухоли, окружающей клетчатки и регионарных лимфоузлов.

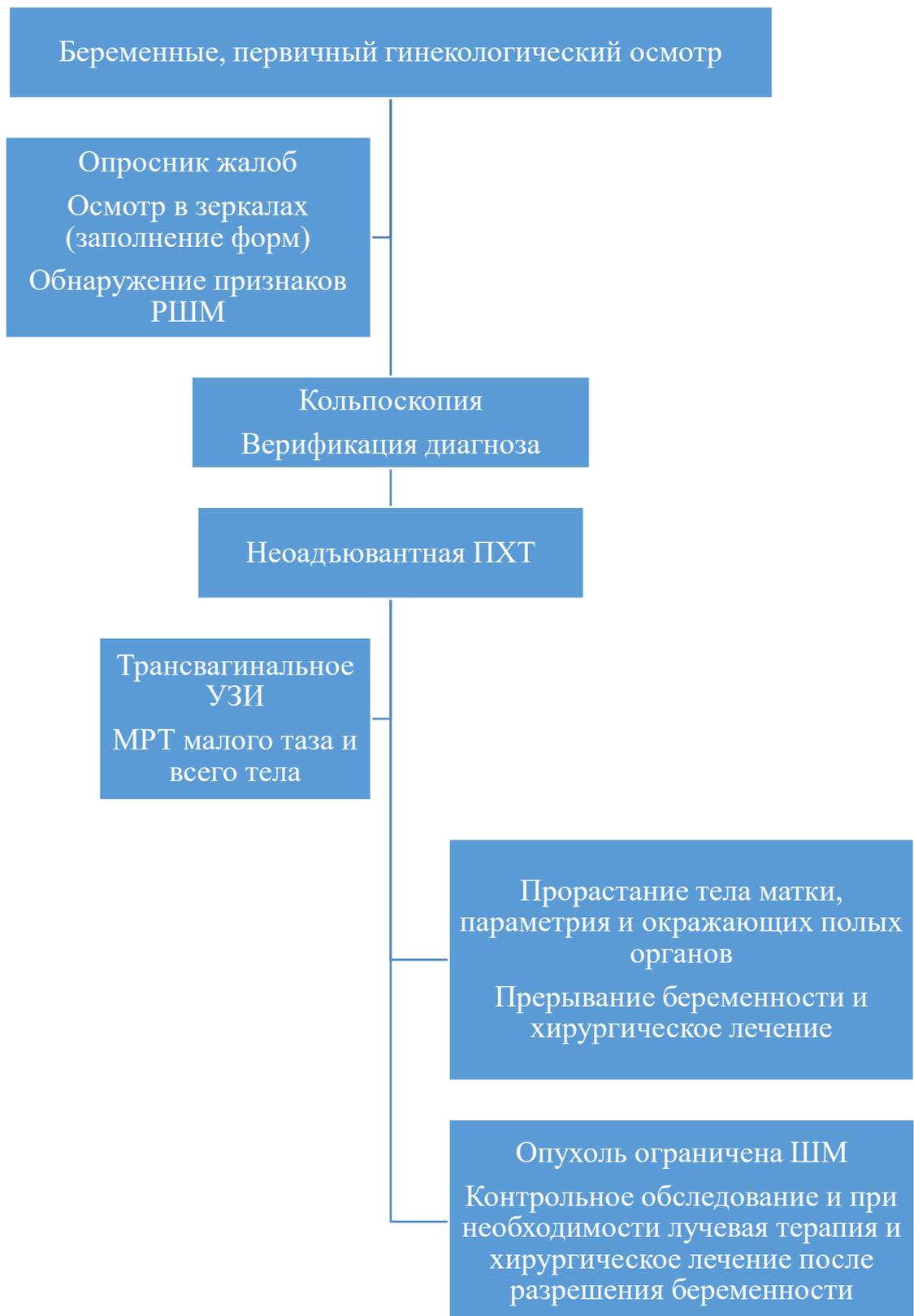


Рисунок 4.2. Алгоритм ведения беременных для своевременного выявления РШМ и определения тактики

Применение разработанного алгоритма позволяет максимально эффективно и быстро диагностировать РШМ у беременных женщин и рано

начать ПХТ лечение для предотвращения прогрессирования и регресса опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время частота гинекологических злокачественных опухолей у беременных увеличилась, что связано в основном с увеличением возраста беременных. Самая частая злокачественная опухоль гинекологических органов, обнаруживаемая у беременных – РШМ (71,6%), затем следует рак яичников (7,0%) [13,17,19]. Частота РШМ при беременности в абсолютных значениях не очень высокая, кроме того, симптомы опухоли могут быть приняты за физиологические изменения во время беременности или другие патологии. Во время беременности гинекологическое обследование обычно ограничено, поэтому высокая частота ошибочных диагнозов. Лечение РШМ во время беременности определяется множеством факторов, таких как размер опухоли, гистологический подтип, срок гестации, вовлечение регионарных лимфоузлов, отдаленное метастазирование, а также желанием женщины сохранить беременность. С таким количеством переменных факторов невозможно определить оптимальный единый для всех женщин план ведения, который должен обеспечить эффективное противоопухолевое лечение и безопасность для плода [51]. РШМ диагностируется у 0,8-1,5 женщин на 10 тыс. родов [53,67] или 4 случая беременности на 100 тыс. больных РШМ [46,55,73,102].

В настоящее исследование были включены 66 беременных с диагностированным РШМ и 36 небеременных женщин с РШМ в качестве группы сравнения. В ходе исследования оценивалась информативность различных методов обследования, включая субъективные данные, гинекологический осмотр и инструментальные методики. У 84,85% беременных, включенных в исследование РШМ был впервые диагностирован во время настоящей беременности. Наиболее часто опухоль диагностируется на 2в стадии (55,88%) и T2N0M0 (52,94%).

Клинические проявления РШМ у беременных зависят от клинической стадии и размера опухоли. Беременные с ранней стадией опухоли могут не предъявлять никаких симптомов. Однако, тщательный опрос позволяет выявить вагинальные выделения, гнойного, серозного или кровянистого характера, периодические вагинальные геморрагии. В более поздних стадиях опухоли женщины могут жаловаться на боль, хроническую анемию, выраженные вагинальные кровотечения [41,73,98]. Однако эти же симптомы могут быть ошибочно приняты за проявления беременности. Малейшие подозрения требуют проведения цервикальной эксфолиативной цитологии.

В настоящем исследовании у всех больных, включенных в исследование, как среди беременных больных, так и в группе сравнения, в ходе опроса выявлены клинические проявления. У всех женщин отмечались патологические выделения из половых путей, второй по частоте жалобой (99,02% больных) была боль в нижней части живота и пояснице. Контактнокровянистые выделения отмечались у 58% больных, чаще среди беременных женщин по сравнению с группой сравнения, что может объясняться физиологическими изменениями ШМ при беременности – рыхлостью эпителия, увеличенным кровотоком, на которые накладывается онкологическая патология.

Анамнез у 98% больных был отягощен патологией ШМ, которая могла способствовать развитию РШМ, причем в группе беременных с РШМ достоверно чаще встречалась предраковая патология (69,70%, $p < 0,05$), в том числе дисплазия шеечного эпителия. Исследование выявило также факт позднего обращения женщин с РШМ – так, 31,68% обратились за помощью более, чем через год после появления первых признаков заболевания, что свидетельствует о недостаточном медицинском просвещении, а также о недостаточности программ первичного скрининга.

Гинекологический осмотр у всех больных позволил обнаружить признаки РШМ: у всех женщин при осмотре обнаружены изменения, определяемые визуально – деформация и эрозия ШМ, из 7 признаков у всех больных были обнаружены как минимум 2 признака, а все семь обнаружены у 29,41% больных.

Скрининг РШМ у беременных включает 3 этапа – цервикальная цитология, кольпоскопия, цервикальная биопсия.

Цервикальная цитология – метод первичной быстрой диагностики РШМ, безопасный для матери и плода, как и для беременности. Диагностическая эффективность цервикальной цитологии у беременных не отличается от информативности у небеременных женщин [10,11,15]. Хотя некоторые исследователи отмечают, что физиологические изменения эпителия ШМ при беременности – железистая гиперплазия, смещение соединения плоского и цилиндрического эпителия, активная пролиферация базальных клеток, нерегулярная морфология клеток, увеличение ядер могут быть ошибочно приняты за признаки РШМ [75], что требует проведения исследования патологом, знакомым с физиологией изменений ШМ при беременности [8,19,39].

Кольпоскопическое исследование беременных также сопряжено с некоторыми трудностями в связи с гормональными изменениями во время беременности. Поэтому рекомендуется повторить исследование 1-2

триместра беременности после 20 недель. Показаниями к кольпоскопии являются: вагинальное кровотечение или контактное кровотечение при отсутствии акушерских причин; аномалии ШМ, обнаруженные при гинекологическом обследовании; повреждения ШМ, подозрительные в отношении инвазивного РШМ; цервикальная цитология ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, AGC [100].

В настоящем исследовании кольпоскопия была выполнена всем больным. В ходе кольпоскопии 91,18% женщинам диагностирована карцинома, у остальных больных предварительно кольпоскопически выявлена лейкоплакия и дисплазия эпителия ШМ, однако биопсия вырефицировала злокачественную патологию у всех больных, включенных в исследование.

Цервикальная биопсия проводится с целью верификации диагноза и определения гистологического типа опухоли и может проводиться в процессе кольпоскопии и под визуальным контролем. Цервикальная биопсия не увеличивает риск осложнений беременности и частоты преждевременных родов и самопроизвольных абортов. Кюретаж цервикального канала во время беременности увеличивает риск раннего прерывания беременности и цервикального кровотечения [78,92], что делает эту процедуру противопоказанной у беременных женщин. Учитывая «рыхлость» ШМ у беременных рекомендуемая толщина биопсии не должна превышать 1 см.

Гистологически у большинства больных выявлен плоскоклеточный неороговевающий рак (88%), реже – эндометриоидный инвазивный (10%) и эпидермоидная карцинома (2%). Умеренно дифференцированный рак обнаружен у 64% больных, высокодифференцированный – у 14%, низкодифференцированный – у 22%.

Для стадирования опухоли и выявления локального распространения и регионарного и отдаленного метастазирования используются визуализационные методы. Учитывая безопасность для организма беременной и плода, безопасными для беременных с РШМ являются УЗИ. В том числе трансвагинальное и МРТ [28,35]. В настоящем исследовании УЗИ кроме подробного описания опухоли, позволило обнаружить прорастание в стенку матки, нижней трети мочеточника, сдавление мочевого пузыря и прямой кишки. Локальные осложнения обнаружены у 9,80% больных. Частота обнаружения локальных осложнений не отличалась в группе беременных с РШМ и в группе сравнения.

МРТ, которое было проведено всем женщинам, включенным в исследование, позволило обнаружить локальные осложнения опухоли – прорастание в стенку матки (6,86%), мочеточника (3,92%), мочевого пузыря

(2,94%), прямой кишки (0,98%), окружающую клетчатку (4,90%), регионарные лимфатические узлы (7,84%) с сопоставимой частотой в основной группе больных и группе сравнения, а также отдаленные метастазы у 3,92% больных.

Лечение РШМ у беременной – сложная тактическая проблема, поскольку план ведения таких больных должен включать максимально эффективные по времени и объему мероприятия, при этом значительное внимание должно быть направлено на безопасность для организма матери и плода и минимизацию риска осложнений беременности и ее преждевременного прерывания. Из трех методов противоонкологического лечения, лучевая терапия противопоказана в связи с опасностью ионизирующего излучения области малого таза для организма плода. Лучевая терапия возможна только после разрешения беременности. В настоящем исследовании лучевая терапия проведена 31,37% женщин.

Применение хирургического лечение ограничено следующими факторами. Размер стадия и распространенность опухоли: РШМ, инфильтрирующий окружающие ткани, является показанием к радикальной гистрэктомии в кратчайшие сроки, при этом наличие беременности в расчет не принимается. Таких больных в настоящем исследовании было 6 (9,09% женщин основной группы). В случае минимально инвазивного РШМ возможно хирургическое лечение, направленное на сохранение беременности (лазерная конизация с глубиной не более 1см) [75]. Однако в настоящем исследовании такой подход не был реализован. В целом хирургическое лечение проведено 45,10% больных, включенных в исследование, в том числе 38,24% больным проведена радикальная операция – гистерэктомия с 2-х сторонней лимфаденэктомией.

Наиболее применяемым у беременных вариантом противоонкологическим лечением является полихимиотерапия. Рекомендательный выбор – препараты паклитаксел, карбоплатин, топотекан [1,4]. В настоящем исследовании всем больным проведена ПХТ (2-9 курсов). ПХТ применяется не ранее 2-го триместра для минимизации тератогенного эффекта, и не позднее 4-х недель до предполагаемой даты родоразрешения для предоставления временного окна для восстановления гемопоэтической функции. В результате применения ПХТ у 65,69% больных отмечалась частичная регрессия опухоли, оцениваемая по данным серийной МРТ.

Применение ПХТ ассоциируется с токсическими эффектами. В настоящем исследовании регистрировались гематологические осложнения (у 100% больных), желудочно-кишечные (76,47%), почечные (13,73%) и кардиоваскулярные (53,92%). При этом частота нефрологических и

кардиоваскулярных осложнений ПХТ была выше у беременных женщин по сравнению с небеременными, что, вероятно отмечается характерными для беременности кардиоваскулярными изменениями и возможно, гестационной нефропатией. Токсические эффекты ПХТ способствовали увеличению количества женщин с высокой балльной оценкой по шкале Карновского: у 43,14% балльная оценка по шкале Карновского увеличилась относительно исходной. При этом субъективная оценка своего состояния у 65,69% женщин, включенных в исследование, оценивалась как изменившаяся в положительную сторону, что, вероятно связано с улучшением психоэмоционального статуса.

Конечные точки, рассматриваемые у больных с онкологической патологией – это выживаемость и безрецидивная выживаемость. Показатели в настоящем исследовании среди беременных с РШМ составили, соответственно 84,94% и 84,85%, и не отличались от показателей, зарегистрированных в группе сравнения. Живые и жизнеспособные дети родились у 86,36% женщин, включенных в исследование, в том числе в срок – у 83,33% больных, в том числе с весом 3-4 кг – в 77% случаев и с балльной оценкой по шкале Апгар не менее 6 баллов – 77,19% младенцев.

Другими исследователями также показана высокая эффективность и безопасность ПХТ женщинам с РШМ, диагностированным во время беременности, для матери и плода [5,97].

На основании данных, полученных в настоящем исследовании, был разработан алгоритм ведения беременных с признаками онкологической патологии ШМ, включающий диагностическую и терапевтическую ветви. Применение предлагаемого алгоритма будет способствовать снижению онкологической смертности, прерывания беременности и онкологически - связанной акушерской патологии, что позволяет рекомендовать широкое внедрение разработанного алгоритма в практику здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. РШМ у беременных ассоциируются с большим количеством беременностей и аборт в анамнезе, по сравнению с женщинами сопоставимого возраста, у которых РШМ развился не на фоне беременности. РШМ у беременных ассоциировался с контактно-кровянистыми выделениями в 80,30% случаев против 63,89% у небеременных женщин ($p < 0,01$), а также с большей частотой преинвазивной фоновой патологией ШМ (69,70% против 41,67% у небеременных женщин, $p < 0,01$) и дисплазией шеечного эпителия CIN II (21,21%, $p < 0,05$).
2. У беременных больных РШМ чаще характеризуется первично шеечной локализацией по сравнению с небеременными больными (81,82% против 58,33%, $\chi^2 = 6,49$, $p < 0,05$). Характер роста – чаще экзофитный (51,52%), пальпаторная характеристика – плотная (81,82%), неподвижная (96,97%), стадия – 2в (51,52%) и T2N0M0 (51,52%), гистологическая структура – плоскоклеточный неороговевающий рак (81,82%) умеренно дифференцированный (61,62%).
3. Небеременным женщинами РШМ диагностируется чаще в течение 1-го месяца после появления первых симптомов заболевания, а беременным женщинам – чаще в более поздние сроки ($p < 0,01$).
4. Кольпоскопия у беременных женщин позволяет во всех случаях обнаружить РШМ, провести забор материала для гистологического и цитологического исследования. Трансвагинальное УЗИ и МРТ малого таза – информативные и безопасные визуализирующие диагностические методы стадирования РШМ у беременных.
5. ПХТ в составе 1) Паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + карбоплатин 300 - 400 мг/м² внутривенно капельно в течение 15 – 60 минут в 1-й – 3-й дни с интервалом в 21 день и 2) Паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + топотекан 0,75 мг/м² в 1-й – 3-й дни с интервалом в 21 день в количестве 1-9 курсов у беременных, страдающих РШМ позволяет в 69,70% добиться частичного регресса опухоли и субъективного улучшения состояния здоровья (63,64%). 3-х летняя выживаемость беременных с РШМ на фоне применения ПХМ составляет 84,85% и не отличается от показателя у небеременных женщин детородного возраста с той же патологией.
6. 6,06% беременным с РШМ в связи с поражением соседних органов требуется прерывание беременности и хирургическое лечение с максимально возможной эксцизией опухоли. Внутриутробная гибель плода и рождение нежизнеспособного ребенка отмечаются в 7,58%. 86,36% беременностей женщин с РШМ на фоне ПХТ с использованием паклитакселя, карбоплатина и топотекана заканчиваются рождением жизнеспособных детей, у

большинства из которых (77,20%) оценка по шкале Апгар составляет 6 баллов и выше.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А.Д. Атабиева, Т.В. Пикуза, Р.А. Чилова, Э.В. Жукова, Н.С. Трифонова. /Заболевания шейки матки при беременности и современные методы их диагностики./2016УДК618.3-06:618.146(048.8)
DOI:10.20969/VSKM.2016.9(4).72-83.
2. Аксель Е.М. Статистика злокачественных опухолей женских половых органов//Клинические лекции по онкогинекологии–М.: МЕД пресс-информ. – 2009. – С. 12-19.
3. Антоненкова Н. Н., Беляковский В. Н. Онкология: учеб. пособие под общ. ред. И.В. Залуцкого //Минск: Выш. шк. – 2007. – С. 454.
4. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. Москва, Санкт. – 2004.
5. Коломеец Е.В. Беременность и заболевания шейки матки: частота, осложнения гестации, материнские и перинатальные исходы: дис. – Москва: Е.В. Коломеец, 2012.
6. М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. / Онкология:учебник - М. : ГЭОТАР Медиа, 2013. - 920 с.:ил. - ISBN 978-5-9704-2719-4.
7. *Савец В.В.* Эффективность многокомпонентного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки в зависимости от варианта гистологического типа строения опухоли. Челябинск -2016.
8. Тилляшайхов М.Н., Ибрагимова Ш.Н., Джанклич С.М. / Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан в 2019 году. Издательство «Фан», 2020 г.
9. Adsul P. et al. Implementing community-based cervical cancer screening programs using visual inspection with acetic acid in India: A systematic review //Cancer epidemiology. – 2017. – Т. 49. – С.161-174.
10. *Ahmed Ibrahim M.D.* Cervical Cancer, Risk Factors and Feasibility of Visual Inspection with Acetic Acid Screening Method in Khartoum State, Sudan.Publications of the Unit for Health Promotion Research, Series A; No 6. 2013 ISBN: 978-87-91245-14-5.

11. Alsbeih G. Exploring the causes of the low incidence of cervical cancer in Western Asia //Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. – 2018. – T. 19. – №. 6. – C. 1425.
12. Amant F. et al. Breast cancer in pregnancy //The Lancet. – 2012. – T. 379. – №. 9815. – C. 570-579.
13. Amant F. et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting //Annals of Oncology. – 2019. – T. 30. – №. 10. – C. 1601-1612.
14. Amant F. et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting //International Journal of Gynecologic Cancer. – 2014. – T. 24. – №. 3.
15. Amant F. et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study //The lancet oncology. – 2012. – T. 13. – №. 3. – C. 256-264.
16. Amant F. et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy //New England Journal of Medicine. – 2015. – T. 373. – №. 19. – C. 1824-1834.
17. Anjos SJSB, Ribeiro SG, Lessa PRA, Nicolau AIO, Vasconcelos CTM, Pinheiro A KP. Fatores de risco para o câncer de colo do útero em mulheres reclusas. Rev Bras Enferm, 2013. 66 (4): p.508–13. Available: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672013000400007>. Accessed 2016 May 02. PMID: 24008703
18. Arfi M., Piccart-Gebhart M. Hatem A. Azim, Otto Metzger-Filho, Evandro de Azambuja, Sibylle Loibl, Florine Focant, Ekaterina Gresko //Breast Cancer Res Treat. – 2012. – T. 133. – C. 387-391.
19. Austin L. M., Frush D. P. Compendium of national guidelines for imaging the pregnant patient //American Journal of Roentgenology. – 2011. – T. 197. – №. 4. – C. W737-W746.
20. Bézu C. et al. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy //Surgical oncology. – 2011. – T. 20. – №. 1. – C. e55-e59.

21. Bhatla N. et al. New revised FIGO staging of cervical cancer (2018). Abstract S020.2 //FIGO XXII World Congress of Gynecology and Obstetrics. Rio de Janeiro, Brazil. – 2018. – C. 22-36.
22. Bianchi D. W. et al. Noninvasive prenatal testing and incidental detection of occult maternal malignancies //Jama. – 2015. – T. 314. – №. 2. – C. 162-169.
23. Bigelow C. A. et al. Management and outcome of cervical cancer diagnosed in pregnancy //American journal of obstetrics and gynecology. – 2017. – T. 216. – №. 3. – C. 276.
24. Bigelow C.A., Horowitz NS, Goodman A, Growdon WB, Del Carmen M, Kaimal AJ. Management and outcome of cervical cancer diagnosed in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216(3):276.e1–276.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.034 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.* Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011. [Google Scholar]
26. Burotto M. et al. Viable pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy //Seminars in oncology. – WB Saunders, 2018. – T. 45. – №. 3. – C. 164-169.
27. Burton G. J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction //American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – T. 218. – №. 2. – C. S745-S761.
28. Calsteren K. et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. – 2010.
29. Căpîlna M. E. et al. Radical trachelectomy performed during pregnancy: a review of the literature //International Journal of Gynecologic Cancer. – 2016. – T. 26. – №. 4.
30. Cardonick E. H. et al. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls //American journal of obstetrics and gynecology. – 2015. – T. 212. – №. 5. – C. 658.

31. Chen W. et al. Zeng h, Bray F, Jemal A, Yu XQ and he J: Cancer statistics in china //CA Cancer J Clin. – 2016. – T. 66. – C. 115-132.
32. Cibula D. et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer //Virchows Archiv. – 2018. – T. 472. – C. 919-936.
33. *de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, Van Calster B, Shmakov R.G, Mhallem Gziri M, Halaska MJ, Fruscio R, Lok CAR, Boere IA, et al*: Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: A 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 19: 337-346, 2018.
34. de Haan J. et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients //The Lancet Oncology. – 2018. – T. 19. – №. 3. – C. 337-346.
35. Di J, Rutherford S, Chu C. Review of the cervical cancer burden and population-based cervical cancer screening in China. *Asian Pac J Cancer Prev.* (2015) 16:7401–7. doi: 10.7314/APJCP.2015. 16.17.7401.
36. Douvier S., Filipuzzi L., Sagot P. Management of cervical intra-epithelial neoplasm during pregnancy //Gynecologie, Obstetrique & Fertilité. – 2003. – T. 31. – №. 10. – C. 851-855.
37. Ebina Y. et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2017 for the treatment of uterine cervical cancer //International journal of clinical oncology. – 2019. – T. 24. – C. 1-19.
38. Eibye S., Kjær S. K., Mellemkjær L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977–2006 //Obstetrics & Gynecology. – 2013. – T. 122. – №. 3. – C. 608-617.
39. Frisch A. et al. Efficacy of oral contrast agents for upper gastrointestinal signal suppression in MRCP: A systematic review of the literature //Acta Radiologica Open. – 2017. – T. 6. – №. 9. – C. 2058460117727315.

40. *Globocan 2008: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/>.(access June 2012).
41. Griffin S. J. et al. Transfer of carboplatin and paclitaxel into breast milk //Journal of Human Lactation. – 2012. – T. 28. – №. 4. – C. 457-459.
42. Gupta S. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial //Journal of Clinical Oncology. – 2018. – T. 36. – №. 16. – C. 1548-1555.
43. Han S. N. et al. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy //Breast cancer research and treatment. – 2018. – T. 168. – C. 551-557.
44. Han S. N. et al. Feasibility of whole-body diffusion-weighted MRI for detection of primary tumour, nodal and distant metastases in women with cancer during pregnancy: a pilot study //European Radiology. – 2018. – T. 28. – C. 1862-1874.
45. Han S. N. et al. Management of gynecological cancers during pregnancy //Current oncology reports. – 2014. – T. 16. – C. 1-10.
46. Hecking T. et al. Individual management of cervical cancer in pregnancy //Archives of gynecology and obstetrics. – 2016. – T. 293. – C. 931-939.
47. Hetfield A., Sanchez-Ramos L., Kaunitz M. Sonogrefik a cervical assessment to predict success of an odynagogue: the systematic review with the metaanalysis //Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – T. 197. – №. 2. – C. 14-17.
48. Hunter M. I., Monk B. J., Tewari K. S. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease //American journal of obstetrics and gynecology. – 2008. – T. 199. – №.1. – C. 3-9.
49. Hwang S. J., Shroyer K. R. Biomarkers of cervical dysplasia and carcinoma //Journal of oncology. – 2012. – T. 2012.
50. Johnson H. M., Mitchell K. B. Academy of breastfeeding medicine //ABM Clinical Protocol. – T. 34. – C. 429-34.

51. Kim H. S. et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis //European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2013. – T. 39. – №. 2. – C. 115-124.
52. Köhler C. et al. How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy //American journal of obstetrics and gynecology. – 2015. – T. 213. – №. 2. – C. 206. e1-206. e5.
53. Kyrgiou M. et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC) //British Journal of Cancer. – 2020. – T. 123. – №. 4. – C. 510-517.
54. *Kyu-Won Jung, Young-Joo Won, Chang-Mo Oh, Hyun-Joo Kong, Hyunsoon Cho, Jong-Keun Lee, DukHyoun Lee, Kang Hyun Lee. Prediction of Cancer Incidence and Mortality in Korea, 2016. Cancer Res Treat. 2016; 48(2):451-457.*
55. L.Kraftman et al., Age specific trends in mortality disparities by socioeconomic deprivation in small geographical areas of England, 2002-2018: A retrospective registry study, The Lancet Regional Health - Europe (2021), <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100136/>
56. La Nasa M., Gaughan J., Cardonick E. Incidence of neonatal neutropenia and leukopenia after in utero exposure to chemotherapy for maternal cancer //American journal of clinical oncology. – 2019. – T. 42. – №. 4. – C. 351-354.
57. Lambertini M., Peccatori F. A., Azim Jr H. A. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy //Cancer treatment reviews. – 2015. – T. 41. – №. 4. – C. 301-309.
58. Lee J. M. et al. Cervical cancer associated with pregnancy: results of a multicenter retrospective Korean study (KGOG-1006) //American journal of obstetrics and gynecology. – 2008. – T. 198. – №. 1. – C. 92.

59. Lee Y. et al. Comparison of quality of life and sexuality between cervical cancer survivors and healthy women //Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association. – 2016. – T. 48. – №. 4. – C. 1321-1329.
60. Lee Y. Y. et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study //BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2012. – T. 119. – №. 13. – C. 1572-1582.
61. Lees C, Marlow N, Arabin B, et al.. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:400–8. 10.1002/uog.13190 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Lenaerts L. et al. Noninvasive prenatal testing and detection of occult maternal malignancies //Clinical Chemistry. – 2019. – T. 65. – №. 12. – C. 1484-1486.
63. Lenaerts L. et al. Pregnant women with confirmed neoplasms should not have noninvasive prenatal testing //Prenatal diagnosis. – 2019. – T. 39. – №. 12. – C. 1162-1165.
64. Li M, Zhao Y, Guo R, Hua K, Lin B, L L, et al. Clinical analysis of 52 cases of cervical cancer during pregnancy. *Chin J ClinObstet Gynecol*. (2018) 19:3–5. doi:10.13390/j.issn.1672-1861.2018.01.0.
65. Li M. et al. Management of cervical cancer in pregnant women: a multi-center retrospective study in China //Frontiers in Medicine. – 2020. – T. 7. – C. 538815.
66. Li R. et al. Prognostic value of responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery for patients with stage IB2/IIA2 cervical cancer //Gynecologic oncology. – 2013. – T. 128. – №. 3. – C. 524-529.
67. Li T, Wang J, Song F. Progress in the diagnosis and treatment of gynecological malignant tumors during pregnancy. *Cancer Progression*. 2018; 16(13):1589-1592, 1615. [[Google Scholar](#)]
68. Lishner M. et al. Hematologic malignancies in pregnancy: management guidelines from an international consensus meeting //Journal of Clinical Oncology. – 2016. – T. 34. – №. 5. – C. 501-508.

69. Lyng E. et al. Cervical cancer screening at crossroads //Apmis. – 2014. – T. 122. – №. 8. – C. 667-673.
70. Ma Z. S. et al. Integrated network-diversity analyses suggest suppressive effect of Hodgkin's lymphoma and slightly relieving effect of chemotherapy on human milk microbiome //Scientific Reports. – 2016. – T. 6. – №. 1. – C. 1-13.
71. Maggen C. et al. Pregnancy and cancer: the INCIP Project //Current oncology reports. – 2020. – T. 22. – C. 1-10.
72. Mandic A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer in pregnancy-Review of the literature //J BUON. – 2020. – T. 25. – C. 597-604.
73. Mariella Mailath-Pokorny, Richard Schwameis, Christoph Grimm, Alexander Reinthaller and Stephan Polterauer. / Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature. / BMC Pregnancy and Childbirth (2016) 16:74 DOI:10.1186/12884-016-0861-8.
74. Marnitz S. et al. The therapeutic management of a twin pregnancy complicated by the presence of cervical cancer, following laparoscopic staging and chemotherapy, with an emphasis on cisplatin concentrations in the fetomaternal compartments amnion fluid, umbilical cord, and maternal serum //Fertility and Sterility. – 2009. – T. 92. – №. 5. – C. 1748.
75. Masturzo B. et al. Impact of cancer in the management of delivery: 10 years of variations //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2020. – T. 33. – №. 12. – C. 2006-2011.
76. Mehta A., Kim K. B., Minor D. R. Case report of a pregnancy during ipilimumab therapy //Journal of global oncology. – 2018. – T. 4.
77. Morice P. et al. Gynaecological cancers in pregnancy //The Lancet. – 2012. – T. 379. – №. 9815. – C. 558-569.
78. Olusola P. et al. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities //Cells. – 2019. – T. 8. – №. 6. – C. 622.
79. Origoni M. et al. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art //Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2014. – T. 18. – №. 6. – C. 851-60.

80. Pasternak B., Svanström H., Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes //New England Journal of Medicine. – 2013. – T. 368. – №. 9. – C. 814-823.
81. Peccatori F. A. et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up //Annals of oncology. – 2013. – T. 24. – C. vi160-vi170.
82. Pentheroudakis G. et al. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up //Annals of Oncology. – 2010. – T. 21. – C. v266-v273.
83. Perrone AM, Bovicelli A, D'Andrilli G, Borghese G, Giordano A, De Iaco P. Cervical cancer in pregnancy: analysis of the literature and innovative approaches. J Cell Physiol. (2019) 234:14975–90. doi: 10.1002/jcp. 28340.
84. Poulet F. M. et al. An evaluation of the impact of PD-1 pathway blockade on reproductive safety of therapeutic PD-1 inhibitors //Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology. – 2016. – T. 107. – №. 2. – C. 108-119.
85. Resolution W. H. A. 65.5 //Sixty-Fifth World Health Assembly. – 2012. – C. 21-26.
86. *Roxana Schwab**, *Katharina Anic and Annette Hasenburg*. Cancer and Pregnancy: A Comprehensive Review. A Comprehensive Review. Cancers 2021, 13, 3048.
87. Rubinchik-Stern M. et al. Maternal–fetal transfer of indocyanine green across the perfused human placenta //Reproductive toxicology. – 2016. – T. 62. – C. 100-105.
88. Rychlik A. et al. Utility of laparoscopic indocyanine green-guided sentinel node biopsy in open cervical cancer surgery //International Journal of Gynecologic Cancer. – 2016. – T. 26. – №. 7.
89. Rydzewska L. et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012. – №. 12.

90. Saes L. et al. Incidental detection of maternal malignancy in non-invasive prenatal test //Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde. – 2019. – T. 163.
91. Schaefer K. et al. Value and feasibility of LLETZ procedures for pregnant women with suspected high-grade squamous intraepithelial lesions and microinvasive cervical cancer //International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2012. – T. 118. – №. 2. – C. 141-144.
92. Schuurman T. et al. Fertility-sparing surgery in gynecologic cancer: a systematic review //Cancers. – 2021. – T. 13. – №. 5. – C. 1008.
93. Shiping Z, Lushan ZQ, et al. Progress in diagnosis and treatment of pregnancy complicated with cervical cancer. *J Pract Med.* 2018; 25(4):400-402. [[Google Scholar](#)]
94. Silverstein J. et al. Multidisciplinary management of cancer during pregnancy //JCO Oncology Practice. – 2020. – T. 16. – №. 9. – C. 545-557.
95. Sonoda K. et al. Difficulty of cervical cancer diagnosis during pregnancy: A case series analysis of the clinicopathological characteristics and prognosis of cervical cancer diagnosed during pregnancy or within 6 months after parturition //Molecular and clinical oncology. – 2021. – T. 14. – №. 4. – C. 1-1.
96. Stopenski S. et al. After chemotherapy treatment for maternal cancer during pregnancy, is breastfeeding possible? //Breastfeeding Medicine. – 2017. – T. 12. – №. 2. – C. 91-97.
97. Tsuritani M. et al. Retrospective evaluation of CO2 laser conization in pregnant women with carcinoma in situ or microinvasive carcinoma //Obstetrical & Gynecological Survey. – 2010. – T. 65. – №.1. – C. 24-25.
98. Van Calsteren K. Chemotherapy during pregnancy: pharmacokinetics and impact on foetal neurological development //Facts, views & vision in Ob Gyn. – 2010. – T. 2. – №. 4. – C.278.
99. Van Calsteren K. et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study //Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. – 2010. – T. 89. – №. 10. – C.1338-1345.

100. Van Calsteren K. et al. Substantial variation in transplacental transfer of chemotherapeutic agents in a mouse model //Reproductive Sciences. – 2011. – T. 18. – C.57-63.
101. Van Calsteren K. et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model //Gynecologic oncology. – 2010. – T. 119. – №. 3. – C. 594-600.
102. Van Calsteren K. et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model //International Journal of Gynecologic Cancer. – 2010. – T. 20. – №. 9.
103. Vandembroucke T., Van Calsteren K., Amant F. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy //The New England journal of medicine. – 2016. – T. 374. – №. 7. – C. 693.
104. Vercellino G. F. et al. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in 32 pregnant patients with cervical cancer: rationale, description of the technique, and outcome //International Journal of Gynecologic Cancer. – 2014. – T. 24. – №. 2.
105. Verheecke M, Cortès Calabuig A, Finalet Ferreiro J, et al.. Genetic and microscopic assessment of the human chemotherapy-exposed placenta reveals possible pathways contributive to fetal growth restriction. *Placenta* 2018; 64:61–70. 10.1016/j.placenta.2018.03.002 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. WHO. [Accessed 3/12/2014] India Country Profile for Cancer. 2014. http://www.who.int/cancer/country-profiles/ind_en.pdf?ua=1.
107. Wieseler K. M. et al. Imaging in pregnant patients: examination appropriateness //Radiographics. – 2010. – T. 30. – №. 5. – C. 1215-1229.
108. Zhao H. et al. Neoadjuvant chemotherapy with radical surgery vs radical surgery alone for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis //OncoTargets and therapy. – 2019. – T. 12. – C. 1881.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GLOBOCAN – всемирный регистр онкологических заболеваний

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

МРТ – магниторезонансная терапия

ПАП-тест – гинекологический мазок с исследованием методом Папаниколау

ПХТ – полихимиотерапия

РШМ – рак шейки матки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ШМ – шейка матки