

ГОУ ДПО
Санкт-Петербургская
медицинская академия
последипломного
образования,
ФГУ НИИ онкологии
им.Н.Н.Петрова

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ РАК В СОЧЕТАНИИ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

А.Ф.Урманчиева

Среди злокачественных гинекологических опухолей, ассоциированных с беременностью, первое место занимает рак шейки матки, на втором - рак яичника. Рак вульвы, рак эндометрия, саркомы матки выявляются крайне редко во время беременности и описываются как казуистические случаи.

Гинекологический рак в сочетании с беременностью выявляется с частотой 1 случай на 1 000 беременностей (Oehler M.K. et al., 2003) Среди злокачественных гинекологических опухолей, ассоциированных с беременностью, первое место занимает рак шейки матки, на втором - рак яичника. Рак вульвы, рак эндометрия, саркомы матки выявляются крайне редко во время беременности и описываются как казуистические случаи.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Рак шейки матки занимает первое место среди гинекологических опухолей, ассоциированных с беременностью, и выявляется по данным различных авторов (Jones F.G. et al., 1968; Hacker, N.F. et al., 1982; Creasman W.T., 2001) от 1 до 13 случаев на 10 000 беременностей, включая послеродовой период, и 1 на 1 000-2 500 родов. Рак шейки матки, обнаруженный в течение 6 месяцев после прерывания беременности и 12-18 месяцев после родов, может быть отнесен к опухолям, ассоциированным с беременностью, т.к. клинические и морфологические проявления опухолевого процесса присутствуют уже во время беременности. Среди больных раком шейки матки частота сочетания с беременностью составляет 1-3%. Средний возраст больных раком шейки матки в сочетании с беременностью – 30 лет.

ПРЕИНВАЗИВНЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Диагностика

Эпидемиологические факторы риска рака шейки матки во время беременности те же, что и среди небеременных женщин. Наиболее значимым фактором является HPV-инфекция с относительным риском рака шейки матки от 4 до 10. В нескольких исследованиях было выявлено пропорциональное увеличение частоты HPV во время беременности (28-31%) по сравнению с небеременными (12,5-18,6%), (Schneider A. et al., 1987; Fife K.H. et al., 1996). В то же время, нидерландское исследование de Roda Husman et al. (1995) не выявило увеличения обнаружения HPV среди беременных (10,1% против 11,4% среди небеременных).

Молодые женщины, как вне беременности, так и во время беременности должны подвергаться рутинному цитологическому скринингу. По данным Lurain, Gallup (1979), в среднем у 1,3-2,2% акушерских пациенток выявляется цитологическая атипия. Во время беременности под воздействием гормональных факторов на слизистую шейки матки кольпоскопическая и цитологическая картина меняется за счет гиперплазии и метаплазии эпителия, децидуоза стромы. Помимо возможной гипердиагностики злокачественных процессов на шейке матки у беременных при цитологическом скрининге не менее опасным может быть гиподиагностика в связи со скептическим отношением клиницистов и морфологов к возможному малигнизированным внутриэпителиальным изменениям у беременных. Долгое время существовало мнение, что выявленный Ca in situ во время беременности не является истинным, т.к. часто регрессирует после родов и аборт, и, следовательно, пролиферативные изменения во время беременности симулируют малигнизированный процесс. Работы, выполненные в 1950-70-е годы (Marsch N. 1956; Green T.H., 1975) убедительно продемонстрировали, что малигнизированные внутриэпителиальные изменения совершенно не связаны с пролиферативными процессами, возникающими во время беременности. В настоящее вре-

мя факт выявления *Ca in situ* при беременности не вызывает сомнений. Частота выявления *Ca in situ* среди беременных составляет 3:10 000 (Jones F.G. et al., 1968), т.е. такая же, как среди небеременных, по данным Wanless (1971) - 0,025%, в то же время Hacker et al. (1982) на основании реанализа 14 исследований приводят сводную цифру 0,13%.

С целью уточнения диагноза при подозрении на опухолевый процесс во время проведения цитологического скрининга необходимо выполнение гистологического исследования на этапе углубленной диагностики. До настоящего времени дискутируется вопрос о методе получения материала для гистологического исследования во время беременности: прицельная биопсия под контролем кольпоскопии, множественная квадрантная биопсия или конизация шейки матки. Большинство клиницистов рекомендует ограничиваться множественной пункционной биопсией, почти не связанной с возможностью возникновения осложнений. Однако при такой технике биопсии отмечается значительная частота ошибочных заключений – от 6 до 25%. Учитывая столь большое число ошибок при простой биопсии, другая группа исследователей придерживается мнения о целесообразности конизации, но не в классическом варианте. При беременности переходная зона шеечного эпителия обычно смещается к влагалищной части, поэтому достаточна глубина конуса от 1,5 до 2 см вместо 3–3,5 см. Но конусовидная биопсия во время беременности особенно на раннем сроке и после 34 недель беременности может сопровождаться тяжелыми осложнениями: значительным кровотечением, выкидышами, преждевременными родами (от 5 до 25%).

По материалам НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, из 11 беременных, которым на ранних сроках беременности по поводу *Ca in situ* была выполнена конизация шейки матки, у одной – произошел выкидыш, у второй – массивное кровотечение, потребовавшее экстренных гемостатических мероприятий. У 9 больных беременность протекала благополучно: 5 – родоразрешились в срок *per vias naturales*; одной пациентке производилось кесарево сечение в связи со слабостью родовой деятельности; остальные 4 – решили прервать беременность на раннем сроке (Урманчиева А.Ф., 2002). Дилемма, возникшая в ранней диагностике рака шейки матки во время беременности (биопсия или конизация?), привела к появлению работ, сравнивавших результаты множественной биопсии с последующей конизацией. Проведенные исследования показали, что прицельная биопсия под контролем кольпоскопии является адекватной процедурой для выявления рака шейки матки у беременных (Bosch, A. and Marcial V.A., 1966).

С целью оценки эффективности цитологического скрининга среди беременных в 1980 году нами было проведено исследование среди 4 230 женщин, обращавшихся в женские консультации одного из районов г. Ленинграда по поводу беременности для прерывания или ее сохранения. Цитологическое исследование экто- и эн-

доцервикса проводилось независимо от того, имелись визуальные изменения на шейке матки или нет. При выявлении мазков III, IV, V классов по Папаниколау осуществлялось углубленное обследование, включавшее кольпоскопию и прицельную биопсию. В результате обследования 4 230 беременных у 22 (0,52%) была выявлена атипия. В 8 случаях процесс был расценен как CIN1, и после проведенного противовоспалительного лечения данного рода изменения при повторном цитологическом исследовании не определялись. Более детальному обследованию были подвергнуты 14 беременных, у которых цитологически были диагностированы CIN2, CIN3. У 7 из этих 14 женщин в мазках, взятых после прерывания беременности или родоразрешения и проведения противовоспалительного лечения, ранее выявленные изменения отсутствовали. С одной стороны, предыдущие результаты можно было бы расценивать как ложноположительные, с другой стороны, возможно, вследствие травмы после аборта или родов произошел регресс умеренной или тяжелой дисплазии, что не исключается и вне беременности, когда регресс CIN2, CIN3 регистрируется у 30% пациенток (Oster A.G., 1993). Однако у остальных 7 из 14 женщин после окончания беременности цитологические изменения сохранялись или же признаки атипии нарастали. При углубленной диагностике (кольпоскопии и прицельной биопсии) у 6 был обнаружен *Ca in situ*, а у одной – микроинвазивный рак. За этот же период времени параллельно был проведен цитологический скрининг на профилактических осмотрах среди 10 723 небеременных женщин. При сопоставлении двух цитологических скринингов можно отметить, что в обеих обследуемых группах с одинаковой частотой были выявлены злокачественные новообразования шейки матки: среди беременных – в 0,17%, среди небеременных – в 0,18%. Вместе с тем, среди опухолей, выявленных у беременных женщин, преобладали преинвазивные формы (0,15%), только в одном случае был диагностирован инвазивный рак (0,02%), причем IA1 стадии, что в 5 раз реже, чем среди небеременных. При этом средний возраст беременных с выявленной онкологической патологией составил 29,3 года, во второй группе обследованных женщин – 50,2 года (Урманчиева А.Ф., 2002).

Все вместе взятое позволяет считать, что массовые профилактические осмотры беременных женщин с проведением у них цитологического скрининга – реальная основа для профилактики и раннего выявления рака шейки матки у женщин молодого возраста, что позволит рассчитывать в дальнейшем на снижение показателей заболеваемости и смертности среди женщин старших возрастных групп.

При обследовании беременных женщин сохраняется принцип двухэтапности диагностики ранних форм рака шейки матки. Основным методом первичного выявления преклинического рака шейки матки является цитологическое исследование (I этап). При сомнительных и позитивных цитологических данных применяется комплекс диагностических методов: кольпоскопия, повторное ци-

тологическое исследование и прицельная биопсия - как во время беременности, так и после беременности (II этап). Как исключение, при подозрении на инвазивный рост опухоли при нежелании женщины прервать беременность возможно выполнение атипичной конизации (меньшего объема) или клиновидной биопсии во время беременности.

Таким образом, особенностью ранней диагностики рака шейки матки у беременных является тщательная дифференциация с пролиферативными процессами, имеющимися при беременности, а также «деликатность» в проведении диагностических процедур.

Лечение

По существующему в настоящее время мнению, выявление CIN3 в период беременности не требует немедленного активного вмешательства. Johnson et al. (1960) проследили судьбу 20 женщин с диагнозом Ca in situ, обнаруженным во время беременности, которым лечение было отсрочено на послеродовой период. Ни в одном случае не отмечено прогрессии в инвазивный рак, все матери живы.

Из 12 больных, прослеженных в НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, у которых также лечение Ca in situ было отложено на время после родов, на 2-6-м месяце после родов, у 8 из них в удаленном конусе шейки матки был выявлен Ca in situ, у остальных 4 –эндоцервикоз (Урманчиева А.Ф.,2002). Следовательно, конизация шейки матки может быть выполнена через 6-8 недель после завершения беременности, а именно срочных влагалищных родов.

Однако одной из проблем при выявлении CIN3 во время беременности, как уже отмечалось в разделе диагностики, является дифференциация с инвазивным раком, что возможно только при гистологическом исследовании серийно-ступенчатых срезов удаленного конуса шейки матки. Однако в связи с возможными осложнениями конизация во время беременности нежелательна, о чем большая должна быть поставлена в известность. Поэтому в некоторых случаях, когда по данным прицельной биопсии нельзя полностью исключить инвазивный рост, больной лучше рекомендовать прервать беременность на ранних сроках с дальнейшим выполнением конизации шейки матки через 4-8 недель.

При настойчивом желании женщины сохранить беременность в случае выявления CIN2, 3 агрессивная диагностико-лечебная тактика в последние годы сменяется консервативной. Во-первых, более консервативная тактика у беременных объясняется тем, что риск прогрессии CIN2, 3 за столь короткий временной интервал крайне минимален. Во-вторых, в нескольких исследованиях отмечена высокая частота регресса CIN2, 3 после родов. По данным Kiguhі et al.(1981), умеренная дисплазия (CIN2) регрессировала в 74,1%, тяжелая (CIN3) - в 53,8%, Этими же авторами прогрессия в инвазивную карциному зафиксирована в 0,4%. Спорным остается роль вида родоразрешения на регресс CIN. В двух публикациях (Brinton et al., 1989; Bosh et al.,1992) отмечен регресс интраэпители-

альных неоплазий в 40% после кесарева сечения. Тогда как в работе Ahdoот et al (1998) не было зарегистрировано ни одного случая регресса после кесарева сечения, и в 60% - после влагалищных родов, что объяснялось десквамацией диспластического эпителия вследствие родовой травмы. По данным Yost et al.(1999), регресс CIN2, 3 составил 70% независимо от вида родоразрешения.

Таким образом, принимая во внимание вышеизложенное, при проведении цитологического скрининга среди беременных в случае выявления в мазках картины, соответствующей умеренной или тяжелой дисплазии и даже Ca in situ (CIN2, 3), возможно избежать травматичной процедуры конусовидной биопсии, которая может вызвать кровотечение, спонтанный аборт, преждевременные роды, инфекции. Необходимым является выполнение кольпоскопии, а при подозрении на инвазивный процесс производство прицельной биопсии. Все дополнительные диагностические и лечебные мероприятия при исключении инвазивного рака откладываются на послеродовой период, не ранее чем через 2 месяца. Несмотря на приведенные данные о значительной частоте регресса интраэпителиальных неоплазий непосредственно после родов, эта категория пациенток требует тщательного мониторинга, т.к. по данным Kaplan et al. (2001) сохраняется высокий риск рецидива интраэпителиальных неоплазий в течение ближайших 2-5 лет, не только CIN2,3, но и CIN1.

В табл. 1 представлена лечебная тактика при Ca in situ во время беременности.

ИНВАЗИВНЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ Диагностика

Симптомы и клиническая картина инвазивного рака шейки матки при беременности не имеют существенных отличий от опухолей у небеременных женщин.

По материалам НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, наиболее частым первым симптомом рака шейки матки у беременных (324 больные: у 65 диагноз установлен во время беременности, у 100 - после родов, у 105 - после аборта) являлось влагалищное кровотечение (в 68,2%), только 14,5% пациенток к моменту уточнения диагноза не предъявляло жалоб, 10,2% больных беспокоила лейкорея, а 7,1% - боли. Экзофитная форма роста опухоли была у 53,6%, эндофитная – у 25,7%, смешанная – у 20,7% (Урманчиева А.Ф.,2002).

В большинстве случаев рак шейки матки во время беременности выявляется случайно, несмотря на имеющиеся признаки заболевания, которые трактуются ошибочно из-за отсутствия онкологической настороженности среди акушеров и гинекологов. В I триместре беременности симптомы маточного кровотечения расцениваются как угрожающий выкидыш, во II и III триместрах – как акушерская патология: предлежание или преждевременная отслойка плаценты после родов – как осложнения послеродового периода – с проведением необоснованных мероприятий. В связи с этим время установления диагноза рака шейки матки колеблется от 1 до 12 и более

месяцев от первых симптомов заболевания у беременных женщин; у каждой третьей больной длительность симптомов заболевания превышала 4-6 месяцев. Из 324 больных раком шейки матки в сочетании с беременностью только у 33 (10,9%) злокачественная опухоль была заподозрена и установлена на ранних сроках беременности.

Гистологическое строение злокачественных опухолей шейки матки у беременных преимущественно представлено плоскоклеточным раком (в 72,4%), значительно реже, чем у небеременных, - железистым раком (4,0%), и в 23,6% диагностируются низкодифференцированные формы. Анализ литературных данных с 1960-х по 1980-е годы (Бохман Я.В. и др., 1981; Hacker, N.F. et al., 1982,) не выявил существенных различий в распределении по стадиям заболевания между больными раком шейки матки в сочетании с беременностью и без (IВ-42%,II-33%,III,IV-25%). В публикациях 1990-х годов (Zemlickis D. et al., 1991; Hopkins, M.P. and Morley G.W., 1992) отмечено увеличение числа случаев IВ стадии (около 70%), что может быть объяснено улучшением пренатальной помощи.

Для уточнения степени распространения опухолевого процесса в клинической онкологии широко используются методы лучевой и эндоскопической диагностики. При обследовании больных, решивших сохранить беременность или еще окончательно не принявших решение, должны быть исключены диагностические методы с высокой лучевой нагрузкой (пиелография, компьютерная томография). Предпочтение отдается ультразвуковой диагностике, в редких случаях – магнитно-ядерному резонансу. Цистоскопия и колоноскопия могут быть исключены из комплекса обследования у больных раком шейки матки I,II стадии при сочетании с беременностью. В некоторых клиниках для определения наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах у больных с клинически I и II стадией рака шейки матки с целью выбора лечебной тактики выполняется эндоскопическая биопсия подвздошных лимфатических узлов. Частота выявления лимфогенных метастазов рака шейки матки T1-2 в сочетании с беременностью достаточна велика. По материалам НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова из 144 больных раком шейки матки T1-2 в сочетании с беременностью, оперированных в объеме радикальной гистерэктомии с подвздошной лимфаденэктомией, у 23 (15,6%) были выявлены лимфогенные метастазы: в I триместре беременности – у 7 из 21; во II триместре – у 4 из 11; в III - у 3 из 8; после родов - у 9 из 38, после абортa - у 5 из 66 - , что было в 3 раза чаще, чем в контрольной группе больных раком шейки матки T1-2 репродуктивного возраста без беременностей (5,2%), (Урманчиева А.Ф., 2002).

Учитывая, что прогноз заболевания у больных раком шейки матки I стадии у беременных не хуже, чем результаты лечения небеременных больных, а также не отмечено ухудшения при пролонгировании беременности до родоразрешения по некоторым литературным данным (Dudan R.C. et al., 1973; Thompson J.D. et al., 1975;

Hacker. N.F. et al., 1982; Nevin J. et al., 1995; Lee R.B. et al., 1981; Zemlickis D. et al., 1991), возможно, у пациентки возникнет желание отсрочить лечение на послеродовой период. Для исключения III стадии (метастатической) заболевания эксклюзивно может быть выполнена лапароскопическая лимфаденэктомия (Hertel H. et al., 2002; Alouini S. et al., 2008). В 2001 г. Н.Н.Хертел и др. описали клинический случай, когда больной, 39 лет, решившей сохранить беременность, при выявленном инвазивном раке шейки матки T1B1 при сроке 16 недель была выполнена лапароскопическая биопсия лимфатических узлов, определившая наличие метастаза в одном из внутренних подвздошных узлов. Это заставило изменить лечебную тактику - была выполнена радикальная гистерэктомия с подвздошной лимфаденэктомией по методу Вертгейма-Мейгса.

Лечение

Клинические исследования до 1980-х годов свидетельствовали об ухудшении прогноза заболевания в сочетании с беременностью (Бохман Я.В. и др., 1981; Gustafsson D.E., 1962; Waldrop G.M., Palmer J.P., 1963). Объяснение этому факту находили в значительном изменении гормонального статуса во время беременности, что отражается на иммунном состоянии материнского организма. Другим объяснением может быть длительность симптомов заболевания и его поздняя диагностика, нередко на стадиях метастатического поражения (см. раздел диагностики). В работах 1990-2000-х годов при сопоставлении пятилетней выживаемости больных раком шейки матки ранних стадий в сочетании с беременностью не было выявлено различий с небеременными пациентками (Zemlickis D. et al., 1991; Hopkins M.P. and Morley G.W., 1992; Van der Vange et al., 1995; Soo A.K. et al., 1997; Method M.W. and Brest V.C., 1999). Рак шейки матки, выявленный в III триместре беременности или после родов, чаще всего имеет большее распространение процесса вследствие поздней диагностики. Число больных с распространенным опухолевым процессом в сочетании с беременностью невелико, и выводы имеющихся исследований разноречивы, но в большинстве из них зарегистрированы низкие результаты лечения (Бохман Я.В. и др., 1981; Bosch A. and Marcial V.A., 1966; Nevin J., 1995; Van der Vange N. et al., 1995).

В 1965 году было опубликовано первое сообщение о значительной отсрочке в лечении до родоразрешения (на 11-17 недель) у 5 больных инвазивным раком шейки матки со сроками беременности более 20 недель. Все 5 больных были здоровы на протяжении прослеживания более 3-5 лет. С тех пор несколько исследований были сфокусированы на возможности отсрочки в лечении инвазивного рака шейки матки в случаях сочетания с беременностью (Dudan R.C. et al., 1973; Thompson J.D. et al., 1975; Lee R.B. et al., 1981; Hacker N.F. et al., 1982; Zemlickis D. et al., 1991). В этих работах сообщается о 82 пациентках, преимущественно I стадии заболевания, которые приняли решение отложить лечение на 1-32 недели до момента жизнеспособности плода. Хотя длительность отсроч-

ки в лечении была различной, только у 3 пациенток было зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса. Несмотря на то, что не было отмечено различий в выживаемости больных в зависимости от вида родоразрешения (Hacker N.F. et al., 1982; Jones W.B. et al., 1996), из-за возможного кровотечения и диссеминации опухоли предпочтение отдавалось абдоминальным родам. У нескольких больных зарегистрированы после влагалищных родов рецидивы в области эпизиотомии (Sivanesaratnam V. et al., 1993; Cliby W.A. et al., 1994)

Обзор литературных данных указывает на отсутствие сведений о метастазировании рака шейки матки в плод, только в одном наблюдении был выявлен метастаз плоскоклеточного рака шейки матки в плаценту (Dildy G.A., Moise K.J., 1989). Дети, родившиеся при доношенных сроках беременности у больных раком шейки матки ранних стадий, не имели существенных отличий, оцениваемых по шкале Апгар. При распространенном раке шейки матки из-за опухолевой интоксикации нередко спонтанные выкидыши или преждевременные роды.

Лечение микроинвазивного рака шейки матки (IA1 и IA2)

Диагноз микроинвазивного рака шейки матки может быть установлен только при тщательном гистологическом исследовании биопсийного материала, полученного при конизации или широком иссечении, что крайне затруднительно при беременности. Однако если во время беременности выявлен рак шейки матки IA1 и женщина хочет сохранить беременность, лечение может быть отложено до окончания беременности. Если больная хочет в дальнейшем сохранить детородную функцию, то после родов (влагалищных или абдоминальных) через 4-8 недель выполняется широкая конизация шейки матки. Если больная в дальнейшем не планирует сохранить фертильность, то одновременно с кесаревым сечением выполняется простая гистерэктомия. Лечение беременных с диагнозом рака шейки матки IA2 проводится по плану лечения рака шейки матки IB стадии (табл.1).

Лечение рака шейки матки IB и II стадий

Альтернативными методами лечения рака шейки матки IB и II стадий являются хирургический и лучевой методы лечения, а также их комбинации. У молодых молодого возраста предпочтение отдается хирургическому лечению в сочетании с лучевой, а в последние годы и с химиотерапией. При сочетании с беременностью операция является первым этапом лечения, даже при IB стадии. Лучевой компонент лечения во время беременности исключается ввиду возможного тератогенного эффекта даже на больших сроках беременности.

На ранних сроках беременности при раке шейки матки IB и II стадий рекомендуется выполнение радикальной гистерэктомии (удаление матки с плодом *in situ*) с подвздошной лимфаденэктомией.

При выявлении рака шейки матки IB и II стадий во II и III триместрах с пациенткой обсуждаются сроки начала лечения, ввиду появившихся в последние годы сообщений об отсутствии ухудшения прогноза рака шейки матки I и II стадии у беременных больных и возможности пролонгирования беременности до жизнеспособности плода. Однако необходимо помнить, что определение только клиническими методами обследования степени распространения опухолевого процесса у беременной, не позволяет исключить наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (III стадии), что по нашим результатам исследования выявляется в 3 раза чаще, чем вне беременности (А.Ф.Урманчиева, 2002).

В 2008 году в Бельгии состоялся международный согласительный митинг по проблеме «Гинекологический рак во время беременности», на котором наибольшие дебаты вызывала лечебная тактика больных раком шейки матки I и II стадии, решающих сохранять беременность. Эксперты рекомендуют активные диагностические и лечебные манипуляции проводить во II триместре беременности. При IB1 < 2 см предлагается выполнение лимфаденэктомии (ретроперитонеальная или лапарос-

Таблица 1
Лечение рака шейки матки во время беременности

Преинвазивный рак шейки матки

- При желании женщины сохранить беременность – конизация шейки матки через 2 месяца после влагалищных родов.
- При нежелании женщины сохранять беременность – лечение через 2 месяца после медицинского аборта.
- Микроинвазивный рак шейки матки IA1
- При желании женщины сохранить беременность – пролонгирование беременности. Кесарево сечение в срок с одномоментной гистерэктомией или конизация/ампутация шейки через 2 месяца после кесарева сечения.
- При нежелании женщины сохранять беременность – гистерэктомия или широкая конизация / ампутация шейки через 2 месяца после медицинского аборта.
- Инвазивный рак шейки матки IA2, IB, IIA
- До 20 нед. – радикальная гистерэктомия с подвздошной лимфаденэктомией
- Более 20 нед. – пролонгирование беременности до 32-35 нед. Кесарево сечение в 32-35 нед. с одномоментной радикальной гистерэктомией и подвздошной лимфаденэктомией. Аджьювантная лучевая терапия при T1b2N0, T2bN0. Аджьювантная химиолучевая терапия при T1-2N1.
- Инвазивный рак шейки матки IIB, III
- До 20 нед. – наружное облучение + химиотерапия, после спонтанного аборта (при 4000сGy) продолжение сочетанной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией
- Более 20 нед. – Кесарево сечение с субтотальной гистерэктомией + химиолучевая терапия.

Таблица 2

Неoadъювантная химиотерапия рака шейки матки во время беременности [Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of an International Consensus Meeting (Amant F. Et al.,2009)]

Авторы	Возраст	Стадия	Срок бер. (нед.)	Химиотерапия	Хирургия Бер. (нед.)	Наблюд (мес.)	Исход матери	Исход плода
Giacalone,1996	34	IB1	17	75 мг/м ² P (3 ц.)	32	12	жива	норма
Tewari,1998	34	IIA	16	1 мг/м ² V, 50 мг/м ² P (6 ц.)	34	5	ум.	норма
Tewari,1998	36	IB2	21	1 мг/м ² V, 50 мг/м ² P (4 ц.)	32	24	жива	норма
Marana,2001	26	IIB	14	30 мг/м ² B, 50мг/м ² P (2 ц.)	38	12	ум.	норма
Caluwaerts,2006	28	IB1	17	75 мг/м ² P (6 ц.)	32	10	жива	норма
Bader,2007	38	IIA	19	1 мг/м ² V, 50 мг/м ² P (4 ц.)	33	80	жива	норма
Benhaim,2006	30	IIIB	22	50 мг/м ² P (2 ц.)	28	10	ум.	норма
Palaia,2007	30	IIB	20	75 мг/м ² P (3 ц.)	35	10	жива	норма
Karam,2007	28	IB2	23	40 мг/м ² P (6 ц.)	33	14	жива	норма

копическая). При наличии метастазов выполняется стандартная радикальная операция. При отсутствии метастазов предлагается трахелэктомия на беременной матке, возможно, с предварительной неoadъювантной платиновой химиотерапией. При IB1 (2-4 см) лимфодиссекция выполняется на первом этапе или после неoadъювантной химиотерапии. При наличии метастазов выполняется также стандартная радикальная операция. При отсутствии метастазов – трахелэктомия во время беременности или после кесарева сечения; или после кесарева сечения выполняется стандартная радикальная операция. При IB2- IIB рекомендуется неoadъювантная химиотерапия и радикальная операция или трахелэктомия после кесарева сечения. Алгоритмы лечения при IB1<2 см, IB1 (2-4 см), IB2- IIB во втором триместре у женщин, желающих сохранить беременность, представлены на рис.1, 2, 3. (Amant F. et al.,2009).

Выполнение лапароскопической биопсии лимфатических узлов не является рутинным даже у небеременных пациенток, а во время беременности может спровоцировать акушерские осложнения. Опыт выполнения трахелэктомий за рубежом и в России еще не столь велик, а о трахелэктомии во время беременности имеется только одиночное сообщение (Ungar L. et al., 2006). В литературе описано 9 случаев проведения неoadъювантной платиновой химиотерапии больным раком шейки матки во время беременности. Все дети здоровы, но 3 из 9 матерей в дальнейшем погибли от заболевания (табл.2).

Поэтому, по нашему мнению, если срок беременности не достиг 20 недель, лучше рекомендовать пациентке согласиться на радикальную гистерэктомию (удаление матки с плодом in situ) с подвздошной лимфаденэктомией. Если срок беременности более 20 недель, возможно пролонгировать беременность до 32-35 недель, когда

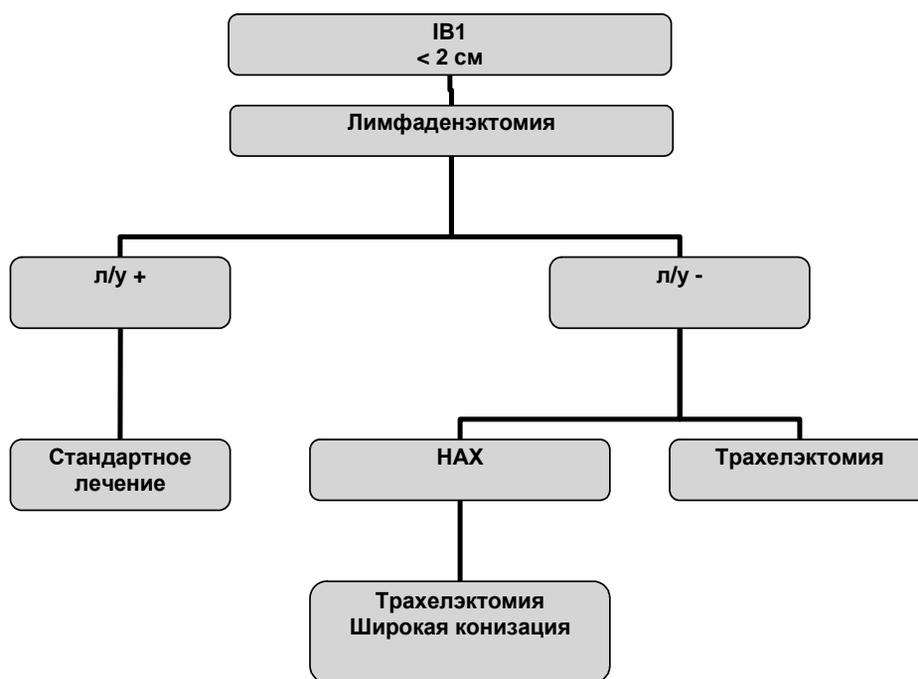


Рис.1. Алгоритм лечения рака шейки матки IB1 (<2 см) во втором триместре беременности пациенткам, желающим сохранить беременность и фертильность. НАХ- неoadъювантная химиотерапия [Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of an International Consensus Meeting (Amant F. Et al., 2009)].

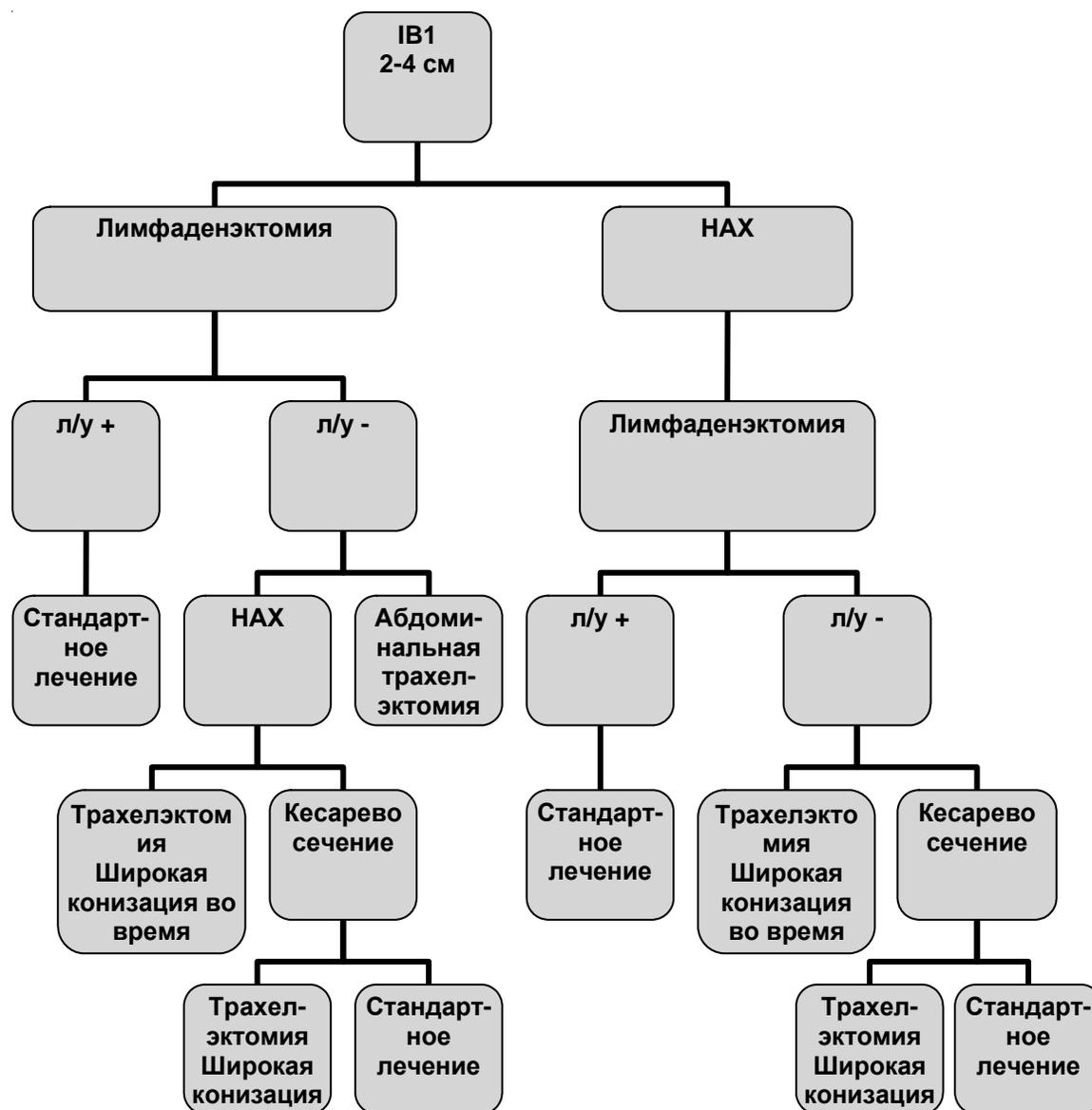


Рис.2. Алгоритм лечения рака шейки матки IB1 (2-4 см) во втором триместре беременности пациенткам, желающим сохранить беременность и фертильность. НАХ- неoadьювантная химиотерапия [Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of an International Consensus Meeting (Amant F. Et al., 2009)].

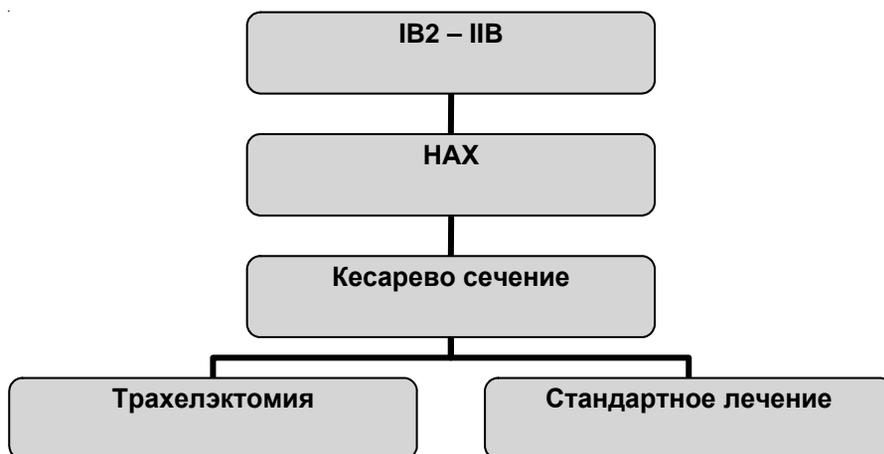


Рис.3. Алгоритм лечения рака шейки матки IB2- IIB во втором триместре беременности пациенткам, желающим сохранить беременность и фертильность. НАХ- неoadьювантная химиотерапия [Gynaecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of an International Consensus Meeting (Amant F. Et al., 2009)].

шансы на жизнеспособность у плода достигают 90%. В последние годы в акушерстве для определения жизнеспособности плода используются тесты на определение зрелости легочной ткани по пунктату амниотической жидкости. В ситуации сочетания беременности с раком шейки матки интрацервикальная пункция амниотической жидкости нецелесообразна из-за возможной диссеминации или инфицирования околоплодных вод. Откладывание лечения в этих жизненных ситуациях, желательно, не должно превышать 4-8 недель, так как каждый отсроченный месяц в лечении, как у беременной, так и у небеременной женщины может ухудшать прогноз заболевания. При решении пациентки сохранять беременность наблюдение за состоянием опухолевого процесса на шейке матки должно проводиться каждые 2 недели. Родоразрешение осуществляется абдоминальным доступом с последующим одномоментным выполнением радикальной гистерэктомии с подвздошной лимфаденэктомией. Во время выполнения такого рода операций может возникнуть опасность кровотечения из ломких варикозно расширенных вен пузырьно-шеечного и прямокишечного сплетений. Кроме того, после кесарева сечения и ушивания матки возможно атоничное маточное кровотечение за время дальнейшего выполнения радикальной гистерэктомии, продолжающейся в среднем до 2-х часов. В связи с этим целесообразно после кесарева сечения осуществление субтотальной гистерэктомии с дальнейшим выполнением радикальной операции на культе шейки матки. С целью профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен таза может возникнуть необходимость в перевязке гипогастральных артерий. Свои особенности имеет и анестезиологическое пособие на первом этапе операции - кесаревом сечении с учетом беременности. В послеоперационном периоде лактация не рекомендуется (тугое бинтование, назначение бромкриптина) ввиду значительной хирургической травмы и кровопотери, а также планируемого после операции облучения в большинстве случаев. Рациональная лечебная тактика рака шейки матки IB и II стадий в сочетании с беременностью представлена в табл. 1.

Лечение рака шейки матки III и IV стадий

Стандартом лечения больных с местнораспространенным раком шейки матки является сочетанная лучевая терапия, в последние годы в комбинации с химиотерапией. Учитывая неблагоприятный прогноз при распространенном раке шейки матки, лечение необходимо начинать незамедлительно. Если плод жизнеспособен, то выполняется кесарево сечение и через 2-3 недели назначается химиолучевая терапия. В I и II триместрах беременности наружное облучение начинают без предварительного прерывания беременности. Обычно при дозе 4000 cGy (в среднем через 30-40 дней) происходит спонтанное прерывание беременности, однако у 27% пациенток могут потребоваться дополнительные хирургические вмешательства (11, 38). Из 15 больных раком шейки матки II, III стадий,

подвергавшихся лучевой терапии во время беременности в НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, живы 5 лет и более лишь 4 больных раком шейки матки II стадии, причем у всех срок беременности не превышал 14 недель (у трех - 8 недель). Из 15 больных раком шейки матки III стадии, выявленным во время беременности или после родов и абортов, были живы в ближайшие годы после лечения только двое. Лечебная тактика при раке III и IV стадий в сочетании с беременностью представлена в табл. 1.

Таким образом, в лечении инвазивного рака шейки матки в сочетании с беременностью создается парадоксальная ситуация: в интересах матери диагностика и лечение рака шейки матки желательны на ранних сроках беременности, тогда повышаются ее шансы на жизнь; в интересах жизни плода – более позднее установление диагноза и лечения.

Фертильность после лечения рака шейки матки

Возможность сохранения фертильности у больных раком шейки матки рассматривалась ранее только для пациенток с малигнизировавшими внутриэпителиальными изменениями после сберегательных вмешательств в объеме конизации шейки матки. Однако в конце 1990-х годов тенденции к расширению показаний к органосохраняющим операциям в онкологии и успехи репродуктивной медицины позволяют сегодня некоторым больным инвазивным раком шейки матки рассчитывать на возможность иметь детей после лечения. Во-первых, это касается больных микроинвазивным раком шейки матки IA1, которым лечение может быть ограничено широкой конизацией шейки матки, и при отсутствии рецидива беременность допускается через 2-3 года после лечения. Во-вторых, некоторые клиники начали выполнять радикальные влагалищные и абдоминальные трахелэктомии с подвздошной лимфаденэктомией при раке шейки матки IA2 и IB1 стадий. Уже появились первые сообщения об успешных родоразрешениях при доношенных беременностях после таких операций (Martin XJ, Golfier F, 1991; Dargent D et al., 1994, 2000, 2001; Rodriguez M. et al., 2001; Beiner E., Covens A., 2007), зарегистрировано более 100 родившихся детей. Даже после перенесенной радикальной гистерэктомии в комбинации с лучевой и химиотерапией, но с оставлением яичников у больной раком шейки матки T1b-2N0-1M0 есть шанс стать матерью. В этих ситуациях рассматривается вариант экстракорпорального оплодотворения – имплантация суррогатной матери оплодотворенной яйцеклетки пациентки. Такого рода клиническое наблюдение с рождением двойни приводят Giacalone et al. (2001) у больной раком шейки матки T1B2N1M0, 29 лет, через 2 года после радикальной гистерэктомии с подвздошной лимфаденэктомией и правосторонней транспозицией яичника. В настоящее время перспективным методом сохранения фертильности у онкологических больных рассматривается криоконсервация яичниковой ткани и ооцитов до начала специального лечения.

Таким образом, несмотря на снижение заболеваемости и смертности от рака шейки матки, в последние годы отмечается тенденция к увеличению числа случаев рака шейки матки среди молодых, что может усугубляться сочетанием с беременностью. Частота данного сочетания заболевания с беременностью в популяции остается невысокой. Прогноз заболевания при ранних формах рака шейки матки (CIN3, IA, IB1) во время беременности не отличается от прогноза небеременных. Предсказать биологическое поведение опухоли шейки матки при большем распространении процесса во время беременности крайне затруднительно. Выбор лечебной тактики зависит не только от стадии заболевания и срока беременности, но и от решения самой больной в отношении беременности и метода лечения. Клиницист стоит перед трудной задачей как в информировании пациентки о прогнозе заболевания и беременности, так и в непосредственном осуществлении лечения, беря на себя ответственность нередко за две жизни.

ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Ввиду широкого внедрения пренатальной ультразвуковой диагностики опухолевые образования в придатках матки определяются в 1-2% всех беременностей (Hoskins W.J. et al., 1996; Bromley B. and Benaceraff B., 1997). В большинстве случаев это бессимптомные образования. Ранее бессимптомные опухолевые образования яичников выявлялись только во время кесарева сечения или после родов. Многие кисты небольших размеров (до 5 см) являются функциональными (фолликулярные кисты, кисты желтого тела) и регрессируют спонтанно в первом, втором триместрах, и не представляют опасности для беременности. Те опухолевые массы придатков матки, которые не регрессируют во время беременности, имеют в большинстве случаев доброкачественный характер. Несмотря на доброкачественность процесса, в некоторых случаях (перекрут, разрыв кисты, кровоизлияние) может возникнуть угроза прерывания беременности.

Частота злокачественных опухолей яичника, ассоциированных с беременностью, колеблется по различным источникам от 1 на 10 000 до 1 на 50 000 беременностей (Elit L. et al., 1999; Zanotti K.S. et al., 2000). У молодых пациенток чаще это герминогенные опухоли, в более старшем возрасте - эпителиальные злокачественные опухоли преимущественно низкой степени злокачественности.

Поэтому все выявляемые образования в придатках матки требуют тщательной дифференциальной диагностики и мониторинга для своевременного хирургического вмешательства.

Данные о частоте опухолевых образований яичника, выявляемых во время беременности, представлены в табл. 3.

Диагностика

Как уже было указано выше, первым и наиболее информативным методом диагностики является влагалищное ультразвуковое исследование на ранних сроках беременности. Ультразвуковое исследование позволяет оценить архитектуру кистозного образования яичника, провести дифференциальную диагностику между доброкачественным и злокачественным процессом. Метод безопасен, так как не несет в себе ионизирующей радиации, и может быть использован многократно во время беременности.

Магнитнорезонансная томография как дополнительный неионизирующий метод в диагностике опухолей может быть использована только со второго, третьего триместра беременности из-за опасений тератогенного эффекта магнитных полей на ранних сроках беременности.

Рентгенография и компьютерная томография должны быть исключены из обследования беременной, как методы, несущие ионизирующую радиацию.

Использование опухолевых маркеров во время беременности является дилеммой, так как уровни многих из них в процессе физиологической беременности значительно колеблются.

Серологический уровень СА 125, опухолевого маркера рака яичника, в первом триместре беременности достигает пика к 10-й неделе - до 1250 МЕ/мл, далее происходит снижение - до 35 МЕ/мл - вплоть до родов. Во время родов отмечается транзитное повышение показателей с последующим понижением до нормальных цифр. Следовательно, уровень СА 125 в первом триместре беременности не является информативным в отношении малигнизированного процесса, но может быть учтен при высоких показателях во втором и третьем триместрах.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – опухолевый маркер дисгерминомы – редко повышается во время беременности, только в случаях преэклампсии.

Альфафетопротеин (АФТ) и хорионический гонадотропин (ХГ) – опухолевые маркеры других герминоген-

Таблица 3
Частота опухолевых образований в яичниках, диагностированных во время беременности, по сводным данным W.J. Hoskins et al. (1996) и E.L. Trimble et al. (1999)

Тип опухоли	W.J. Hoskins et al., 1996	E.L. Trimble et al., 1999
Дермоидная киста	177 (36%)	109 (43%)
Эндомиоидная киста	31 (6%)	18 (7,1%)
Серозная или муцинозная киста	117 (24%)	47 (18,6%)
Фиброидная опухоль	17 (4%)	16 (6,3%)
Фолликулярная киста или киста желтого тела	77 (16%)	53 (21%)
Параовариальная киста	35 (7%)	-
Злокачественные опухоли	25 (5%)	6 (2,4%)
Другие	6 (1%)	4 (1,6%)

ных опухолей – не могут быть использованы в диагностике опухолей во время беременности, так как их уровни крайне вариабельны во время беременности.

Лечебная тактика при доброкачественных образованиях яичника

Лечебная тактика при выявленных опухолевых образованиях в яичниках остается консервативной, учитывая, что часть из них являются опухолевидными образованиями (фолликулярные кисты и кисты желтого тела), которые регрессируют во втором триместре беременности. Доброкачественные эпителиальные кисты (серозные, муцинозные и эндометриальные), как и неэпителиальные (дермоидные кисты) небольших размеров, асимптомные, также не требуют активных хирургических вмешательств. Хирургическое лечение показано в случаях осложнений в виде перекрута кисты, разрыва капсулы, кровоизлияний, что чаще происходит в течение первых 16 недель, когда растущая матка выходит за пределы таза, или в родах, когда матка быстро инволютизируется. В таких клинических ситуациях показано срочное хирургическое вмешательство из лапаротомного разреза. В настоящее время обсуждается вопрос о лапароскопическом доступе во втором триместре беременности. Описаны благоприятные исходы беременностей после лапароскопических операций (Guerrieri J. Pand Thomas R.L., 1994; Nezhat F.R. et al., 1997). Оптимальным временем для выполнения плановых операций на яичнике во время беременности при быстром росте кисты или при подозрении на злокачественный процесс является второй триместр (18 недель), так как к этому времени регрессируют возможные функциональные кисты, а в случае удаления яичника плацента с 12-й недели выполняет гормональную функцию желтого тела. Если доброкачественное опухолевое образование выявляется в третьем триместре беременности, то операция откладывается на время после влагалищных родов или выполняется кесарево сечение с удалением кисты.

Злокачественные опухоли яичника

Среди беременных с опухолевыми образованиями в яичниках частота злокачественных опухолей колеблется от 2 до 6% (Zanotti K.S. et al., 2000; Hermans R.H. et al., 2003; Bakri Y.N. et al., 2000; Pitynski Ket al., 2002 Rakic S. et al., 2007; Christman J.E. et al., 1990). Злокачественные опухоли яичника во время беременности преимущественно протекают бессимптомно или вызывают симптомы, схожие с течением беременности, в виде увеличения живо-

та, болей в животе, тошноты, рвоты. Диагноз обычно устанавливается в первом или втором триместре беременности при ультразвуковой пренатальной диагностике. Большинство больных имеют раннюю стадию заболевания. Доминируют герминогенные и эпителиальные опухоли. В табл. 4 представлены данные о гистологических вариантах злокачественных опухолей, выявленных во время беременности.

Лечебная тактика

Хирургическое лечение при выявлении злокачественной опухоли яичника у беременной должно быть таким же, как у небеременных. Незамедлительная операция показана независимо от срока. Так как опухоль диагностируется преимущественно на ранних сроках беременности, то возможно выполнение молодой женщине органосохраняющей операции в объеме одностороннего удаления пораженного яичника с тщательным хирургическим стадированием (для эпителиальной опухоли - с резекцией большого сальника, для герминогенной опухоли - с ревизией забрюшинных лимфатических узлов) и с сохранением беременности. Если женщина не желает сохранять беременность, то до абдоминальной операции выполняется медицинский аборт.

При диссеминированном опухолевом процессе лечение также начинается с операции в объеме максимальной циторедукции с удалением матки с плодом. После циторедуктивных операций по поводу диссеминированного опухолевого процесса больным раком яичника назначается стандартная химиотерапия первой линии – 6 циклов производными платины с/ без таксанами; больным неэпителиальными опухолями – 4 цикла цисплатином в комбинации с этопозидом и блеомицином.

Назначение адьювантной химиотерапии при ранних стадиях злокачественных опухолей яичника с высоким риском рецидива после органосохраняющих операций у беременных остается дилеммой. По мнению одних клиницистов, назначение адьювантной платиновой химиотерапии во время беременности, даже во второй половине, может вызвать тератогенный эффект или побочные проявления химиотерапии у плода. Хотя в настоящее время появились публикации об успешном химиотерапевтическом лечении злокачественных опухолей яичника во время беременности с включением препаратов платины и таксанов, не вызвавших осложнений в развитии плода (Malfetano JH et al., 1990; King LA et al., 1991; Mendez LE et al., 2003; Sundercock J et al., 1993; Bayhan G et al., 1999; Ohara N et al., 2000; Sood AK et al., 2001; Modares G M et al., 2007).

Таблица 4

Частота злокачественных опухолей яичника, диагностированных во время беременности

Тип опухоли	Эпителиальные	Герминогенные	Стромальные	Другие
E.R.Novak, 1975	35% (24/69)	33% (23/69)	20% (14/69)	12% (8/69)
Dgani, 1989	65% (15/23)	17% (4/23)	13% (3/23)	5% (1/23)
Copeland, 1996	37,5%	45%	10%	7,5%
Zanotti, 2000	33-40%	30-33%	17-20%	12-13%
Бахидзе, 2004	33,3% (4/12)	58,3% (7/12)	8,3% (1/12)	0 (0/12)
Zhao, 2006	50% (11/22)	40,9% (9/22)	9,1% (2/22)	0 (0/22)

Прогноз злокачественных опухолей яичника, выявленных у беременных, такой же, как у небеременных женщин и зависит от стадии заболевания (Trimble EL and Trimble CL, 1999, Hoskins et al., 1996, Бахидзе, 2004).

Фертильность после лечения злокачественных опухолей яичника

Выполнение органосохраняющей операции по поводу злокачественной опухоли яичника локализованной стадии оставляет молодой женщине шанс сохранить фертильность. Частота спонтанных беременностей после такого рода лечения колеблется от 30 до 60% (Бахидзе, 2004). Восстановление фертильности остальным женщинам возможно в настоящее время с помощью современных репродуктивных технологий (ЭКО). Однако необходимая в этих случаях стимуляция оставшегося яичника может теоретически провоцировать рецидив злокачественного процесса, что зафиксировано в некоторых клинических случаях пограничных опухолей (Beiner ME et al., 2002; Fascouliotis SJ et al., 2004). Криоконсервация неизмененного яичника также дискуссионна у больных раком яичника, т.к. не исключается occultный рак в неизмененном яичнике. Другой вариант восстановления фертильности возможен при удаленных обоих яичниках, но при сохраненной матке, когда используется донорская яйцеклетка (Navot D et al., 1991).

ДРУГИЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ В СОЧЕТАНИИ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Рак вульвы поражает преимущественно женщин пожилого и старческого возраста. По данным Hoskins et al. (1996) к концу 1990-х годов было опубликовано только 19 случаев рака вульвы в сочетании с беременностью.

Выполнение операции в виде широкого иссечения опухоли откладывается на второй триместр беременности, если пациентка хочет сохранить беременность. Из 19 больных девяти операция была выполнена во время беременности. Ни у одной из них в дальнейшем не развился рецидив.

Рак эндометрия также редко сочетается с беременностью. Хотя рак эндометрия является наиболее частой злокачественной гинекологической опухолью, только 10% диагностируется у женщин моложе 40 лет. Одним из факторов риска рака эндометрия является бесплодие, вызванное ановуляцией. Казалось бы, выявление рака эндометрия у беременной исключается. Однако в литературе описано 27 случаев минимального рака эндометрия, ассоциированного с беременностью и, преимущественно, диагностированного после родов (Vaccarello L. Et al., 1999). Более актуальным в проблеме рака эндометрия у молодых пациенток является успешное консервативное гормональное лечение с последующим восстановлением фертильности. По данным гинекологической клиники НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова (г.Санкт-Петербург) из 83 больных раком эндометрия, получавших консервативное гормональное лечение, 66 (79,5%) были чувствительны к гормонотерапии, у 16 (19,3%) наступила беременность, у 11 (13,3%) завершившаяся родами (Е.В.Бахидзе, 2004). По данным гинекологической клиники МНИОИ им. Герцена (г. Москва) из 155 больных атипичической гиперплазией и начальным раком эндометрия, подвергавшихся самостоятельной гормонотерапии, у 32 женщин наступили 43 беременности, которые в 25 случаях закончились родами. Рецидивы опухолевого процесса констатированы только у 3 пациенток, имевших в анамнезе беременность после проведения гормонотерапии (Е.Г.Новикова и др., 2009).

Список литературы

1. Адамян Л.В., Жордания К.И., Белобородов С.М. Репродуктивная функция у онкологических больных. Как сохранить возможность иметь детей // Вопросы онкологии. – 2004, №503. – С.279-292.
2. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. – СПб: Издательство ДИЛЯ, 2004. – С.288.
3. Бохман Я.В., Урманчиева А.Ф., Декстер Л.И. Рак шейки матки и беременность / Злокачественные опухоли и беременность. – Под ред. Напалкова Н.П., Бохмана Я.В., Вагнера Р.И. – Л., 1981. – С.91-105.
4. Новикова Е.Г., Ронина Е.А., Чулкова О.В. и др. Концепция органосохранного лечения в онкогинекологии // Практическая онкология. – 2009, т.10. – №23. – С.86-92.
5. Урманчиева А.Ф. Рак шейки матки и беременность // Практическая онкология. – 2002, т.3. – №3. – С.183-193.
6. Abdoot D. et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period // Am. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol.178. – P.1116-1120.
7. Alouini S., Rida K., Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. Gynecol Oncol. 2008. – Vol.108. – P.472-477.
8. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M. et al. Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of an International Consensus Meeting // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2009. – Vol.19, NS1. – P.1-13.
9. Bader AA., Petru E., Winter R. Long-term follow-up after neoadjuvant chemotherapy for high-risk cervical cancer during pregnancy // Gynecol Oncol. – 2007. – Vol.105. – P.269-272.
10. Bakri Y.N., Ezzat A., Akhtar M., Dobami H., Zabrani A. Malignant germ cell tumors of the ovary. Pregnancy considerations // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2000. – Vol.90. – P.87-91.
11. Bayban G., Aban M., Yayla M., Yaldiz M., Erden A.C. Cis-platin combination chemotherapy during pregnancy for mucinous cystadenocarcinoma of the ovary. Case report // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 1999. – Vol.20. – P.231-232.

12. *Beiner E., Covens A.* Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as method of fertility preservation for cervical cancer // *Nature Clinical. Practice Oncology*. – 2007. – Vol.4. – P.353-361.
13. *Beiner M.E., Gotlieb W.H., Davidson B. et al.* Infertility treatment after conservative management of borderline ovarian tumors // *Cancer*. – 2002. – Vol. 92(2). – P.320-325.
14. *Bosch F.X., Munoz N., de Sanjose S., Izarzugaza I., Gili M., Viladiu P. et al.* Risk factors for cervical cancer in Columbia and Spain // *Int. J. Cancer*. – 1992. – Vol.52. – P.750-758.
15. *Bosch A. and Marcial V.A.* Carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy // *Am. J. Roentgenol Radium Ther. Nucl. Med.* – 1966. – Vol.96. – P. 92-99.
16. *Brinton L.A., Reeves W.C., Brenes M.M., Herrero R., de Britton R.C., Gaitan E. et al.* Parity as a risk factor for cervical cancer // *Am. J. Epidemiol.* – 1989. – Vol.130. – P.486-496.
17. *Bromley B., Benaceraff B.* Adnexal masses during pregnancy: accuracy of sonographic diagnosis and outcome // *J. Ultrasound Med.* – 1997. – Vol.16. – P.453.
18. *Christman J.E., Treng N.N., Lebovic G.S., Sikic B.I.* Delivery of a normal infant following cisplatin, vinblastine and bleomycin (PVB) chemotherapy for malignant teratoma of the ovary during pregnancy // *Gynecol. Oncol.* – 1990. – Vol.37. – P.292.
19. *Cliby W.A., Dodson M.J.C. and Podratz K.C.* Cervical cancer complicated by pregnancy: episiotomy site recurrences following vaginal delivery // *Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol.84. – P.179-182.
20. *Copeland L.J., Landon M.B.* Malignant disease in pregnancy. In Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics, normal and problem pregnancies*, 3rd edn. New York, NY: Churchill Livingstone, 1996. – P. 1155-1181.
21. *Creasman W.T.* Cancer and Pregnancy // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2001. – Vol. 943. – P.281-286.
22. *Dargent D., Burn J.L., Roy M., Remi I.* Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer [abstract] // *Gynecol. Oncol.* – 1994. – Vol.52. – P.105.
23. *Dargent D.* Radical trachelectomy: an operation that preserves the fertility of young women with invasive cervical cancer // *Bull. Acad. Natl. Med.* – 2001. – Vol.185(7). – P.1295-304; discussion. – P.1305-1306.
24. *Dargent D.* Using radical trachelectomy to preserve fertility in early invasive cervical cancer // *Contemporary OB/GYN* 2000; May. – P.23-49.
25. *de Roda Husman A.M., Walboomers J.M., Hopman E., Bleker O.P., Helmerhorst T.M., Rozendaal L., Voorhorst F.J., Meijer C.J.* HPV prevalence in cytomorphologically normal cervical scrapes of pregnant women as determined by PCR: the age-related pattern // *J. Med. Virol.* – 1995, Jun. – Vol.46(2). – P.97-102.
26. *Dgani R., Shobam Z., Atar E., Zosmer A., Lancet M.* Ovarian carcinoma during pregnancy: a study of 23 cases in Israel between the years 1960 and 1984 // *Gynecol. Oncol.* – 1989. – Vol.33. – P. 326-331.
27. *Dildy G.A., Moise K.J., Carpenter R.J. et al.* Maternal malignancy metastatic to the products of conception: a review // *Obstet. Gynecol. Surg.* – 1989. – Vol. 44. – P.535-540.
28. *Dudan R.C., Yon J.L., Ford J.H. and Averette H.E.* Carcinoma of the cervix and pregnancy // *Gynecol. Oncol.* – 1973. – Vol.1. – P.283-289.
29. *Elit L., Bocking A., Kenyon C., Natale R.* An endodermal sinus tumor diagnosed in pregnancy: case report and review of the literature // *Gynecol. Oncol.* – 1999. – Vol.72. – P.123-127.
30. *Fascouliotis S.J., Davis O., Schattman G. et al.* Safety and efficacy of infertility treatment after conservative management of borderline tumors: a preliminary report // *Fertil Steril.* – 2004. – Vol.78(3). – P.568-572.
31. *Fife K.H., Katz B.P., Roush J., Handy V.D., Brown D.R., Hansell R.* Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol.174. – P.1487-1493.
32. *Giacalone P.L., Laffargue F., Benos P. et al.* Cis-platinum neoadjuvant chemotherapy in a pregnant woman with invasive carcinoma of the uterine cervix // *Brit. J. Obstet Gynaecol.* – 1996. – Vol.103. – P.932-934.
33. *Giacalone P.L., Laffargue F., Benos P., Dechaud H., Hedon B.* Successful in vitro fertilization-surrogate pregnancy in a patient with ovarian transposition who had undergone chemotherapy and pelvic irradiation // *Fertil Steril.* – 2001. – Vol.76(2). – P.388-957.
34. *Green T.H.* Surgical management of carcinoma of the cervix in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 1975. – Vol. 6. – P.607-626.
35. *Guerrieri J.P., Thomas R.L.* Open laparoscopy for an adnexal mass in pregnancy // *A case report, J Reprod. Med.* 1994. – Vol.39. – P.129.
36. *Gustafsson D.E., Kottmeir H.L.* Carcinoma of the cervix associated with pregnancy // *Acta Obstet. Gynec. Scand.* – Vol. 1962. – Vol. P.1-21.
37. *Hacker N.F., Berek J.S., Lagasse L.D. et al.* Carcinoma of the cervix associated with pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – Vol. 1982. – Vol.59. – P. 735-746.
38. *Henderson C.E., Elia G., Garfinkel D., Poirier M.C., Shamkhani H., Runowicz C.D.* Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenocarcinoma of the ovary // *Gynecol. Oncol.* – Vol. 1993. – Vol.49. – P.92-94.

39. *Hermans R.H., Fischer D.C., Van Der Putten H.W. et al.* Adnexal masses in pregnancy. *Onkologie.* – 2003. – Vol.26. – P.167-172.
40. *Hertel H., Possover M., Kubne-Heid R., Schneider A.* Laparoscopic lymph node staging of cervical cancer in the 19th week of pregnancy. A case report // *A.Surg Endosc.* – 2001. – Vol.15(3). – P.324.
41. *Hopkins M.P. and Morley G.W.* The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy // *Obstet.Gynecol.* – Vol. 1992. – Vol.80. – P.9-13.
42. *Hoskins WJ., Perez CA., Young R.C.* Principle and practice of gynecologic oncology. – Vol. 1996. – P.463-485.
43. *Johnson L.D., Hertig A.T., Hinman C.H., Easterday C.L.* Preinvasive cervical lesions in obstetric patients // *Obstet. Gynecol.* – 1960. – Vol.16. – P.1333.
44. *Jones F.G., Schwinn C.P., Bullock E.R., Varga A., Dunn J.E., Friedmann WJ.* Cancer detecting during pregnancy // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – Vol.1968. – Vol.101. – P.298-307.
45. *Jones W.B., Singleton H.M., Russell A. et al.* Cervical carcinoma and pregnancy. A national patterns of care, study of the American College of Surgeons // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77. – P. 1479-1488.
46. *Kaplan KJ., Dainty L.A. et al.* Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy // *Cancer.* – 2004. – Aug. 25. – Vol.102(4). – P.228-32.
47. *Karam A., Feldman N., Holschneider C.H.* Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2007. – Vol.4. – P.375-380.
48. *Kiguchi K., Bibbo M., Hasegawa T., Kurihara S., Tsutsui F., Wied G.* Dysplasia during pregnancy: A cytologic follow-up study // *J. Reprod. Med.* – 1981. – Vol.26. – P.66-72.
49. *King LA., Nevin P.C., Williams P.P., Carson L.* Treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma in pregnancy with cisplatin-based chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* – 1991. – Vol.41. – P.78-80.
50. *Lee R.B., Neglia W. and Park R.C.* Cervical carcinoma in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 1981. – Vol.58. – P.584-589.
51. *Lurain J.R., Gallup D.G.* Management of abnormal Papanicolaou smears in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 1979. – Vol. 53. – P.484-488.
52. *Malfetano J.H., Goldkrand J.W.* Cis-platinum combination chemotherapy during pregnancy for advanced epithelial ovarian carcinoma // *Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol.75(3 pt 2). – P. 545-547.
53. *Marana H.R., de Andrade J.M., Silva Mathes A.C. et al.* Chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer and pregnancy // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol.80. – P.272-274.
54. *Marsch N., Fitzgerald P.J.* Carcinoma in situ of the human uterine cervix in pregnancy, prevalence and postpregnancy persistence // *Cancer.* – 1956. – Vol.9. – P.1195-1207.
55. *Martin X.J., Golfier F., Romestaing P., Raudrant D.* First case of pregnancy after radical trachelectomy and pelvic irradiation // *Gynecol. Oncol.* – 1999. – Vol. 74(2). – P.286-287.
56. *Mendez L.E., Mueller A., Salom E., Gonzales-Quintero V.H.* Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol.5. – P.1200-1202.
57. *Method M.W. and Brest B.C.* Management of cervical cancer in pregnancy // *Semin. Surg. Oncol.* – 1999. – Vol. 16. – P.251-260.
58. *Modares Gilani M., Karimi Zarchi M., Behtash N., Ghaemmaghami F., Mousavi A.S., Behnamfar F.*
59. *Navot D., Fox J.H., Williams M. et al.* The concept of uterine preservation with ovarian malignancies, 1991. – Vol.78(3). – P.566-568.
60. *Nevin J., Soeters R., Debaeck K. et al.* Cervical carcinoma associated with pregnancy // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 1995. – Vol.50. – P.228-239.
61. *Nezhat F.R., Taxuke S., Nezhat C.H. et al.* Laparoscopy during pregnancy: a literature review // *J. Soc. Laparoendosc. Surg.* – 1997. – Vol.1. – P.17.
62. *Oehler M.K., Wain G.V., Brand A.* Gynaecological malignancies in pregnancy: a review // *Aust N. Z. J. Obstet Gynaecol.* – 2003. – Vol.43. – P. 414-420.
63. *Obara N., Teramoto K.* Successful treatment of advanced ovarian serous cystadenocarcinoma in pregnancy with cisplatin, adriamycin, and cyclophosphamide (CAP) regimen. Case report // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol.27. – P.123-124.
64. *Oster A.G.* Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 1993. – Vol. 12. – P.186-19246.
65. *Palaia I., Pernice M., Graziano M. et al.* Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer during pregnancy: a case report // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol.197. – P.e5-e6.
66. *Pitynski K., Basta A., Szczudrawa A., Oplawski M.* Ovarian tumors in pregnancy in the material of the Department of Gynecology and Oncology Collegium Medicum of Jagiellonian University in Cracow // *Ginecol. Pol.* – 2002. – Vol.73. – P.371-375.
67. Preservation of pregnancy in a patient with advanced ovarian cancer at 20 weeks of gestation: case report and literature review // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2007. – Vol.17. – P.1140-1143.
68. *Rakic S., Nikolic B., Dragojevic-Dikic S.* Ovarian neoplasms and pregnancy // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2005. – Vol.15. – P.1120-1123.

69. *Rodriguez M., Guimares O., Rose G.* Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol.185(2). – P.370-374.
70. *Roy M., Plante M.* Pregnancies following vaginal radical trachelectomy for early stage cervical cancer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol.179. – P.1491-1496.
71. *Schneider A., Hotz M., Gissman L.* Increased prevalence of human papillomavirus in the lower genital tract of pregnant women // *Int. J. Cancer.* – 1987. – Vol.40. – P.198-201.
72. *Sivanesaratnam V., Jayalakshmi P. and Loo C.* Surgical management of early invasive cancer of the cervix associated with pregnancy // *Gynecol. Oncol.* – 1993. – Vol. 48. – P.68-75.
73. *Sood A.K., Shabin M.S., Soroski J.I.* Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol.83. – P.599-600.
74. *Sood A.K., Soroski J.I., Mayr N. et al.* Radiotherapeutic management of cervical cancer complicating pregnancy: a case-control study // *Gynecol. Oncol.* – 1997. – Vol.63. – P.294-298.
75. *Sundercock J., Parmar M.K.B., Torri V., Qian W.* First line treatment for advanced ovarian cancer; paclitaxel, platinum and the evidence // *Brit. J. Cancer.* – 2002. – Vol.87. – P.815-824.
76. *Tabata T., Nishiura K., Tanida K., Kondo E., Okugawa T., Sagawa N.* Carboplatin chemotherapy in a pregnant patient with undifferentiated ovarian carcinoma: case report and review of the literature // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2008. – Vol.18. – P.181-184.
77. *Tewari K., Cappuccini F., Gambino A. et al.* Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy // *Cancer.* 1998. – Vol.82. – P.1529-1534.
78. *Thompson J.D., Caputo T.A., Franklin E.W.* The surgical management of invasive cancer of the cervix in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1975. – Vol. 121. – P.853-863.
79. *Trimble E.L. and Trimble C.L.* Cancer obstetrics and gynecology. – 1999. – P.239-259.
80. *Ungar L., Smith J.R., Palfalvi L. et al.* Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol.108. – P.811-814.
81. *Vaccarello L., Apte A., Copeland L. et al.* Endometrial carcinoma associated with pregnancy: a report of three cases and review of the literature // *Gynecol. Oncol.* – 1999. – Vol.74. – P.118.
82. *Van der Vange N., Wevering J., Ketting B.W. et al.* The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy, a matched cohort study // *Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol.85. – P. 1022-1026.
83. *Waldrop G.M., Palmer J.P.* Carcinoma of the cervix associated with pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1963. – Vol. 86. – P.202.
84. *Wanless J.F.* Carcinoma of the cervix in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1971. – Vol. 110. – P.173-177.
85. *Yost N.P. et al.* Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions // *Obstet. Gynecol.* – 1999, Mar. – Vol.93(3). – P.359-362.
86. *Zanotti K.S., Belinson J.L., Kennedy A.W.* Treatment of gynecologic cancers in pregnancy // *Semin. Oncol.* – 2000. – Vol.27. – P.686-698.
87. *Zemlickis D., Lischner M., Degendorfer P. et al.* Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9. – P.1956-1961.
88. *Zhao X.Y., Huang H.F., Lian L.J., Lang J.H.* Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2006. – Vol.16. – P.8-15.