

# Опыт медикаментозного прерывания беременности у пациенток со злокачественными заболеваниями

Ю.Э.Доброхотова<sup>1</sup>, С.Э.Аракелов<sup>2</sup>, С.Ж.Данелян<sup>2</sup>, Е.И.Боровкова<sup>✉1</sup>, Е.В.Шайдуллина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы. 129301, Россия, Москва, ул. Касаткина, д. 7

Распространенность и частота выявления опухолей, ассоциированных с беременностью, неуклонно растет. Выявление злокачественного новообразования всегда ставит врача перед необходимостью принятия решения о возможности и целесообразности сохранения беременности. Определяющим моментом являются характер и стадия патологического процесса и срок беременности. Согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 3 декабря 2007 г. №736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности», в случае выявления новообразования, требующего проведения химиотерапии или лучевой терапии на область малого таза при коде заболевания С51–С58, показано прерывание беременности. Во всех других случаях вопрос о прерывании беременности решается индивидуально консилиумом врачей. В статье представлены клинические случаи медикаментозного прерывания беременности у пациенток со сроком гестации до 20 нед.

**Ключевые слова:** рак, беременность, опухоль, ассоциированная с беременностью, искусственный аборт, мифепристон, мизопростол.

✉katyanikitina@mail.ru

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Аракелов С.Э., Данелян С.Ж. и др. Опыт медикаментозного прерывания беременности у пациенток со злокачественными заболеваниями. Гинекология. 2017; 19 (2): 75–78.

## Medical termination of pregnancy in patients with malignant diseases

Yu.E.Dobrokhotova<sup>1</sup>, S.E.Arakelov<sup>2</sup>, S.Zh.Danelian<sup>2</sup>, E.I.Borovkova<sup>✉1</sup>, E.V.Shaidullina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №40 of the Department of Health of Moscow. 129301, Russian Federation, Moscow, ul. Kasatkina, d. 7

The prevalence and detection rate of tumors associated with pregnancy, is growing steadily. Detection of malignant neoplasms has always put the doctor before the need for a decision about the possibility and desirability of pregnancy. The fundamental issue is the nature and stage of pathologic process and duration of pregnancy. According to the Ministry of health and social development of the Russian Federation from December 3, 2007 N736 "On approval of the list of medical indications for artificial interruption of pregnancy", in the case of neoplasms that require chemotherapy or radiotherapy to the pelvic area when the code of the disease C51–58, shows the termination of pregnancy. In all other cases, the question of abortion is solved individually by the doctors. The article presents clinical cases of medical termination of pregnancy in patients with gestational age up to 20 weeks.

**Key words:** cancer, pregnancy, tumor associated with pregnancy, artificial abortion, mifepristone, misoprostol.

✉katyanikitina@mail.ru

**For citation:** Dobrokhotova Yu.E., Arakelov S.E., Danelian S.Zh. et al. Medical termination of pregnancy in patients with malignant diseases. Gynecology. 2017; 19 (2): 75–78.

Сочетание рака и беременности является наиболее сложным и нерешенным вопросом в современной онкологии как с точки зрения этических моментов, так и с позиций прогноза развития заболевания [1].

Выявление злокачественного новообразования всегда ставит врача перед необходимостью принятия решения о возможности и целесообразности сохранения беременности. Безусловно, определяющим моментом являются характер и стадия патологического процесса, срок беременности, а также желание пациентки сохранить беременность.

Пролонгирование беременности влечет за собой ограничения в проведении полного объема диагностических исследований (компьютерной томографии – КТ, скинтиграфии, магнитно-резонансной томографии – МРТ с контрастированием) и адекватной противоопухолевой терапии в связи с риском развития их эмбриотоксических и тератогенных эффектов. В результате эффективная терапия откладывается на послеродовой период, что в ряде случаев значительно ухудшает прогноз 5-летней выживаемости пациентов [1, 2].

Согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 03.12.2007 №736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности», в случае выявления новообразования, требующего проведения химиотерапии или лучевой терапии на область малого таза при коде заболевания С51–С58 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, показано прерывание беременности. Во всех других случаях вопрос о преры-

вании беременности решается индивидуально консилиумом врачей.

Согласно данным статистики, наиболее распространенными опухолевыми процессами у беременных являются рак шейки матки, яичников, молочной и щитовидной железы и лимфома Ходжкина [1].

### Рак шейки матки

Классическим алгоритмом ведения беременных при выявлении Carcinoma in situ является прерывание беременности с последующей конизацией шейки матки и выскабливанием цервикального канала через 4–6 нед. При раке шейки матки стадий IA2, IB1, IB2 и IIA в сроке беременности до 20 нед производят радикальную гистерэктомию с плодом [1]. При сроке беременности более 20 нед оперативное лечение откладывают до 32–35 нед беременности, производят родоразрешение путем операции кесарева сечения с одномоментной радикальной гистерэктомией и подвздошной лимфаденэктомией (см. рисунок). Вопрос о проведении транспозиции яичников решается индивидуально и определяется стадией процесса, возрастом пациентки и репродуктивными планами [3, 4].

### Рак молочной железы

В случае верификации рака молочной железы, ассоциированного с беременностью, возможность пролонгирования беременности решается индивидуально. Пациентка должна быть осведомлена о возможном токсическом воздействии на плод химиотерапевтических препаратов, про-

гнозе средней продолжительности жизни и о возможностях сохранения репродуктивной функции [5].

Согласно результатам проведенного в 2012 г. метаанализа, включившего 3000 случаев гестационного рака молочной железы и 37 100 случаев рака молочной железы, не связанного с беременностью, было доказано, что наличие рака молочной железы на фоне беременности ассоциировано с более высоким риском смерти: отношение рисков (ОР) 1,44, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,27–1,63. Риск был выше у пациенток при диагностике рака в послеродовом периоде (ОР 1,84, 95% ДИ 1,28–2,65), чем во время беременности (ОР 1,29, 95% ДИ 0,72–2,24) [6, 7]. В связи с этим первичное выявление опухоли в I триместре является показанием для прерывания беременности по витальным показаниям.

### Рак яичников

Во время беременности в среднем диагностируется от 0,2 до 2% образований яичников, примерно от 1 до 6% из них носят злокачественный характер [8, 9].

Повсеместное применение ультразвукового исследования (УЗИ) привело к увеличению выявления бессимптомных образований яичников. Вероятность развития рака яичников в репродуктивном возрасте не превышает 0,01%. При этом большинство опухолей имеют герминогенное происхождение, среди них в 30% случаев диагностируется дисгерминома, в 21% – пограничные опухоли, в 28% – эпителиальные карциномы, в 3% – опухоль Крюкенберга и в 8% – другие образования [10].

Клинические проявления рака яичников во время беременности, как правило, отсутствуют. Неспецифические симптомы рака яичников включают боль в животе, спине, запоры, вздутие живота и дисурические явления. Острая боль в животе может быть связана с частичным или полным перекрутом придатков, встречающимся у 5% беременных с образованиями яичников. При размере образования от 6 до 8 см риск достигает 22%; 60% перекрутов происходит между 10 и 17 нед гестации и только в 6% после 20 нед [11, 12].

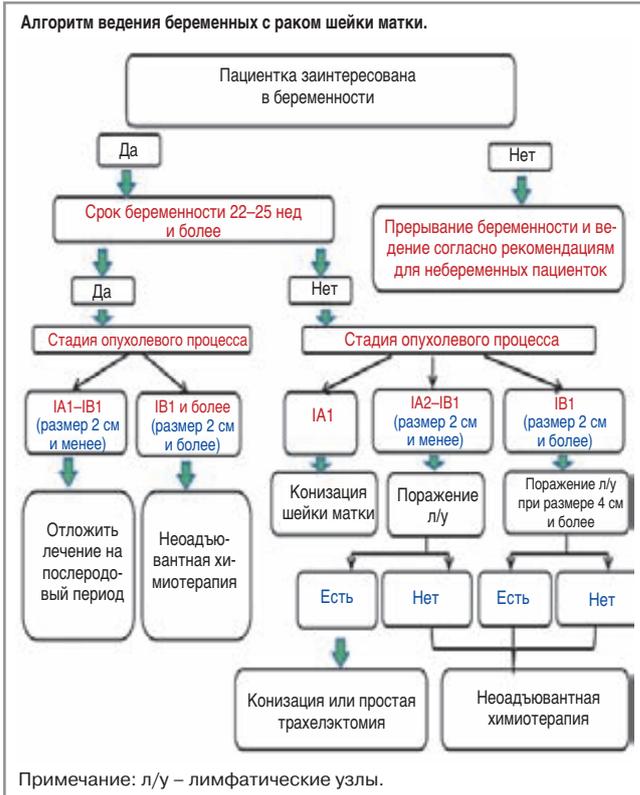
Ряд сывороточных маркеров, используемых при проведении скрининговых программ в акушерстве, являются специфичными для опухолей полового тяжа или стромальных опухолей яичников ( $\alpha$ -фетопротеин, ингибин А) [13]. Необъяснимое повышение этих показателей в материнской сыворотке может быть первым признаком опухолевого процесса, в то время как оценка СА-125 малоинформативна, так как его уровень обычно повышается по мере увеличения срока гестации.

Подозрительными признаками злокачественного процесса по данным УЗИ являются обнаружение объемных образований, одно- или многокамерных, неоднородной эхоструктуры, с пристеночным компонентом и в ряде случаев без четкой капсулы [14].

Согласно международному консенсусу в отношении терапии пациенток с образованиями яичников на фоне беременности показано проведение хирургического лечения, если образование сохраняется во II триместре беременности и его размер превышает 10 см или структура образования неоднородна, с сочетанием гиперэхогенных и анэхогенных структур, кистозных полостей с подозрением на злокачественный процесс по данным УЗИ [15].

Оптимальным временем для оперативного лечения является начало II триместра. Допустимо проводить как лапаротомию, так и лапароскопию. При лапаротомии следует избегать разреза по Пфанненштилю, так как он недостаточен для проведения полноценной ревизии и требует значительного смещения беременной матки.

В настоящее время отсутствуют доказательства того, что беременность ухудшает прогноз для рака яичников. Примерно 75% инвазивных опухолей яичников у беременных женщин находятся на ранней стадии заболевания. При раннем выявлении и благоприятной стадии 5-летняя выживаемость при опухолях яичников, связанных с беременностью, находится между 72 и 90%. Наличие асцита подразумевает запущенную стадию болезни и плохой прогноз [16]. Однако согласно нормативным документам верифика-



ция рака яичников является показанием для прерывания беременности в сроках до 20 нед беременности. В случае выявления заболевания после 20 нед вопрос о тактике ведения пациентки решается в индивидуальном порядке.

В представленной статье мы делимся опытом медикаментозного прерывания беременности у пациенток со злокачественными новообразованиями, выявленными в сроках до 20 нед.

### Клинические случаи

В гинекологическое отделение ГКБ №40 для консультации в 2016 г. обратились 47 беременных и родильниц с подозрением на рак шейки матки, 8 пациенток с подозрением на злокачественное образование яичников и 1 женщина с подозрением на лимфому. Рак шейки матки был подтвержден в 9 (19%) случаях.

При необходимости прерывания беременности, согласно методическим указаниям, наиболее щадящей процедурой является использование схемы двухэтапного опорожнения матки препаратами мифепристона и мизопростола. Этот метод является неинвазивным, не требует применения наркоза и, согласно инструкции к препаратам, не противопоказан к применению у пациенток с онкопатологией.

#### Клинический случай 1

Пациентка К. 24 лет находилась в гинекологическом отделении ГКБ №40 с диагнозом: маточная беременность 16–17 нед, ассоциированная с онкопатологией. Рак шейки матки T1A1N0M0. Данная беременность у пациентки третья, желанная (в анамнезе один самопроизвольные срочные роды и один артифициальный аборт).

Течение беременности было отягощено угрозой прерывания в 13–14 нед, в связи с чем пациентка госпитализирована. Согласно приказу Минздрава России от 12.11.2012 №572Н проведено полное клинико-лабораторное обследование, включая цитологическое исследование мазка с экзо- и эндоцервикса. Результат мазка на онкоцитологию выявил наличие тяжелой дисплазии шейки матки и подозрение на Carcinoma in situ (HSIL, *suspicio cancer*).

Для уточнения диагноза в сроке беременности 15–16 нед пациентке была выполнена ножевая биопсия шейки матки. Получено гистологическое заключение: инвазивная сква-

мозная карцинома без ороговения, растущая на глубину до 0,1 см. Стеклопрепараты были пересмотрены в ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена», получено заключение: «очаги тяжелой дисплазии, Carcinoma in situ».

По заключению онкоконсилиума рекомендовано проведение дообследования в объеме МРТ органов брюшной полости и малого таза. Исследование не было выполнено, так как в сроке 16 нед произошло самопроизвольное излитие околоплодных вод. С целью бережного опорожнения матки был применен протокол медикаментозного прерывания беременности (мифепристон 600 мг, мизопропрост 800 мг), закончившийся полным медикаментозно-индуцированным выкидышем. Инструментальное вмешательство не потребовалось.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача женской консультации. Рекомендовано проведение конизации шейки матки с выскабливанием цервикального канала через 4–6 нед.

#### **Клинический случай 2**

Пациентка П. 31 года направлена врачом городского гематологического центра ГКБ им. С.П.Боткина с диагнозом: беременность 17–18 нед, Т-клеточная лимфома. Данная беременность первая, желанная, гинекологический анамнез не отягощен.

История заболевания. В 8 нед женщина обнаружила у себя увеличение пахового лимфатического узла справа. Она была направлена в ГКБ №15, где произведена лимфаденэктомия (результаты гистологического исследования отсутствуют). В 12–13 нед вновь отмечено увеличение лимфатического узла слева. Беременная направлена в стационар, где выполнена биопсия узла. По данным гистологического исследования: «морфологическая картина крайне подозрительна на наличие лимфомы». Пациентка была проконсультирована в КГ ФКУЗ МСЧ МВД России по г. Москве, сформулирован диагноз: периферическая Т-клеточная лимфома, IVA стадии, беременность 18–19 нед. Рекомендована госпитализация в ГКБ №40. Согласно заключению онкоконсилиума ГКБ №40, рекомендовано прерывание беременности по медицинским показаниям.

Пациентке произведено медикаментозное прерывание беременности, завершившееся неполным медикаментозным абортom. В дальнейшем под контролем УЗИ произведено инструментальное опорожнение полости матки без осложнений.

#### **Клинический случай 3**

Пациентка С. 34 лет поступила в гинекологическое отделение ГКБ №40 по направлению врача женской консультации с диагнозом: беременность 12–13 нед, двусторонние опухоли яичников. Данная беременность вторая. Первая беременность закончилась родами в 2012 г. без осложнений. В течение настоящей беременности в сроки 8–9 нед по данным УЗИ были обнаружены двухсторонние опухоли яичников (подозрение на малигнизацию) и асцит. Пациентка госпитализирована в ГКБ №40 для верификации диагноза.

После проведения онкоконсилиума принято решение о проведении диагностической лапароскопии, биопсии опухолей яичников со срочным интраоперационным гистологическим исследованием. Консилиум постановил, что в случае подтверждения по данным срочной гистологии доброкачественных опухолей необходимо провести двухстороннюю цистэктомия, а в случае выявления признаков злокачественного процесса – решить вопрос о расширении объема операции до экстирпации матки с плодом, придатками и с экстирпацией большого сальника. Пациентка была информирована об имеющемся у нее заболевании, возможных рисках, прогнозе жизни, полученное согласие оформлено письменно.

Диагностическая лапароскопия произведена в сроке беременности 13–14 нед. Интраоперационно обнаружено: во всех отделах брюшной полости имелся выпот. Правый яичник увеличен в размерах, по верхнему полюсу множественные разрастания в виде «цветной капусты», на брюшине – единичные сосочковые разрастания. Интраоперационно консультативно было принято решение перейти на лапа-

ротомию, выполнить аднексэктомию справа со срочным гистологическим исследованием. Результат срочного гистологического исследования: «серозная пограничная папиллярная опухоль».

После получения заключения срочного гистологического исследования пациентке произведены биопсия левого яичника, биопсия тазовой брюшины и резекция большого сальника. Послеоперационный период протекал без осложнений.

По результатам планового гистологического исследования получено заключение о наличии серозной папиллярной цистаденокарциномы. На основании данного результата диагноз был верифицирован: беременность 14–15 нед, ассоциированная с раком яичников Т3сNxM0.

Согласно приказу Минздрава России от 03.12.2007 №736 пациентке предложены прерывание беременности, выполнение циторедуктивной операции и проведение индукционных курсов химиотерапии.

Данная беременность была прервана медикаментозным способом без последующего инструментального кюретажа.

После прерывания беременности пациентке было выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме лапаротомии, экстирпации матки с левыми придатками, субтотальной резекции большого сальника. Женщина выписана из стационара под наблюдение участкового онколога в удовлетворительном состоянии.

#### **Клинический случай 4**

Пациентка Б. 42 лет. Находилась в ГКБ №40 с диагнозом: беременность 19–20 нед, опухоль средостения, гинекологический анамнез осложнен эктопией шейки матки (диагностическая электрокоагуляция в 2001 г.), миомой матки, настоящая беременность 7-я, роды 4-е.

Считает себя больной с 12 нед, когда впервые отметила появление незначительных отеков лица. С 13–14 нед отек шеи и лица значительно усилился. Пациентка была направлена к гематологу в ГКБ им С.П.Боткина, проконсультирована ЛОР-врачом, челюстно-лицевым хирургом, акушером-гинекологом. Назначен курс антибактериальной терапии без эффекта. В 15 нед беременная была госпитализирована с диагнозом «шейный лимфаденит неуточненной этиологии», проведен повторный курс антибактериальной терапии без выраженного эффекта. В 16 нед в связи с сохранением жалоб пациентке было проведено УЗИ лимфатических узлов шеи и поставлен предварительный диагноз – лимфома.

В сроке 18–19 нед самочувствие беременной значительно ухудшилось, появились одышка, затрудненное дыхание, чувство «нехватки воздуха». По экстренным показаниям женщина госпитализирована в ГКБ №29 им. Н.Э.Баумана. По согласованию с главным внештатным специалистом по акушерству и гинекологии Департамента здравоохранения г. Москвы А.Г.Коноплинниковым, главным врачом ГКБ №40 С.Э.Аракеловым переведена в ГКБ №40 с направительным диагнозом: беременность 19–20 нед, прогрессирующая опухоль передневерхнего средостения с распространением в S3 обоих легких, с распространением в шейные, надключичные, паратрахеальные лимфатические узлы, синдром сдавления верхней полой вены, анемия средней степени.

В ГКБ №40 произведена трансторакальная core-биопсия опухоли средостения под контролем УЗИ. Результат гистологического исследования: морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствует В-клеточной неходжкинской лимфоме. Согласно заключению гематолога, «с учетом клиники и короткого анамнеза болезни речь идет об агрессивной лимфоме; по жизненным показаниям в срочном порядке требуется проведение химиотерапии, а также прерывание беременности по медицинским показаниям».

На основании объективного статуса пациентки (состояние тяжелое, ECOG 3 балла, выраженный отек шеи и лица, стрidor, тахипноэ в покое 24 в минуту, сатурация 96%), данных КТ органов грудной клетки и ультразвуковой доплерографии (опухоль средостения со сдавлением верхних дыхательных путей и сосудов), данных гистологического исследования («лимфома»), установлен диагноз: бе-

ременность 19–20 нед, агрессивная неходжскинская лимфома IVa стадии с поражением лимфоузлов средостения, с распространением на S3 правого и левого легких, лимфоузлов шеи, лимфоузлов надключичных областей, паратрахеальных областей, сдавление верхних дыхательных путей, дыхательная недостаточность, гипоксия.

Заключение консилиума: дыхательная недостаточность из-за компрессии верхних дыхательных путей нарастает ежедневно. В течение 2 последующих недель риск смерти матери от прогрессии опухоли велик. На фоне общей гипоксии матери, интоксикации на фоне проведения химиотерапии высоки риск внутриутробной гибели плода, высокая вероятность токсического влияния на плод с развитием неблагоприятных явлений. Учитывая наличие злокачественного образования В-клеточной лимфомы с поражением лимфоузлов средостения и шеи, согласно приказу Минздрава России от 03.12.2007 №736, класс III, пункт 3 (С 85), показано прерывание беременности. После прерывания беременности с учетом клиники и короткого анамнеза болезни, агрессивной формы лимфомы по жизненным показаниям показано в срочном порядке проведение химиотерапии в условиях гематологического отделения ГКБ №40.

Проведено медикаментозное прерывание беременности по протоколу. Произошел неполный самопроизвольный выкидыш, в связи с чем произведена инструментальная ревизия стенок полости матки и удалены остатки плодного яйца.

После прерывания беременности пациентка переведена в гематологическое отделение, проведен курс терапии с положительным эффектом, выписана под наблюдение гематолога по месту жительства для продолжения лечения.

Представленные клинические наблюдения демонстрируют возможность и эффективность применения медикаментозного прерывания беременности у пациенток с беременностью, ассоциированной с онкопатологией. В зависимости от срока гестации возможно проведение только медикаментозного прерывания без последующего инструментального вмешательства. Однако даже при неполном прерывании беременности и наличии показаний для последующего инструментального опорожнения матки данная процедура выполняется технически легче и в ряде случаев не требует проведения расширения цервикального канала.

#### Литература/References

1. [www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/risk/brca](http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/risk/brca)
2. [www.bt.cdc.gov/radiation/prenatalphysician.asp](http://www.bt.cdc.gov/radiation/prenatalphysician.asp)
3. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 45.
4. Vercellino GF, Koebler C, Erdemoglu E. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in 32 pregnant patients with cervical cancer: rationale, description of the technique, and outcome. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 364.
5. Amant F, von Minckwitz G, Han SN. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2532.
6. Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 834.
7. Azim HA, Bellettini G, Liptrott SJ. Breastfeeding in breast cancer survivors: pattern, behavior and effect on breast cancer outcome. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 8): viii89.
8. Leiserowitz GS, Xing G, Cress R. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol* 2006; 101: 315.
9. Palmer J, Vatis M, Tidy J. Epithelial ovarian cancer in pregnancy: a review of the literature. *BJOG* 2009; 116: 480.
10. Dede M, Yenen MC, Yilmaz A. Treatment of incidental adnexal masses at cesarean section: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 339.
11. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109: 221.
12. Yen CF, Lin SL, Murk W. Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy. *Fertil Steril* 2009; 91: 1895.
13. Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007; 44: 151.
14. Giuntoli RL 2nd, Vang RS, Bristow RE. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 492.
15. Yakasai IA, Bappa IA. Diagnosis and management of adnexal masses in pregnancy. *J Surg Tech Case Rep* 2012; 4: 79.
16. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). *Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Obstet Gynecol* 2004; 104: 647.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

**Аракелов Сергей Эрнестович** – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГКБ №40

**Данелян Сона Жоровна** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ ГКБ №40

**Боровкова Екатерина Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: katanikitina@mail.ru

**Шайдуллина Елена Владимировна** – зав. отд-нием гинекологии ГБУЗ ГКБ №40