

# Злокачественные опухоли яичников у беременных

Профессор Ю.Э. Доброхотова, д.м.н. Ю.Г. Паяниди, д.м.н. Е.И. Боровкова,  
к.м.н. К.В. Морозова, к.м.н. Е.А. Нагайцева, А.М. Арутюнян

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты систематического анализа данных, имеющихся в современной литературе относительно тактики ведения беременных со злокачественными новообразованиями яичников. Сложности диагностики связаны с физиологическими гестационными процессами. Все случаи выявления объемных образований в яичниках требуют проведения досконального динамического наблюдения, дополнительных методов обследования (в частности, магнитно-резонансной томографии) и в ряде случаев — хирургического лечения. Беременным с раком яичников показано проведение хирургического стадирования с последующей химиотерапией. В случаях распространенного рака яичников химиотерапия может быть единственным вариантом лечения, позволяющим сохранить беременность. Беременным с неэпителиальными опухолями яичников в ранних стадиях химиотерапия не показана. При запущенных стадиях заболевания химиотерапия проводится по той же схеме, как и у женщин вне беременности. При РЯ и беременности акушерские осложнения могут быть вызваны не только основным заболеванием, но и осложнениями, вызванными хирургическим лечением и химиотерапией. В статье приведены клинические случаи ведения беременных с РЯ.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли яичников, беременность, перекрут кисты, химиотерапия, циторедуктивная операция.  
**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Паяниди Ю.Г., Боровкова Е.И. и др. Злокачественные опухоли яичников у беременных. РМЖ. 2019;6:45–52.

## ABSTRACT

Malignant ovarian tumors in pregnant women

Yu.E. Dobrokhotova, Yu.G. Payanidi, E.I. Borovkova, K.V. Morozova, E.A. Nagaytseva, A.M. Arutyunyan

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The article presents the data systematic analysis results, available in the modern literature concerning the pregnant women management with ovarian cancer (OC). Diagnosis difficulties are associated with physiological gestational processes. All cases of mass lesions manifestation in the ovaries require thorough dynamic observation, additional survey techniques (in particular, MRI performance), and in some cases — surgical treatment. Surgical staging followed by chemotherapy is indicated for pregnant women with OC. In cases of advanced OC, chemotherapy may be the only treatment option to maintain pregnancy. Chemotherapy is not indicated for pregnant women with non-epithelial ovarian tumors of the early stages. In far-advanced stages of OC, chemotherapy is carried out in the same way as in non-pregnant women. In OC and pregnancy, obstetric complications can be caused not only by the underlying disease but also by complications caused by surgical treatment and chemotherapy. The article presents the clinical cases of pregnant women management with OC.

**Keywords:** malignant ovarian tumors, pregnancy, cyst torsion, chemotherapy, cytoreductive surgery.

**For citation:** Dobrokhotova Yu.E., Payanidi Yu.G., Borovkova E.I. et al. Malignant ovarian tumors in pregnant women. RMJ. 2019;6:45–52.

## ВВЕДЕНИЕ

Риск развития рака яичников (РЯ) составляет 1,7% и приходится преимущественно на период постменопаузы [1]. Вероятность развития РЯ в репродуктивном возрасте не превышает 0,01%. Большинство опухолей яичников имеет герминогенное происхождение (30%), в 21% выявляются пограничные опухоли, в 28% — эпителиальные карциномы, в 3% — опухоль Крюкенберга и в 8% — другие виды новообразований [2, 3]. Среди всех опухолевых процессов у беременных РЯ занимает 5-е место после рака шейки матки, молочной железы и лимфомы Ходжкина [1].

Распространенность РЯ с возрастом увеличивается, составляя до 20 лет 0,2–1,4 случая, в 20–29 лет — 1,8–2,2 случая, в 20–39 лет — 3,1–5,1 случая, в 40–49 лет — 9,0–15,2 случая, в 50–59 лет — 21,8–28,3 случая, в 60–69 лет — 36,2–41,5 случая и после 70 лет — 47,6–56,7 случая на 100 000 женщин [1].

Во время беременности в среднем диагностируется 0,2–2% образований яичников и примерно от 1 до 6% из них носят злокачественный характер [2, 3]. Публикаций по теме РЯ во время беременности не очень много. По данным крупного исследования, проведенного с 1958 по 2007 г., РЯ был верифицирован у 41 беременной [4]. Средний возраст пациенток составил 32,6 года (от 23 до 46 лет), стадия заболевания была установлена в 39 случаях: в 59% — FIGO I, в 5% — FIGO II, в 26% — FIGO III, в 10% — FIGO IV.

Эпителиальные опухоли яичников составляют 50% всех опухолей у беременных, герминогенные опухоли — одну треть, а оставшуюся часть — стромальные и другие типы опухолей (саркома, метастатические опухоли).

Около 50% эпителиальных опухолей яичников, обнаруженных во время беременности, имеют низкий потенциал злокачественности, а остальные 50% являются инвазив-

ными. Эпителиальные опухоли яичников с низким злокачественным потенциалом на фоне беременности могут изменять свою ультраструктуру, при морфологическом исследовании могут определяться атипичические признаки, свойственные инвазивному раку (ядерный полиморфизм, анизозитоз, мультифокальная микроинвазия). По данным некоторых исследований, в 8 из 10 серозных новообразований, диагностированных в период беременности, были выявлены микроскопические признаки злокачественного процесса, которые регрессировали после родов [5–7].

## Клинические проявления

Клинические проявления РЯ во время беременности, как правило, отсутствуют. Диагноз ставится при случайной находке на УЗИ, во время кесарева сечения или при клинической манифестации болезни в послеродовом периоде [4]. Согласно результатам ретроспективного исследования 8330 операций кесарева сечения, было описано 68 случаев впервые выявленных опухолей яичников диаметром более 5 см, и только в 1 из них был подтвержден злокачественный характер [8].

Неспецифические симптомы РЯ включают боль в животе и спине, запоры, вздутие и дизурические явления [9, 10]. Острая боль может быть связана с частичным или полным перекрутом придатков, который встречается у 5% беременных. При размере образования от 6 до 8 см вероятность перекрута достигает 22%, в 60% происходит в интервале от 10 до 17 нед. беременности. После 20 нед. беременности вероятность перекрута не превышает 6% [3, 11].

## Диагностика

### Инструментальные методы

Инструментальные методы диагностики, такие как УЗИ, МРТ и КТ, позволяют поставить предварительный диагноз. Признаками злокачественного процесса, позволяющими предположить наличие новообразования при УЗИ, являются обнаружение объемных образований, одно- или многокамерных, с неоднородной экоструктурой, пристеночным компонентом и в ряде случаев без четкой капсулы [12–14]. Обзор случаев обнаружения образований яичников на фоне беременности, при которых впоследствии был верифицирован злокачественный процесс, показал преобладание опухолей диаметром более 10 см с быстрым увеличением их размера на 3,5 см в неделю [11].

В большинстве случаев УЗИ позволяет получить достаточно информации для постановки предварительного диагноза. Однако при необходимости проведения дифференциальной диагностики методом выбора является МРТ [15, 16].

Показания к проведению КТ во время беременности ограничены в связи с большой дозой ионизирующего излучения при этом виде обследования. Хотя облучение плода дозами менее 0,05 Гр не связано с повышенным риском прерывания беременности, развития врожденных пороков или ухудшением показателей перинатальной смертности, существует вероятность возможного повышения риска развития онкологических заболеваний у детей в будущем [17].

В таблице 1 представлены расчетные дозы облучения для плода в зависимости от применяемого диагностического метода (табл. 1) [17, 18].

Доказано, что при внешнем облучении в 50 Гр в I триместре к плоду проникает от 0,04 до 0,15 Гр, в III триместре — до 2 Гр [19]. До 16 нед. беременности порог условно безопасного пренатального воздействия радиации составляет от 0,1 до 0,2 Гр (10–20 рад). После 16 нед. он увеличивается до 0,5–0,7 Гр (50–70 рад) [20].

### Опухолевые маркеры

Ряд сывороточных маркеров, используемых при проведении скрининговых программ, является специфичным для опухолей полового тяжа и стромальных опухолей яичников (альфа-фетопротеин, ингибин А) (табл. 2) [12].

Необъяснимое повышение этих показателей в сыворотке крови беременной женщины может быть первым признаком опухолевого процесса [12]. В то же время определение уровня онкомаркера СА 125 (Cancer Antigen 125) малоинформативно, т. к. его уровень обычно повышается по мере увеличения срока гестации (табл. 3) [12].

Изменение уровней большинства маркеров опухолевого процесса сложно интерпретировать на фоне беременности, т. к. многие из них (АФП, ХГЧ, РЭА, СА 125) участвуют в биологических функциях, связанных с внутриутробным развитием, дифференцировкой и созреванием органов и систем плода. Уровни маркеров повышены во время беременности и колеблются в зависимости от ее срока, а также могут быть аномально повышены из-за нарушения процесса плацентации или на фоне преэклампсии, синдрома Дауна, дефекта нервной трубки [12]. СА 125 продуцируется в здоровых тканях и может быть повышен на ранних сроках беременности и сразу после родов [12].

Таблица 1. Расчетные дозы облучения для плода

Процедура	Доза облучения плода, мрад
Рентген грудной клетки (прямые и боковые проекции)	<1
Пиелография в/в	400–900
Контрастирование кишечника взвесью бария	700–1600
Рентген шейного отдела позвоночника	<1
Рентген грудного отдела позвоночника	<1
Рентген поясничного отдела позвоночника	400–600
Рентген пояснично-крестцовой области	200–600
Рентген бедра	100–400
Рентген зубов	0,01
Маммография	ничтожно мало
Церебральная ангиография	<10
КТ груди	30
КТ брюшной полости	250
Перфузионное сканирование легких с 99Тс	6–12
Вентиляционная сцинтиграфия	1–19
Ангиография легких через бедренную вену	221–374
Ангиография легких через плечевую вену	<50

**Таблица 2.** Маркеры опухолей полового тяжа и стромальных опухолей яичников

Вид опухоли	AFP	hCG	ЛДГ	E2	Ингибин	Тестостерон	Андростендион	DHEA
<b>Герминогенные опухоли</b>								
Дисгерминома	-	±	+	±	-	-	-	-
Эмбриональный рак	±	+	±	±	-	-	-	-
Незрелая тератома	±	-	±	±	-	-	-	±
Хориокарцинома	-	+	±	-	-	-	-	-
Опухоль эндодермального синуса	+	-	+	-	-	-	-	-
Гонадблостома	-	-	-	±	±	±	±	±
Полиэмбриома	±	+	-	-	-	-	-	-
Смешанная опухоль	±	±	±	-	-	-	-	-
<b>Опухоли стромы полового тяжа</b>								
Текофиброма	-	-	-	-	-	-	-	-
Гранулезоклеточная опухоль	-	-	-	±	+	±	-	-
Опухоль Сертоли – Лейдига	±	-	-	±	±	±	±	±

**Примечание.** AFP – альфа-фетопротеин; hCG – человеческий гонадотропин; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; E2 – эстрадиол; DHEA – дегидроэпиандростерон.

СА 125 информативен в качестве маркера эпителиального рака яичников в период с 15-й нед. и до родов, т. к. его сывороточные значения в это время повышаются незначительно. Диапазон от 1000 до 10 000 вероятно (но не обязательно) связан с РЯ.

Альфа-фетопротеин в сыворотке повышается во время беременности по мере увеличения срока и при развитии пороков развития (дефект нервной трубки). Высокая продукция АФП характерна для герминогенных опухолей (эндодермальный рак, эмбриональный рак, смешанные опухоли). Его уровень часто превышает 1000 нг/мл, а при эндодермальной опухоли >10,000 нг/мл [5, 21, 22].

Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) повышается у женщин с дисгерминомой яичников и является специфическим маркером данной опухоли даже на фоне беременности [21]. Этот показатель не изменяется при нормально протекающей беременности, его относительное увеличение возможно при тяжелой преэклампсии и HELLP-синдроме [22].

Ингибин А синтезируется клетками синцитиотрофобласта, и его концентрация в сыворотке крови постепенно возрастает на фоне беременности [23, 24]. Это ограничивает значение ингибина в качестве опухолевого маркера при беременности.

Бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) является маркером ряда опухолей, особенно хориокарциномы (табл. 1). Однако этот показатель не может быть использован в качестве маркера опухолевого процесса.

**Таблица 3.** Связанные с повышением уровня СА 125 состояния

Гинекологические заболевания	Негинекологические заболевания
Эпителиальный рак яичника, фаллопиевых труб, брюшины	Цирроз и другие заболевания печени
Рак эндометрия	Асцит
Невоспалительные заболевания органов малого таза	Колит
Доброкачественные образования яичников	Дивертикулит
Функциональные кисты яичников	Аппендикулярный абсцесс
Эндометриоз	Туберкулезный перитонит
Синдром Мейгса	Панкреатит
Аденомиоз	Плевральный выпот
Миома матки	Эмболия ветвей легочной артерии
Воспалительные заболевания органов малого таза	Пневмония
Гиперстимуляция яичников	Цистит
Беременность	Инфаркт миокарда
Менструация	Миокардиопатия
<b>Рак других локализаций</b>	<b>ИБС</b>
Рак молочной железы	Заболевания перикарда
Рак прямой кишки	Почечная недостаточность
Рак печени	Инфекции мочевыводящих путей
Рак желчного пузыря	Острая хирургическая патология
Рак поджелудочной железы	Системные заболевания
Рак легких	Саркоидоз

Продукция человеческого эпидидимального протеина 4 (HE4) значительно возрастает при РЯ. Оценка HE4 показана для контроля эффективности терапии, рисков рецидива или прогрессирования заболевания, но не для первичного скрининга. В исследовании образцов сыворотки от 67 беременных женщин без РЯ значение медиан HE4 было значительно ниже, чем у здоровых небеременных женщин в пременопаузе (30,5 против 46,6 пмоль/л) [25]. 95-е процентилю по HE4 у беременных женщин в I, II и III триместрах были 49,6, 35,1 и 50,2 пмоль/л соответственно.

## ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С РАКОМ ЯИЧНИКОВ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Ведение беременных с раком всегда ставит врача перед сложным выбором при принятии решения о проведении терапии. Согласно международному консенсусу в отношении терапии пациенток с образованиями яичников на фоне беременности [2, 3, 7] проведение хирургического лечения показано, если:

- образование сохраняется во II триместре беременности и

- размер образования больше 10 см в диаметре **или**
- структура образования неоднородна, с сочетанием гиперэхогенных и анэхогенных структур, кистозных полостей с подозрением на злокачественный процесс по данным УЗИ.

Данная тактика оправдана не только для ранней диагностики опухолевого процесса, но и для предотвращения перекрута или разрыва образования [6].

Оптимальным временем для оперативного лечения является начало II триместра. Это связано со следующими факторами:

- ♦ Процессы органогенеза практически завершены, что расширяет возможности применения лекарственных средств и снижает риск их тератогенного воздействия.
- ♦ Гормональная продукция желтого тела полностью замещена сформированной плацентой, в связи с этим проведение овариэктомии не повлияет на риск прерывания беременности.
- ♦ Риск прерывания беременности на фоне хирургического вмешательства минимален во II триместре.
- ♦ К началу II триместра беременности подвергаются обратному развитию большинство функциональных кист яичника [8].

При подозрении на злокачественный процесс в яичниках при беременности операцию следует выполнять в сроке 14–20 нед. При проведении хирургического вмешательства на сроке до 14 нед. высок риск повреждения желтого тела, а в III триместре существует опасность спровоцировать преждевременные роды. Объем выполняемой операции зависит от результатов срочного гистологического исследования.

При ранних стадиях РЯ показано хирургическое стадирование, включающее внутрибрюшинный и забрюшинный этапы. При ревизии тщательно осматривают поддиафрагмальное пространство, большой и малый сальник, тонкую и толстую кишку и их брыжейки, поверхность париетальной и висцеральной брюшины, забрюшинное пространство. При наличии асцита проводят его цитологическое исследование, при его отсутствии — цитологическое исследование смывов с брюшины, в т. ч. с ее диафрагмальной поверхности, латеральных каналов и малого таза. Показана билатеральная сальпингоовариоэктомия или унилатеральная сальпингоовариоэктомия с биопсией контралатерального яичника со срочным гистологическим исследованием. Интраоперационное повреждение капсулы опухоли с последующей диссеминацией опухолевых клеток недопустимо. Целесообразно удаление аппендикса при муцинозном раке, а также при подозрении на него. Минимальный уровень оментэктомии — на уровне поперечной ободочной кишки при I стадии, а при распространенном РЯ выполняется удаление большого сальника на уровне большой кривизны желудка. Все пораженные участки брюшины следует подвергать биопсии. Кроме того, обязательно проводится биопсия брюшины стенок малого таза, прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, латеральных каналов, а также правого и левого куполов диафрагмы даже при отсутствии метастазов по данным осмотра. При IA–IIA стадиях заболевания рекомендуется выполнять тазовую и парааортальную лимфаденэктомию [26]. При этом удалению подлежат внутренние, наружные, общие подвздошные, запираательные, преаортальные, парааортальные, аортокавальные, прекавальные и паракавальные лимфоузлы до уровня

почечных сосудов. Хирургическое вмешательство можно выполнять либо лапароскопически (до 20 нед. беременности), либо путем лапаротомии.

В рекомендациях ESGO (2017 г.) нет информации о тактике ведения женщин репродуктивного возраста, страдающих РЯ ранних стадий и желающих сохранить фертильность после родоразрешения [26]. В остальных случаях после родоразрешения показано выполнение полной циторедуктивной операции, которая включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, тазовую и парааортальную лимфаденэктомию (при IA–IIA стадиях) и всех видимых проявлений опухолевого процесса. Решение вопроса о проведении химиотерапии после операции зависит от стадии процесса, морфологического варианта опухоли и степени ее злокачественности. Адьювантная химиотерапия не показана при IA и IB стадиях и низкой степени злокачественности опухоли. Исключение составляют светлоклеточные аденокарциномы. При этом морфологическом типе опухоли, а также при любом типе опухоли высокой степени злокачественности и отсутствии процедур полного хирургического стадирования при IA и IB стадиях проводится 4–6 курсов адьювантной платиносодержащей химиотерапии. При IC–IV стадиях после операции показано проведение 6 курсов лечебной платиносодержащей химиотерапии.

При распространенном РЯ после родоразрешения целесообразно выполнение полной или оптимальной циторедуктивной операции. По данным международных исследований, неэпителиальные злокачественные новообразования яичников в 90% наблюдений диагностируются на ранних стадиях. В этих случаях рекомендовано выполнить перитонеальное хирургическое стадирование с сохранением беременности, выполнение забрюшинной лимфаденэктомии не показано. Адекватным объемом операции при I стадии считается удаление пораженных придатков матки с сохранением контралатерального яичника. Если контралатеральный яичник визуально не изменен, его биопсию выполнять нецелесообразно. При распространенном опухолевом процессе показано выполнение циторедуктивных операций с максимальным удалением всех опухолевых узлов и сохранением контралатерального яичника. Тотальная лимфаденэктомия при злокачественных герминогенных опухолях не показана даже при наличии метастазов в лимфатических узлах.

Сочетание беременности и гранулезоклеточных опухолей яичников встречается крайне редко. И тем не менее больным с ранними стадиями заболевания после тщательной визуальной и пальпаторной ревизии органов брюшной полости выполняется односторонняя аднексэктомия.

## Химиотерапия

После проведения хирургического стадирования всем беременным, больным РЯ, показана химиотерапия. Исключение составляют больные РЯ IA стадии (G1, G2). В случаях распространенного РЯ химиотерапия может быть единственным вариантом лечения, позволяющим сохранить беременность [27].

При этом схемы лечения беременных не должны отличаться от схем у небеременных с этой патологией. Химиотерапия противопоказана в I триместре беременности, поскольку ее назначение может привести к прерыванию беременности, внутриутробной гибели плода,



а также к порокам его развития [27]. Во II и III триместрах химиотерапия может вызвать задержку роста плода, его недоношенность, низкий вес при рождении, а также мертворождение [28]. Побочное влияние химиотерапии на организм матери такое же, как и у небеременных, получающих химиотерапию, т. е. может проявляться миелосупрессией, в частности нейтропенией. Беременным назначается стандартная при РЯ схема химиотерапии: паклитаксел с карбоплатином. Исследования, проведенные на моделях животных, показали, что таксаны не влияют на органогенез и когнитивные функции. Однако проникающая способность этих препаратов через трансплacentарный барьер у людей до конца не известна [29–31].

Неэпителиальные новообразования яичников (герминогенные опухоли, а также опухоли стромы полового тяжа) у беременных диагностируются, как правило, на I стадии, основным методом их лечения является удаление пораженных придатков матки с сохранением контралатерального яичника. Если контралатеральный яичник визуально не изменен, его биопсию выполнять нецелесообразно. При опухолях стромы полового тяжа послеоперационная химиотерапия показана больным, начиная с IC стадии. Больным злокачественными герминогенными опухолями после операции химиотерапия не показана при незрелой тератоме IA стадии GI или при дисгерминоме IA стадии. При запущенных стадиях показана адъювантная химиотерапия, такая же, как и у небеременных женщин. Для них стандартной схемой является комбинация платины с этопозидом (ВЕР или ЕР) [32]. На основании данных литературы основная схема лечения включает комбинацию цисплатина ( $75 \text{ мг/м}^2$ ) с еженедельным введением паклитаксела ( $80 \text{ мг/м}^2$ ) со II триместра [32–34].

## Прогноз

### Онкологический прогноз

Онкологический прогноз у беременных, больных РЯ, был представлен норвежскими исследователями Н. Stensheim et al. (2009) [35]. Не было выявлено достоверной связи между беременностью и смертностью от РЯ, однако у кормящих женщин этот риск возрастал (HR 2,23; 95% CI, 1,05–4,73;  $p=0,036$ ). Исследование, включавшее 105 беременных, больных РЯ, показало, что хуже всего прогноз был при низкодифференцированных опухолях и распространенных стадиях заболевания, 2-летняя выживаемость таких пациенток составила 30,0% и 25,0% (IV стадия) соответственно.

В литературе представлены 2 обзора ( $n=46$  и  $n=102$ ), посвященные неэпителиальным злокачественным новообразованиям яичников и беременности [36]. У подавляющего большинства пациенток ( $>76\%$ ) была диагностирована I стадия заболевания, имел место благоприятный онкологический прогноз. У пациенток с опухолями стромы полового тяжа беременность была сохранена в 69,4% наблюдений [36]. Из них 13% нуждались в химиотерапии, но только 4% она была проведена во время беременности. Общая 5-летняя выживаемость составила 89,3%. При распространенных опухолевых процессах (II–IV стадии) выживаемость была значительно ниже (5-летняя выживаемость при II–IV стадиях составила 70% против 100% при I стадии,  $p=0,008$ ). Рецидивы и быстрое прогрессирование заболевания при опухолях стромы полового тяжа имели место в 8,7% и 2,2% наблюдений соответственно. Второе сооб-

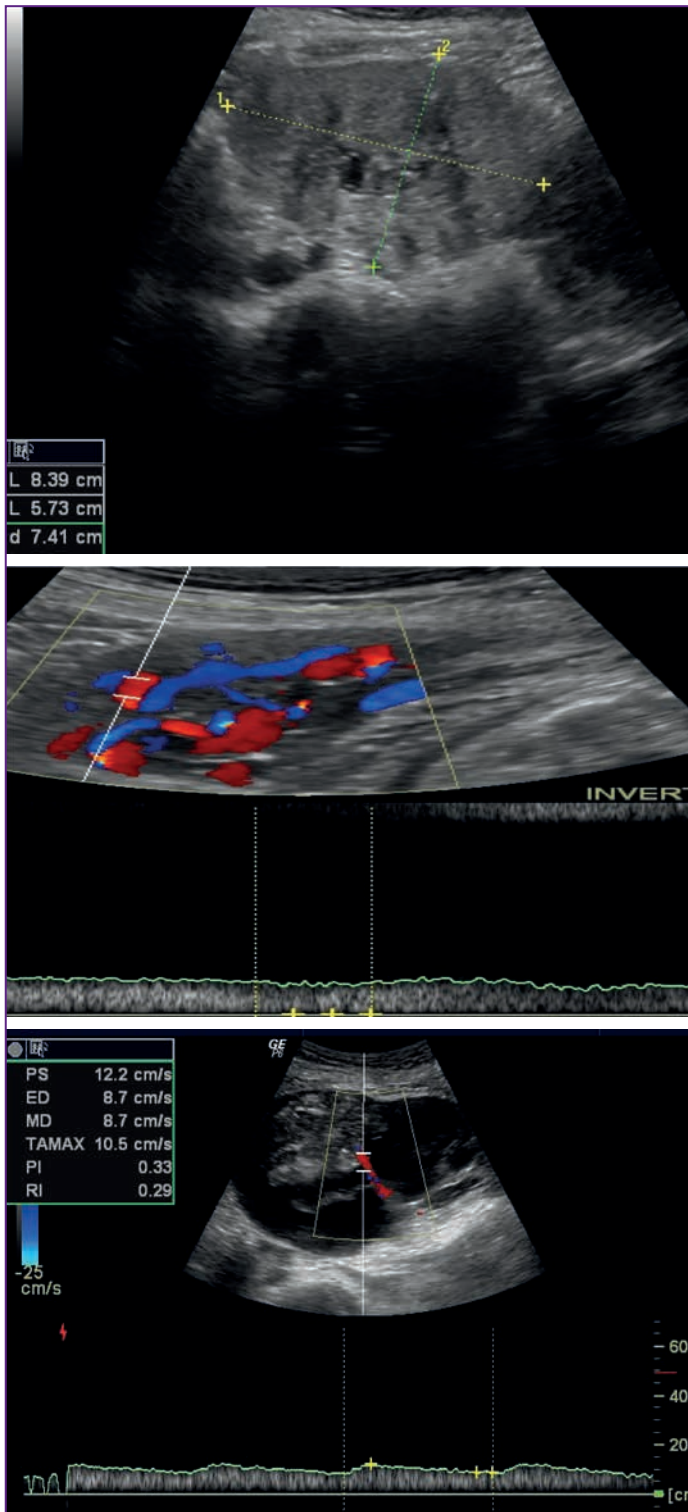
щение касается беременных с герминогенными опухолями яичников ( $n=102$ ), большинство из которых были односторонними (84,3%) и диагностировались на ранних стадиях (76,4%) [37–39]. Более половины больных (52,0%) получали системную химиотерапию по схеме цисплатин с блеомицином. У 7 (6,9%) пациенток рецидив возник во время беременности. Альфа-фетопротеин был повышен только у 4 (57,1%) пациенток с рецидивами заболевания, что еще раз подчеркивает ограниченные возможности его использования в мониторинге беременных, страдающих этой патологией. Чаще всего у беременных рецидивные опухоли были локализованы в брюшной полости. Общая 5-летняя выживаемость составила 80,1%. Молодой возраст больной ( $\leq 20$  против  $>20$ ), большой размер опухоли ( $<20$  см против  $\geq 20$  см) и распространенная стадия заболевания (II–IV против I стадии) — это наиболее важные прогностические факторы, ассоциированные с плохим прогнозом. При этом независимым прогностическим фактором остается стадия заболевания (HR 21,6, 95% CI 2,06–226,  $p=0,01$ ).

### Акушерский прогноз

Беременность, осложненная раком, всегда сопряжена с высоким риском возникновения осложнений, независимо от методов проводимого лечения. Недоношенность, задержка роста плода, прерывание беременности (включая мертворождение) являются наиболее частыми акушерскими осложнениями. Популяционное исследование, проведенное с 1973 по 2012 г., показало, что онкологическое заболевание, диагностированное во время беременности, приводило к высокой неонатальной смертности, связанной, главным образом, с задержкой роста плода и ятрогенными преждевременными родами [37]. При РЯ и беременности акушерские осложнения могут быть вызваны не только основным заболеванием, но и осложнениями вследствие хирургического лечения и химиотерапии. В обзоре, опубликованном в 2015 г., описано 105 наблюдений инвазивного РЯ при беременности. Большинство беременностей (81,3%) закончилось рождением живых детей. Наиболее частой причиной гибели плода и новорожденного являлись преждевременные роды. Более чем у половины пациенток (71,6%) родоразрешение проводили путем кесарева сечения. У женщин, получавших во время беременности химиотерапию, не было выявлено пороков развития плода, кроме того, не было выявлено статистически достоверной разницы в задержке роста плода на фоне химиотерапии. Акушерский исход при РЯ в основном зависит от стадии заболевания и гистологического типа опухоли.

### Клинические наблюдения

**1. Пациентка С., 34 года.** Состояла на учете в женской консультации с 6 нед. Жалоб не предъявляла. Во время ультразвукового скрининга в I триместре были выявлены двухсторонние образования яичников: правый яичник размерами  $88 \times 47 \times 57$  мм представлен образованием с ровными контурами, равномерно повышенной эхогенности, с единичными кистозными включениями. В центре — образование с зонами васкуляризации и кровотоком (ИР 0,82, скорость 22 см/с). Левый яичник  $57 \times 40 \times 35$  мм представлен образованием с утолщенными стенками и перегородками, с папиллярными разрастаниями и зонами ЦДК с ИР 0,65, скоростью 8 см/с (рис. 1).



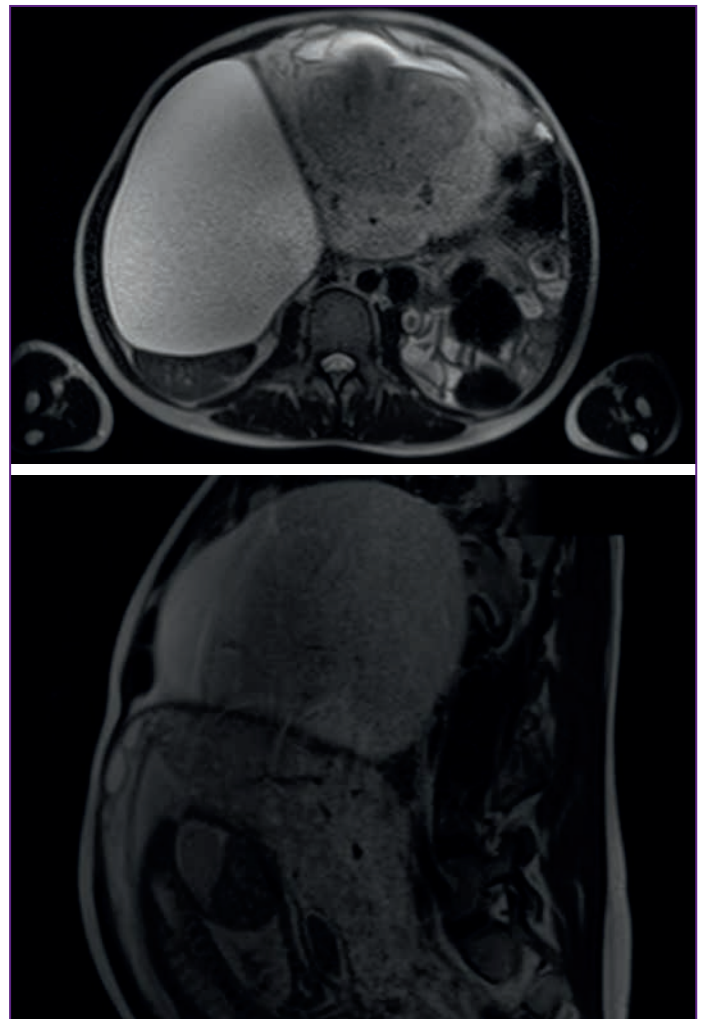
**Рис. 1.** Правый яичник: эхоструктура и показатели доплерометрии

В 12–13 нед. пациентке была проведена диагностическая лапароскопия, нижнесрединная лапаротомия, правосторонняя аднексэктомия, резекция левого яичника, резекция сальника, биопсия брюшины. Гистологическое исследование подтвердило развитие серозной папиллярной цистаденокарциномы, внутрисосудистые опухолевые эмболы в сальник, метастатическое поражение брюшины.

Проведен онкологический консилиум. Диагноз «Беременность 14–15 недель, ассоциированная с онкопатологией. Рак яичников Т3сNxM0. Состояние после диагно-

стической лапароскопии, нижнесрединной лапаротомии, правосторонней аднексэктомии, резекции левого яичника, резекции сальника, биопсии брюшины». Согласно приказу Минздрава России от 03.12.2007 № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» показано прерывание беременности с последующим проведением индукционных курсов химиотерапии, с решением вопроса о выполнении циторедуктивной операции.

**2. Пациентка С., 28 лет.** Поступила в стационар с остро возникшим болевым синдромом. Диагноз при поступлении: «Беременность 30–31 неделя. Головное предлежание. Почечная колика?». Пациентка наблюдалась в женской консультации с 6 нед. и была обследована в соответствии с приказом Минздрава России № 572н. При поступлении в стационар обращало на себя внимание выраженное смещение беременной матки влево и пальпируемое мягко-эластичное образование, занимающее всю правую боковую часть живота. Проведено комплексное обследование. УЗИ органов брюшной полости: эхографическая картина может соответствовать кисте забрюшинного пространства справа. МРТ: под печенью кпереди от правой почки определяется огромное кистозное образование с четкими ровными контурами, размерами 192 × 136 × 175 см. Заключение: МРТ-картина огромного кистозного образования в подпеченочной области, возможно, киста правого яичника (рис. 2).



**Рис. 2.** МРТ (фронтальная проекция) и поперечный срез



В связи с отсутствием показаний для срочного родоразрешения было принято решение о пролонгации беременности до 37 нед.

В 37 нед. пациентка была госпитализирована в плановом порядке, выполнено родоразрешение путем операции кесарева сечения. Интраоперационно: справа от матки обнаружено объемное образование мягкоэластической консистенции диаметром до 20 см. Ткань правого яичника не визуализировалась, проведена правосторонняя аднексэктомия. Макропрепарат представлен тонкостенным образованием диаметром 20 см и массой 3120 г, серо-синего цвета, с толщиной стенок 0,5 см. Внутренняя поверхность серо-желтого цвета, в просвете прозрачная желтоватая жидкость (рис. 3).

Послеоперационный диагноз: «Первые срочные оперативные роды в головном предлежании в 37 недель. Опухоль правого яичника больших размеров. Нижнесрединная лапаротомия. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Аднексэктомия справа». Была рождена живая доношенная незрелая девочка массой 2680 г, ростом 48 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Родильница была выписана в удовлетворительном состоянии на 5-е сут после операции.

Гистологическое заключение: фрагмент стенки маточной трубы, серозная цистоаденома правого яичника.

**3. Пациентка А., 22 года,** поступила в стационар с диагнозом «Беременность 26–27 недель, ассоциированная с раком молочной железы. Головное предлежание. Плацентарная недостаточность, компенсированная форма. Рак молочной железы IV стадии. T4bN3M1. Метастазы в яичник, лимфатические узлы шеи справа. Правосторонний метастатический плеврит. Состояние после 1 курса полихимиотерапии».

Данная беременность первая, на учете в женской консультации состояла с 7 нед. В 9 нед. пациентка самостоятельно обнаружила безболезненное уплотнение в правой молочной железе, за медицинской помощью не обращалась. С 22 нед. отмечает появление уплотнения и болезненности в области шеи справа. С вышеописанными жалобами была госпитализирована в отделение общей онкологии Центросоюза РФ, где диагностирована опухоль правой молочной железы (инфильтративно-отечная форма), метастазы в аксиллярные, под-, надключичные и шейные лимфатические узлы справа, метастазы в яичники, асцит. Выполнена трепанобиопсия опухоли правой молочной железы, подмышечного лимфатического узла справа, опухоли левого яичника. Результат гистологического исследования: инвазивный рак правой молочной железы, специальный тип, светлоклеточная карцинома, богатая гликогеном, grade 3, метастазы в подмышечный лимфоузел и левый яичник. Молекулярно-биологический подтип метастатической карциномы молочной железы в яичник. Тройной негативный (*triple-negative*) базальноподобный тип опухоли. P9 отр., P1 отр., HER2neu отр., Ki65 — 35%.

По данным КТ органов грудной клетки выявлено увеличение лимфатических узлов средостения, корней легких, правой подмышечной области, двусторонний экссудативный плеврит. УЗИ органов малого таза: в проекции левого яичника визуализируется образование с неровными бугристыми контурами 137 × 90 × 116 мм, гетерогенной эхоструктуры с анэхогенными включениями, радиально пронизывающими сосудами с высокоскоростными (22 см/с) и низкорезистентными (ИР — 0,25) характеристиками кровотока (рис. 4). Область правых придатков не доступ-

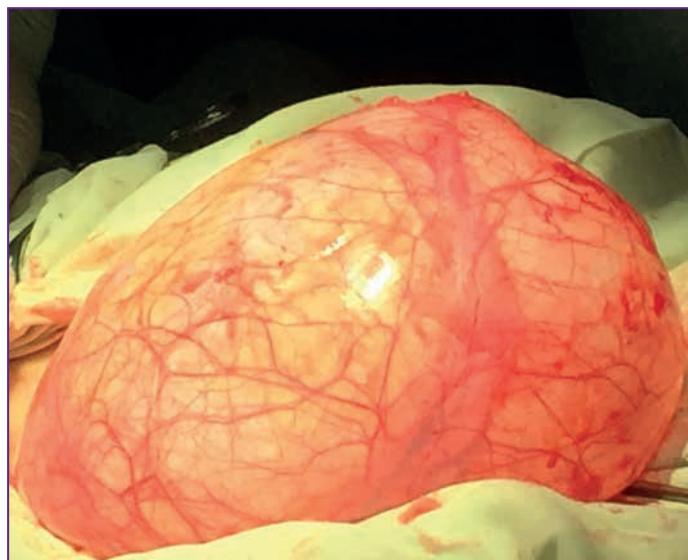


Рис. 3. Интраоперационно – опухоль правого яичника



Рис. 4. Опухоль левого яичника

на осмотру. Свободной жидкости в малом тазу и брюшной полости не выявлено.

С учетом стадии и распространенности процесса пациентке проведено 2 курса полихимиотерапии с интервалом в 3 нед. по схеме: доксорубин 80 мг + циклофосфан 80 мг. После второго курса полихимиотерапии отмечено прогрессирование заболевания. Диагноз: рак правой молочной железы cT4bN3M1 (mts в плевру, л/узлы шеи справа, яичники). 2 курса ПХТ. Прогрессирование (mts в левую молочную железу). Беременность 30 нед. ИГХИ: Pgr — 0 баллов, Her2-neu — 0, Ki65 — 35%. Тройной негативный тип. T4bN2M1. Стадия IV.

Проведен онкоконсилиум, и согласно его заключению было принято решение о проведении досрочного родоразрешения путем операции кесарево сечение с двухсторонней аднексэктомией. Пациентка подготовлена к оперативному родоразрешению, проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (дексаметазон 24 мг). В плановом порядке бригадой, состоящей из акушеров-гинекологов и онкологов, выполнена нижнесрединная лапаротомия, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте, двусторонняя аднексэктомия, субтотальная резекция сальника, резекция брюшины.



Рис. 5. Макропрепарат опухоли левого яичника

Интраоперационно обнаружено: яичник слева представлен кистозно-бугристой опухолью с преобладанием солидного строения, размерами 20 × 15 × 10 см, богато васкуляризированной, легко травмируется при контакте (рис. 5). Справа яичник аналогичного макроскопического строения, размерами 6 × 4 × 4 см. Интактная яичниковая ткань не визуализируется.

По результатам гистологического заключения: *правый яичник* представлен опухолевой тканью, построенной из полиморфных клеток с анизохромными ядрами, формирующих альвеолярные, трабекулярные структуры и солидные поля. Инвазии в сосудах нет. *Левый яичник* представлен опухолевой тканью, построенной из полиморфных клеток с анизохромными ядрами, формирующих альвеолярные, трабекулярные структуры и солидные поля. В сосудах определяются опухолевые эмболы.

Послеоперационный период у пациентки протекал без осложнений, на 7-е сут она была переведена в специализированное отделение.

Новорожденный недоношенный гипотрофичный мальчик массой 1320 г, ростом 44 см, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов был переведен на второй этап выхаживания через 7 сут.

### Литература

1. www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/risk/bcrca (Accessed on May 17, 2012).
2. Leiserowitz G.S., Xing G., Cress R. et al. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol.* 2006;101:315.
3. Schmeler K.M., Mayo-Smith W.W., Peipert J.F. et al. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol* 2005;105:1098.
4. Palmer J., Vatish M., Tidy J. Epithelial ovarian cancer in pregnancy: a review of the literature. *BJOG.* 2009;116:480.
5. Dede M., Yenen M.C., Yilmaz A. et al. Treatment of incidental adnexal masses at cesarean section: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:339.
6. Goff B.A., Mandel L.S., Melancon C.H., Muntz H.G. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA.* 2004;291:2705.

7. Goff B.A., Mandel L.S., Drescher C.W. et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer.* 2007;109:221.
8. Yen C.F., Lin S.L., Murk W. et al. Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy. *Fertil Steril.* 2009;91:1895.
9. Sarandakou A., Protonotariou E., Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2007;44:151.
10. Giuntoli R.L. 2nd, Vang R.S., Bristow R.E. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49:492.
11. Machado F., Vegas C., Leon J. et al. Ovarian cancer during pregnancy: analysis of 15 cases. *Gynecol Oncol.* 2007;105:446.
12. Telischak N.A., Yeh B.M., Joe B.N. et al. MRI of adnexal masses in pregnancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:364.
13. Birchard K.R., Brown M.A., Hyslop W.B. et al. MRI of acute abdominal and pelvic pain in pregnant patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:452.
14. 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.
15. Nicklas A.H., Baker M.E. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol.* 2000;27:623.
16. Kal H.B., Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005;6:328.
17. www.bt.cdc.gov/radiation/prenatalphysician.asp (Accessed on July 09, 2012).
18. Nawa A., Obata N., Kikkawa F. et al. Prognostic factors of patients with yolk sac tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1182.
19. Demir S.C., Evruke C., Ozgunen F.T. et al. Factors that influence morbidity and mortality in severe preeclampsia, eclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Saudi Med J.* 2006;27:1015.
20. Schumer S.T., Cannistra S.A. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol.* 2003;21:1180.
21. Luisi S., Florio P., Reis F.M., Petraglia F. Inhibins in female and male reproductive physiology: role in gametogenesis, conception, implantation and early pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2005;11:123.
22. Moore R.G., Miller M.C., Eklund E.E. et al. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:349.e1.
23. Chiang G., Levine D. Imaging of adnexal masses in pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2004;23:805.
24. Bakri Y.N., Ezzat A. Malignant germ cell tumors of the ovary. Pregnancy considerations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;90:87.
25. Demir S.C., Evruke C., Ozgunen F.T. et al. Factors that influence morbidity and mortality in severe preeclampsia, eclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Saudi Med J.* 2006;27:1015.
26. Amant F., Halaska M.J., Fumagalli M. et al.; ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Mar;24(3):394-403.
27. Fruscio R., de Haan J., Van Calsteren K. et al. Ovarian cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 May;41:108-117.
28. Ngu S.F., Ngan H.Y. Chemotherapy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;33:86-101.
29. Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D. et al. Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. *Oncology.* 2012;83(4):234-238.
30. National Toxicology Program. NTP monograph: developmental effects and pregnancy outcomes associated with cancer chemotherapy use during pregnancy, in NTP Monogr. 2013:1-214.
31. Morice P., Uzan C., Gouy S. et al. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet.* 2012;379(9815):558-569.
32. 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;72:123-127.
33. Cardonick E., Usmani A., Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol.* 2010;33:221-228.
34. Zagouri F., Dimitrakakis C., Marinopoulos S. et al. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. *ESMO Open.* 2016;1:e000016.
35. Stensheim H., Moller B., van Dijk T., Fossa S.D. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2009;27:45-51.
36. Blake E.A., Carter C.M., Kashani B.N. et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian sex-cord stromal tumor: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;175: 1-7.
37. Kodama M., Grubbs B.H., Blake E.A. et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian malignant germ cell tumor: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:145-156.
38. Lu D. et al. Maternal Cancer During Pregnancy and Risks of Stillbirth and Infant Mortality. *J Clin Oncol.* 2017;35(14):1522-1529.
39. Blake E.A. et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by epithelial ovarian cancer: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;186:97-105.