

Беременность и новообразования

Взгляд ведущего специалиста

Беременность и рак. На уровне бытового восприятия эти понятия несовместимы – как жизнь и смерть. На самом деле сегодня это совсем не так.

Развивающийся эмбрион и в последующем плод имеет весьма значительное сходство с опухолью в том смысле, что для него характерны интенсивное деление клеток и быстрый рост. Принципиальное отличие состоит в том, что у эмбриона и плода это запрограммированные процессы, закономерно замедляющиеся со временем. Однако клетки и ткани зародыша будущего человека очень чувствительны к воздействию тех лекарств, которые избирательно токсичны для быстроделющихся клеток и значительно менее опасны для неделящихся. Именно поэтому противоопухолевые химиотерапевтические препараты одновременно являются тератогенными и фетотоксичными. То же можно сказать и о веществах, которые дестабилизируют клеточные или лизосомальные мембраны, и об ионизирующем излучении.

Когда вопреки справедливости беременность и рак все-таки сочетаются, т. е. молодая женщина в период радостного ожидания счастья заболевает злокачественной патологией (или, что значительно точнее, ее обнаруживают), возникают несколько сложных решаемых и очень практически важных вопросов.

♦ Как повлияет беременность на течение опухоли и прогноз заболевания?

♦ Следует ли прервать беременность или пролонгировать ее до срока жизнеспособности плода?

♦ Целесообразно ли досрочно родоразрешить больную или можно выждать спонтанного начала родов?

♦ Каким способом родоразрешать?

♦ Начинать ли необходимое лечение, в том числе хирургическое, во время беременности или отсрочить его на послеродовой период?

♦ Как повлияет необходимое лечение, особенно его химиотерапевтический и лучевой компоненты, на состояние будущего ребенка?

Если беременность наступает у женщины, ранее перенесшей онкологическое заболевание и лечившейся с помощью химио- и лучевой терапии, возникают иные, но тоже сложные вопросы.

♦ Повышает ли беременность риск рецидива (обострения) болезни?

♦ Повлияет ли и как именно раннее (возможно, недавно) проведенная терапия на течение беременности и состояние будущего ребенка?

♦ Требуется ли отмены или коррекции назначенное в связи с перенесенной болезнью постоянное лечение?

♦ Можно ли кормить грудью?

Однозначных ответов на все эти вопросы нет и, объективно говоря, не может быть, хотя бы потому, что варианты сочетаний беременности и злокачественных процессов чрезвычайно многообразны. Важное значение имеет, в каком сроке беременности развилось или выявлено заболевание, каковы его характер и стадия, предполагаемый темп прогрессирования, какое требуется лечение и многие другие факторы. Если женщина ранее болела и лечилась, важно, сколько времени прошло после окончания терапии, сколько ей было лет на момент лечения и каков был состав терапии, что она принимает постоянно, которая по счету настоящая беременность и многое другое.

Авторы далеки от мысли, что эта статья даст ключ к решению всех вышеперечисленных вопросов, но надеются, что изложенные в ней данные в какой-то степени помогут врачам в сложных клинических ситуациях принять правильное решение. При этом мы будем исходить из того, что материнство – это обязательное условие гармоничности и целостности личности женщины, что беременность – свята, но если решение, взаимоприемлемое для интересов матери и плода, невозможно, то приоритет имеют интересы женщины.

Сочетание беременности и рака встречается относительно редко – примерно 0,2-1:1000. Официальной статистики по распространенности и заболеваемости всеми формами злокачественных новообразований беременных в Украине нет. По нашим данным, за 5-летний период (2004-2008) удельный вес опухолевых процессов в структуре причин материнской смертности от экстрагенитальной патологии в стране составляет 19,1%, причем ежегодно имеет тенденцию к росту.

Современная полихимиотерапия в большинстве случаев не приводит к бесплодию, а также к существенному росту частоты самопроизвольных абортов или рождения детей с низкой массой тела [1]. Средний вес новорожденных от женщин, ранее лечившихся по поводу рака, также не отличается. Нарушение фертильности прямо зависит от длительности введения и общей дозы цитостатиков, а также возраста женщины на момент химиотерапии [2]. Кроме того, определенное значение имеет состав используемой цитостатической терапии. В наблюдении E. Dapp и соавт. [3] только у одной из 13 пациенток (возраст от 19 до 40 лет), лечившихся циклофосфамидом, доxorubicinom и винкристином по поводу неходжкинских лимфом, через 70 мес по окончании полихимиотерапии обнаружена дисфункция яичников, 8 пациенток за этот период родили 12 детей.

Проводившаяся до беременности цитостатическая терапия не повышает риск врожденных пороков развития. Несмотря на то что большинство противоопухолевых препаратов обладают мутагенностью и цитотоксичностью,

нет доказательств увеличения частоты хромосомных или генных нарушений у детей, рожденных женщинами, получавшими терапию. По крайней мере, клинически явных проявлений таких нарушений не наблюдалось. Очень интересные данные получены при анализе 2300 беременностей, наступивших от мужчин, ранее получавших противоопухолевую терапию: соотношение числа родившихся мальчиков и девочек изменилось в пользу последних и стало 1:1,03 против 1,24:1,0 в контроле [4].

Существующие на сегодняшний день данные свидетельствуют об отсутствии значимого влияния лучевой и радиоизотопной терапии на способность к зачатию как женщин, так и мужчин в случаях, когда мишенью для облучения не были половые железы [5]. Лучевая терапия также существенно не влияет на течение и исходы беременности, наступившей через 2 года и более [1].

Однако показано повышение вероятности рождения детей с массой менее 2500 г, если ранее женщине проводили облучение области таза [6]. В многоцентровом исследовании, охватившем более 6 тыс. детей, чьи родители в детстве получали лучевую терапию, показано отсутствие повышения частоты хромосомных аномалий [7].

Во время беременности наиболее часто развиваются/выявляются злокачественные заболевания системы крови и кроветворения (лейкозы, лимфогранулематоз и неходжкинские лимфомы), меланома, рак молочной железы, шейки матки, яичников, щитовидной железы и толстого кишечника, а также опухоли мозга. Сообщения о них немногочисленны, а число наблюдений в каждом из них редко превышает десяток, тем не менее некоторые обобщения могут быть сделаны.

Нет доказательств того, что беременность существенно ускоряет рост гормононезависимых опухолей или ухудшает прогноз. Метастазирование рака в плаценту или ткани плода – исключительная редкость. Если злокачественное новообразование выявлено в I триместре, беременность целесообразно прервать. Проявление тератогенного действия противоопухолевых химиотерапевтических средств и радиотерапии в I триместре беременности весьма реально, в более поздние сроки – маловероятно. Документированный риск возникновения врожденных пороков развития при проведении химиотерапии в I триместре не превышает 50% (во многих наблюдениях – значительно ниже), риск самопроизвольного аборта составляет менее 25%. При проведении полихимиотерапии во II и III триместрах нередко развивается задержка внутриутробного роста, как правило, не достигающая значительной степени, и/или преходящее угнетение костномозгового кроветворения (фетальная анемия, лейкопения, тромбоцитопения).



В.И. Медведь

Однако в большинстве случаев плод после 12 нед переносит химиотерапию матери без существенных и стойких повреждений – такова степень природной защиты и автономность еще не родившегося человека! Не установлено нарушений умственного развития таких детей в дальнейшем.

И все же число наблюдений столь невелико, а врачи настолько научены пережитыми в прошлом лекарственно обусловленными эмбрионально-фетальными катастрофами (достаточно вспомнить талидомидную трагедию начала 1960-х гг., открытое в начале 1970-х гг. явление трансплацентарного канцерогенеза, описанную позднее тератологию поведенческих реакций и совсем недавние наблюдения нарушения половой дифференцировки мозга), что во многих работах обсуждается целесообразность досрочного родоразрешения, чтобы не подвергать плод длительному воздействию потенциально токсичных препаратов.

В пределах статьи невозможно описать все имеющиеся сегодня сведения по обсуждаемой проблеме. Мы не станем приводить фактические данные о влиянии или отсутствии такового от дельных химиотерапевтических средств на течение беременности и плод, лишь сошлемся на несколько наиболее серьезных источников [9-28]. Остановимся на отдельных заболеваниях, с которыми акушеры-гинекологи вполне могут столкнуться в своей практической работе.

Лимфомы – наиболее частое злокачественное заболевание у беременных (1 случай на 2-6 тыс. беременностей) [29, 30]. Большинство из этих случаев составляет болезнь Ходжкина, существенно реже у беременных бывает неходжкинская лимфома. Беременность не влияет на течение этих заболеваний. **Прямое повреждающее действие на плод наблюдается крайне редко, однако описаны случаи передачи болезни Ходжкина от матери ребенку.** В подавляющем большинстве случаев дети от матерей с лимфомами рождаются здоровыми и в дальнейшем развиваются нормально. Изредка возможно неблагоприятное влияние болезни на течение беременности, особенно при наличии общеклинических проявлений: повышения температуры тела, ночной потливости, снижения массы тела и др.

Как и при других злокачественных заболеваниях, если лимфоме обнаружили в I триместре, беременность рекомендуют прервать. Точно так же

целесообразно поступить, если беременность наступила на фоне проводимой химио- или лучевой терапии. Прерывание беременности в раннем сроке не оказывает существенного влияния на течение болезни, выживаемость и продолжительность жизни. Во II и III триместрах оправдано проведение химио- и лучевой терапии на области выше диафрагмы с экранированием брюшной полости.

В качестве химиотерапевтических средств при болезни Ходжкина во время беременности используют винкристин, прокарбазин, мехлорэтамин и преднизолон, при неходжкинской лимфоме – циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон. Состояние плода следует тщательно контролировать (УЗИ, биофизический мониторинг), родоразрешение проводить после созревания сурфактантной системы легких. Роды предпочтительно вести через естественные родовые пути.

Женщины, леченные в прошлом по поводу лимфом, должны предохраняться от беременности в течение 2 лет. Эта рекомендация основана на том, что 85% рецидивов происходит в течение первых 2 лет после достижения ремиссии. Нет данных о том, что беременность повышает риск рецидива. Прогноз дальнейшего течения болезни Ходжкина и неходжкинской лимфомы мало отличается у заболевших во время беременности и небеременных, у беременевших и рожавших после наступления ремиссии и не беременевших.

Лейкозы встречаются с частотой 1:75 000 беременностей. Среди впервые выявленных во время беременности лейкозов подавляющее большинство (более 80%) – острые, а среди них значительно преобладает острый миелобластный лейкоз. Острый лимфобластный лейкоз, причем обычно в стадии многолетней ремиссии, встречается у беременных, которые заболели и эффективно лечились в детстве.

Хотя убедительных данных в пользу того, что беременность негативно влияет на течение острого лейкоза, нет, риск материнской и перинатальной смерти ввиду тяжести самой болезни при таком сочетании очень высок. Описаны редкие случаи перехода лейкоэмических клеток к плоду и весьма частые – образования лейкоэмических инфильтратов в плаценте.

Чем в более раннем сроке беременности развился острый лейкоз, тем хуже прогноз ее исхода для матери и плода. Оптимальной тактикой в I триместре является прерывание беременности. В более поздние сроки вопрос о прерывании подлежит коллегиальному обсуждению акушером-гинекологом и онкогематологом с обязательным участием женщины. **Лечение не может быть отсрочено, т. к. продолжительность жизни при остром миелобластном лейкозе без терапии не превышает 2-2,5 мес.** Терапия должна быть агрессивной, ее цель – добиться ремиссии болезни. Даже в случаях позднего (т. е. в III триместре) начала острого лейкоза больная часто умирает. Женщина может погибнуть во время родов от маточного кровотечения, но чаще смерть наступает в послеродовом периоде от инфекционных осложнений, кровотечений различной локализации или полиорганной недостаточности. Ни прерывание беременности в позднем сроке, ни досрочное родоразрешение существенно не влияют на исход. Кесарево сечение считается более опасным методом родоразрешения и должно проводиться только по неотложным акушерским показаниям.

Хронический миелобластный лейкоз протекает менее активно и характеризуется чередованием периодов ремиссии и обострения в форме бластного криза. Больным рекомендуют воздерживаться от беременности. Если хронический лейкоз развивается (впервые выявляется) в I триместре, беременность целесообразно прервать. В более поздние сроки с учетом состояния большой может быть назначена терапия (бусульфан, циклофосфамид) или же лечение отсрочивают на послеродовой период. Роды рекомендуются вести через естественные родовые пути.

Не накоплено достаточного числа наблюдений беременности у женщин, которые ранее лечились от лейкоза, и тех, у которых заболевание перешло в ремиссию, поэтому нет определенности в вопросе о влиянии беременности на частоту рецидивов. Нередко после полихимиотерапии острого лейкоза женщины утрачивают фертильность. Мы наблюдали 5 женщин, которые в детстве, за 3-9 лет до настоящей беременности, были пролечены в связи с острым лейкозом по современным протоколам. Ни в одном случае во время беременности рецидива не было, все родили в срок здоровых детей.

Рак молочной железы (РМЖ) у беременных встречается с частотой 1:3500-10 000. Учитывая, что РМЖ – одно из наиболее частых злокачественных новообразований у женщин, а 2-2,5% больных с впервые установленным диагнозом оказываются беременными [33, 35], проблему «РМЖ и беременность» следует признать очень актуальной. Еще большую значимость ей придает то, что у беременных болезнь обычно диагностируется в поздней стадии и беременность, вероятнее всего, ускоряет рост опухоли.

Диагностика РМЖ при беременности и после родов затруднена. Это связано с тем, что характерные для беременности и лактации изменения молочных желез приводят к повышению частоты и разнообразия ее патологии. Кроме того, беременность обуславливает определенные ограничения диагностических возможностей: в I триместре не рекомендуют проводить маммографию, к тому же точность этого метода при беременности снижается, значительно повышен риск эксцизионной биопсии.

При первом обращении беременной акушер-гинеколог должен выяснить наличие наследственной предрасположенности и внимательно осмотреть молочные железы. Осмотр следует повторять при каждом последующем пренатальном визите. При обнаружении объемного образования показано УЗИ и тонкоигольная аспирационная биопсия. Обязательна консультация онколога-маммолога.

Лечение зависит от стадии болезни и срока беременности. Принципиальный подход к выбору метода лечения таков: больная должна получить необходимую терапию в полном объеме (как вне беременности), причем ее начало не должно откладываться. Прерывание беременности не приводит к повышению выживаемости. Радикальная мастэктомия при беременности переносится нормально. Установлено, что отдаленный прогноз у беременных с РМЖ в целом хуже, чем у небеременных [33]. При проведении химиотерапии существенно повышается частота задержки внутриутробного роста плода и недоношенности. Во всех случаях РМЖ, выявленного во время беременности, лактации не рекомендуют. После успешного лечения РМЖ последующие беременности не повышают риск рецидива и поэтому не противопоказаны.

Меланома редко встречается у беременных, однако заболеваемость этой опухолью растет. Вопрос о влиянии беременности на течение и прогноз остается спорным, поскольку в различных исследованиях было показано как снижение, так и повышение материнской выживаемости [36, 37]. **Определенно можно считать, что при I стадии заболевания беременность не влияет на 5-летнюю выживаемость, причем независимо от того, когда была диагностирована опухоль – до или во время беременности.** Риск рецидива меланомы у ранее оперированных женщин не повышается при беременности, однако в течение первых 2 лет после лечения рекомендуется проводить контрацепцию.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) по известным причинам особенно актуален в Украине. Число случаев ранее леченного и впервые выявленного РЩЖ у беременных в нашей стране растет. Поскольку в 2007 г. появились рекомендации Международного эндокринологического общества по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности [38], а в них есть специальный раздел по теме настоящей статьи, процитируем его.

Узлы щитовидной железы диаметром более 1 см, выявленные во время беременности, подлежат исследованию с помощью тонкоигольной пункционной биопсии с цитологическим анализом полученного материала. Тонкоигольная биопсия под ультразвуковым контролем имеет преимущества, уменьшая возможность неадекватного забора материала. Когда узлы выявляются в I триместре и являются злокачественными с быстрым ростом, беременность не следует прерывать, а предложить пациентке провести хирургическое лечение во II триместре. Женщин с папиллярным раком или фолликулярной опухолью без проявлений прогрессирования болезни, которые хотят отсрочить хирургическое лечение и родить ребенка, можно успокоить тем, что высокодифференцированный РЩЖ характеризуется медленным ростом и отсрочка операции не сопряжена с риском. Следует назначить левотироксин для достижения угнетения, но не полного, тиреотропного гормона (ТТГ) у женщин с ранее леченным РЩЖ или при подозрении на рак, а также тем, кто хочет отложить хирургическое лечение на послеродовой период. Пациентки более высокого риска получают больше пользы от более значительного угнетения ТТГ по сравнению с женщинами низкого риска. Свободный и общий тироксин в идеале не должны превышать нормальные для беременности показатели. Терапию радиоактивным ¹³¹I не следует назначать беременным и кормящим грудным молоком. Более того, следует отложить

беременность на срок от 6 до 12 мес тем пациенткам с РЩЖ, которые получали радиойодтерапию для стабилизации функции щитовидной железы и подтверждения ремиссии.

От себя хотим добавить, что женщины с ранее леченным РЩЖ и впервые выявленным во время беременности (оперированным и неоперированным) могут рожать через естественные родовые пути.

Выше речь шла о папиллярном и фолликулярном РЩЖ. **Значительно большую опасность у беременных представляет медуллярный рак, поэтому при его обнаружении или при подозрении на рецидив беременность рекомендуют прервать даже в позднем сроке (до 22 нед).** Проблема не только в высоком риске для женщины, но также и в том, что очень большие концентрации кальцитонина могут приводить к тяжелым электролитно-метаболическим нарушениям, опасным для плода.

Феохромоцитомы лишь в 10% случаев является злокачественной, однако независимо от характера опухоли ассоциируется с высокими материнскими потерями во всем мире [38]. Проблема в том, что заболевание чаще диагностируется на аутопсии, хотя имеет достаточно яркие клинические проявления, обусловленные избытком катехоламинов, – потливость, головную боль, сердцебиение, тошноту, рвоту, нарушение зрения, головокружение, тремор вплоть до судорог, гипертензию (обычно в виде кризов). Течение беременности характеризуется частыми выкидышами, отслойкой плаценты, геморагическими осложнениями на глазном дне, плацентарной дисфункцией, задержкой роста плода вплоть до его антенатальной гибели [38, 39].

Клиническая диагностика феохромоцитомы во время беременности затруднена, проявления болезни обычно принимают за преэклампсию. Наличие в моче высокого содержания катехоламинов доказывает наличие катехоламинпродуцирующей опухоли, а ее локализацию (в 10% случаев внепочечниковое расположение) определяют с помощью МРТ, совершенно безопасной при беременности. Если диагноз установлен до наступления III триместра, то в зависимости от характера, размера, локализации опухоли и клинической картины рекомендуют хирургическое лечение или постоянный прием α -адреноблокатора (или α/β -адреноблокатора). При позднем сроке беременности адреналэктомию можно выполнить во время кесарева сечения или после вагинальных родов.

Другие опухоли надпочечников, как и опухоли гипофиза, обычно носят доброкачественный характер, и проблемы, возникающие во время беременности, в большей степени обусловлены гиперпродукцией соответствующих гормонов (кортизола, пролактина, вазопрессина, соматотропного гормона).

Опухоли головного мозга, также в большинстве случаев доброкачественные по гистологическому строению, часто имеют злокачественное клиническое течение. Они представляют значительную опасность для беременных. Хотя нельзя полагать совершенно доказанным, но считается, что менингиомы, ангиомы и нейрофибромы во время беременности растут быстрее [39, 40]. В случае выявления первичной опухоли мозга (глиома,

Продолжение на стр. 12.

В.И. Медведь, д.м.н., профессор, руководитель отделения внутренней патологии беременных, **В.А. Данилко**, к.м.н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Беременность и новообразования

Взгляд ведущего специалиста

Продолжение. Начало на стр. 10.

хориокарцинома, аденома гипофиза больших размеров с нарушением зрения) следует рекомендовать хирургическое лечение во II триместре беременности [31, 33]. Лечение менингиомы, характеризующейся медленным ростом, нередко можно отсрочить до послеродового периода. Во всех случаях диагностики опухолевого образования мозга в раннем сроке беременности следует рекомендовать медикаментозный (предпочтительнее) или хирургический аборт.

Прогноз для плода при опухолях мозга обычно благоприятный.

По показаниям со стороны женщины – при опасности снижения мозговой перфузии, вклинения ствола мозга из-за высокого внутричерепного давления, при наличии синдрома объемного образования мозга – родоразрешение проводят путем планового электрокесарева сечения [31]. Если беременность вынашивает женщина, которая ранее была успешно прооперирована по поводу опухоли мозга, роды в большинстве случаев можно вести через естественные родовые пути.

Из изложенного выше ясно, что сочетание беременности и злокачественного новообразования – проблема не только мультидисциплинарная, но и очень многогранная. Неразделимые мать и плод в определенной клинической ситуации становятся субъектами с диаметрально противоположными интересами. Может так случиться, что вмешательство, полезное для матери, объективно вредит плоду, а то, что было бы полезно плоду, недопустимо ввиду болезни матери. И все-таки авторы полагают, что во многих случаях при квалифицированном врачебном подходе компромисс может быть найден.

Литература

- Falconer A.D., Fends P. Pregnancy outcomes following treatment of cancer // J. Obstet. Gynaec. – 2002. – V. 22. – P. 43-44.
- Minton S.E., Munster P.N. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer // Cancer Control. – 2002. – V. 9. – P. 466-472.
- Dann E.J., Epelbaum R., Avizil I. et al. Fertility and ovarian function are preserved in women treated with an intensified regimen of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (Mega-CHOP) for non-Hodgkin lymphoma // Hum. Reprod. – 2005. – V. 20. – P. 2247-2249.
- Green D.M., Whitton J.A., Stovall M. et al. Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer survivor study // J. Clin. Oncol. – 2003. – V. 21. – P. 716-721.
- Stovall M., Donaldson S.S., Weathers R.E. et al. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer: gonadal dose reconstruction // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – V. 60. – P. 542-552.
- Green D.M., Whitton J.A., Stovall M. et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – V. 187. – P. 1070-1080.
- Boice J.D., Tazen E.J., Winther J.F. et al. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer. – Health Physics. – 2003. – V. 7. – P. 65-80.
- Nulman I., Laslo D., Fried S. et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to I treatment of maternal malignancy // Br. J. Cancer. – 2001. – V. 85. – P. 1611-1618.
- Andreadis C., Chamliapidou M., Diamantopoulos N. et al. Combined chemotherapy and radiotherapy during

- conception and two trimesters of gestation in a woman with metastatic breast cancer // Gynecol. Oncol. – 2004. – V. 95. – P. 252-255.
- Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. Drugs in Pregnancy and Lactation, 7th ed. – Baltimore: Williams & Wilkins, 2005.
- Schaefer C., Spielmann H., Vetter K. Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit. 7th ed. – Munich: Elsevier Gmb H., Urban A. Fischer Verlag, 2006. – 767 s.
- Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy // Lancet Oncol. – 2004. – V. 5. – P. 283-291.
- Gadducci A., Cosio S., Fanucchi A. et al. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature // Anticancer Res. – 2003. – V. 23. – P. 5225-5229.
- Germann N., Goffinet F., Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients // Ann. Oncol. – 2004. – V. 15. – P. 146-150.
- Hensley M.L., Ford J.M. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy // Semin. Hematol. – 2003. – V. 40. – P. 21-25.
- Herold M., Schnohr S., Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. – J. Clin. Oncol. – 2001. – V. 19. – P. 3439.
- Isaacs R.J., Hunter W., Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy – case report and literature review // Gynecol. Oncol. – 2001. – V. 80. – P. 405-408.
- Kerr J.R. Neonatal effects of breast cancer chemotherapy administered during pregnancy // Pharmacother. – 2005. – V. 25. – P. 438-441.
- McElkattou. A review of the reproductive toxicity of methotrexate in human pregnancy // Reprod. Toxicol. – 2000. – V. 14. – P. 549.
- Niedermeier D.M., Frei-Lahr D.A., Hall P.D. Treatment of acute myeloid leukemia during the second and third trimesters of pregnancy // Pharmacother. – 2005. – V. 25. – P. 1134-1140.
- Norgard B., Pedersen L., Fonager K. et al. Azathioprine, mercaptopurine and birth out- come: a population-based cohort study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – V. 17. – P. 827-834.
- Ojeda-Urbe M., Gilliot C., Jung G. et al. Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn // J. Perinatol. – 2006. – V. 26. – P. 252-255.
- Paskulin G.A., Gazzola Zen P.R., Camargo Pinto L.L. et al. Combined chemotherapy and teratogenicity // Birth Defects Res. – 2005. – V. 73. – P. 634-637.
- Peres R.M., Sanseverino M.T.V., Guimaraes J.L.M. et al. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2001. – V. 34. – P. 1551-1559.
- Polifka J.E., Friedman J.M. Teratogen uptake: azathioprine and 6-mercaptopurine // Teratology. – 2002. – V. 65. – P. 240-261.
- Ring A.E., Smith I.A., Jones A. et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals // J. Clin. Oncol. – 2005. – V. 23. – P. 4192-4197.
- Tegay D.H., Tepper R., Willner J.P. 6-mercaptopurine teratogenicity // Postgrad. Med. J. – 2002. – V. 78. – P. 572.
- Wheeler M., O'Meara P., Stanford M. Fetal methotrexate and misoprostol exposure: the past revisited // Teratology. – 2002. – V. 66. – P. 73-76.
- Zuazu J., Julia A., Sierra J. et al. Pregnancy outcome in hematologic malignancies // Cancer. – 1991. – V. 67. – P. 703-709.
- Jacobs A.J. et al. Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease // Ann. Intern. Med. – 1981. – V. 95. – P. 669-675 (zitiert nach www.motherisk.org).
- Obstetric & Gynecologic Emergencies // Ed. by M. Pearlman, J. Tintinalli, P. Dyne. – Graw-Hill, 2004. – 501 p.
- Медведь В.І. Гемобластози у вагітних // Перинатологія: посібник для акушерів, неонатологів та сімейних лікарів. – Кіровоград: ПОЛІУМ, 2008. – С. 87-90.
- Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis a Treatment. 9th edition / Ed. by A. De Cherney, L. Nathan. – McGraw-Hill Co, 2003. – 772 p.
- Merlob P. Hydroxyurea in pregnant women with polycythemia vera // Beltis. Newsletter. – 2005. – V. 13. – P. 45-50.
- Manual of Obstetrics. 5th edition / Ed. by K. Niswander, A. Evans. – Little, Brown & Co, 1996. – 703 p.
- Driscoll M.S., Grin-Jorgensen G.M., Grant-Kels J.M. Does pregnancy influence the prognosis of malignant melanoma? // J. Am. Acad. Dermatol. – 1993. – V. 29. – P. 619-621.
- Travers R.L., Sober A.J., Berwick M. et al. Increased thickness of pregnancy-associated melanoma // Br. J. Dermatol. – 1995. – V. 132. – P. 876-879.
- Лікування захворювань шитоподібної залози протягом вагітності та після пологів: керівництво Ендокринологічного товариства 2007 р. // Ліки України. – 2008. – № 4. – С. 64-66.
- Brunt L.M. Pheochromocytoma in pregnancy // Br. J. Surg. – 2001. – V. 88. – P. 488-492.
- Harrington J.L. Adrenal tumors in pregnancy // World J. Surg. – 1999. – V. 23. – P. 182-185.
- Isla A. Brain tumors and pregnancy // Obstet. Gynecol. – 1997. – V. 89. – P. 19-24.

Хирургическое лечение рака желудка: результаты 15-летнего рандомизированного исследования D1D2

Практический опыт и результаты многих исследований показывают, что проведение расширенной (D2) лимфаденэктомии при оперативных вмешательствах по поводу рака желудка приводит к лучшим результатам лечения по сравнению с ограниченной (D1) лимфаденэктомией. Исходя из этого в голландском рандомизированном клиническом исследовании D1D2 было проведено сравнение лимфаденэктомии в объеме D1 и D2 у пациентов с первичными резектабельными аденокарциномами желудка. Целью исследования была оценка эффективности данных методов в профилактике рецидивирования заболевания и выживаемости пациентов.

В период с августа 1989 по июль 1993 года были проведены отбор и рандомизация пациентов в 80 участвующих в исследовании клиниках. Критериями включения в исследование были гистологически доказанные случаи аденокарциномы желудка без признаков метастазирования, возраст участников до 85 лет и возможность проведения D1- или D2-лимфаденэктомии. Исключались из испытания пациенты, ранее имевшие онкологические заболевания или перенесшие резекцию желудка по поводу доброкачественных опухолей.

В общей сложности исследование включило 996 пациентов, из которых 711 были рандомизированы на группы D1 и D2 (380 в группе D1 и 331 в группе D2), а 285 проходили паллиативное лечение. Все больные находились под наблюдением в среднем в течение 15,2 года (от 6,9 до 17,9 года). Анализировались отдаленные результаты лечения 711 пациентов, которым проводилась лимфаденэктомия. Из них на протяжении периода исследования выжили 174 человека (25%). 15-летняя выживаемость для группы D1 составила 21% (82 пациента), а для группы D2 – 29% (92 пациента) (p=0,34). Смертность, связанная с раком желудка, была достоверно выше в группе D1 (48%, 182 пациента) по сравнению с группой D2 (37%, 123 пациента), в то время как смертность от прочих заболеваний была сопоставимой в обеих группах. Местное рецидивирование онкологического процесса наблюдалось у 22% (82 пациента) группы D1 по сравнению с 12% (40 пациентов) в группе D2; регионарные рецидивы развились у 19% (73 пациента) и 13% (43 пациента) групп D1 и D2 соответственно. У пациентов, которым проводилась расширенная лимфаденэктомия (группа D2), операционная летальность была значительно выше по сравнению с больными группы D1 (n=32 (10%) против n=15 (4%); 95% ДИ 2-9; p=0,004). При использовании методики D2 также наблюдалась большая частота осложнений (n=142 (43%) против n=94 (25%); 95% ДИ 11-25; p<0,0001) и повторных оперативных вмешательств (n=59 (18%) против n=30 (8%); 95% ДИ 5-15; p=0,00016). Таким образом, при медиане наблюдения 15 лет D2-лимфаденэктомия ассоциировалась с меньшей частотой рецидивов и уровнем смертности от рака желудка по сравнению с D1-методикой. Однако при D2-лимфаденэктомии также были значительно выше послеоперационная летальность и частота повторных оперативных вмешательств. В целом исследование позволяет сделать вывод о том, что D2-лимфаденэктомия является стратегией выбора в хирургическом лечении резектабельного рака желудка.

Songun I., Putter H., Kranenbarg E. M-K. et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. <http://www.oncologystat.com>

Прогностическая значимость хромосомных аномалий в развитии В-клеточного острого лимфобластного лейкоза: результаты исследования ALL97/99, проведенного в Великобритании

Хромосомные аномалии являются известным маркером развития острого лимфобластного лейкоза у детей. Однако независимое прогностическое значение некоторых нарушений в долгосрочном прогнозе до конца не ясно. Кроме того, существующих данных относительно связи между генетическими аномалиями и особенностями рецидивирования также недостаточно для достоверного прогнозирования последнего.

В исследовании были проанализированы данные цитогенетического обследования 1725 детей с В-клеточным острым лимфобластным лейкозом. Изучалась связь 21 хромосомной аномалии из 3 цитогенетических групп с риском рецидива заболевания, длительностью безрецидивного периода и общей выживаемостью.

С лучшими результатами лечения ассоциировались 2 хромосомные аномалии (транслокация генов 12 и 21 (t [12;21], ETV6-RUNX1), относительный риск (ОР) 0,51, 95% ДИ 0,38-0,70; гипердиплоидность, ОР 0,60, 95% ДИ 0,47-0,78), тогда как 5 генетических нарушений были связаны с повышенным риском рецидива заболевания (внутрихромосомная амплификация хромосомы 21 (iAMP21), ОР 6,04, 95% ДИ 3,90-9,35; транслокация между хромосомами 9 и 22 (t [9;22]), ОР 3,55, 95% ДИ 2,21-5,72; транслокация гена MLL (mixed-lineage leukemia gene, ген лейкемии смешанного происхождения), ОР 2,98, 95% ДИ 1,71-5,20; аномалия хромосомы 17p, ОР 2,09, 95% ДИ 1,30-3,37; потеря хромосомы 13q, ОР 1,87, 95% ДИ 1,09-3,20). После стандартизации показателей 6 хромосомных аномалий (ETV6-RUNX1, гипердиплоидность, t [9;22], потеря хромосомы 13q и аномалия хромосомы 17p) сохранили свое влияние на риск рецидива лейкемии. Основываясь на этих данных, пациенты были разделены на группы низкого (7%), среднего (10%) и высокого (28%) риска рецидивирования заболевания. При этом частота ранних рецидивов (<18 мес) в группе низкого риска составила 6%, среднего риска – 24% и высокого риска – 45% (p<0,0001).

Таким образом, хромосомные аномалии являются независимыми прогностическими факторами риска рецидива лейкоза у детей. Их выявление поможет идентифицировать пациентов с более высокой частотой рецидивов.

Moorman A.V., Ensor H.M., Richards S.M. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Radiology Source, published online 20 April 2010.*

Подготовил **Дмитрий Демьяненко**