

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Яснецкого» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав.каф: дмн, профессор Зуков Р.А.

Реферат

**Особенности клинического течения злокачественных новообразований
на фоне беременности.**

См

Выполнила: клинический ординатор 2-го года
обучения кафедры онкологии и лучевой
терапии с курсом ПО
Ховалыг Ш.В.

г. Красноярск, 2021 г.

Содержание:

1. Введение
2. Историческая справка
3. Ошибки на этапе установки диагноза
4. Рак молочной железы во время беременности
5. Злокачественные опухоли яичников во время беременности
6. Рак шейки матки при беременности
7. Колоректальный рак при беременности
8. Рак желудка при беременности
9. Рак легкого при беременности
10. Заключение
11. Литература

Введение

Развитие беременности и злокачественного новообразования - два процесса, имеющих неоспоримые черты сходства и приводящие к комплексным изменениям работы организма. Актуальной проблемой как фундаментальной, так и клинической медицины является взаимоотношения беременности и опухоли в одном организме.

Возникновение рака у беременных является редким событием и встречается в 0,1% случаев [1,2]. Однако это сочетание будет значительно выше, если рассматривать частоту беременных среди случаев рака. Пристальное наблюдение акушеров-гинекологов за беременными старшего возраста и онкологическая настороженность также может способствовать диагностированию рака. В развитых странах, где возраст беременных старше, эта проблема становится актуальнее. Для развивающихся стран характерны роды в молодом возрасте и сочетание рака с беременностью прослеживается в меньшем проценте случаев [1, 2]. Абсолютно все злокачественные опухоли могут выявляться как на фоне различных сроков беременности, так и на любых фазах развития заболевания. Не выявлено причин возникновения злокачественных опухолей у беременных и факторов риска, связанных с беременностью. В частности не доказано, что угнетение гуморального и клеточного иммунитета матери при беременности, происходящее под действием таких факторов, как стероидные гормоны, протеины плацентарного происхождения (альфа 2 гликопротеин и др.), иммуносупрессорные цитокины и иммунодепрессивные белки трофобласта (ХГЧ и альфа фетопротеин) способствуют снижению противоопухолевой защиты [3]. Сочетание рака и беременности можно объяснить простым совпадением.

В отечественной онкологической статистике нет данных о частоте встречаемости злокачественных опухолей и беременности. В фундаментальных работах отечественных и зарубежных авторов [1, 2, 4] достаточно полно представлены особенности течения наиболее часто встречаемых сочетаний беременности с такими формами злокачественных новообразований, как *гинекологический рак, рак молочной железы и меланома кожи*. В доступной литературе уделено мало внимания казуистическим сочетаниям беременности с *колоректальными опухолями, раком легкого и желудка*, занимающими ведущее место в структуре онкологической заболеваемости в мире [1,5]. При этом частота встречаемости этих локализаций на фоне беременности составляет более 10% именно за счет большого числа первичных случаев рака.

Историческая справка

Теоретическая часть проблемы была впервые поднята Ю. Конгеймом в конце XIX века, который заметил несомненное сходство эмбрионального и неопластического процессов и даже предположил, что злокачественные опухоли развиваются из сохранившихся в тканях взрослого организма эмбриональных клеток. За прошедшие полтора века это предположение легло в основу целого ряда теорий онкогенеза, а сходство этих процессов обозначилось ещё чётче. Если Ю. Конгейм мог отметить лишь немногие внешние черты сходства, такие как инвазивный рост, аналогом которого может быть имплантация зародыша в эндометрий, усиленный неоангиогенез, то современная наука находит более глубокие черты сходства: толерантность иммунной системы к гетероантигенам плода и опухоли, многие общие маркеры беременности и онкологических заболеваний. В настоящее время удалось выделить практически все онокомаркеры из сыворотки беременных в те или иные периоды эмбриогенеза. В 2002 году группа американских исследователей получила полноценный эмбрион мыши при имплантации в яйцеклетку ядра медуллобластомы. Дальнейшее совместное изучение эмбрио- и онкогенеза могло бы интенсифицировать развитие знаний о каждом из этих процессов. (6)

Ошибки на этапе установки диагноза

К объективным обстоятельствам, ведущим к ошибке в диагностике новообразований у беременных, следует отнести физиологические условия, видоизменяющие все гормонозависимые ткани, что скрывает манифестацию болезни. Дополнительным субъективным фактором ошибки является невозможность применения инвазивных методов диагностики у беременной без ее согласия. В целом, современная тенденция изменений взглядов на этиологию, патогенез и сущность опухоли во время гестации, в каждом отдельном случае, требует индивидуального подхода к выбору методов морфологической верификации диагноза. Частая психологическая, эмоциональная лабильность беременных приводит к отказу пациентки от консультации онколога, а акушер-гинеколог не владеет всеми методами пункционных биопсий. Совокупность данных обстоятельств, без фактора позднего обращения женщины к врачу, приводит к основным диагностическим ошибкам. Например, к типичным ошибкам не диагностированного инвазивного рака шейки матки, в первом триместре, можно отнести: неправильный/недостаточный забор материала с экто- и эндоцервикса; ошибку цитолога из-за выраженной пролиферации железистой ткани на фоне гиперпрогестеронемии, приводящей к гипертрофии шейки и выраженному эктропиону с активной метаплазией; невыполнение

кольпоскопии или ее ошибочная трактовка из-за недостаточной квалификации врача и/или локализации опухоли в цервикальном канале; отказ, как женщины, так и самого врача, от забора материала для цитологического исследования из-за угрозы прерывания беременности.

Рак молочной железы во время беременности

Наиболее изученным является влияние беременности на рак молочной железы. Неоднородность имеющихся данных объясняется двумя принципиально разными формами рака молочной железы: рак молочной железы, возникший вне беременности, и ассоциированный с беременностью рак молочной железы. В первом случае беременность является благоприятным фактором: ранняя беременность достоверно снижает частоту рака молочной железы, что связывают с окончанием дифференцировки эпителия железы под воздействием гормональных изменений во время беременности и лактации. Кроме того, беременность и лактация оказывают подавляющее действие на сам процесс роста новообразования. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, возникает во время беременности и отличается более агрессивным течением, более частым вовлечением протоков железы и метастазированием. Кроме того, изменения железы, связанные с беременностью, осложняют диагностику рака, как при ручном обследовании, так и при маммографии.(6)

Наиболее информативным инструментальным методом диагностики на любом сроке беременности является ультразвуковое исследование, позволяющее выявить рак в 84,6% наблюдений. Пункция опухоли с цитологическим исследованием дает возможность верифицировать диагноз в 92,2% наблюдений. Использование метода "Core" биопсии дает возможность определить факторы прогноза заболевания (рецепторный статус, степень злокачественности, индекс пролиферации Ki67, экспрессию гена Her2neu) в 81,8% наблюдений. Прогностическое влияние гестации на исход заболевания изучали в нескольких работах. Например, отдаленные результаты сравнивали между группами больных начальными стадиями РМЖ: беременные и небеременные женщины до 35 лет. В многофакторной модели беременность не ухудшала отдаленный прогноз, но число местных рецидивов опухоли у них было больше. Обобщение данных о тактике лечения РМЖ, выявленном во время беременности, показывает возможности лечения во втором и третьем триместре. Например, РМЖ диагностирован у 30летней женщины на 9й неделе беременности, от прерывания беременности женщина категорически отказалась, тогда на первом этапе ей была произведена мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией и с 19 недели беременности проводилась

химиотерапия: эпирубицин/циклофосфамид – 3 курса до родов и 4 курса доцетаксела после родов. Ребенок и женщина здоровы.

Злокачественные опухоли яичников во время беременности

Рак яичника достоверно чаще встречается у нерожавших женщин. Сочетание этого факта с низкой частотой рака яичника у женщин с эндокринным бесплодием или коротким репродуктивным периодом послужило основанием для гипотезы, согласно которой онкопротективное действие беременности на яичники связано с длительным ановуляторным периодом. Существуют данные, что беременность тормозит развитие уже существующего рака яичника [7], препятствует возникновению рецидивов (при беременности после органосохраняющего лечения), но не оказывает значимого влияния на течение пограничных опухолей яичника, в том числе и в случае беременности после проведенного органоспецифического лечения. Однако существует и ассоциированный с беременностью рак яичника, когда частота встречаемости колеблется, по разным данным от 1 опухоли на 50000 беременностей до 1 опухоли на 10000 тысяч беременностей. Выявлению опухолей яичника во время беременности отчасти препятствует тот факт, что многие характерные для него биохимические маркеры (ХГЧ, альфафетопротеин, ЛДГ, антиген СА-125) повышаются и во время физиологической беременности.

- Вопрос о взаимоотношении беременности и Опухолей яичников рассматривается в нескольких аспектах: возможность влияния состояния репродуктивной функции на возникновение опухолей яичников, особенности течения опухолевого процесса на фоне беременности и возможности сохранения репродуктивной функции после проведенного лечения.
- Различают доброкачественные, злокачественные и промежуточные.



Большое значение для диагностики злокачественных новообразований придатков матки имеет появление свободной жидкости в брюшной полости. Асцит не обязательно ассоциируется со злокачественным процессом, но его объем более 1 литра может привести к риску ранних родов или выкидышу. Во всех случаях при наличии опухоли более 6 см требуется операция со срочным гистологическим исследованием. Оптимальными сроками для ее выполнения

является 2й триместр беременности (16-20 недель). Опухоли яичников, выявленные во время беременности, должны иметь хорошую предоперационную диагностику, при необходимости, – оперироваться с интраоперационной морфологической верификацией, и при злокачественном процессе – коллегиально может решаться вопрос о проведении химиотерапии во 2м и 3м триместрах беременности.

Рак шейки матки при беременности

Среди опухолей, ассоциированных с беременностью, первое место занимает рак шейки матки (РШМ). Этот вид рака встречается с частотой от 1 до 13 случаев на 100000 беременностей и в то же время в 1-3 % случаев возникает на фоне беременности. К ассоциированным с беременностью случаям рака шейки матки относят и опухоли, диагностированные в течение 6 месяцев с момента родоразрешения. Для лучшего выявления данного заболевания беременным рекомендуется скрининговое цитологическое исследование, однако оно может быть неправильно истолковано, т. к. для беременности в принципе характерны изменения в слизистой шейки матки. Часто гистологическая картина шейки матки, соответствующая раку *in situ*, принимается за нормальные изменения слизистой при беременности. Однако результаты специальных исследований показали, что выявляемый при беременности рак шейки матки *in situ* является истинным раком, а не временным гормонозависимым изменением структуры слизистой оболочки. Выявление подобной гистологической картины является показанием для углублённого морфологического исследования биоптата. А. Ф. Урманчеева отмечает изменение в распространенности разных форм инвазивного рака шейки матки, в первую очередь — значимое снижение частоты железистого рака. Высокая степень ассоциации рака шейки матки с беременностью связана с тем, что клетки эндометрия имеют рецепторы к белку кавеолину и подвержены стимуляции пролиферации эстрогеном. Что касается влияния беременности на прогноз развития рака шейки матки, то тут данные литературы можно разделить на две группы: более старые работы сообщают о более тяжелом прогнозе по сравнению с небеременными, более современные исследования не находят значимых различий. Это может быть связано с изменением методов диагностики, лучшим выявлением метастатических поражений у беременных. Для неинвазивного рака шейки матки описан регресс опухоли после прекращения беременности, который, в случае умеренной дисплазии, может достигать 74,1 %.

Интересным является и расхождение во взглядах на влияние типа родоразрешения на регресс неинвазивного РШМ: одни авторы не находят разницы в вероятности регресса при естественном родоразрешении и

кесаревом сечении. Другие считают, что регресс возможен только при родоразрешении через естественные родовые пути и связывают это с интранатальной десквамацией эпителия, а некоторые связывают регресс с родоразрешением путём кесаревого сечения. Для инвазивного рака шейки матки тип родоразрешения практически не влияет на прогноз заболевания, однако описаны случаи рецидивов РШМ в области эпизиотомии.

Колоректальный рак при беременности

Клиническая картина КРР заключается в выделениях с калом темной крови, слизи, болевом синдроме в животе, крестце, прямой кишке, нарушениях моторно-эвакуаторной функции кишки (запоры, поносы), тошноте, потере веса, изменении общего состояния больной. Подобная симптоматика маскируется течением беременности и симптомами гестоза первой половины беременности. При локализации опухоли в левом фланге толстой кишки часто развивается острая кишечная непроходимость. А при поражении правого фланга симптоматика развивается медленно, характерна пальпируемая опухоль и признаки анемии. Как результат редкости случаев, скрытого течения заболевания колоректальный рак у беременных диагностируется в 54,5% в III триместре и в раннем послеродовом периоде. При III-IV стадии опухолевого процесса, развитии кишечной непроходимости, перфорации опухолью стенки кишки или уже на стадии метастатического процесса диагноз установлен у 59% беременных. Запущенность гораздо выше, чем у небеременных женщин. Метастазы в яичники также выявляются в 25% случаев против 3-5% среди всех больных КРР. Диагноз реже ставится во II триместре (28,5%) и только в 17% в начале беременности. Тщательный сбор анамнеза с целью выявления факторов риска, физикальный осмотр особенно области промежности, паховых областей, полное клиническое обследование необходимо произвести при первом посещении беременной врача акушера-гинеколога.

Рак желудка при беременности

Рак желудка обычно развивается медленно, иногда в течение многих лет и у женщин репродуктивного возраста не снижает фертильность. Ранние изменения в слизистой оболочке желудка редко сопровождаются характерными или общими симптомами и остаются незамеченными.

К начальным признакам заболевания может быть отнесено чувство быстрого перенасыщения малым количеством пищи и тяжести в области желудка, тошнота, рвота, анемия и необъяснимая потеря веса. Пациентки предъявляют жалобы на боли в эпигастральной области, схожие с таковыми при язвенной

болезни. Смазанность клинических проявлений болезни и сходство с признаками токсикоза первой половины беременности приводят к тому, что диагноз устанавливается поздно и часто уже на стадии пальпируемых метастазов в эпигастральных лимфатических узлах. В литературных обзорах отмечено, что в 65-80% случаев рака желудка диагноз был установлен после 30 нед беременности, а во II и III триместрах беременности в 90% случаев. Только у 3% беременных пациенток Японии, где налажен гастроскопический скрининг, диагноз был установлен при поражении только стенки желудка. Метастазы в яичники при раке желудка, ассоциированном с беременностью, встречаются в три раза чаще, по сравнению с группой небеременных женщин. Метастатические очаги рака желудка в плаценту обнаружены чаще, чем при опухолях других локализаций у женщин, что говорит о крайне высокой степени злокачественности такого сочетания.

В диагностике рака желудка крайне важен сбор анамнеза с целью выявления факторов риска, учитывая сглаженное течение заболевания на ранних этапах развития у беременных. Онкологическая настороженность обуславливает необходимость физикального осмотра и полного клинического обследования беременной с акцентом на выявление признаков анемии, дефицита железа и определения скрытой крови в кале. При выявлении симптоматики и продолжающейся неспецифической тошноте при сроке беременности более 12-16 недель рекомендовано выполнение ФГДС, на основании которой проводится морфологическая верификация и устанавливается первичный диагноз. Метод безопасен при применении его на фоне беременности.

Среди беременных женщин, страдающих раком желудка, чаще верифицируется низкодифференцированная аденокарцинома.

Сочетание рака желудка и беременности значительно ухудшает клиническое течение заболевания. Только при локализованных формах рака желудка применение эндоскопических операций в объеме резекции слизистой и подслизистого слоев дают возможность надежного лечения при желании женщины все же сохранить беременность, независимо от агрессивности и плохого прогноза опухоли этой локализации. Нельзя согласиться с рекомендациями длительной выжидательной тактики при операбельном раке желудка, так как трудно учесть темпы роста и распространения опухоли.

Рак легкого при беременности

Рак легкого во время беременности встречается крайне редко. Хотя заболеваемость женщин в 3-4 раза ниже, чем мужчин, повышение частоты сочетания РЛ и беременности связано с ростом числа курящих женщин. Две трети беременных женщин с карциномой легкого курили до наступления

беременности и продолжали курить до 2-3 триместра беременности. В доступной литературе проанализировано несколько десятков случаев сочетания РЛ с беременностью. Средний возраст беременных женщин, которым диагноз рака легкого установлен на фоне беременности, 35,5 - 37,6 лет, при этом больных младше 40 лет выявлено от 24 до 46%. У 78% беременных женщин на момент постановки диагноза выявлена метастатическая форма рака легкого, а в 60% случаев диагностированы висцеральные метастазы.

Задержка в оценке клинических симптомов рака легкого на фоне беременности возникает в связи с низкой онкологической настороженностью. Акушеры-гинекологи приписывают такие симптомы, как слабость, утомляемость и одышка во время беременности, к признакам токсикоза, а также не используют рентгенографию легких во время беременности при наличии факторов риска РЛ. Модифицирующее влияние беременности на клиническое течение процесса проследить сложно. Поздняя выявляемость не позволяет дать прямых доказательств увеличения риска развития, ускорения темпа роста и распространения РЛ при беременности. Клиническая картина и симптоматика РЛ, выявленного во время беременности, идентичны той, которая описывается во всех случаях заболевания и зависит только от стадии опухолевого процесса. К общим симптомам РЛ и беременности относятся слабость, снижение аппетита и массы тела больной. Жалобы, связанные с патологией дыхательной системы, такие как одышка, кровохарканье, хронический персистирующий кашель или изменение характера кашля, хрипы или подсвистывание, в том числе и с наличием или отсутствием плеврального выпота, часто предъявляются этой группой больных. Диагноз рака легкого на фоне беременности можно заподозрить на основании подробного анамнеза с целью выявления и оценки факторов риска, физикального осмотра женщины.

В случаях сочетания рака легкого и беременности прогноз крайне плохой. В опубликованных данных медиана выживаемости больных раком легкого, выявленного на фоне беременности, составила только 4 мес. (от 2 до 42 мес.). Не существует никаких доказательств, что беременность влияет на эффективность лечения РЛ, и то, что на плоде отрицательно сказывается течение РЛ у матери при условии, что ей обеспечивается поддерживающее лечение.

Заключение

Таким образом, можно сказать, что изучение взаимовлияния беременности и новообразований ещё долго будет оставаться актуальной темой в области акушерства и онкологии, т. к. знания в этой области могут иметь как клиническую, так и теоретическую значимость в познании биологии опухолевого роста. И проблемы беременности, и проблемы онкологии имеют ряд ограничений в изучении у человека. В частности, это поздняя, по сравнению с большинством заболеваний, клиническая диагностика онкопатологии, длительный срок и малое количество беременностей у человека. Как следствие, и онкологическая, и акушерская наука как никакие другие всегда нуждались в экспериментальных исследованиях на животных.

Совместное изучение этих проблем даже на первый взгляд является небезынтересным для современных клиницистов и представителей фундаментальной медицины и биологии. Для клиницистов — это случай на стыке двух специальностей, способный оказать влияние на течение беременности, развитие заболевания и, что немаловажно, на лечение последнего, а для представителей фундаментальной науки — это возможность исследовать взаимодействия двух процессов, возможно, меняющих работу организма сходным образом.

Литература

1. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2007. – С.78"92.
2. Pentheroudakis G. Cancer and pregnancy // *Annals of Oncology*. – 2008. – Vol.19(Suppl.5). – P.38"39.
3. Чердынцева Н.В. Иммунологические аспекты злокачественного роста и беременности // *Сибирский онкологический журнал*. – 2003. – №3(7). – С.18"21.
4. Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки и беременность // *Практическая онкология*. – 2002. – Т. 3, №3. – С. 183"193.
5. Таразов П.Г. Роль методов интервенционной радиологии в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень // *Практическая онкология*. – 2009, Т. 6. – №2. – С.119"126.
6. Научная работа на тему «Беременность и опухолевый рост: взаимосвязи в клинической и экспериментальной медицине»
© м. а. Реутин, а. А. Кравцова, А. П. трашков, Н. В. Хайцев ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России
7. Чуруксаева О. Н. Беременность и рак яичников // *Сиб. Онкол. Журн.* - 2003. - № 3. - С. 23-25.
8. ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ.
СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА И ОСНОВНЫЕ ТРУДНОСТИ А.Г.
Кедрова, С.А. Леваков
9. Берштейн Л. М, Порошина Н. Ю, Васильев Д. А. и др. Оценка соотношения гормональных и прогенотоксических эффектов эстрогенов и глюкозы у онкологических больных // *Бюл. эксп. биол. и мед.* - 2010. -Т. 150, № 8 - С. 208-211.
- 10.Добродеев А.Ю. Беременность и рак желудочно"кишечного тракта.//*Сибирский онкологический журнал*. – 2003. " №3. " С.37"39 .