

# ДОНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПРЕИНВАЗИВНОМ И МИКРОИНВАЗИВНОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ – ПРАВО И ВЫБОР ПАЦИЕНТОК В УСЛОВИЯХ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ

**Л.И. Короленкова**

ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

**Цель.** Изучение влияния информирования беременных больных CIN3/CIS и МРШМ об особенностях течения неоплазий шейки матки на принятие решения о донашивании беременности и изучение течения заболевания на фоне гестации с определением рисков прогрессии и влияния на плод.

**Материалы и методы.** Были проведены амбулаторное обследование, динамическое наблюдение при продолжении гестации и последующее лечение 59 беременных больных, из них с CIN3/CIS — 48 больных, с МРШМ без лимфоваскулярной инвазии — 11 больных (1a1 стадия — девять больных, 1a2 стадия — две больные). Больные были выявлены по аномальным результатам мазков при обращении в женскую консультацию в сроках 6–14 недель, видимой опухоли не определялось.

**Результаты.** Из 59 больных с CIN 3/CIS и МРШМ 58 пациенток после проведенной беседы решили сохранить беременность. Из них успешно доносили беременность 56 больных, у двух пациенток с CIN3/CIS произошел самопроизвольный выкидыш. Роды произошли в срок, у 50 — через естественные родовые пути, у 13 — кесаревым сечением. Прогрессии заболевания отмечено не было.

**Выводы.** Важно подчеркнуть, что при выявлении тяжелых эпителиальных поражений и подозрении на рак шейки матки при отсутствии видимых признаков опухоли решение о сохранении или прерывании беременности принимает не врач, а пациентка при условии полной информированности о возможных рисках.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, преинвазивный рак, CIN3/CIS, микроинвазивный рак, беременность, информированное согласие, донашивание плода, алгоритмы ведения.

## FULL-TERM PREGNANCY IN PATIENTS WITH PRE-INVASIVE AND MICROINVASIVE CERVICAL CANCER — A RIGHT AND A CHOICE OF A PATIENT UNDER THE CONDITION OF INFORMED CONSENT

**L.I. Korolenkova**

Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Scientific Cancer Research Center, Moscow

**Objective.** The study of the influence of informing pregnant women with CIN3/CIS and microinvasive cervical cancer about the peculiarities of cervical cancer clinical course on their making the decision to take the pregnancy to full-term and the consideration of the course of the disease during gestation with determining of progression risks and effect on a fetus.

**Materials and Methods.** An outpatient examination, dynamic observation of patients with continuing gestation and the consequent treatment of 59 pregnant patients, including 48 patients with CIN3/CIS, 11 patients with microinvasive cervical cancer without lymphovascular invasion (stage 1a1 — 9 patients, stage 1a2 — 2 patients) were conducted. The patients were diagnosed on the basis of the results of cervical smear examination when they came to a maternity welfare clinic for routine control at the term of 6–14 weeks, no visible tumor was detected.

**Results.** 58 patients of 59 women who had CIN3/CIS and microinvasive cervical cancer decided to continue with the pregnancy following the conversation with a doctor. 56 patients of them successfully continued their pregnancy to full term, 3 patients with CIN3/CIS had spontaneous miscarriage. The deliveries were at term, 50 women delivered vaginally, 13 — had cesarean sections. The disease progression was not observed.

**Conclusions.** It is important to underline that in cases when severe epithelial lesions are detected and cervical cancer is suspected in the absence of visible signs of tumor the decision to continue the pregnancy to full-term or terminate pregnancy must be made not by a physician, but by a patient on condition of patient full awareness of all possible risks associated.

**Key words:** cervical cancer, pre-invasive cancer, CIN3/CIS, microinvasive cancer, pregnancy, informed consent, full-term fetus, management algorithms.

Рак шейки матки (РШМ) чаще других злокачественных новообразований диагностируется во время беременности [6, 9]. Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) — CIN2–3, развиваются на фоне персистирующей инфекции, вызванной вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР), редко регрессируют и всегда предшествуют инвазивному раку в течение нескольких лет или даже десятилетий [11]. Преинвазивный рак шейки матки (carcinoma in situ — CIS), относящийся к CIN3, и микроинвазивный рак шейки матки (МРШМ) чаще всего встречаются у женщин детородного возраста, поэтому закономерно частое сочетание скрыто текущего заболевания с беременностью. CIN разной степени имеет около 1% беременных женщин, а аномальные результаты мазков обнаруживают у 5% беременных [4, 7, 13, 15]. Особенно остро ситуация складывается при обнаружении неоплазии в первом триместре гестации, так как в случае донашивания впереди долгий период ожидания при невозможности исключить инвазивный процесс и неопределенные риски прогрессирования заболевания, а прерывание беременности в России — ординарно выполняемое по желанию женщины законодательно разрешенное вмешательство [2, 3].

При ранних формах заболевания визуальные признаки опухоли отсутствуют, неопластический процесс чаще всего обнаруживают по результатам цитологического исследования мазков, взятых при первом обращении пациентки для постановки на учет с желанной беременностью. В этой ситуации женщине предстоит принимать решение о судьбе будущего ребенка, способное повлиять на ее личную судьбу и судьбу семьи.

В России большинство врачей предлагает прервать беременность не только при МРШМ и CIN3/CIS, но и при аномалиях в мазках любой степени, а тем более при HSIL(+), соответствующих тяжелым повреждениям с подозрением на РШМ. Такие установки не согласуются с мировыми рекомендациями, ориентированными на сохранение беременности как при CIN3/CIS, так и при МРШМ [5, 7–9]. В российской печати есть единичные сообщения о благополучном ведении до родов малого количества беременных больных преинвазивным раком [6].

Прогрессия до инвазивного рака занимает восемь-десять и более лет от момента инфицирования ВПЧ ВКР и возникает не более чем у 50% больных CIN3/CIS [10, 14]. Столь длительный период развития и необязательность инвазии обнадеживают в отношении благоприятного исхода при донашивании беременности. К тому же сочетание CIN3/CIS и беременности встречается значительно чаще, чем удается выявить в связи с недостаточной чувствительностью цитологических исследований.

Дети благополучно рождаются у больных после полного периода гестации при неведении в отношении скрыто текущего заболевания. Учитывая неопровержимые факты выявления инвазивного РШМ IB–IV стадии у женщин до 39 лет, можно смело утверждать, что у этих женщин CIN и МРШМ сочетались с беременностями и не были диагностированы вовремя, но беременности были доношены и разрешены через естественные родовые пути. В связи с неопределенными рисками прогрессии при продолжении гестации, сопровождающейся до зрелости плода естественной иммуносупрессией, решение о судьбе будущего ребенка должен принимать не врач, а сама пациентка, которой и принадлежит беременность [2, 3].

**Цель исследования** — изучение влияния информирования беременных больных CIN3/CIS и МРШМ об особенностях течения неоплазий шейки матки на принятие решения о донашивании беременности и изучение течения заболевания на фоне гестации с определением рисков прогрессии и влияния на плод.

**Материалы и методы.** Были проведены амбулаторное обследование, динамическое наблюдение при продолжении гестации и последующее лечение 59 беременных больных, из них с CIN3/CIS — 48 больных, с МРШМ без лимфоваскулярной инвазии — 11 больных (1a1 стадия — девять больных, 1a2 стадия — две больные). Больные были выявлены по аномальным результатам мазков при обращении в женскую консультацию в сроках 6–14 недель, видимой опухоли не определялось.

Обследование включало: пересмотр готовых цитологических препаратов и повторное цитологическое исследование мазков (согласно классификации Bethesda, 2001), расширенную

кольпоскопию (кольпоскоп 3MV (*Leisegang*, Германия) с регистрацией кольпоскопических изображений в динамике в рабочей видеостанции врача (ПО *Leisecap*), вирусологическое исследование двумя методами (ПЦР с типированием вируса и полуколичественный тест гибридного захвата 13 типов ВПЧ ВКР (*Hybrid Capture™ 2(HC2)*, *High-Risk HPV DNA Test*, *Qiagen, Inc. Gaithersburg*) с определением вирусной нагрузки. Беременные наблюдались и обследовались каждые три месяца и через 6–8 недель после окончания беременности. Для гистологической верификации степени цервикальной неоплазии большей части больных выполнялись биопсии или петлевые эксцизии во время беременности. Всем больным через 6–8 недель после окончания гестации проводили электрохирургическую конизацию с использованием аппарата «ФОТЕК».

Все пациентки до консультации в РОНЦ были ориентированы на прерывание беременности. Женщины были в состоянии стресса — не желая прерывать беременность, они считали непременным наличие у них злокачественной опухоли и не подозревали о возможности благополучного исхода. С каждой больной была проведена беседа об особенностях течения опухолевого процесса, рисках прогрессирования и прогнозе, после чего больные принимали решение о судьбе беременности, и все, за исключением одной, — в пользу доношивания. Больные были проинформированы следующим образом:

1. Больным с CIN2–3, в том числе с CIN3/CIS, можно вынашивать беременность, так как это внутриэпителиальные поражения, не влияющие на состояние беременной, а развитие процесса до инвазии может быть длительным — многолетним. До инвазии прогрессирует не более 50% CIN3/CIS в течение 3–30 лет. Таким образом, риск прогрессии до инвазивного рака за 6–7 месяцев доношивания беременности существует, но очень мал, несмотря на сопровождающую беременность естественную иммуносупрессию.

2. Во время беременности больная должна оставаться под кольпоскопическим и цитологическим контролем с визитами каждые 2–3 месяца, что позволит минимизировать риски пропустить инвазию и прогрессирование при доношивании.

3. При подозрении на CIN3/CIS и, тем более, на микроинвазию показана биопсия, которая с высокой долей вероятности может исключить инвазию.

4. Наступившая беременность служит поводом для обращения к врачу женщин, считающих себя здоровыми, а также тех, которые не наблюдались у гинеколога. Если принимать во внимание тот факт, что удается диагностировать заболевание не у всех пораженных, то в более выгодном положении оказываются именно те пациентки, у которых благодаря беременности опухолевый процесс обнаружен в ранней стадии, когда возможно несложное органосохраняющее лечение. Наличие плода в этих случаях является не столько драматичным обстоятельством, требующим трудного выбора, сопряженного с рисками для здоровья матери, сколько судьбоносным и спасительным для женщины.

5. Заболевание, выявленное на ранней стадии — CIN3/CIS или микроинвазивного рака, имеет наиболее благоприятный прогноз. У многих больных заболевание обнаруживается в более поздних стадиях (IB и более), когда требуется гораздо более тяжелое лечение и все-таки возможен благополучный исход.

6. На фоне беременности возможна гипердиагностика поражений по результатам цитологического исследования и кольпоскопии, истинная степень их может быть меньше. После родоразрешения нечасто, но возможна регрессия CIN [11].

7. Наличие заболевания не вредит плоду.

8. Множество женщин вынашивают беременность, не зная о наличии у них заболевания, которое диагностируется значительно позже. Прогрессия от CIN3/CIS до инвазивного рака может занимать от 3 до 30 лет, и срок доношивания беременности (обычно до полугода), как правило, не усугубляет тяжести процесса.

9. Отсрочка лечения у больных микрокарциномой до родоразрешения посредством операции кесарева сечения не ухудшает прогноза заболевания. При отрицательной динамике показано родоразрешение по достижении зрелости плода.

10. Даже при наличии микроинвазивного процесса влияние прерывания беременности на дальнейшее течение заболевания неизвестно,

и само прерывание может быть более негативным фактором, чем иммуносупрессия при вынашивании беременности. Влияние инструментального прерывания беременности на течение заболевания, скорее всего, негативно из-за травмирующего воздействия на пораженную зону трансформации.

11. Сразу или через короткое время после родоразрешения возможно полноценное хирургическое лечение с благополучным исходом.

12. Даже в случае прерывания беременности с последующей конизацией или иной органосохраняющей операцией больная остается в группе повышенного риска развития рака шейки матки. Этот факт не позволяет исключить аналогичные сложности в течение последующей беременности и даже ее невозможность. Женщина должна осознавать исключительную ценность уже имеющейся беременности.

### Результаты и обсуждение

Из 59 больных с CIN 3/CIS и МРШМ 58 пациенток после проведенной беседы решили сохранить беременность в условиях информированного согласия. Успешно доносили беременность 56 больных, у двух пациенток с CIN3/CIS, которым биопсия не выполнялась, произошел самопроизвольный выкидыш при развивающейся беременности в сроке 9–11 недель.

Для уточнения степени неоплазии и определения возможной инвазии выполнялись множественные биопсии поврежденного эпителия эктоцервикса или петлевая эксцизия зоны трансформации (LLETZ) или неглубокая конизация на глубину около 1 см, не повлекшие за собой осложнений. При подозрении на тяжелые повреждения и микроинвазию 36 больным были выполнены биопсии, 11 — неглубокая конизация (LLETZ). Последняя у пяти больных МРШМ оказалась полностью эффективной (в материале повторной конизации после родов опухоли не обнаружено). При вмешательствах отмечена повышенная кровоточивость, но кровотечения легко и быстро останавливались давлением тампона или наложением швов при эксцизии. Угрозы прерывания беременности после инвазивных манипуляций не отмечено ни у одной больной. Направленные биопсии под кольпоскопическим контролем беременным больным с подозрением на CIN 3/CIS и РШМ

были безопасны и целесообразны для определения степени повреждения. Они показаны при подозрении на тяжелые степени CIN и инвазию. В других случаях биопсии также допустимы и оправданы, так как определение в биоптате CIN меньшей степени позволяет снять психологическое напряжение у беременной.

Пациентки наблюдались до родоразрешения каждые три месяца с цитологическим и кольпоскопическим контролем. При наблюдении во время беременности в процессе прогрессивной гравидарной эктопии открываются невидимые ранее части зоны трансформации, что способствует визуализации ранее скрытых повреждений. Кольпоскопически у 50 больных из 56 с продолженной гестацией в процессе наблюдения во II–III триместре беременности отмечалось ухудшение картины с увеличением площади поражения, толщины аномального эпителия. Однако повторные биопсии, выполненные у части больных, а также результаты послеродовой конизации показали, что степень неоплазии не изменилась. Эти факты свидетельствуют о возможности кольпоскопической гипердиагностики.

Через 6–8 недель после родов проведены хирургическое лечение в виде ЭХВЧ-конизации и окончательная морфологическая верификация диагноза по результатам гистологического исследования в ее материале. Все беременные больные до конизации имели положительный HC2-тест на ВПЧ ВКР со значимой вирусной нагрузкой, которая после конизации перестала определяться в связи с полной эффективностью послеродовой операции. Негативный HC2-тест на ВПЧ ВКР стал показателем радикальности эксцизии.

*Исходы беременностей и заболевания.* Из 58 женщин, решивших сохранить беременность, 56 благополучно ее доносили. У всех больных роды произошли в срок, у 50 — через естественные родовые пути, у 13 — кесаревым сечением (в том числе у 11 больных с микроинвазивным раком и 2 — с CIN3/CIS). Прогрессии заболевания у наших больных не отмечено. Все дети здоровы, больные живы без прогрессирования заболевания при сроке наблюдения от 6 до 72 месяцев. Наименее благоприятным оказался прогноз у единственной больной CIN3/CIS в возрасте 43 лет, решившей прервать

беременность. В удаленном через месяц конусе микроинвазия 1 мм без лимфоваскулярной инвазии, через год — метастаз в подвздошных лимфоузлах больших размеров. В материале операции Вертгейма — в остатке шейки матки — CIN2–3 без инвазивного компонента, метастаз плоскоклеточного рака в подвздошном лимфоузле. Жива без прогрессирования заболевания после комбинированного лечения более четырех лет.

Все же при пролонгации беременности у больных CIN3/CIS и МРШМ следует отметить две объективных опасности:

невозможность полностью исключить инвазию по материалу биопсии до конизации, которую почти всегда приходится откладывать на послеродовой период из-за высокого риска прерывания беременности;

небольшая вероятность прогрессирования заболевания до следующей стадии на фоне естественной иммуносупрессии, сопровождающей вынашивание плода.

При выявлении тяжелых эпителиальных поражений и подозрении на рак шейки матки в цитологических мазках при отсутствии видимых признаков опухоли решение о сохранении или прерывании беременности принимает не врач, а пациентка. Взвешенное решение возможно при условии полной информированности. При первом же визите необходимо рассказать беременной о возможных рисках и оформить с женщиной отношения информированного согласия. В этих условиях абсолютное большинство пациенток принимает решение о продолжении гестации.

Даже после гистологической верификации CIN3/CIS или МРШМ врачу не следует безальтернативно настаивать на прекращении гестации, а необходимо для принятия решения рассказать беременной больной о течении заболевания, следуя алгоритму беседы, приведенному выше.

**Заключение.** CIN3/CIS, а также МРШМ встречаются преимущественно у женщин детородного возраста. Ассоциированный с ВПЧ

ВКР неопластический процесс имеет длительное многолетнее течение и потому часто сочетается с беременностями. В связи с неизвестными рисками прогрессии при пролонгации беременности решение о судьбе будущего ребенка должен принимать не врач, а сама пациентка. Решающее значение имеет информированность больной. Во время беседы необходимо рассказать беременной о длительности течения болезни и малой вероятности прогрессии, консервативных мировых установках и возможности донашивания беременности, подписав с ней информированное согласие. В этих условиях абсолютное большинство беременных больных принимает решение о пролонгировании беременности даже на ранних ее сроках.

В нашем исследовании из 59 больных CIS и МРШМ 58 решили сохранить беременность и благополучно ее доносили без явных признаков прогрессии заболевания, кроме двух больных с самопроизвольным выкидышем. Донашивание беременности при преинвазивном РШМ безопасно, риск прогрессии при МРШМ низкий, не реализовавшийся у наших пациенток. Во время беременности кольпоскопия и направленная ограниченная биопсия под кольпоскопическим контролем безопасны и не увеличивают риск акушерских осложнений. Повышенная кровоточивость легко устраняется давлением тампона. Отрицательная динамика в кольпоскопической картине не является основанием для прекращения гестации, а служит показанием к повторной биопсии. Неглубокая конизация выполняется исключительно редко и только при подозрении на микроинвазию и может полностью излечить больную. Через 6–8 недель после родов после повторного обследования больной необходимо выполнить эксцизионное вмешательство, чаще всего конизацию с диагностической и лечебной целью.

После рождения ребенка, испытав радость материнства и увидев красоту своего младенца, женщина будет вознаграждена за риск в отношении собственного здоровья и никогда не пожалует о сохранении беременности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. — 2012. — № 1. — С. 18–25.
2. Короленкова Л.И. Неоплазия шейки матки и беременность — Шейка матки, влагалище, вульва // StatusPraesens. — М., 2014. — 824 с.
3. Короленкова Л.И., Брюзгин В.В. Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN 2–3/ преинвазивный рак) и микрокарцинома шейки матки у беременных // Акушерство и гинекология. — 2011. — Т.5. — С. 68–73.
4. Паяниди Ю.Г., Комарова Л.Е., Козаченко В.П., Кузнецов В.В., Капурников А.Ю., Жордания К.И. Скрининг рака шейки матки. Взгляд клинициста // Онкогинекология. — 2013. — № 1. — С. 35–42.
5. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. — М.: ГЕОТАР-медиа, 2012.
6. Ульрих Е.А., Вербитская Е.А., Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф. Тактика ведения беременности при преинвазивном раке шейки матки // Фарматека. — 2014. — № 4. — С. 68–70.
7. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J. et al. Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of an International Consensus Meeting Int // J Gynecol Cancer. — 2009. — 19. — P. 1–12.
8. Apgar B.S., Kittendorf A.L., Bettcher C.M. et al. Update on ASCCP consensus guidelines for abnormal cervical screening tests and cervical histology // Am Fam Physician. — 2009. — 80 (2). — P. 147–155.
9. Jordan J., Martin-Hirsch P., Arbyn M., Schenck U., Baldauf J.J., Da Silva D., Anttila A., Nieminen P., Prendiville W. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2 // Cytopathology. — 2009. — Feb. 20 (1). — P. 5–16.
10. McCredie M.R., Sharples K.J., Paul C. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study // Lancet Oncol. — 2008. — Vol. 9. — P. 425–434.
11. Moscicki A.B., Shiboski S., Hills N.K. et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 1678–1683.
12. Peccatori F.A., Azim H.A. Jr., Orecchia R., Hoekstra H.J., Pavlidis N., Kesic V. Pentheroudakis on behalf of the ESMO Guidelines Working Group\*. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology 00. — 2013. — 1–11.
13. Selleret L., Mathevet P. Precancerous cervical lesions during pregnancy: diagnostic and treatment // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). — 2008. — Vol. 37, Suppl 1. — P. 131–138.
14. Serati M., Uccella S., Laterza R.M. et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy // Acta Obstet Gynecol Scand. 2008. — Vol. 87 (12). — P. 1296–1300.
15. Ueda Y., Enomoto T., Miyatake T. et al. Postpartum Outcome of Cervical Intraepithelial Neoplasia in Pregnant Women Determined by Route of Delivery // Reprod Sci. — 2009. — Vol. 16 (11). — P. 1034–1039.