



При анализе 42511 женщин с 16-49 лет различий в выживаемости между женщинами с возникновением опухоли без ассоциации с беременностью и ассоциированной с беременностью не было HR 1.03 [Stensheim H et al. 2009]

Анализ 142 женщин . Прерывание беременности не улучшает прогноз больных p-0,39. [han S., Kesic V et al. 2013]



Подходы к лечению РШМ во время беременности

Диагностика
Биопсия, конизация
Оценка процесса
Кольпоскопия, УЗИ, МРТ

IA2-IB1 (< 2 см)			IB1 (2-4 см)			IB2-IIA		
< 22 нед	> 22 нед		< 22 нед	> 22 нед		< 22 нед	> 22 нед	
ТЛД	НАХТ	Д	ТЛД	НАХТ	Д	Т	НАХТ	Д
+	-		+	-				
Т	Тр	Д	Т	НАХТ				

При поражении л/у рекомендуется немедленное начало лечения (прерывания беременности)

ТЛД- тазовая лимфодиссекция, Т- прерывание беременности, Д- откладываем лечение, Тр- трахелэктомия

Подходы к лечению РСМ во время беременности

Диагностика
Биопсия, конизация
Оценка процесса
Кольпоскопия, УЗИ, МРТ

IA2-IB1 (< 2 см)			IB1 (2-4 см)			IB2-IIA		
< 22 нед	> 22 нед		< 22 нед	> 22 нед		< 22 нед	> 22 нед	
ТЛД	НАХТ	Д	ТЛД	НАХТ	Д	Т	НАХТ	Д

При выявлении РСМ в более поздних сроках беременности или при более поздних стадиях рекомендована либо откладывать лечение до родов, либо НАХТ

При IVB < 20 нед- прекращение беременности?, >20 нед- НАХТ

беременности, д- откладываемое лечение, тр- трахеалэктомия

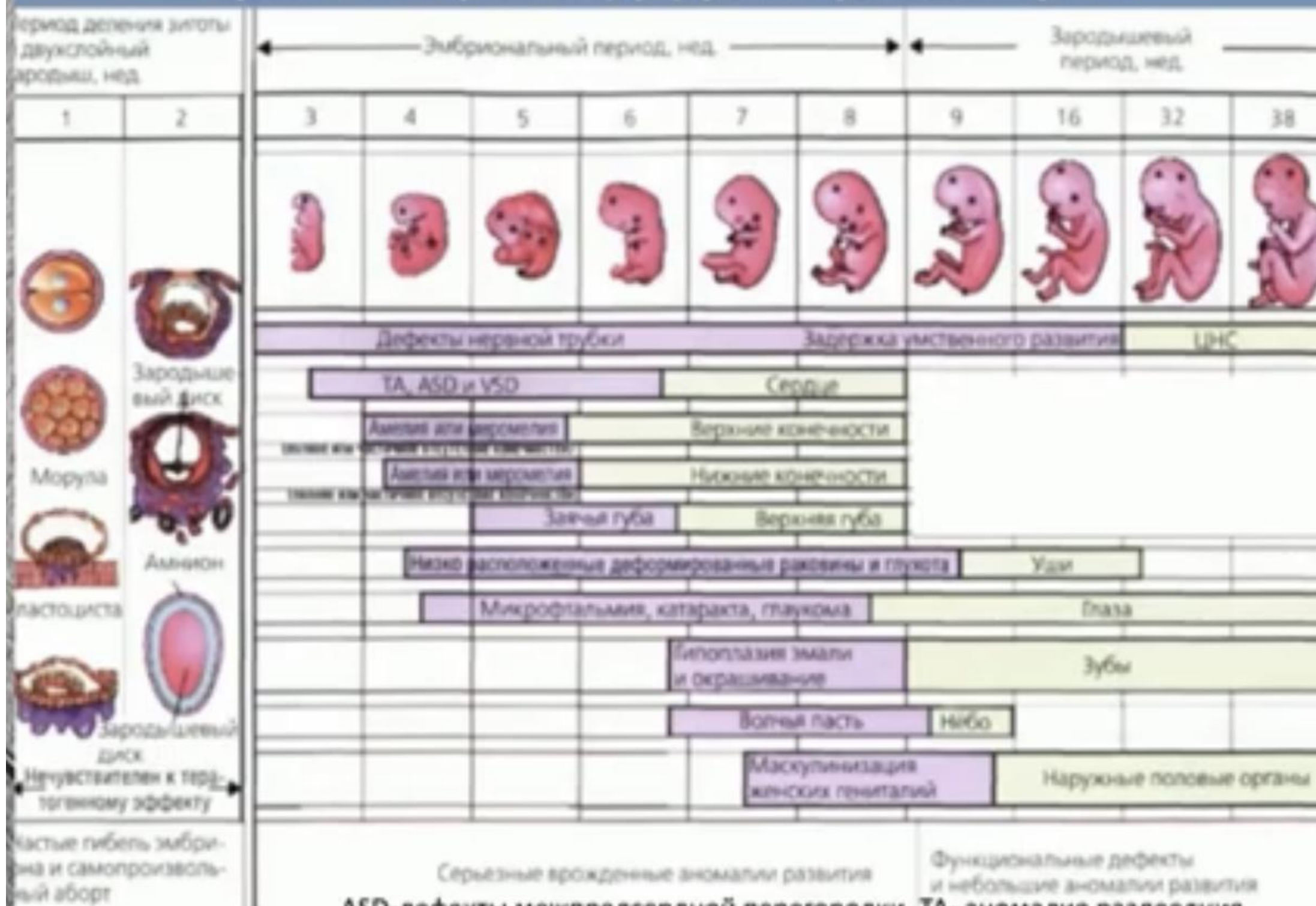
НАХТ во время беременности

Осуществляет контроль за опухолевым процессом

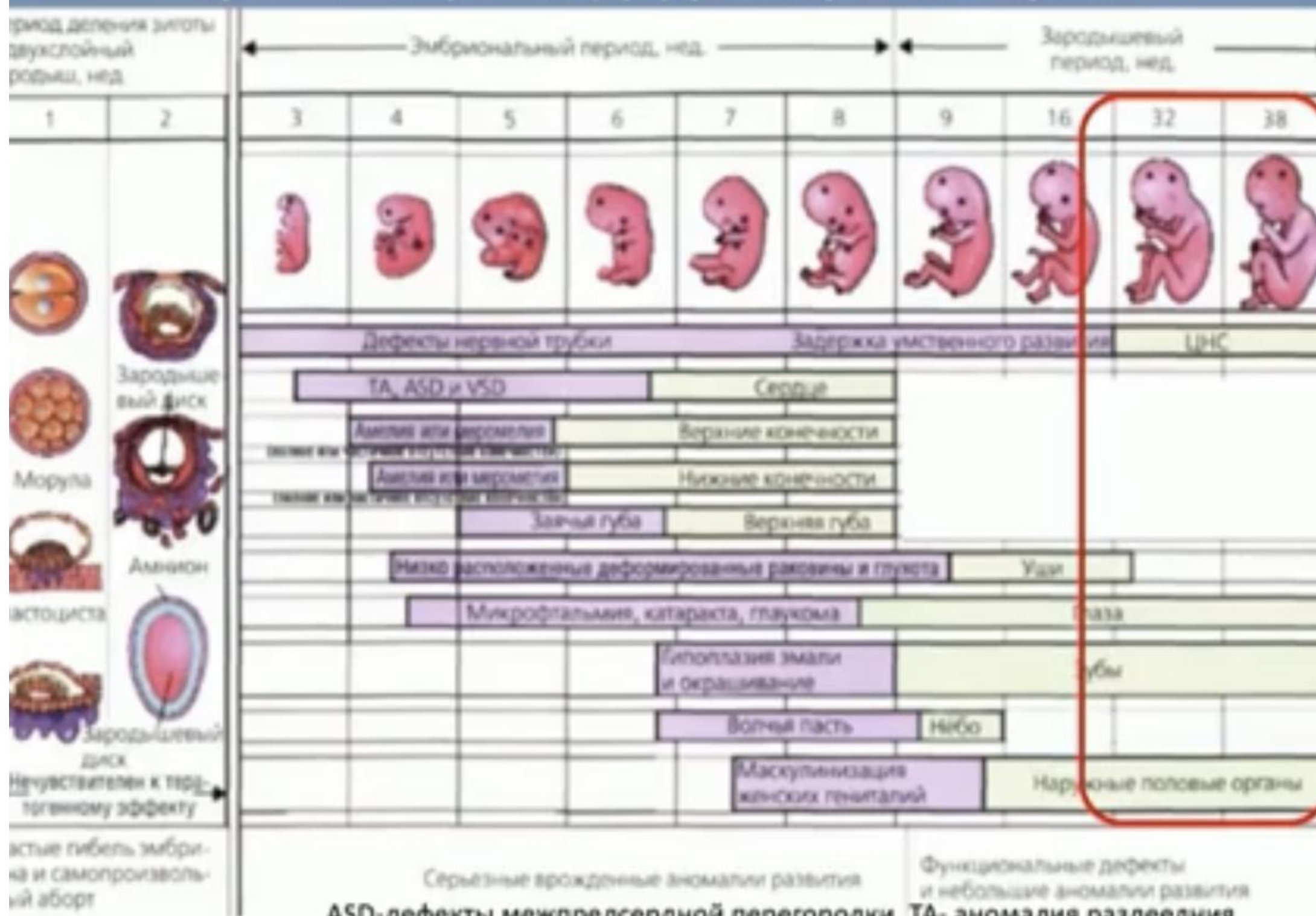
Профилактика прогрессирования при пролонгировании беременности

Оптимальное время начала ХТ со 2 триместра и прекращение за 3 недели до планируемой даты родоразрешения

Критические периоды внутриутробного развития эмбриона



Критические периоды внутриутробного развития эмбриона

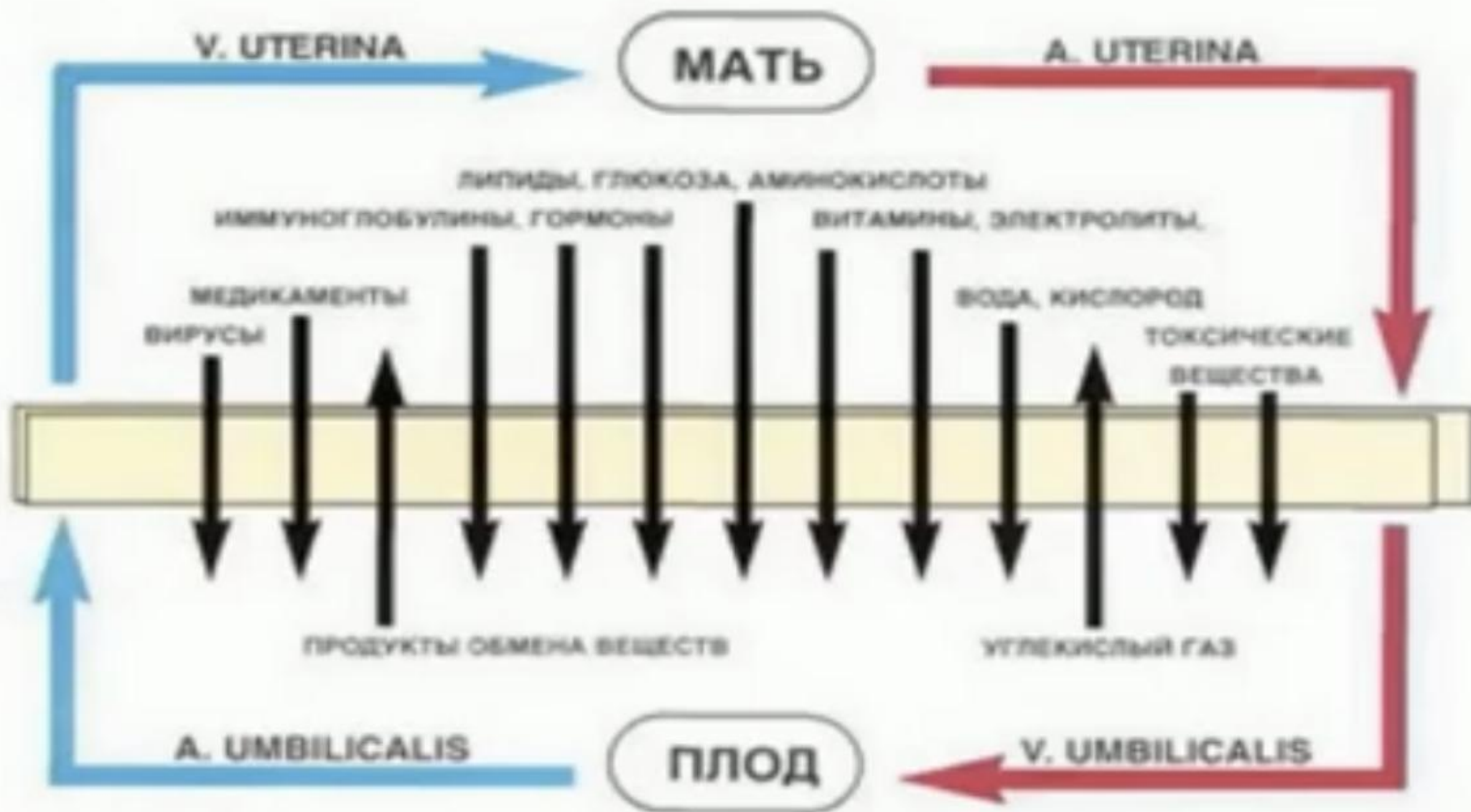


Серьезные врожденные аномалии развития
 ASD-дефекты межпредсердной перегородки, TA- аномалия разделения
 артериального ствола, VSD-дефект межжелудочковой перегородки

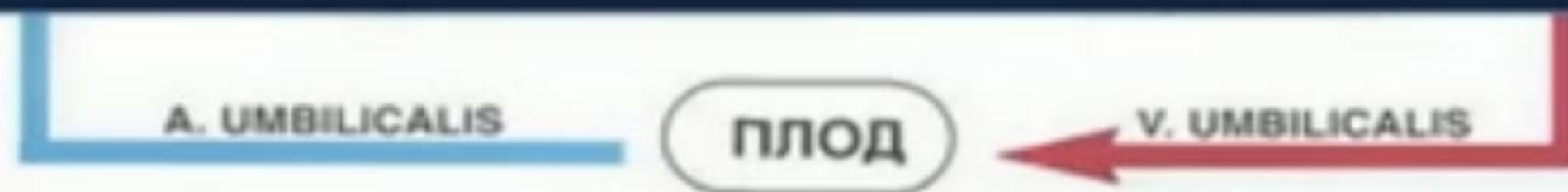
Функциональные дефекты
 и небольшие аномалии развития

Фармакофизиологические и фармакокинетические изменения при беременности

Физиологические изменения	Фармакокинетический эффект	Влияние на параметры в течении беременности
Повышается объем межклеточной жидкости	Изменяется объем распределения	C макс- снижается
Разбавленная гипоальбуминемия	Повышается фракция несвязанных лекарств	AUC снижается
Повышается секреция эстрогенов и прогестерона	Индукция/ингибирование метаболизма лекарств в печени	Период полувыведения лекарств снижается Клиренс лекарств повышается Повышается объем распределения
Повышается скорость клубочковой фильтрации	Увеличение почечной элиминации	



Любое вещество от матери может проникать через плаценту. Трансплацентраный перенос химиопрепаратов осуществляется путем пассивной диффузии. На прохождение через плацентарный барьер влияет молекулярная масса препарата (менее 500 г/моль), связывание с белками. Плацента экспрессирует ряд белков Р-гликопротеинов и белков множественной лекарственной устойчивости, которые не пропускают антрациклины и таксаны, препараты платины проходят через плаценту



Любое вещество от матери может проникать через плаценту. Трансплацентраный перенос химиопрепаратов осуществляется путем пассивной диффузии. На прохождение через плацентарный барьер влияет молекулярная масса препарата (менее 500 г/моль), связывание с белками. Плацента экспрессирует ряд белков Р-гликопротеинов и белков множественной лекарственной устойчивости, которые не пропускают антрациклины и таксаны, препараты платины проходят через плаценту

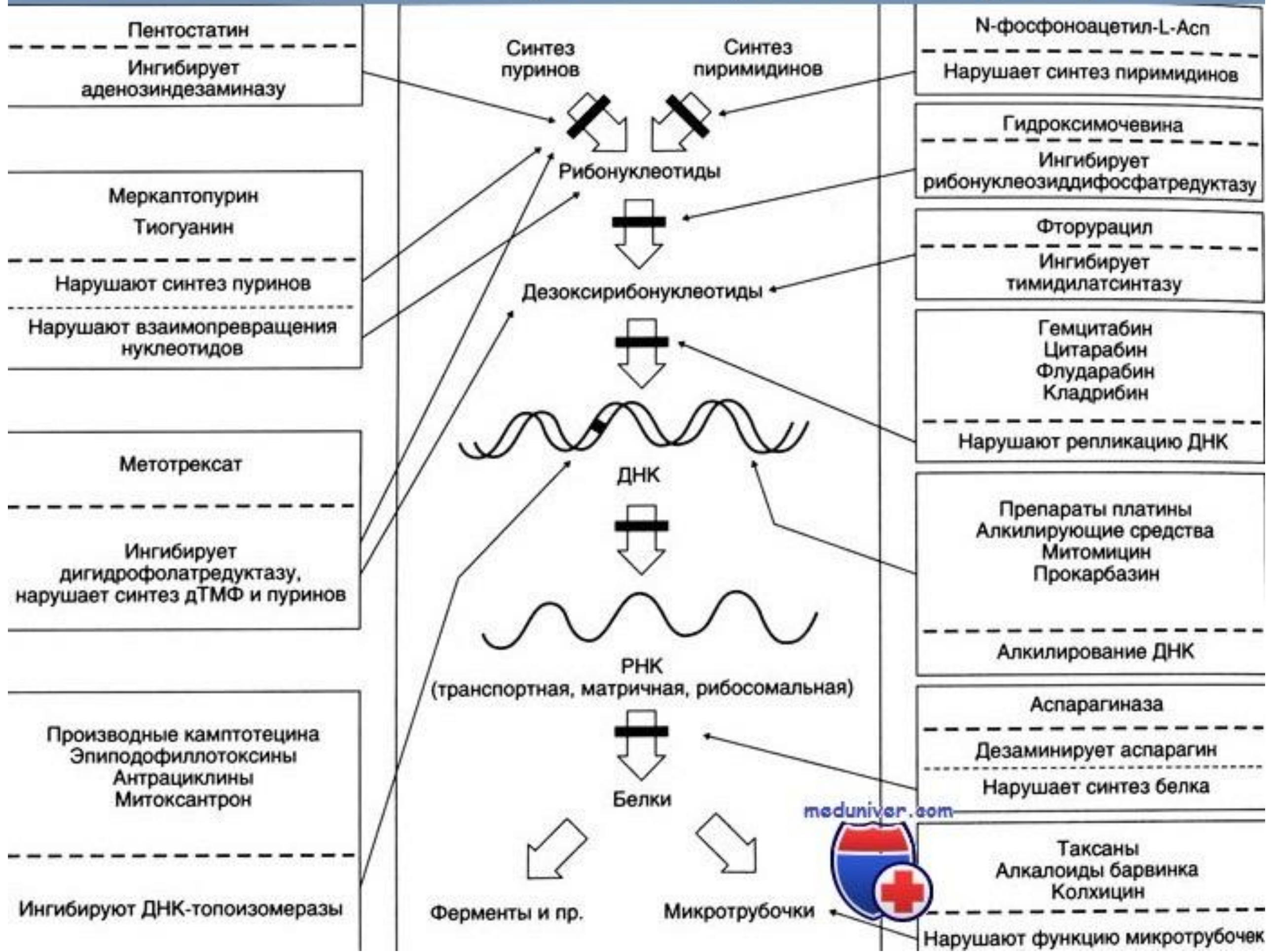
препарат	Молекулярный вес	Связывание с белками	% трансфера
паклитаксел	853,9	> 95%	не проходит
доцетаксел	861,9	>89-90%	--
карбоплатин	371,3	24-50%	117.0±38,9
антрациклины	543	50-85%	4.8±3.8

Влияние противоопухолевых препаратов на плод

лекарства	Влияние на плод
Алкилирующие агенты	Выраженное тератогенное и abortивное действие
Антиметоболиты	Выраженное тератогенное и abortивное действие
антрациклины	Минимальное тератогенное и abortивное действие
Таксаны и препараты платины	Относительно безопасны при назначении после 1 триместра
Пеметрексед, элоксатин, гемцитабин	Данных нет
Ингибиторы ароматазы	Тератогенное действие
тамоксифен	Мальформация, трисомия 21 хромосомы, кранио-фасциальные дефекты, спонтанные аборты
Трастузумаб	Вызывает олигогидромниоз, ненормальную имплантацию
Эрлотиниб	Не рекомендуется
Бевацизумаб, сунитиниб	Мальформация плода
Золедроновая кислота	Аномалия развития, вторичная гипокальцемиия у плода

Можно ондасетрон, метоклопрамид, из кортикостероидов-преднизолон и короткие антикоагулянты-гепарины. Г-КСФ- нет ясных исследований, не рекомендуются

Механизмы действия противоопухолевых препаратов



НАХТ при РШМ с последующей операцией

автор	FIGO	Срок диаг	N курсов	ОЭ НАХТ	Тип хирургии	Адьювант лечен	Срок набл	ОВ матери	Исход ребенка
Bader et al	IIa	19	4	ЧР	КС+РЭ+ТЛД	ХТ	80	жива	N
Caluwaerts et al	Ib1	15	6	ЧР	КС+РЭ+ТЛД+ПАЛД	нет	10	жива	N
Tewari et al.	IIa	20	6	ЧР	КС+РЭ+ТЛД	ЛТ	5	умерла	N
Giacalone et al	Ib1	17	3	ПР	КС+РЭ+ТЛД+ПАЛД	нет	12	жива	N
Palaia et al	IIb	19	3	ЧР	КС+РЭ+ТЛД	нет	10	жива	N
Karam et al	Ib2	23	7	стаб	КС+РЭ+ТЛД+ПАЛД	ХЛТ	14	жива	N
Zagouri et al	Ib1	25	3	ЧР	КС+РЭ+ТЛД+ПАЛД	Нет	49	Умерла	N
	IIa	28	2	ЧР	КС+РЭ+ТЛД+ПАЛД	ХТх 4	60	Жива	N

НАХТ при РШМ с последующей операцией

автор	FIGO	Срок диаг	N курсов	ОЭ НАХТ	Тип хирургии	Адьювант лечен	Срок набл	ОВ матери	Исход ребенка
Bader et al	IIa	19	4	ЧР	КС+РЭ+ТЛД	ХТ	80	жива	N
Caluwaerts et al	Ib1	15	6	ЧР	КС+РЭ+ТЛД+ПАЛД	нет	10	жива	N
Tewari et al.	IIa	20	6	ЧР	КС+РЭ+ТЛД	ЛТ	5	умерла	N
Giacalone et al	Ib1	17	3	ПР	КС+РЭ+ТЛД+ПАЛД	нет	12	жива	N

Используемые схемы: Цисплатин-75 мг/м² раз в 21 день, паклитаксел-175 мг/м² + цисплатин-50-75 мг/м² раз в 21 ден, паклитаксел-175 мг/м² + карбоплатин –AUC 5 каждые 21 д., цисплатин-50 мг/м²+ винкристин-1 мг/м²

Zagouri et al	Ib1	25	3	ЧР	КС+РЭ+ТЛД+ПАЛД	нет	49	Умерла	N
	IIa	28	2	ЧР	КС+РЭ+ТЛД+ПАЛД	ХТх 4	60	Жива	N

Анализ данных за 20 лет членов
международная сеть по вопросам рака,
бесплодия и беременности
неблагоприятного акушерского и
неонатального исхода

Диагноз поставлен с 1996-2016

Оценено 1170 пациентки с первичным раком ассоциированным с
беременностью. ХТ в период беременности получали 37% (429 б-х)
оценка:

Преждевременные роды

Малый возраст гестации

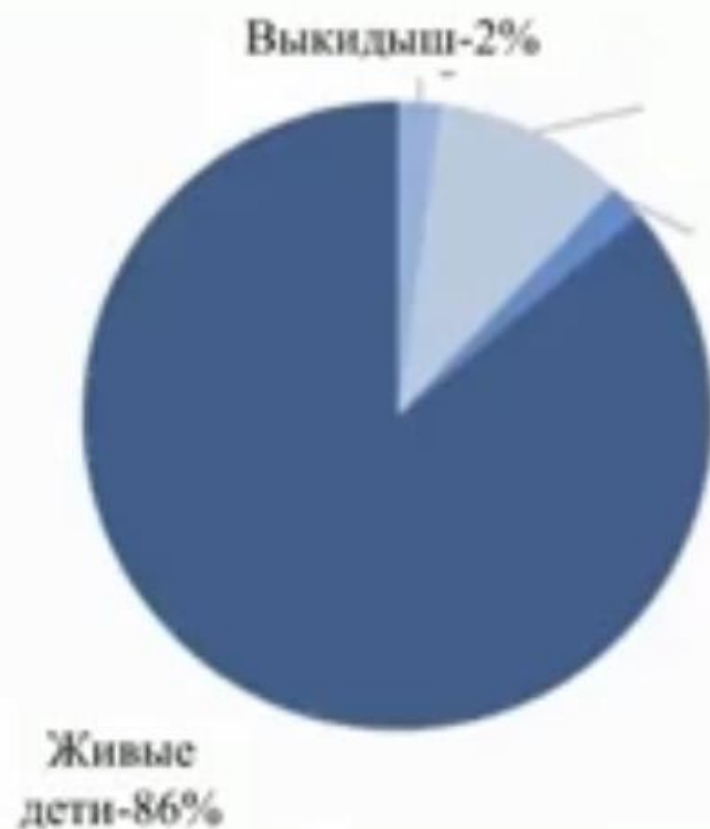
Применение новорожденным интенсивной терапии

Изменения в онкологической помощи за 20 лет

Изменения в акушерской помощи за 20 лет

37 центров из 16 стран- 147 б-х РШМ (13% из всей когорты)
81%-I-II ст., 9%-III ст.,10%- IV-неизв ст.

Акушерская помощь



Предждевременные роды-10%

Мертворожденные 2%

Неонатальная помощь
малый возраст гестации-21%
применение новорожденным интенсивной терапии—41%
Врожденные пороки развития-4% (2% малые и 2%-серьезные)

Акушерская помощь

Неблагоприятные исходы

Преждевременные роды

--результаты не убедительные

Малый возраст гестации

-- срок установления диагноза ($p=0,003$)

-- диагноз ($p=0,04$)

---Химиотерапия ($p<0,0001$ совместная оценка всех 6 цитостатиков)

---платиносодержащая ХТ (OR 3,12)

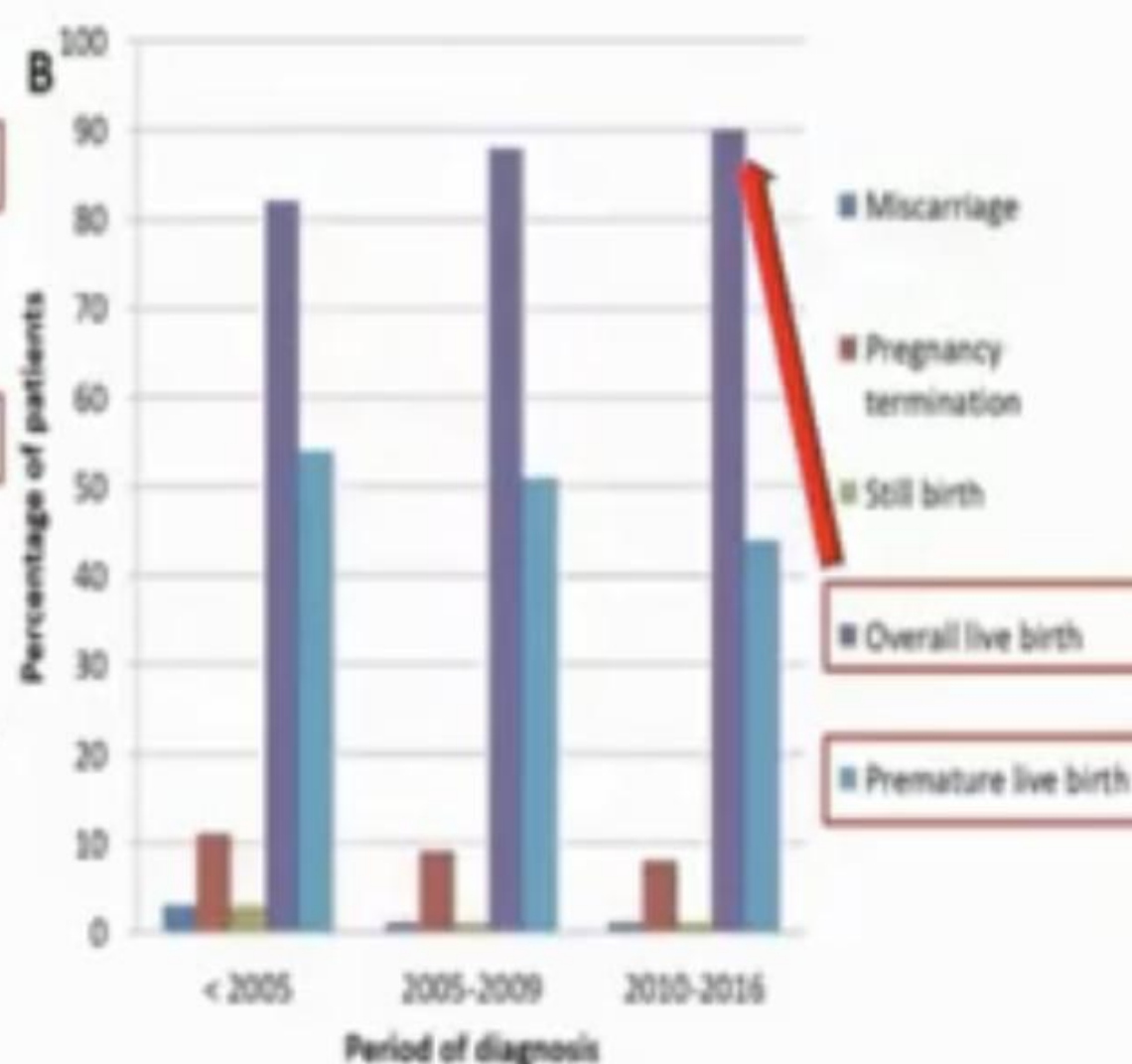
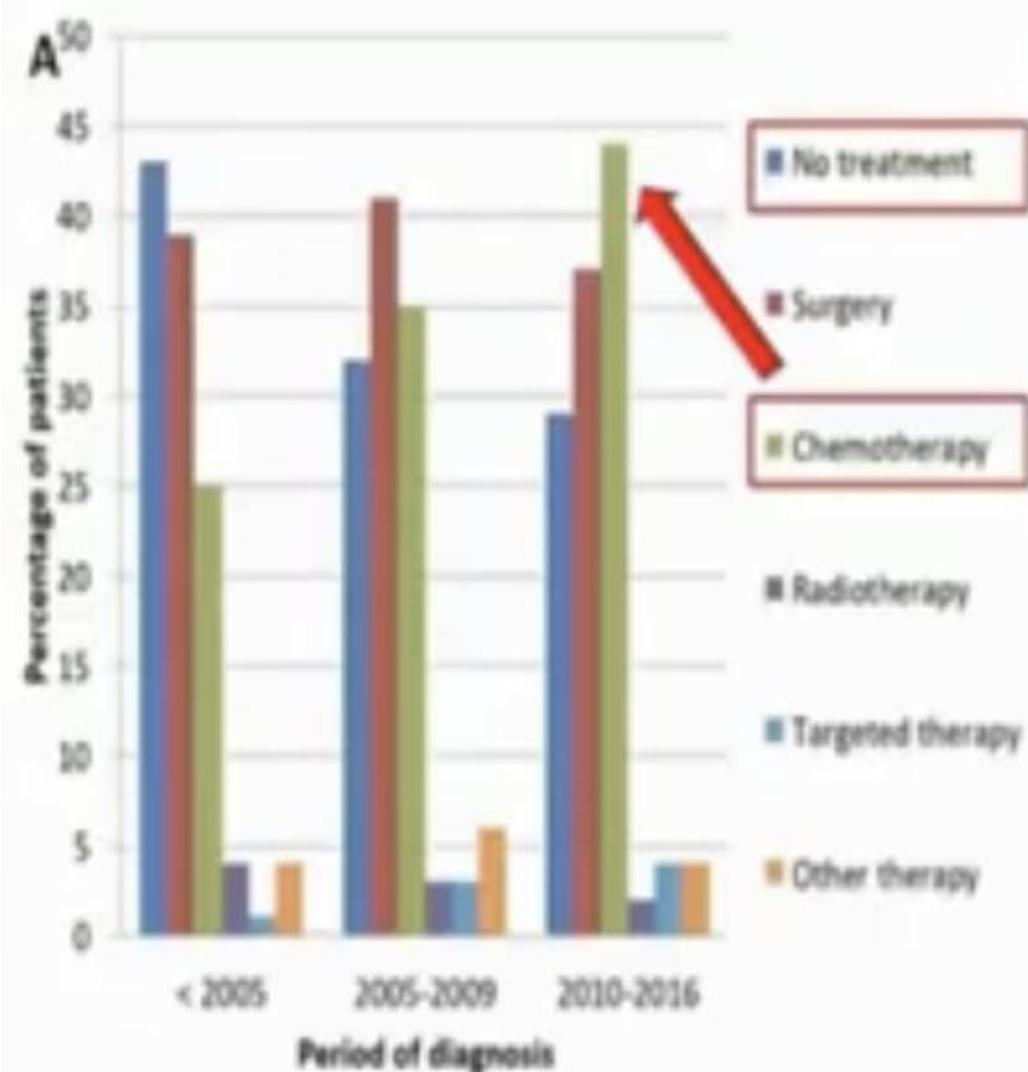
Применение интенсивной терапии

--- тип опухоли (высокий- гастроинтестинальные опухоли (OR 7,13), низкий- опухоли щитовидной железы (OR 0,14)

--- Химиотерапия (0,009) –таксаны (OR 2,37)

--- Хирургия абдоминальная и/или на область шейки матки (OR 0,30)

Изменения в лечении и акушерских исходах за 20 лет



С 2009 г – получали ХТ при беременности
10 женщин

Применяемые режимы НАХТ

Цисплатин-50 мг/м² х каждые 21 день

Карбоплатин-AUC 6 х каждые 21 день

Паклитаксел- 175 мг/м²+ карбоплатин-AUC 6 х
каждые 21 день

Возраст 21-38 лет

	FIGO	ХТ Срок береж	Срок КС	Эф фект ХТ	Адьюв лечение	ОВ, мес матери	Исход ребенка
1	IIВ	18 нед	34-35 нед (КС)	ЧЭ	ХТ/ЛТ	38 мес умерла	здоров
2	IV1	22 нед	32-33 нед (РЭ IV1 N0)	Стаб.	ЛТ	64 мес жива	ДЦП
3	IIIA	16 нед	32-33 нед (КС)	Прог	ХТ/ЛТ	2-ой рак 13 мес умерла	здоров
4	IIВ	18 нед	34-35 нед (КС)	Стаб	ХТ/ЛТ	18 мес умерла	здоров
5	IIВ	19 нед	34-35 нед + РЭ (IIIA + N1)	Прогр	ХТ/ЛТ	16 мес жива	здоров
6	Ib2	25 нед	36-37 нед РЭМ (IV2-N0)	ЧР	ЛТ	38 мес жива	здоров
7	IV2	14 нед	36-37 нед РЭМ (IV1 N0)	ЧР	ЛТ	25 мес жива	здоров
8	Ib1	23 нед	36-37 нед РЭ (IV1 N0)	Стаб	ЛТ	14 мес жива	здоров
9	IV2	26 нед	36-37 нед РЭ (IV2 N1)	Стаб	ЛТ	10 мес жива	здоров

Долгосрочные результаты действия ХТ на плод

автор	Хар-ка б-х	Медиана наблюдения	пороки развития
Van calsteren et al	185 детей, 62-с ХТ		GA для всех детей 36,3 недели \pm 2,9 нед. 54,2% преждев. Роды , 24,2% с ХТ- родились с маленьким весом
Cardonick et al	109 детей		Нет увеличения числа врожденных пороков развития GA -36,6 нед. 1- врожденный пилорический стеноз 3- врожденные аномалии (голопроэнцефалия, бессимптомная основная фистула легочной артерии и гемангиома глаза) и одна неонатальная смерть в результате серьезного аутоиммунного расстройства и считаются не связанными с внутриутробным воздействием химиотерапии
Abdel-Hady et al	61 реб.-с ХТ 60- без ХТ		Различий не было
Aviles et al	84 реб с ХТ	18,7 лет	Нет врожд. неврологических или психологических нарушений. Нормальное обучение и образовательная деятельность. Нормальный вес и рост при рождении. Нет рак или лейкоза

Долгосрочные результаты действия ХТ на плод

автор	Хар-ка б-х	Медиана наблюдени я	пороки развития
Hahn et al	40 дет. С ХТ	2- 157 мес	Нет мертворождений, выкидышей или перинатальной смертности .У 1 был синдром Дауна, а у 2 врожденные аномалии. Все остальные имели нормальное развитие У 2 - особые образовательные потребности (синдром дефицита интеллекта и Дауна)
Amant et al	70 дет с ХТ	22,3 мес	Нет повр. ЦНС, сердца или слуха. Нормальное общее состояние здоровья и рост Нейрокогнитивные результаты в пределах нормы, но у 2 близнецов наблюдалась сильная когнитивная задержка. Более низкие, но клинически норм. ФВ ЛЖ и толщины межжелудочковой перегородки Нормальные значения при эхокардиограмме
Gziri et al	10 сХТ 10- без ХТ		Норм.параметры Допплеровского иссл. плода, но умеренные изменения индекса эффективности миокарда и трехкуспидального клапана. Норм. Внутриутробный рост
Gziri et al	62- с ХТ 62- без ХТ	1,7 лет	Небольшие, но существенные различия в ФВ ЛЖ, толщине задней стенки ЛЖ и толщины межжелудочковой перегородки. Нет связи между функциональными параметрами сердца и числом циклов антрациклинов или кумулятивной дозы

Заключение

- Золотой стандарт в подходе к лечению во время беременности б-х РШМ еще не разработан
- Необходима централизация больных в специализированных центрах
- Мультидисциплинарный подход с разработкой оптимальной стратегии ведения и лечения этих б-х
- НАХТ-стандартный подход для лечения б-х РШМ, рекомендованный режим - комбинация паклитаксела с препаратами платины