

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-03>

Цитирование: Стенина М.Б., Пароконная А.А., Полушкина Е.С. и соавт. Особенности лекарственной терапии при солидных опухолях на фоне беременности. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):47–64.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Коллектив авторов: Стенина М.Б., Пароконная А.А., Полушкина Е.С., Ульрих Е.А., Хохлова С.В., Шмаков Р.Г.

Ключевые слова: беременность, родоразрешение, злокачественная опухоль, плод, химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия

Лечение злокачественного новообразования на фоне беременности, согласно приказу Минздрава России № 736 от 3 декабря 2007 г., возможно по решению междисциплинарного консилиума в составе акушера-гинеколога, онколога, неонатолога в случае отказа пациентки от прерывания беременности с обязательным подписанием отказа (вариант текста Отказа от медицинского вмешательства (прерывания беременности по медицинским показаниям) представлен в приложении 1). Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. N 1130н, при выявлении экстрагенитального заболевания (в т. ч. онкологического заболевания) беременная женщина должна быть направлена в профильное отделение медицинских организаций (в т. ч. в онкологический стационар) вне зависимости от срока беременности при условии совместного наблюдения и ведения врачом-специалистом по профилю заболевания (врачом-онкологом) и врачом акушером-гинекологом. При отсутствии в медицинской организации врача акушера-гинеколога медицинская помощь может оказываться врачами акушерами-гинекологами иных медицинских организаций. При наличии акушерских осложнений беременная женщина должна быть направлена в акушерский стационар. При сочетании осложнений беременности и экстрагенитальной патологии (в т. ч. онкологического заболевания) беременная женщина должна быть направлена в стационар медицинской организации по профилю заболевания, определяющего тяжесть состояния. Беременная женщина с экстрагенитальными заболеваниями (в т. ч. с онкологической патологией) должна быть проконсультирована в консультативно-диагностическом отделении или акушерском дистанционном консультативном центре на базе акушерских стационаров третьей группы (уровня) для определения акушерской тактики и дальнейшего наблюдения совместно с врачами-специалистами по профилю заболевания (врачами-онкологами). Таким образом, при выявлении злокачественного

новообразования во время беременности или беременности у пациентки с уже установленным диагнозом злокачественной опухоли необходимо направить пациентку в специализированный акушерско-гинекологический стационар третьей группы (уровня) и онкологический стационар, имеющий возможность лечения и наблюдения данной категории больных мультидисциплинарной командой онкологов.

Решение пациентки (о сохранении/прерывании беременности) должно основываться на четкой и доступной для понимания информации о возможных исходах беременности и онкологического заболевания, в том числе о том, является ли планируемая противоопухолевая терапия лечебной (нацелена на излечение) или паллиативной (излечение невозможно, может быть оказана только паллиативная помощь). Женщина (и ее партнер) должна (ы) быть информирована (ы) в полном объеме о возможных последствиях лечения во время беременности, в частности:

- 1) о возможном негативном влиянии противоопухолевого лечения на плод;
- 2) о необходимости постоянного акушерского контроля течения беременности;
- 3) о возможной необходимости (по показаниям) раннего родоразрешения;
- 4) об ограничениях в выполнении некоторых диагностических процедур (например, сцинтиграфии костей и др.);
- 5) об ограничениях в применении ряда лекарственных препаратов, необходимых для лечения данной патологии;
- 6) о возможном влиянии на прогноз заболевания ограничений в диагностике и лечении, связанных с беременностью.

При прерывании беременности по медицинским показаниям (соответствующих клинической ситуации и гестационном возрасте плода) рекомендуется проконсультировать пациентку относительно вариантов прерывания беременности; решение о методе прерывания беременности принимает акушер-гинеколог совместно с онкологом.

Плод считается жизнеспособным со срока 22 нед. Плод считается «тяжело недоношенным» при сроке родоразрешения до 28 недель (риск смерти новорожденного или тяжелых последствий в будущем в такой ситуации высокий). Осложнения у новорожденных в результате поздних преждевременных родов (34–36 недель) встречаются редко, однако являются основной причиной неблагоприятных неонатальных исходов в этой популяции независимо от воздействия ХТ. Таким образом, необходимо стремиться к родоразрешению после 37 недель, если это достижимо без ущерба для безопасности матери. Именно преждевременные роды, а не воздействие ХТ влияет на развитие новорожденных. Если наличие злокачественной опухоли создает угрозу жизни матери во время беременности, и преждевременные роды могут обеспечить адекватное лечение, следует взвешивать пользу в отношении здоровья/безопасности матери и риски в отношении плода.

Четких данных о влиянии беременности на течение онкологического заболевания нет. Существуют данные о том, что прогноз в популяции беременных пациенток с рядом онкологических заболеваний сопоставим с таковым у небеременных женщин при использовании одних и тех же методов лечения. Прерывание беременности не улучшает исход онкологического заболевания.

При желании пациентки сохранить беременность необходимо выбрать индивидуальный план обследования и лечения, зависящий от типа опухоли и ее биологических особенностей, стадии заболевания, сопутствующей патологии, а также срока беременности и предполагаемой даты родов. План обследования и лечения должен быть обсужден на консилиуме с участием хирурга-онколога, специалиста в области лекарственной терапии и радиотерапевта. Пациентка должна быть должным образом проконсультирована и дать письменное информированное согласие на проведение всех необходимых видов обследования и лечения во время беременности. Рекомендуется предоставить пациентке индивидуальное информированное согласие, что позволяет индивидуализировать риск каждой из запланированных диагностических и лечебных процедур (хирургическое вмешательство, лекарственная терапия или ЛТ). Документация, касающаяся индивидуального информированного согласия, подписанного пациенткой, должна быть включена в ее историю болезни.

Для женщин, получающих противоопухолевое лечение во время беременности, время родоразрешения и окончания/приостановления лекарственной терапии должно быть выбрано таким образом, чтобы избежать цитопении и других возможных осложнений во время родов.

1. ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Диагностическая визуализация с помощью ионизирующего излучения должна быть сведена к минимуму во время беременности из-за тератогенности излучения. Рекомендуется проводить только те исследования, которые потенциально могут повлиять на лечение онкологического заболевания. Процедуры неионизирующей визуализации, такие как УЗИ и МРТ являются безопасными методами определения стадии онкологического заболевания у беременных. Следует избегать использования гадолиния при выполнении МРТ в связи с отсутствием данных о безопасности, а также применения ПЭТ-КТ с ¹⁸FДГ из-за высокой дозы облучения плода. Особенности использования диагностических процедур в различные сроки беременности представлены в табл. 1.

Таблица 1. Особенности диагностики злокачественных новообразований во время беременности

Диагностический метод	1-й триместр	2-й триместр	3-й триместр
УЗИ ¹	Возможно	Возможно	Возможно
Диффузионно-взвешенная МРТ всего тела (WB-DWI/MRI) без в/в контрастирования ²	Возможна	Возможна	Возможна
R-графия, маммография, КТ ³	Возможны с защитой области живота	Возможны с защитой области живота	Возможны с защитой области живота

Диагностический метод	1-й триместр	2-й триместр	3-й триместр
БСЛУ с радиоколлидным препаратом (^{99m} Tc) при раке молочной железы ⁴	Возможна	Возможна	Возможна
БСЛУ с радиоколлидным препаратом (^{99m} Tc) при меланоме ⁴	Не рекомендуется	Возможна	Возможна
Сцинтиграфия, ПЭТ, ПЭТ-КТ ⁵	Не рекомендуются	Не рекомендуются	Не рекомендуются
Биопсия, в т. ч. тонкоигольная аспирационная биопсия, эндоскопическое исследование, люмбальная пункция и аспирация костного мозга ⁶	Возможны	Возможны	Возможны

¹ Является предпочтительным методом.

² Не генерирует ионизирующего излучения и, как правило, позволяет получить качественное изображение; является безопасной, если соблюдаются стандарты безопасности и гарантируется, что магнитное поле не превышает 1,5 Тесла. Контрастное вещество гадолиний для МРТ может проникать через плаценту и не должно использоваться во время беременности.

³ Большинство методов диагностической визуализации с соответствующими методами экранирования подвергают плод воздействию доз радиации, намного ниже безопасных пределов. В отдельных случаях КТ и маммографию можно использовать с осторожностью и только тогда, когда нет возможности провести другое обследование, а полученная информация о состоянии органа/органов важна как для матери, так и для плода, и считается невозможным откладывать данное исследование до родов (например, оценка отека кожи молочной железы, наличия микрокальцинатов и их площади). Влияние радиации на беременность в целом может включать гибель плода при выполнении исследования в первые 2 недели после зачатия, пороки развития — при выполнении в течение первых 2 месяцев и снижение когнитивной функции при выполнении между 3-м и 6-м месяцами беременности. Следует проявлять особую осторожность в отношении кумулятивного облучения плода в случае необходимости проведения нескольких визуализирующих исследований, чтобы непреднамеренно не превысить пороговое значение. КТ органов грудной клетки возможно на любом сроке беременности. От КТ органов брюшной полости следует отказаться на протяжении всего периода беременности.

⁴ а) Для минимизации воздействия на плод РФП рекомендуется проводить БСЛУ с использованием редуцированной дозы и вводить РФП в день операции за 2–3 часа до оперативного вмешательства.

б) Не рекомендуется использование синего красителя (Patent Blue®), так как это несет риск анафилактической реакции у матери и последующего дистресса плода.

в) При раке молочной железы следует рассмотреть БСЛУ с радиоколлидами вместо подмышечной лимфаденэктомии при условии, что БСЛУ рутинно проводится в данном лечебном учреждении у небеременных пациенток; предпочтительно использовать данный метод со 2-го триместра беременности.

г) При меланоме решение вопроса о выполнении БСЛУ с радиоколлидами принимается на основе оценки индивидуального риска; процедура считается безопасной и рекомендуется со второго триместра.

д) При гинекологических опухолях в настоящее время нет данных, позволяющих сформировать четкие рекомендации.

⁵ Сцинтиграфия костей и ПЭТ (ПЭТ-КТ) противопоказаны во время беременности.

⁶ Биопсию, в т. ч. тонкоигольную аспирационную биопсию, эндоскопическое исследование, люмбальную пункцию и аспирацию костного мозга можно безопасно проводить беременным женщинам при любом сроке беременности при наличии показаний и осторожном применении седативных средств.

2. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

План противоопухолевого лечения беременной пациентки составляется индивидуально с учетом срока беременности и предполагаемого срока родоразрешения, онкологического диагноза, в т. ч. стадии заболевания и биологических особенностей опухоли, а также сопутствующей патологии. В целом лечение онкологического заболевания у беременной пациентки должно осуществляться по тем же принципам, что и у небеременных женщин. Поскольку противоопухолевое лечение возможно на протяжении всей беременности, начиная со второго триместра, следует избегать преждевременных родов или неоправданной задержки в диагностике и/или лечении с целью начать лечение после родов. Любые решения, касающиеся преждевременных родов, а также отсрочки диагностики и лечения, должны быть обоснованными и приниматься на консилиуме. Общие принципы использования различных методов лечения в зависимости от срока беременности представлены в табл. 2.

Таблица 2. Возможность использования различных методов лечения злокачественных новообразований в зависимости от срока беременности

Метод лечения	Первый триместр (≤ 12 нед.)	Второй триместр (13–26 нед.)	Третий триместр (≥ 27 нед.)
Хирургический ¹	Возможен	Возможен	Возможен
Радиотерапия ²	Противопоказана	Противопоказана	Противопоказана
Гормонотерапия	Противопоказана	Противопоказана	Противопоказана
Химиотерапия ³	Противопоказана	Возможна	Возможна
Таргетная терапия ⁴	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется

¹ Стандартные анестезиологические процедуры считаются безопасными во время беременности. В целом следует, по возможности, избегать хирургического лечения в течение первого триместра.

² Рекомендуется отложить ЛТ до периода после родов. Она противопоказана на протяжении всего периода беременности при опухолях, расположенных в области таза из-за высокого риска аборта и повреждения плода. Теоретически ЛТ опухоли, локализующейся вне таза (например, опухоли молочной железы, опухоли головного мозга и т. п.), возможна в первом триместре (когда матка все еще находится на значительном расстоянии от поля облучения), однако, четких подтверждений безопасности такого подхода нет.

³ Отсрочка ХТ до конца первого триместра для обеспечения органогенеза плода, как правило, возможна, особенно при ранней стадии злокачественного новообразования. Л случаях, требующих немедленного (по жизненным показаниям) начала терапии в первом триместре беременности, следует рассмотреть прерывание беременности.

⁴ Не рекомендуется в связи с отсутствием достаточных данных о безопасности.

Общие принципы лечения злокачественных новообразований, наиболее часто встречающихся во время беременности, представлены в табл. 3.

Таблица 3. Общие принципы диагностики и лечения некоторых злокачественных новообразований во время беременности

Вариант злокачественного новообразования	Диагностика	Системная терапия	Хирургическое лечение	Лучевая терапия	Рекомендации по родоразрешению
Рак молочной железы	<ul style="list-style-type: none"> • Сеге-биопсия; • УЗИ молочных желез и регионарных зон; • маммография (по показаниям); 	<ul style="list-style-type: none"> • Отсрочка системной терапии до 13–14-й нед.; • использование стандартных антрациклинов и таксан-содержащих режимов нео-/м адьювантной ХТ в зависимости от стадии и общего плана лечения; • производные платины могут быть включены в режим ХТ при тройном негативном фенотипе; информация о потенциальных токсических эффектах производных платины на плод ограничена из-за менее частого применения этих препаратов в стандартных протоколах лечения рака молочной железы; • интенсифицированные режимы ХТ (режим AC¹ раз в 2 нед., далее — паклитаксел± провозное платины еженедельно 12 введений) могут быть использованы у больных с высоким риском рецидива (с обязательным назначением Г-КСФ); данные о безопасности такого подхода ограничены, сообщений о более высокой частоте осложнений нет; • ГТ противопоказана на протяжении всего периода беременности; 	<ul style="list-style-type: none"> • Может проводиться во всех трех trimestрах беременности; • возможно органосохраняющее хирургическое вмешательство или мастэктомия в зависимости от клинической ситуации; • реконструктивные операции следует отложить до периода после родов 	<p>Следует избегать во время беременности</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Следует избегать преждевременных родов; • необходим интервал 2–3 нед. между последним курсом ХТ и родоразрешением

Вариант злокачественного новообразования	Диагностика	Системная терапия	Хирургическое лечение	Лучевая терапия	Рекомендации по родоразрешению
		<p>Системная терапия</p> <ul style="list-style-type: none"> анти-HER2 терапия противопоказана во втором и третьем триместрах беременности; имеются ограниченные данные об отсутствии врожденных пороков развития плода при наступлении случайной беременности у женщин, продолжавших получать трастузумаб адьювантно (т.е. в первом триместре беременности), в связи с этим непреднамеренное воздействие трастузумаба на плод в первом триместре в количестве нескольких циклов не следует рассматривать как причину для прерывания беременности; в данной ситуации следует прекратить введение трастузумаба, дожидаясь результатов пренатального скрининга (проводится на 10–11-й неделе гестации) и, в случае выявления хромосомных нарушений, еще раз обсудить вопрос о прерывании беременности; при отсутствии нарушений и желании пациентки сохранить беременность пролонгировать ее с прекращением дальнейшего применения трастузумаба 			

Вариант злокачественного новообразования	Диагностика	Системная терапия	Хирургическое лечение	Лучевая терапия	Рекомендации по родоразрешению
Рак шейки матки ²	<ul style="list-style-type: none"> • Биопсия; • МРТ (без контрастирования) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ранние стадии: консервативный подход с тщательным клиническим/радиологическим наблюдением; отсрочка лечения до созревания плода или родоразрешения (может быть рассмотрена неoadъювантная ХТ); • местно-распространенный процесс: неoadъювантная ХТ и оперативное вмешательство во время кесарева сечения либо ХЛТ в зависимости от ответа опухоли (после родоразрешения); • предпочтительным режимом ХТ является «паклитаксел + карбоплатин» 1 раз в 3 нед. 	<ul style="list-style-type: none"> • Тактика хирургического лечения — в зависимости от стадии заболевания² 	<ul style="list-style-type: none"> • При желании пациентки сохранить беременность² необходимо отложить ЛТ до родов; единственной методикой лечения, позволяющим сохранить беременность, является ХТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Следует использовать кесарево сечение; в случае отсрочки лечения возможна проведение кесарева сечения с одновременной гиперэктомией и диссекцией тазовых лимфоузлов
Рак яичников	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ (предпочтительный метод); • МРТ рекомендуется для дифференциального диагноза между доброкачественным и злокачественным процессом (КТ органов малого таза противопоказана); 	<ul style="list-style-type: none"> • При злокачественных опухолях яичников вне зависимости от стадии процесса рекомендовано проведение стандартной неoadъювантной ХТ, т.к. полное стадирование при ранних стадиях откладывается до родоразрешения; • рекомендуемыми режимами ХТ являются: при эпителиальном раке яичников — «паклитаксел + карбоплатин» 1 раз в 3 нед., при герминогенных опухолях — режимы ВЕР или ЕР (циклосплатин + эпозидид блеомицин); • карбоплатин является предпочтительным в связи с меньшей ототоксичностью за исключением герминогенного рака яичников; • следует избегать назначения бевацизумаба и других «таргетных» препаратов 	<ul style="list-style-type: none"> • Оптимальным объемом является получение перитонеальной цитологии и односторонняя (со стороны поражения) сальпингоофорэктомия; • возможна лапароскопическая операция с максімально возможным соблюдением принципов абластики; 	Не применимо	<ul style="list-style-type: none"> • При планировании терапии необходимо обеспечить нормальный уровень нейтрофилов к моменту родоразрешения;

Вариант злокачественного новообразования	Диагностика	Системная терапия	Хирургическое лечение	Лучевая терапия	Рекомендации по родоразрешению
	<ul style="list-style-type: none"> Диагностическая значимость сывороточных опухолевых маркеров (АФП, β-ХГЧ, СА125, ингибина В и антимюллерова гормона) значительно ниже при выявлении патологии яичников у беременных женщин (по сравнению с небеременными); вне зависимости от сроков гестации показано хирургическое вмешательство с целью верификации диагноза (лапароскопия/лапаротомия, резекция/аднексэктомия, биопсия всех подозрительных очагов, резекция большого сальника, цитологическое исследование смывов из брюшной полости) 		<ul style="list-style-type: none"> радикальное хирургическое лечение откладывается до момента родов во время кесарева сечения (в акушерском стационаре) либо после родоразрешения (в онкологическом стационаре) 		<ul style="list-style-type: none"> следует избегать раннего (в сроки до 37 нед.) родоразрешения в том случае, если злокачественный процесс контролируется с помощью ХТ

Вариант злокачественного новообразования	Диагностика	Системная терапия	Хирургическое лечение	Лучевая терапия	Рекомендации по родоразрешению
Меланома	<p>Любые изменяющиеся во время беременности и невусы должны быть подвергнуты биопсии (невусы на груди и животе могут увеличиваться в связи с естественным растяжением кожи)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о сопоставимой (не большей) частоте побочных эффектов в отношении течения беременности, состояния плода и новорожденного при использовании ингибиторами иммунных контрольных точек анти-CTLA4 и анти-PDL1 по сравнению с другими противоопухолевыми средствами; однако в связи с небольшим количеством наблюдений и вероятностью редких иммуноопосредованных неонатальных осложнений по возможности следует избегать назначения иммунотерапии, особенно комбинированной, на протяжении всего периода беременности; в ситуации, требующей быстрого начала терапии, необходима тщательная оценка риска и пользы 	<ul style="list-style-type: none"> Исечение во время беременности безопасно, необходимо и является основой лечения; широкое местное иссечение может потребовать наблюдения за состоянием плода; БСЛУ дает важную прогностическую информацию и должна выполняться по показаниям 	ЛТ метастаза (ов) в головном мозге возможна при наличии показаний	При необходимости назначения «таргетных» препаратов необходимо взвесить риски и преимущества преждевременных родов;

Вариант злокачественного новообразования	Диагностика	Системная терапия	Хирургическое лечение	Лучевая терапия	Рекомендации по родоразрешению
Рак щитовидной железы	<ul style="list-style-type: none"> Возможны диагностические ошибки из-за физиологического увеличения щитовидной железы во время беременности; при любом подозрительном узловом образовании в щитовидной железе следует использовать УЗИ и тонкоигльную аспирационную биопсию 	<ul style="list-style-type: none"> Противоопухолевая системная терапия не требуется; необходимо адекватное восполнение тироксина и кальция, поскольку гормоны щитовидной железы матери необходимы для нормального развития ЦНС плода 	<ul style="list-style-type: none"> Тиреоидэктомия предпочтительна во втором триместре беременности, не ассоциируется с неблагоприятными исходами у новорожденных; возможно неблоднение до родоразрешения и выполнение хирургического вмешательства после родоразрешения с учетом благоприятного прогноза 	<p>Следует избегать терапии радиоактивным йодом из-за известного мутагенного действия радиации, однако случаи неблагоприятных исходов для плода не описаны</p>	<ul style="list-style-type: none"> Прерывание беременности не показано; необходима регулярная оценка ТТГ и свободного Т4 каждые 6–8 недель на протяжении всей беременности и грудного вскармливания
Коло-ректальный рак	Эндоскопия с биопсией безопасна во время беременности	Режимы ХТ, основанные на 5-фторурациле и оксалиплатине, безопасны во втором и третьем триместрах; бевацизумаб и другие таргетные препараты противопоказаны на протяжении всей беременности	Хирургическое лечение не должно откладываться; предпочтительно проводить его в сроки до 20 нед. беременности	При местнораспространенном раке прямой кишки необходимо отложить проведение ЛТ до периода после родов	Рак толстой кишки потенциально может быть оперирован во время кесарева сечения

¹ АС — доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 3 нед.

² Тактика лечения беременных больных раком шейки матки и раком молочной железы подробно рассмотрена в соответствующих разделах Практических рекомендаций.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

3.1. Химиотерапия

ХТ противопоказана в первом триместре беременности, поскольку первый триместр представляет собой период наибольшего риска в отношении плода, особенно — период с 5-й по 12-ю нед. (период органогенеза), когда наиболее вероятно развитие серьезных врожденных пороков развития, гибель плода и самопроизвольный выкидыш. Во втором и третьем триместрах не было выявлено четкой взаимосвязи ХТ со значительными тератогенными эффектами, однако эти данные ограничены отсутствием контроля. С учетом потенциальной пользы своевременного лечения рака для матери во многих случаях необходимо принять риски в отношении плода, связанные с воздействием ХТ во время второго и третьего триместров. Отсрочка ХТ до конца первого триместра (для обеспечения органогенеза плода), как правило, возможна, особенно при раке на ранней стадии. Лечение с использованием классических (с интервалом 3 нед.) схем ХТ должно быть завершено за 2–3 нед. до предполагаемой даты родов, чтобы избежать цитопении и других возможных осложнений в момент родоразрешения. Таким образом, проведение ХТ возможно с 13-й по 35-ю недели беременности. Расчет доз химиопрепаратов должен производиться исходя из реальной массы тела в соответствии со стандартными режимами, использующимися у небеременных пациенток; следует избегать необоснованного занижения доз химиопрепаратов и увеличения интервалов между курсами. Основные характеристики различных групп химиотерапевтических препаратов и особенности их применения при беременности представлены в табл. 4.

Таблица 4. Основные характеристики и особенности применения различных химиотерапевтических препаратов у беременных пациенток

Группа препаратов /препараты	Способность проникать через плаценту	Описанные побочные эффекты в отношении плода	Рекомендации по использованию при беременности
Антиметаболиты: фторурацил, метотрексат	Высокий риск	Множественные врожденные хромосомные аномалии, включая врожденный порок сердца (метотрексат)	<ul style="list-style-type: none"> • Применение фторурацила безопасно во втором и третьем триместрах; • метотрексат противопоказан в течение всей беременности

Группа препаратов /препараты	Способность проникать через плаценту	Описанные побочные эффекты в отношении плода	Рекомендации по использованию при беременности
Алкилирующие агенты: циклофосфамид, дакарбазин	Не данных	Эмбриопатия: дефицит роста, задержка развития, краниосиностоз, блефарофимоз, плоская переносица, аномальные уши и дефекты дистальных отделов конечностей, включая гипопластику больших пальцев и олигодактилию (циклофосфамид в первом триместре)	Применение циклофосфамида и дакарбазина считается безопасным во втором и третьем триместрах беременности
Антрациклиновые антибиотики: доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин	Низкий риск для доксорубицина и эпирубицина	У даунорубицина самая высокая частота побочных эффектов (41%), включая врожденные пороки развития, острый респираторный дистресс и миелосупрессию при использовании в первом триместре	<ul style="list-style-type: none"> • Считается безопасным применение доксорубицина и эпирубицина во втором и третьем триместрах; • даунорубицин противопоказан в течение всей беременности
Таксаны: доцетаксел, паклитаксел	Отсроченное проникновение через плаценту	Маловодие при лечении паклитакселом	<ul style="list-style-type: none"> • Считается безопасным применение таксанов во втором и третьем триместрах; • предпочтительно еженедельное введение паклитаксела
Винкаалкалоиды: винкристин, винорелбин, винбластин	Отсутствует или низкий риск из-за высокой степени связывания с белками (винкристин, винбластин)	Гидроцефалия и спонтанный аборт (описано по одному случаю) при применении винбластина в первом триместре	<ul style="list-style-type: none"> • Винбластин в комбинации с другими препаратами безопасен во втором и третьем триместрах; • винкристин считается безопасным во втором и третьем триместрах; • имеются ограниченные данные о безопасности применения винорелбина во втором и третьем триместрах
Платиновые агенты: цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин	Низкий риск для цисплатина и высокий риск для карбоплатина	Ототоксичность при применении цисплатина, гипотиреозидизм при применении оксалиплатина	<ul style="list-style-type: none"> • Считается безопасным применение цисплатина и карбоплатина во втором и третьем триместрах беременности; • имеются ограниченные данные о безопасности применения оксалиплатина во втором и третьем триместрах

В связи с важностью сохранения интервалов между курсами лечения в случае продолжения ХТ после родов рекомендуется после родоразрешения через естественные родовые пути возобновлять ХТ на 3–4-й день, после кесарева сечения — на 7–8-й день при отсутствии акушерских осложнений.

3.2. Гормонотерапия

Не рекомендуется использовать ГТ, включая тамоксифен, аналоги ГРГ и ингибиторы ароматазы, в течение всей беременности. Применение тамоксифена ассоциировалось с врожденными дефектами, включая синдром Гольденхара (глазоаурикуловертебральная дисплазия) и синдром Пьера Робена (расщепление нёба, маленький подбородок (вдавленный назад) и западание языка назад).

3.3. Таргетная терапия, иммунотерапия

Не рекомендуется использовать в период беременности в связи с отсутствием данных по безопасности.

3.4. Сопроводительная терапия

При наличии показаний следует назначать поддерживающее лечение, хотя клинический опыт свидетельствует о менее выраженных побочных эффектах ХТ, в частности, таких как тошнота и рвота, у беременных пациенток. Большинство средств сопроводительной терапии, обычно применяемых для небеременных пациенток, можно безопасно применять и во время беременности (табл. 5).

Таблица 5. Перечень лекарственных препаратов сопроводительной терапии, разрешенных и не разрешенных при беременности

Класс лекарственных средств	Препараты	Рекомендации
Антиэметики		
Центральный антагонист дофаминовых рецепторов	Метоклопрамид	Может использоваться в первом триместре беременности
Антагонисты 5НТЗ	Ондансетрон, палонсетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон	Терапия ондансетроном во время беременности не связана с существенным повышением риска неблагоприятных исходов для плода; другие антагонисты 5-НТЗ изучены в меньшей степени; гранисетрон, по-видимому, не проникает через плаценту
Ингибиторы нейрокинина ¹	Апрепитант, фосапрепитант	Данные ограничены; единичные сообщения без неблагоприятных исходов

Класс лекарственных средств	Препараты	Рекомендации
Кортикостероиды ¹	Дексаметазон, бетаметазон, метилпреднизолон, гидрокортизон	Предпочтительными являются метилпреднизолон, гидрокортизон, преднизолон в связи с их высоким метаболизмом в плаценте и низкой концентрацией в тканях плода; терапия дексаметазоном противопоказана в первом триместре беременности (имеется риск развития «волчьей пасти»); имеются сообщения о развитии когнитивных (синдром дефицита внимания) и метаболических расстройств при применении дексаметазона и бетаметазона
Колонистимулирующие факторы		
Г-КСФ	Короткого действия (филграстим, ленограстим) или длительного действия (пегфилграстим)	Данные о безопасности применения Г-КСФ во время беременности ограничены; в целом нет сообщений о различиях в сроках гестации, частоте врожденных аномалий и нейтропении, повышенном риске гибели плода или врожденных аномалий; не было зарегистрировано случаев спленомегалии и увеличения частоты оппортунистических инфекций при применении Г-КСФ
Остеомодифицирующие препараты		
Бисфосфонаты	Золедронат, памидронат, ибандронат, клодронат	Противопоказаны при беременности
Ингибитор RANK-лиганда	Деносуаб	Противопоказан при беременности
Анальгетики		
НПВС	–	Применение нежелательно за исключением препаратов с антикоагулянтным эффектом (ингибиторы циклооксигеназы); при применении во втором-третьем триместрах не вызывали побочных эффектов, но существует некоторый риск угнетения дыхания и закрытия артериального протока плода при применении после 31-й нед. беременности; при необходимости использования НПВС рекомендуется назначение парацетамола в стандартных дозах
Опиоиды	Суфентанил, морфин	Могут использоваться
Средства для наркоза	Десфлуран, пропофол, кетамин	Могут использоваться
Местные анестетики	Лидокаин	Может использоваться
Антигистаминные средства		
Антагонисты H1	Дифенгидрамин	Считается безопасным
Антагонисты H2	Ранитидин, циметидин	При применении антагонистов H2 частота пороков развития не повышалась; могут использоваться для предотвращения аллергической реакции

Класс лекарственных средств	Препараты	Рекомендации
Препараты других групп		
Антикоагулянты	Низкомолекулярные гепарины	Беременность и рак увеличивают риск венозной тромбоэмболии; сочетание беременности и рака являются показанием к профилактическому назначению антикоагулянтов, особенно у женщин, имеющих какие-либо дополнительные факторы риска; риск тромбообразования наиболее высок в ближайшем послеродовом периоде (в течение 42 дней после родов); предпочтительным анти-тромботическим агентом является низкомолекулярный гепарин, который не проникает через плаценту и считается безопасным при беременности; вопрос об антикоагулянтной терапии, включая продолжительность лечения и ведение родов, следует обсудить с акушером-гинекологом; тромбопрофилактика низкомолекулярными гепаринами в стандартных дозах рекомендуется в течение всего периода лечения и в течение 6 нед. после родов
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол, пантопразол	По-видимому, оказывают миорелаксантное действие <i>in vitro</i> ; могут использоваться при беременности

¹ Калькулятор пересчета доз ГКС доступен онлайн.

4. НАБЛЮДЕНИЕ БЕРЕМЕННОЙ ПАЦИЕНТКИ ВО ВРЕМЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Перед началом лекарственной терапии следует выполнить УЗИ плода для исключения ранее существовавшей аномалии развития, оценки гестационного возраста и предполагаемой даты родов. В процессе лекарственной лечения УЗИ плода в 1-м триместре и УЗИ плода с доплерографией во 2–3-м триместрах следует проводить в лечебном учреждении акушерского профиля перед каждым циклом ХТ (не реже 1 раза в 3 нед. при еженедельных режимах введения препаратов) с обязательной консультацией акушера-гинеколога для исключения задержки роста плода и других осложнений беременности, препятствующих продолжению лечения. Перед каждым циклом ХТ следует проводить оценку артериального давления матери и наличие протеинурии. Любые аномалии развития плода и осложнения, связанные с беременностью, следует лечить в соответствии со стандартными рекомендациями. Показания к выбору способа родоразрешения не должны отличаться от таковых в популяции здоровых (без онкологического заболевания) женщин. Оптимальным является проведение вагинальных родов, при которых меньше риск тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде, быстрее происходит восстановление женщины и можно раньше возобновить/начать противоопухолевое

лечение. Роды у онкологических больных обычно планируют таким образом, чтобы свести к минимуму период без лечения и не ухудшить прогноз для матери. Следует планировать родоразрешение в сроки ≥ 37 нед. беременности (если клиническая ситуация не требует иного) и через 2–3 нед. после последнего курса ХТ в зависимости от использованного режима. Рекомендуется рутинное гистологическое исследование плаценты (для исключения метастазов), особенно при метастатическом процессе и меланоме. Противоопухолевую терапию, включая лекарственную и ЛТ, можно возобновлять/начинать через 5 дней после вагинальных родов и через 7 дней после неосложненного кесарева сечения. Грудное вскармливание (при наличии такой физиологической возможности) противопоказано в том случае, если после родов проводится любой вариант лекарственной терапии (ХТ, таргетная терапия, иммунотерапия, ГТ) и/или ЛТ; в подобных случаях рекомендуется подавление лактации по стандартным схемам.

Приложение 1**ОТКАЗ ОТ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**
(прерывания беременности по медицинским показаниям)

Настоящее добровольное информированное согласие составлено в соответствии с Федеральным законом № 323-ФЗ от 21.11.2011 г., ст. 20. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Я, _____ (Ф.И.О.)
 дата рождения « ____ » _____ 20 ____ г.
 паспорт серия _____ № _____, выдан _____
 _____, « ____ » _____ 20 ____ г.
 проживающий (ая) по адресу: _____
 _____ (адрес регистрации гражданина либо законного представителя)

в отношении _____ (фамилия, имя, отчество пациента при подписании согласия законным представителем)
 « ____ » _____ 20 ____ г. рождения, проживающего по адресу: _____
 _____ (дата рождения пациента при подписании законным представителем)

отказываюсь от следующих видов медицинских вмешательств, в том числе включенных в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. № 390н

_____ от прерывания беременности по медицинским показаниям _____
 _____ (наименование вида медицинского вмешательства)

Врачом _____ (название медицинского учреждения)
 _____ (Ф.И.О. врача)

в доступной для меня форме мне разъяснены возможные последствия отказа от вышеуказанных видов медицинских вмешательств, в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния) _____
 _____ (указываются возможные последствия отказа от вышеуказанных видов медицинского вмешательства, в том числе вероятность развития осложнений заболевания/состояния)

Мне разъяснено, что при возникновении необходимости в осуществлении одного или нескольких видов медицинских вмешательств, в отношении которых оформлен настоящий отказ, я имею право оформить информированное добровольное согласие на такой вид (такие виды) медицинского вмешательства. _____
 на прерывание беременности по медицинским показаниям _____
 _____ (наименование вида медицинского вмешательства)

/ _____ / _____ (Ф.И.О. гражданина или законного представителя гражданина)
 (подпись)

/ _____ / _____ (Ф.И.О. врача)
 (подпись)

« ____ » _____ 20 ____ г.
 _____ (дата оформления)