

Рак легкого и беременность

А.Л. Чернышова¹⁻³, А.А. Черняков² ✉, Ю.М. Трущук², О.С. Диль¹, А.Е. Чернышова⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630055, Россия, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

² Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»: 634028, Россия, Томск, ул. Савиных, 12 / 1

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Резюме

По данным мировой статистики, рак легкого (РЛ) занимает 2-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. Ведение РЛ, ассоциированного с беременностью, представляет собой клиническую дилемму, поскольку необходимо учитывать возможные риски в отношении не только матери, но и плода. **Целью** работы явилось изучение существующих литературных данных о диагностике, тактике ведения и лечебных подходах при РЛ, ассоциированном с беременностью. По данным литературных источников и представленных клинических наблюдений показаны неутешительные результаты: практически не наблюдалось ответа на химиотерапию (ХТ) у пациенток, получавших ХТ комбинациями платины с винорелбином, паклитаксолом и этопозидом во время беременности и после родов, при этом сделан предварительный вывод о том, что изменение фармакокинетики химиопрепаратов может поставить под угрозу лечение онкологического заболевания во время беременности. Применение хирургического и лучевого методов лечения зависит от конкретной клинической ситуации, стадии и гистотипа опухоли, а также срока беременности. **Заключение.** Таким образом, как диагностические, так и лечебные мероприятия в отношении беременных женщин с РЛ должны быть персонализированными и выполняться специальной мультидисциплинарной командой, включающей в себя химиотерапевта, радиотерапевта, онколога-хирурга и акушера-гинеколога.

Ключевые слова: беременность, рак легкого, лечение, диагностика, прогноз.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Чернышова А.Л. и соавт., 2024

Для цитирования: Чернышова А.Л., Черняков А.А., Трущук Ю.М., Диль О.С., Чернышова А.Е. Рак легкого и беременность. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 544–551. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-544-551

Lung cancer and pregnancy

Alyona L. Chernyshova¹⁻³, Alexander A. Chernyakov² ✉, Julia M. Trushjuk², Olga S. Dil¹, Arina E. Chernyshova⁴

¹ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Rechkunovskaya 15, Novosibirsk, 630055, Russia

² Cancer Research Institute Cancer Research Institute is a Subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”: ul. Savinykh 12/1, Tomsk, 634028, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: Krasny Prospekt 52, Novosibirsk, 630091, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State University”, Government of the Russian Federation: Universitetskaya Naberezhnaya 7/9, Saint-Petersburg, 199034, Russia

Abstract

According to world statistics, lung cancer (LC) ranks 2nd in the cancer incidence among women. Management of pregnancy-associated LC presents a clinical dilemma, as it is necessary to consider possible risks not only for the mother, but also for the fetus. **The aim** of the work was to study the existing literature data on diagnosis, management tactics and treatment approaches for pregnancy-associated cancer. The literature sources and presented clinical observations show disappointing findings: there was practically no response to chemotherapy (CT) in patients who received chemotherapy with platinum in combination with vinorelbine, paclitaxel, and etoposide during pregnancy and after childbirth, and a preliminary conclusion was made that change in the pharmacokinetics of chemotherapy drug may jeopardize the treatment of cancer during pregnancy. The use of surgical and radiation treatment methods depends on the individual clinical situation, stage and histotype of the tumor, as well as the gestational age. **Conclusion.** Thus, both diagnostic and therapeutic measures for pregnant women with LC should be personalized and performed by a special multidisciplinary team that includes a chemotherapist, radiotherapist, surgical oncologist, and obstetrician-gynecologist.

Key words: pregnancy, lung cancer, treatment, diagnosis, prognosis.

Conflict of interests. No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding. There was no sponsorship.

© Chernyshova A.L. et al., 2024

For citation: Chernyshova A.L., Chernyakov A.A., Trushjuk J.M., Dil O.S., Chernyshova A.E. Lung cancer and pregnancy. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 544–551 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-544-551

По данным мировой статистики рак легкого (РЛ) занимает 2-е ранговое место в структуре онкозаболеваемости среди женщин [1, 2], а по показателям смертности в настоящее время — лидирующие позиции [3, 4]. Смертность от РЛ среди женщин в мире продолжает увеличиваться. Также достаточно доказательств того, что риск развития РЛ у курящих женщин в 2 раза выше такового у мужчин [5, 6]. Следует отметить, что в когорте некурящих пациентов частота встречаемости РЛ среди мужчин и женщин практически одинакова [7].

По данным литературных источников, > 50 % случаев РЛ на фоне беременности связаны с фактом курения в анамнезе, что указывает на то, что табак не является единственным этиологическим фактором у этих молодых женщин. Однако есть и другие хорошо известные причины, такие как радон, асбест, хром, семейный анамнез и диетические факторы [7, 8]. Возможно, могут быть задействованы другие канцерогенные механизмы, т. е. мутации, активирующие рецептор эпидермального фактора роста (*epidermal growth factor receptor* — EGFR) или киназа-анapластической лимфомы (*anaplastic lymphoma kinase* — ALK) [9, 10]. Характерной особенностью РЛ является то, что данной патологией чаще всего страдают люди старшего возраста. По данным исследований, в 2022 г. в США диагностированы > 105 000 новых случаев заболевания, при этом зафиксированы примерно 70 000 летальных исходов. Заболевание чаще встречается у пожилых людей с пиком заболеваемости в возрасте после 65 лет, и только в 2 % случаев — моложе 45 лет [11–13].

Необходимо отметить, что за последние несколько десятилетий произошли изменения в социально-экономическом, профессиональном и культурном статусе женщин, особенно в западном мире, что привело к смещению возраста женщин при 1-й беременности на 3-е десятилетие их жизни. По данным статистики, онкологические заболевания встречаются в 1 случае на 1 000 беременностей. РЛ у беременной — очень редкое и драматическое совпадение, которое имеет закономерно неблагоприятный прогноз.

Целью работы явилось изучение существующих литературных данных о диагностике, тактике ведения и лечебных подходах при РЛ, ассоциированном с беременностью.

Тактика ведения беременных женщин с раком легкого

РЛ в период беременности диагностируется достаточно редко [14, 15]. В литературе обнаружены описания 75 клинических случаев течения РЛ на фоне беременности. При этом наиболее распространенным гистологическим типом является немелкоклеточный РЛ (НМРЛ), доля которого составляет 80–85 % всех случаев РЛ, ассоциированного с беременностью, 10–15 % приходится на мелкоклеточный РЛ (МРЛ) и < 5 % — на карциномы легких [16, 17].

Лечение зависит от срока беременности, общесоматического статуса пациентки, социальных, лич-

ных, семейных и даже религиозных убеждений. При изучении представленных в литературе клинических случаев выявлены некоторые особенности диагностики, лечения и течения РЛ. При изучении анамнеза заболевания показано, что почти 60 % больных данной категории составляют курящие беременные женщины, которые, к сожалению, продолжали курить и во время беременности. Кроме того, у > 80 % пациенток были диагностированы поздние (III и IV) стадии онкологического процесса [18, 19]. Средний возраст беременных женщин с РЛ составил 39 лет, независимо от гистологического варианта опухоли. Медиана гестационного возраста на момент установления диагноза составляла 26 нед., все зарегистрированные случаи РЛ, связанного с беременностью, были диагностированы во II и III триместрах [20, 21]. Ограниченное число пациенток получали терапию во время беременности, прежде всего цисплатином / винорелбином или этопозидом, часть пациенток получали курс лучевой терапии. Назначения системной химиотерапии (ХТ) в течение I триместра беременности следует избегать из-за вредного или летального воздействия на плод, однако некоторые химиотерапевтические препараты или их комбинации можно относительно безопасно назначать во время II и III триместров [21]. Назначение ингибиторов тирозинкиназы обычно не рекомендуется во время беременности, в настоящее время зарегистрировано 9 подобных случаев: 2 — эрлотинибом, 1 — gefитинибом, 1 — эрлотинибом, а затем gefитинибом и 5 — кризотинибом, назначаемым либо во время беременности, либо после родов. Отрицательных реакций, нежелательных явлений и аномалий плода не наблюдалось [22].

Кроме того, в зависимости от стадии заболевания, некоторые пациентки получали после родов хирургическое лечение с последующей ХТ или лучевой терапией в зависимости от стадии заболевания [23, 24].

На основании имеющихся данных сложно сделать вывод о целесообразности прерывания беременности, т. к. нет никаких доказательств того, что при этом можно обеспечить преимущество в выживаемости [25, 26]. По всей видимости, тактика ведения беременности при данной локализации не отличается от таковой при других локализациях: в I триместре следует рекомендовать прерывание беременности в интересах здоровья матери, на более поздних сроках возможно назначение курсов ХТ с целью более раннего начала специального лечения.

Важно отметить, что решение о прерывании беременности следует принимать с учетом своевременного назначения лекарственных препаратов, а также пожеланий пациентки [27]. Некоторые беременные женщины предпочитают отложить лечение до родов, несмотря на повышенный риск для их собственного здоровья, чтобы защитить своих детей от возможных неблагоприятных эффектов цитостатических препаратов.

В том случае, если РЛ диагностирован на I и II стадиях, возможно проведение хирургического лечения, включающего торакотомию, при этом прерывания беременности не требуется.

Наибольшее количество клинических случаев описано у пациентов с морфологическим вариантом НМРЛ, при этом ожидается заведомо плохой прогноз. Больные данной категории должны быть проинформированы о течении болезни для того, чтобы пациентки могли сделать правильный выбор в каждом конкретном случае: либо искусственное прерывание беременности, либо проведение неоадьювантной комбинированной ХТ, что безопасно для плода после I триместра [28]. Рекомендуется назначение комбинации препаратов цисплатина и винорелбина или этопозиды [29–31]. Лучевая терапия может быть проведена после родоразрешения. Важно отметить, что у беременных женщин с метастатическим НМРЛ ожидается плохой прогноз течения онкологического процесса, что делает целесообразным искусственное прерывание беременности не только в I, но и во II триместрах.

При подготовке к выбору тактики лечения рекомендуется проведение тщательного сбора анамнеза, а также физикальное обследование. При проведении обследования беременной женщины с онкологическим заболеванием необходимо ограничивать воздействие ионизирующего излучения и прибегнуть к процедурам, которые не угрожают здоровью плода [32]. Рекомендуется проведение тщательного медицинского осмотра, в т. ч. пальпации лимфатических узлов, осмотр кожных покровов, молочных желез, печени, селезенки и т. д. [29, 32]. При обнаружении объемных образований рекомендовано проведение тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов, также могут быть безопасно выполнены любые неинвазивные диагностические процедуры [33]. При необходимости проведения у беременных женщин с онкологическими заболеваниями рентгенологических исследований необходимо учитывать срок беременности и предполагаемую лучевую нагрузку, которая будет получена при проведении необходимого исследования. Отрицательных эффектов при дозе облучения < 0,1 Гр не выявлено [33, 34]. Наиболее часто в диагностике РЛ используется переднезадняя и боковая рентгенография грудной клетки, однако использование этого инструмента возможно во II и III триместрах беременности. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) у беременных с РЛ применяются при наличии метастатического поражения [17, 34, 35].

Обобщенные литературные сведения представлены в таблице.

Всего зарегистрировано 75 морфологически подтвержденных случаев РЛ. Средний возраст пациенток составил 39 (19–45) лет, средний гестационный возраст – 26,9 (12–39) нед. НМРЛ был представлен в 82 % случаев, МРЛ – в 14 %. У 4 % больных диагностирован карциноид легкого.

При поступлении у 79 % пациенток диагностированы поздние (III–IV) клинические стадии, что, вероятно, указывает на агрессивное течение РЛ на фоне беременности. Выявлено, что 62 % пациенток курили, 26 % – не курили, у 12 % беременных информация по факту курения отсутствовала [12, 34, 35].

Таблица
Анамнестические, диагностические особенности
и исходы больных раком легкого на фоне беременности

Table
Medical history, diagnostic features and outcomes
of patients with lung cancer during pregnancy

Признак	Показатель
Число больных	75
Средний возраст, годы	39 ± 4,8
Средний срок беременности, недели	26,9
Гистотип РЛ, %:	
• НМРЛ	82
• МРЛ	14
• карциноид легкого	4
Наличие в анамнезе фактора курения, %	62
Стадия заболевания, %:	
• I–II	21
• III–IV	79
Диагностика РЛ, %:	
• во время беременности	38
• в течение 12 мес. после родов	62
Проведение ХТ во время беременности, %	68
Проведение лучевой терапии во время беременности, %	2
Искусственное прерывание беременности (триместр), %	
• I	11
• II	5
• III	1
Материнский исход, %	
• смерть через 1 мес. после родов	14
• жива 2–5 мес.	26
• жива 6–11 мес.	24
• жива > 12 мес.	36
Здоровый ребенок, %	73
Наличие метастазов РЛ, %	
• в плаценту	17
• в плод	1

Примечание: РЛ – рак легкого; НМРЛ – немелкоклеточный, МРЛ – мелкоклеточный рак легкого; ХТ – химиотерапия.

У 38 % пациенток РЛ диагностирован во время беременности, из них:

- в I триместре – в 5 % случаев;
- во II триместре – в 46 %;
- в III триместре – в 49 %.

У 62 % беременных пациенток РЛ был выявлен в течение 12 мес. после родов.

У 68 % пациенток проводилась ХТ на основе платины – таргетная терапия эрлотинибом или гефитинибом ($n = 4$) и кризотинибом ($n = 2$) [16, 21, 35]. У всех пациенток, получавших таргетное лечение, обнаружены мутации EGFR или EML4-ALK. Проводилась также паллиативная лучевая терапия ($n = 3$). Серьезного ответа на системную ХТ не отмечено, в то время как при таргетном лечении обеспечивалась ста-

билизация заболевания в течение нескольких месяцев. На сегодняшний день данных о поддержании использования таргетной терапии при РЛ на фоне беременности недостаточно.

Очень плохие результаты были получены при анализе выживаемости больных данной категории:

- 14 % больных умерли в течение 1 мес. после родоразрешения;
- 26 % больных прожили < 6 мес.;
- 24 % прожили ≤ 1 года;
- 36 % прожили > 1 года, однако это были пациентки преимущественно с РЛ I–II стадии.

По данным анализа неонатальных осложнений после беременности показано, что чаще всего отмечались такие осложнения, как респираторный дистресс-синдром, судороги или внутрижелудочковые кровоизлияния [11, 35]. Очень интересные данные были получены по результатам исхода для новорожденных:

- 73 % детей родились здоровыми;
- у 18 пациенток обнаружена метастатическая инвазия: в 17 % случаев после родоразрешения были выявлены метастазы в плаценту, в 1 % случаев — метастазы в плод [9, 36].

Метастатическое поражение первичной опухолью плаценты или плода является редким осложнением у беременных с онкологическими заболеваниями. Тем не менее для некоторых злокачественных новообразований характерно метастазирование в плаценту или плод, которые по данным литературы встречается чаще, чем при других локализациях, к которым относятся меланома (30 %), гематологические злокачественные новообразования (15 %) и рак молочной железы (14 %). Обнаружены сообщения о такой же тенденции в отношении РЛ [13, 36].

Таким образом, РЛ у беременных чаще диагностируется на поздних стадиях с агрессивным течением, ХТ практически не дает улучшения результатов, показатели общей выживаемости достаточно низкие, при этом часто метастатическими раковыми клетками поражаются плацента и плод. Следует отметить, что для выбора оптимальной тактики лечения первостепенное значение имеет ретроспективное проспективное тестирование на мутации, активирующие EGFR и ALK [7, 11, 28, 35].

При изучении литературных источников обнаружены несколько показательных случаев сочетания РЛ и беременности. Внимание при этом акцентировано на том, что исход у всех пациенток данной категории крайне неблагоприятный, во всех случаях пациентки погибли в течение 12 мес. после родоразрешения.

Клиническое наблюдение № 1

M. Sotirios et al. (2016) представлен следующий случай.

В сентябре 1998 г. пациентка 34 лет европеоидной расы на 28-й неделе беременности доставлена в отделение неотложной помощи с эпилептическим припадком. В анамнезе не отмечено никаких заболеваний, за исключением пролапса митрального клапана легкой степени. После исключения эклампсии выполнена МРТ головного мозга, в ходе которой

выявлены 2 очага, расположенных на лобно-теменной левой и затылочной доле правого полушария мозга. По данным рентгенографии органов грудной клетки выявлено узелковое образование в левом нижнем квадранте. По данным УЗИ органов малого таза, забрюшинного пространства и органов брюшной полости обнаружено объемное образование в левом надпочечнике. Проведена биопсия образования легкого, по данным гистологического исследования — аденокарцинома легкого.

На сроке 30 нед. беременности проведено кесарево сечение, родился мальчик, масса тела — 1 430 г, оценка по шкале Апгар — 6–9 баллов. Пациентке проведены медиастиноскопия, биопсия лимфатических узлов, в ходе которой подтвердился диагноз высокодифференцированная папиллярная аденокарцинома. Стадия заболевания — T2N3M1. Пациентка получила курс лучевой терапии (30 Гр / 10 фракций) и ХТ (цисплатин, этопозид). Прогрессирование заболевания отмечено после 4 курсов полихимиотерапии (ПХТ). Пациентка погибла через 10 мес. после родоразрешения [5, 14, 36].

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка 32 лет испытывала прогрессирующую одышку с начала беременности в марте 1994 г. Кроме того, отметила резкое снижение массы тела, появление объемного образования в области шеи, затруднение при глотании и изменение голоса. По результатам компьютерной томографии выявлено образование в верхней части средостения, почти закрывающее верхнюю полую вену. По данным бронхоскопии обнаружена окклюзия правого дорсального бронха, по данным цитологии — низкодифференцированная крупноклеточная карцинома. Других очагов метастазирования при дообследовании не выявлено. На момент установления диагноза срок гестации составлял 19 нед. Пациентке проведено 4 курса ПХТ по схеме цисплатин + этопозид. В связи с прогрессирующей одышкой на сроке 33 нед. беременности проведено экстренное кесарево сечение. Родилась девочка, масса тела при рождении — 1 510 г, оценка по шкале Апгар — 9–10 баллов. При исследовании плаценты метастазов не выявлено. Через 20 ч после родоразрешения пациентка скончалась от прогрессирующей дыхательной недостаточности [19, 36].

Клиническое наблюдение № 3

Представлено клиническое наблюдение ученых из Нидерландов [21, 36].

Пациентка 31 года обратилась с жалобами на одышку и кашель. В анамнезе — курение по 3 сигареты в день в течение 10 лет. Срок беременности у пациентки на момент первичного обращения составлял 20 нед. При обследовании выявлено объемное образование в левом легком до 6 см в диаметре. Кроме того, обнаружены метастатические образования в паренхиме правого легкого, в грудных и шейных узлах, метастазы в кости и печени. Двусторонний плеврит, при биопсии легкого выявлена аденокарцинома левого легкого. У пациентки развился синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Проведена трансфузия эритроцитарной взвеси и тромбоконцентрата. На сроке беременности 22 нед. проведен 1 курс винорелбина 43 мг в сочетании с цисплатином 90 мг, на сроке 26 нед. в связи с ухудшением состояния матери выполнено кесарево сече-

ние, родился мальчик, масса тела — 660 г; оценка по шкале Апгар — 1–4 балла. Через 4 нед. новорожденному потребовалась резекция кишечника по поводу некротизирующего энтероколита, в настоящее время ребенок растет и развивается согласно возрасту. Пациентка погибла через 20 дней после родоразрешения.

Проанализирована эпидемиологическая ситуация по данной патологии на территории Томской области. По данным статистического отдела зафиксирован лишь 1 подобный случай за последние 10 лет, лечение пациентки получала в условиях Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Областной перинатальный центр имени И.Д.Евтушенко» (ОГАУЗ «ОПЦ им. И.Д.Евтушенко») и Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер» (ОГАУЗ «ТООД»).

Клиническое наблюдение № 4

В 2019 г. пациентка 41 года обратилась в ОГАУЗ «ОПЦ им. И.Д.Евтушенко», где была поставлена на учет по беременности сроком 12 нед. Анамнез курения — > 15 лет. При обследовании выявлены жалобы на кашель, слабость, недомогание. Пациентка направлена на прием к врачу-пульмонологу, после дообследования выявлена опухоль правого легкого с метастазами в кости, головной мозг и множественные поражения печени. После забора материала из легкого диагностирована аденокарцинома правого легкого (T2N3M1). Проведена консультация врача-химиотерапевта ОГАУЗ «ТООД», назначены курсы ПХТ по схеме паклитаксел / карбоплатин 90 мг / м² и АУС 2 еженедельно. Пациентка получила 1 курс ПХТ, затем лечение прекратилось из-за прогрессирования заболевания и клинического ухудшения.

На 27-й неделе беременности на базе ОГАУЗ «ОПЦ им. И.Д.Евтушенко» выполнено родоразрешение путем операции кесарево сечение. Родился мальчик, масса тела — 1 200 г, оценка по шкале Апгар — 5–8 баллов. Пациентка умерла через 5 дней после родоразрешения на фоне нарастания явлений дыхательной недостаточности.

Таким образом, по результатам анализа всех литературных источников сделан вывод о том, что РЛ встречается крайне редко у пациенток во время беременности ввиду того, данная локализация чаще встречается в более позднем возрасте. По результатам проведенного анализа выявлено, что достоверно чаще встречается НМРЛ, преимущественно аденокарцинома легких (78–89 %), при этом выявляются преимущественно запущенные формы рака, что не позволяет получить достоверные доказательства оценки агрессивности и отчетливо оценить биологическое поведение РЛ во время беременности [12, 21]. Кроме того, следует учитывать тот факт, что во время беременности отмечаются некоторая нерешительность при проведении рентгенологических методов исследования, отсрочка инвазивных диагностических процедур и низкий уровень онкологической настороженности лечащих врачей. Использование технологий визуализации во время беременности достаточно ограничено из-за биологического действия ионизирующего излу-

чения. Хотя теоретически существует риск канцерогенеза, однако известные риски развития врожденных пороков развития или умственной отсталости у плода, подвергшегося воздействию ионизирующего излучения на уровнях, обычно используемых для диагностической визуализации, минимальны. Поэтому данные методы должны использоваться клиницистами для диагностики злокачественных новообразований легких на фоне беременности. Поздняя диагностика объясняется прежде всего молниеносным течением болезни, что можно объяснить наличием беременности, изменением гормонального фона, а также наличием иммунодепрессии.

Высокая материнская смертность объясняется сразу несколькими причинами:

- обширное метастазирование во внутренние органы;
- отсутствие ответа на ХТ и наличие осложнений, таких как диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови;
- легочная эмболия.

ХТ в настоящее время остается методом выбора в большинстве случаев лечения РЛ во время беременности. Несмотря на то, что все противоопухолевые препараты способны проникать через плаценту, токсичность для плода в основном представляет опасность во время эмбриогенеза в I триместре беременности. По данным литературы, частота развития пороков развития плода после воздействия ХТ в I триместре колеблется от 12,7 до 17 % [20]. Во II и III триместрах проведение ХТ считается безопасным, хотя в ряде случаев описаны риски мертворождения, ограничение роста, преждевременные роды [21, 22]. Опыт проведения ХТ у беременных с РЛ весьма ограничен. Как правило, назначаются курсы ПХТ с включением препаратов платины, при этом более безопасным для плода считается назначение карбоплатина, т. к. применение цисплатина, по данным литературы, связано с большим количеством нежелательных явлений у плода, таких как задержка внутриутробного развития, двусторонняя вентрикуломегалия и респираторный дистресс-синдром. Более того, повышение уровня креатинина в сыворотке новорожденных косвенно может свидетельствовать о том, что цисплатин может быть нефротоксичным у новорожденных [5, 17, 36].

Чаще всего назначают схемы, которые включают в себя комбинации цисплатина или карбоплатина с винорелбином, гемцитабином, этопозидом или таксанами [19, 21]. Доклинические и клинические данные относительно карбоплатина указывают на то, что высокая фракция свободного лекарственного средства и относительно низкая молекулярная масса (371 г / моль) объясняют значительный трансплацентарный переход [23, 21]. Что касается назначения таксанов, то по данным исследований измерение в тканях плода и матери показано отсроченное, но важное распределение таксанов у плода. При этом плод не способен метаболизировать таксаны и остается чувствительным к их цитотоксическому действию. Значение уровня таксанов в тканях плода пока неясно [15, 21, 36].

По данным одного из исследований проведено измерение концентрации паклитаксела в опухоли и нормальной ткани. При применении карбоплатина разницы не наблюдалось. Это обстоятельство, вероятно, может быть объяснено связыванием паклитаксела и β -тубулина, опосредованное более высокой экспрессией последнего в быстро делящихся опухолевых клетках [21, 27].

В 2010 г. опубликован систематический обзор использования таксанов во время беременности, при этом представлено 23 публикации с описанием 40 клинических наблюдений, в т. ч. 3 случаев РЛ. Единственным зарегистрированным пороком развития был пилоростеноз у новорожденного, мать которого получала ПХТ с включением таксанов. Неонатальные осложнения, в т. ч. респираторный дистресс-синдром, вероятно, был связан с недоношенностью. ХТ таксанами остается доступным вариантом лечения для беременных со злокачественными новообразованиями [30].

По данным литературных источников и непосредственно приведенных клинических наблюдений во время беременности и после родов пациентки получали ХТ комбинациями платины с винорелбином, паклитакселом и этопозидом. Результаты были неутешительны, ответа на ХТ практически не наблюдалось. Сделан предварительный вывод о том, что изменение фармакокинетики химиопрепаратов во время беременности может значимо изменить эффективность лечения в худшую сторону [21, 31, 33], возможно, за счет пониженной концентрации химиопрепарата.

По результатам небольшого исследования фармакокинетики у женщин, получавших ХТ во время беременности, данная гипотеза подтвердилась: уменьшенная площадь и пик концентрации плазмы, а также увеличение объема распределения и клиренса наблюдались для всех ХТ-препаратов (доксорубин, эпирубин, карбоплатин и паклитаксел) [21, 32], однако клиническое значение результатов этого исследования еще не определено. Предварительно можно сделать вывод о том, что теоретически стандартная доза химиопрепаратов может быть слишком низкой для беременной пациентки, хотя при анализе показателей выживаемости между женщинами, получавшими лечение рака во время беременности, и небеременными женщинами при той же стадии различий не наблюдалось [21, 32, 33].

Применение ингибиторов тирозинкиназы во время беременности не рекомендуется. Тем не менее в литературе обнаружены 5 случаев применения препаратов данной группы: пациентки получали эрлотиниб ($n = 3$) (из них 2 — во время беременности), gefitinib ($n = 1$) и кризотиниб ($n = 1$). Все 5 детей родились без врожденных пороков развития [21, 33]. Сообщений о системном применении бевацизумаба не обнаружено. Однако следует учитывать решающую роль ангиогенеза при нормальном развитии плода. Использование препаратов, направленных на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), может привести к серьезным врожденным порокам развития [34–36]. Результаты доклинических моделей с использованием бевацизумаба, а также других ингибиторов тиро-

зинкиназы (TKI) VEGF были связаны с серьезными осложнениями беременности [21].

Применение лучевой терапии РЛ во время беременности противопоказано из-за возможного серьезного повреждения плода. Однако возможно проведение паллиативной лучевой терапии отдаленных участков, т. е. головного мозга, дистальных костей или шейной области [37].

Что касается родоразрешения, то в подавляющем большинстве случаев, как сообщается в литературе, родоразрешение вызывается ятрогенно. Родоразрешение рекомендуется проводить на сроке 32–35 нед., когда зрелость и жизнеспособность плода считаются удовлетворительными, но не менее чем через 3 нед. после последнего цикла ХТ для обеспечения разрешения миелосупрессии у матери / плода [19, 21, 31]. Осложнения преждевременных родов хорошо изучены и включают в себя внутрижелудочковое кровоизлияние, брадикардию / апноэ, некротизирующий энтероколит, сепсис и судороги, потребность в респираторной поддержке [14, 22, 23]. Следует помнить о наличии риска плацентарных и фетальных метастазов за счет вертикальной передачи опухолевых клеток, в связи с этим обязательно морфологическое исследование плаценты и пуповины. Кроме того, новорожденные должны быть клинически обследованы на наличие пальпируемых кожных изменений или органомегалии. При отсутствии метастазов рекомендуется тщательное наблюдение за здоровым ребенком каждые 6 мес. в течение 2 лет, при этом следует выполнять физический осмотр, рентгенографию органов грудной клетки, печени и функциональные тесты.

Заключение

Таким образом, РЛ во время беременности представляет собой медицинский парадокс для врача и драматическое событие в жизни женщины, ее партнера и семьи. Ведение РЛ, ассоциированного с беременностью, представляет собой клиническую дилемму, поскольку в нем участвуют два человека — мать и плод. Таким образом, как диагностика, так и лечение онкологического процесса должны быть индивидуализированными и выполняться специальной мультидисциплинарной командой. Крайне важно, чтобы акушеры и онкологи одновременно предлагали оптимальное лечение матери и оптимальную защиту плода в каждом отдельном случае.

Что касается непосредственно самой злокачественной патологии, особое внимание следует обращать на профилактические меры посредством кампаний против курения, что является очень важным для молодых женщин детородного возраста [5, 23, 38].

Литература / References

1. Voulgaris E., Pentheroudakis G., Pavlidis N. Cancer and pregnancy: a comprehensive review. *Surg. Oncol.* 2011; 20 (4): e175–185. DOI: 10.1016/j.suronc.2011.06.002.
2. Pentheroudakis G., Pavlidis N. Gastrointestinal, urologic and lung malignancies during pregnancy. *Recent Results Cancer Res.* 2008; 178: 137–164. DOI: 10.1007/978-3-540-71274-9_13.

3. Boussios S., Han S.N., Fruscio R. et al. Lung cancer in pregnancy: report of nine cases from an international collaborative study. *Lung Cancer*. 2013; 82 (3): 499–505. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.09.002.
4. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J. Clin.* 2006; 56 (2): 106–130. DOI: 10.3322/canjclin.56.2.106.
5. Barr J.S. Placental metastases from a bronchial carcinoma. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.* 1953; 60 (6): 895–897. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1953.tb07292.x.
6. Azim H.A. Jr., Peccatori F.A., Pavlidis N. Lung cancer in the pregnant woman: to treat or not to treat, that is the question. *Lung Cancer*. 2010; 67 (3): 251–256. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.10.006.
7. Hayama M., Chida M., Tamura M. et al. Unexpected rapid growth of estrogen receptor positive lung cancer during pregnancy. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 20 (4): 325–328. DOI: 10.5761/atcs.cr.12.01934.
8. Sariman N., Levent E., Yener N.A. et al. Lung cancer and pregnancy. *Lung Cancer*. 2013; 79 (3): 321–323. DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.11.014.
9. Ceaşu M., Hostiuc S., Sajin M. et al. Gestational lung adenocarcinoma: case report. *Int. J. Surg. Pathol.* 2014; 22 (7): 663–666. DOI: 10.1177/1066896914531816.
10. Kim J.W., Kim J.S., Cho J.Y., Lee D.H. Successful video-assisted thoracoscopic lobectomy in a pregnant woman with lung cancer. *Lung Cancer*. 2014; 85 (2): 331–334. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.05.022.
11. Neves I., Mota P.C., Hespagnol V.P. Lung cancer during pregnancy: an unusual case. *Rev. Port. Pneumol.* 2014; 20 (1): 46–49. DOI: 10.1016/j.rppneu.2013.06.005.
12. Gil S., Goetgheluck J., Paci A. et al. Efficacy and safety of gefitinib during pregnancy: case report and literature review. *Lung Cancer*. 2014; 85 (3): 481–484. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.06.003.
13. Wang A., Kubo J., Luo J. et al. Active and passive smoking in relation to lung cancer incidence in the Women's Health Initiative Observational study prospective cohort. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (1): 221–230. DOI: 10.1093/annonc/mdu470.
14. Lortet-Tieulent J., Soerjomataram I., Ferlay J. et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer*. 2014; 84 (1): 13–22. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.01.009.
15. Azim H.A. Jr., Peccatori F.A., Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36 (2): 101–109. DOI: 10.1016/j.ctrv.2009.11.007.
16. Pavlidis N., Peccatori F.A., Lofts F., Greco A.F. Cancer of unknown primary during pregnancy: an exceptionally rare coexistence. *Anti-cancer Res.* 2015; 35 (1): 575–579. Available at: <https://ar.iiarjournals.org/content/35/1/575>
17. Pentheroudakis G., Orecchia R., Hoekstra H.J. et al. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (Suppl. 5): v266–273. DOI: 10.1093/annonc/mdq198.
18. Olsen J., Pedersen L.H. Reproductive health indicators and fetal medicine – many things will change. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2016; 42 (6): 561–562. DOI: 10.5271/sjweh.3596.
19. Soberanis Pina P., Lara-Mejía L., Matias-Cruz V. et al. Case report: Osimertinib administration during pregnancy in a woman with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Front. Oncol.* 2023; 13:1108124. DOI: 10.3389/fonc.2023.1108124.
20. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
21. Arrieta O., Zatarain-Barrón Z.L., Aldaco F. et al. Lung cancer in Mexico. *J. Thorac. Oncol.* 2019; 14 (10):1695–700. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.05.018.
22. Bellido C., Barbero P., Forcén L. et al. Lung adenocarcinoma during pregnancy: clinical case and literature review. *J. Maternal. Fetal Neonatal Med.* 2019; 32 (19): 3300–3302. DOI: 10.1080/14767058.2018.1461830.
23. Passaro A., Leigh N., Blackhall F. et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2022. 33 (5): 466–487. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.02.003.
24. Rosell R., Cardona A.F., Arrieta O. et al. Coregulation of pathways in lung cancer patients with EGFR mutation: therapeutic opportunities. *Br. J. Cancer.* 2021; 125: 1602–1611. DOI: 10.1038/s41416-021-01519-2.
25. Corrales-Rodriguez L., Arrieta O., Mas L. et al. An international epidemiological analysis of young patients with nonsmall cell lung cancer (AduJov-CLICaP). *Lung Cancer*. 2017; 113: 30–36. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.08.022.
26. Dagogo-Jack I., Gainor J.F., Porter R.L. et al. Clinicopathologic features of NSCLC diagnosed during pregnancy or the peripartum period in the era of molecular genotyping. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11 (9): 1522–1528. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.05.031.
27. Jin J., Wu X., Yin J. et al. Identification of genetic mutations in cancer: Challenge and opportunity in the new era of targeted therapy. *Front. Oncol.* 2019; 9: 263. DOI: 10.3389/FONC.2019.00263.
28. Kooijman J.J., van Riel W.E., Dylus J. et al. Comparative kinase and cancer cell panel profiling of kinase inhibitors approved for clinical use from 2018 to 2020. *Front. Oncol.* 2022; 12: 953013. DOI: 10.3389/FONC.2022.953013.
29. Qi Y., Xia X., Shao L. et al. An updated network metaanalysis of EGFR-TKIs and combination therapy in the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer. *Front. Oncol.* 2022; 12: 616546. DOI: 10.3389/FONC.2022.616546.
30. Rayego-Mateos S., Rodrigues-Diez R., Morgado-Pascual J.L. et al. Role of epidermal growth factor receptor (EGFR) and its ligands in kidney inflammation and damage. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 8739473. DOI: 10.1155/2018/8739473.
31. Robinson A.A., Watson W.J., Leslie K.K. Targeted treatment using monoclonal antibodies and tyrosine-kinase inhibitors in pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007; 8 (8): 738–743. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70242-5.
32. Boudy A.S., Grausz N., Selleret L. et al. Use of tyrosine kinase inhibitors during pregnancy for oncogenic-driven advanced non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*. 2021; 161: 68–75. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.09.001.
33. Kim Y., Lee S.H., Ahn J.S. et al. Efficacy and safety of afatinib for EGFR-mutant non-small cell lung cancer, compared with gefitinib or erlotinib. *Cancer Res. Treat.* 2019; 51 (2): 502–509. DOI: 10.4143/CRT.2018.117.
34. Orefice R. Immunology and the immunological response in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet Gynaecol.* 2021. 76: 3–12. DOI: 10.1016/j.BPOBGYN.2020.07.013.
35. Kareva I. Immune suppression in pregnancy and cancer: parallels and insights. *Transl. Oncol.* 2020; 13 (7): 100759. DOI: 10.1016/J.TRANON.2020.100759.
36. Rodriguez-Lara V., Hernandez-Martinez J.M., Arrieta O. Influence of estrogen in non-small cell lung cancer and its clinical implications. *J. Thorac Dis.* 2018; 10 (1): 482–497. DOI: 10.21037/JTD.2017.12.61.
37. Кузнецов П.А., Оленев А.С., Джохадзе Л.С., Селиверстова О.М. Влияние ионизирующего излучения на плод. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018; 18 (5): 32–35. DOI: 10.17116/rosakush20181805132 / Kuznetsov P.A., Olenov A.S., Dzhokhadze L.S., Seliverstova O.M. [Impact of ionizing radiation on the fetus]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2018; 18 (5): 32–35. DOI: 10.17116/rosakush20181805132 (in Russian).
38. Rosell R., Cardona A.F., Arrieta O. et al. Coregulation of pathways in lung cancer patients with EGFR mutation: therapeutic opportunities. *Br. J. Cancer.* 2021; 125 (12): 1602–1611. DOI: 10.1038/s41416-021-01519-2.

Поступила: 10.10.23

Принята к печати: 24.04.24

Received: October 10, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Чернышова Елена Леонидовна — д. м. н., профессор Российской академии наук, директор Института онкологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник отделения гинекологии Научно-исследовательского института онкологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; профессор кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 824-60-72; e-mail: alacher@list.ru (Author ID: 55220758100; Researcher ID (WOS): C-8608-2012; SPIN: 2522-7513; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>)

Alyona L. Chernyshova, Doctor of Medicine, Professor, Russian Academy of Sciences; Director of the Institute of Oncology and Neurosurgery, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin", Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Researcher, Department of Gynecology, Cancer Research Institute Cancer Research Institute is a Subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; Professor, Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (913) 824-60-72; e-mail: alacher@list.ru (Author ID: 55220758100; Researcher ID (WOS): C-8608-2012; SPIN: 2522-7513; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>)

Черняков Александр Алексеевич — врач-ординатор Научно-исследовательского института онкологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (913) 108-23-45; e-mail: a.cherniackow@yandex.ru (Author ID: 1172939; SPIN: 6269-5998; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>)

Alexander A. Chernyakov, Resident Physician, Cancer Research Institute — Subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk Na-

tional Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; tel.: (913) 108-23-45; e-mail: a.cherniackow@yandex.ru (Author ID: 1172939; SPIN: 6269-5998; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>)

Трущук Юлия Михайловна — врач отделения онкологии № 4 Научно-исследовательского института онкологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (953) 913-25-08; e-mail: julija-bilina@mail.ru (Author ID: 667545; SPIN: 9852-3387; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5926-2601>)

Julia M. Trushjuk, Doctor, Oncology Department No.4, Cancer Research Institute — Subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; tel.: (953) 913-25-08; e-mail: julija-bilina@mail.ru (Author ID: 667545; SPIN: 9852-3387; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5926-2601>)

Диль Ольга Сергеевна — врач-онколог Института онкологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 852-89-60; e-mail: lyabisheva.os@mail.ru (Author ID: 1142135; SPIN-код: 7265-4352; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>)

Olga S. Dil, Oncologist, Institute of Oncology and Neurosurgery, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (913) 852-89-60; e-mail: lyabisheva.os@mail.ru (Author ID: 1142135; SPIN-код: 7265-4352; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>)

Чернышова Арина Евгеньевна — студентка Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; тел.: (983) 239-84-74; e-mail: utu98_29@icloud.com

Arina E. Chernyshova, Student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State University", Government of the Russian Federation; tel.: (983) 239-84-74; e-mail: utu98_29@icloud.com

Участие авторов

Чернышова А.Л. — формулировка концепции статьи, написание статьи, работа с литературными источниками, анализ полученных результатов
Черняков А.А. — работа с литературными источниками, анализ полученных результатов, написание статьи

Трущук Ю.М. — работа с литературными источниками, анализ полученных результатов

Диль О.С. — работа с литературными источниками

Чернышова А.Е. — работа с литературными источниками, анализ и перевод статей

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Chernyshova A.L. — development of the concept of the article, writing the article, work with literary sources, analyzing the results obtained

Chernyakov A.A. — work with literary sources, analysis of the results obtained, writing the article

Trushjuk J.M. — work with literary sources, analysis of the results obtained

Dil O.S. — work with literary sources

Chernyshova A.E. — work with literary sources, analysis and translation of articles

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.