

Цитирование: Петкау В. В., Киселева К. Е., Киселев Е. А., Ефремов С. А., Анкудинов Н. О., Каримова А. А. Злокачественные новообразования, ассоциированные с беременностью: популяционное исследование. Злокачественные опухоли 2022 ; (12) 3

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ: ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В. В. Петкау^{1,2}, К. Е. Киселева¹, Е. А. Киселев¹, С. А. Ефремов³, Н. О. Анкудинов⁴, А. А. Каримова²

¹. ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

². ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

³. ООО «Бизнескомпьютер», Екатеринбург, Россия

⁴. ГБУЗ СО «ОДКБ №1 Областной Перинатальный Центр», Екатеринбург, Россия

Введение: К злокачественным новообразованиям (ЗНО), ассоциированным с беременностью, относят ЗНО, выявленные во время беременности или в течение 12 месяцев после родов. Целью работы была оценка частоты встречаемости ЗНО, ассоциированных с беременностью, на популяционном уровне.

Материалы и методы: Для формирования популяционной базы данных использовались информационные массивы из двух региональных систем: автоматизированной системы «Программа мониторинга беременных» и системы «ОНКОР».

Результаты: ЗНО, ассоциированные с беременностью, были выявлены у 357 пациенток. Заболеваемость составила 1,659 на 1000 беременностей. Наиболее распространенными локализациями ЗНО были шейка матки, молочная железа, щитовидная железа, яичник. Наибольшая заболеваемость пришлась на возрастную группу 45–49 лет. В случае рака молочной железы у женщин на фоне родов заболевание часто выявлялось на IV стадии. При ЗНО шейки матки и яичников, наоборот, отмечен высокий процент начальных стадий. Сравнение 1-годовой выживаемости у больных с ЗНО, ассоциированными с беременностью, и в общей популяции показало, что выживаемость при беременности была выше.

Выводы: Ассоциирование ЗНО с беременностью остается сложным и малоизученным вопросом, требующим проведения дополнительных исследований и формирования протоколов наблюдения и лечения по каждой нозологии.

Ключевые слова: беременность, заболеваемость, злокачественные новообразования, популяционное исследование, ОНКОР, акушерский мониторинг

ВВЕДЕНИЕ

Существующая в мире тенденция более поздних по возрасту родов по социально-экономическим причинам приводит к росту онкологических заболеваний, ассоциированных с беременностью. К ЗНО, ассоциированным с беременностью, относят злокачественные опухоли, выявленные во время беременности или в течение 12 месяцев после родов [1].

ЗНО, выявленные на фоне беременности, представляют сложность для диагностики и лечения [2]. Для таких локализаций, как рак молочной железы и рак шейки матки, существуют отдельные клинические рекомендации по ведению таких пациентов. Публикуются результаты лечения как отдельных пациентов, так и групп больных, обратившихся в ту или иную клинику [3,4]. Несмотря на повышенный интерес медицинского сообщества к данной теме, в литературе можно встретить единичные эпиде-

миологические исследования, направленные на оценку частоты встречаемости ЗНО, ассоциированных с беременностью, преимущественно из зарубежной практики [5–7]. В Российской Федерации популяционные данные ранее не представлялись.

Целью работы была оценка частоты встречаемости ЗНО, ассоциированных с беременностью на популяционном уровне путем перекрестного анализа региональных информационных систем, онкологической (ОНКОР) и акушерской (АС ПМБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для формирования популяционной базы данных исследования на региональном уровне использовались информационные массивы из двух региональных систем: автоматизированной системы «Программа мониторинга беременных» и системы «ОНКОР».

Таблица 1. Основные характеристики пациенток.

Фактор	Всего (%)	На 1000 беременностей
ЗН выявлено на фоне беременности	243 (68,1)	–
ЗНО выявлено в течение года после родоразрешения пациенток	114 (31,9)	–
Всего	357 (100)	–
Возрастные категории		
18–24	24 (6,7)	0,586
25–29	6 (18,5)	1,126
30–34	124 (34,7)	1,877
35–39	106 (29,7)	2,716
40–44	33 (9,2)	3,303
45–49	4 (1,1)	6,957
Всего	357 (100)	1,659
Установленный диагноз		
C53 (ЗНО шейки матки)	84 (23,5)	0,390
C50 (ЗНО молочной железы)	70 (19,6)	0,325
C73 (ЗНО щитовидной железы)	25 (7,0)	0,116
C56 (ЗНО яичников)	24 (6,7)	0,112
Другие	154 (43,1)	0,716
Возрастные категории C53		
18–24	4 (4,8)	0,098
25–29	17 (20,2)	0,290
30–34	23 (27,4)	0,348
35–39	33 (39,3)	0,845
40–44	6 (7,1)	0,601

Автоматизированная система «Программа мониторинга беременных» (АС ПМБ, [8–10]) предназначена для мониторинга беременных в Свердловской области с момента постановки на диспансерный учет, назначения и выполнения плана мероприятий, родоразрешения (или другого исхода беременности) и до окончания 42 дней послеродового периода.

Региональная информационная система ОНКОР [11–13] используется для информационно-аналитической поддержки работы онкологической службы Свердловской области. Информатизация онкологической службы позволяет оперативно на любой момент времени проводить оценку в каждой территориальной единице региона по ключевым показателям и выявлять ключевые проблемные точки. В ОНКОР информация накапливается с 1999 г., система интегрирована с Канцер-регистром. Программа «Канцер-регистр» отправляет данные баз территориальных раковых регистров в базу данных Федерального ракового регистра РФ на основании приказа МЗ РФ №135 от 19 апреля 1999 г. Также ОНКОР интегрирована с информационной системой ТАНАТОС, в которой осуществляется регистрация всех случаев смерти в Свердловской области.

Анализ данных осуществлялся после предварительного отбора массивов подходящих данных из вышеука-

занных систем. Из Автоматизированной системы «Программа мониторинга беременных» (АС ПМБ) по состоянию на 01.09.2021 выбраны все случаи регистрации беременности. Затем результаты сопоставлялись с базой данных Региональной информационной системы ОНКОР. Были отобраны все случаи ЗНО, выявленных на фоне беременности и в течение года после разрешения беременности (роды, прерывание беременности).

Для отобранных случаев проводился анализ межгрупповых различий среди различных возрастных и нозологических подгрупп с использованием показателей отношения шансов (ОШ) с расчетом 95% диапазона доверительного интервала (ДИ). Также при оценке статистической значимости различий в относительных показателях распространенности (выявляемости) наблюдаемых признаков использовался двухвыборочный t-критерий Стьюдента для сравнения удельных показателей на уровне статистической значимости ($p < 0,05$). При необходимости верификации влияния категориальных предикторов на распространенность признака (наблюдаемых ЗНО) использовался дисперсионный анализ ANOVA (на базе прикладного программного обеспечения STATISTICA 10).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего за 2017–2021 годы в Свердловской области зарегистрировано 217 428 беременностей. При сопоставлении с Региональной информационной системой ОНКОР ЗНО выявлено у 357 пациенток: на фоне беременности — 243 случая, в течение года после разрешения — 114. Случаев выявления более 1 диагноза ЗНО не зафиксировано.

Основные характеристики пациенток представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, большее число приходилось на возрастную группу 30–34 года (34,7%), затем 35–39 лет (29,7%). Заболеваемость составила 1,659 на 1000 беременностей и увеличивалась с возрастом. Наибольшая заболеваемость пришлась на возрастную группу 45–49 лет (6,957). Наиболее распространенными локализациями ЗНО были шейка матки (23,5%), молочная железа (19,6%), щитовидная железа (7,0%), яичник (6,7%).

При раке молочной железы самая высокая заболеваемость отмечалась в группах 40–44 года (0,901 на 1000 беременностей), 45–49 лет (1,739 на 1000 берем). При ЗНО шейки матки — в группах 35–39 лет (0,845 на 1000 беременностей) и 45–49 лет (1,739 на 1000 беременностей). В случае ЗНО щитовидной железы — 40–44 года (0,300 на 1000 беременностей), а при раке яичника — 40–44 года (0,200 на 1000 беременностей). При этом при ЗНО щитовидной железы и яичника не встречалась возрастная категория 45–49 лет, что может быть связано с маленькой выборкой.

Показатели заболеваемости при беременности были выше в группах 18–24 (ОР 2,43, 95% ДИ 1,90–2,95), 25–29 (ОР 2,65, 95% ДИ 2,29–3,00), 30–34 (ОР 1,82, 95% ДИ 1,59–2,04), 35–39 (ОР 1,81, 95% ДИ 1,81–2,03) (табл. 3). Различия оказывались незначимыми, если выборка была

Таблица 2. Сравнение заболеваемости ЗНО у женщин в общей популяции и ЗНО, ассоциированными с беременностью, в зависимости от возраста.

На 1000 человек	18–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	Всего
Все ЗНО у женщин	0,242	0,426	1,035	1,503	2,459	3,827	1,641
Все ЗНО на фоне беременности	0,586	1,126	1,877	2,716	3,303	6,957	1,659
ОШ на фоне беременности	2,43	2,65	1,82	1,81	1,34	1,82	1,01
95% ДИ для ОШ	[1,90–2,95]	[2,29–3,00]	[1,59–2,04]	[1,58–2,03]	[0,99–1,70]	[0,84–2,81]	[0,90–1,13]
Двухвыборочное значение t-критерия*	2,71*	4,66*	4,56*	4,35*	1,44	0,90	0,18

Таблица 3. Распределение ЗНО по стадиям.

Стадия	I	II	III	IV	н/у
ЗНО молочной железы у женщин	22,5	47,1	22,2	7,8	0,4
ЗНО молочной железы, ассоциированное с беременностью	14,3	3,7	22,9	12,9	14,2
ЗНО шейки матки у женщин	29,8	29,3	26,9	13,7	0,3
ЗНО шейки матки, ассоциированное с беременностью	45,2	11,9	13,1	3,6	26,2
ЗНО яичника у женщин	25,4	6,5	37,6	30,5	–
ЗНО яичника, ассоциированное с беременностью	50,0	0	4,2	0	45,8

небольшая или отмечен большой разброс значений (даже если различия большие по показателю отношения шансов, они могут быть статистически недостоверными), или сами различия небольшие.

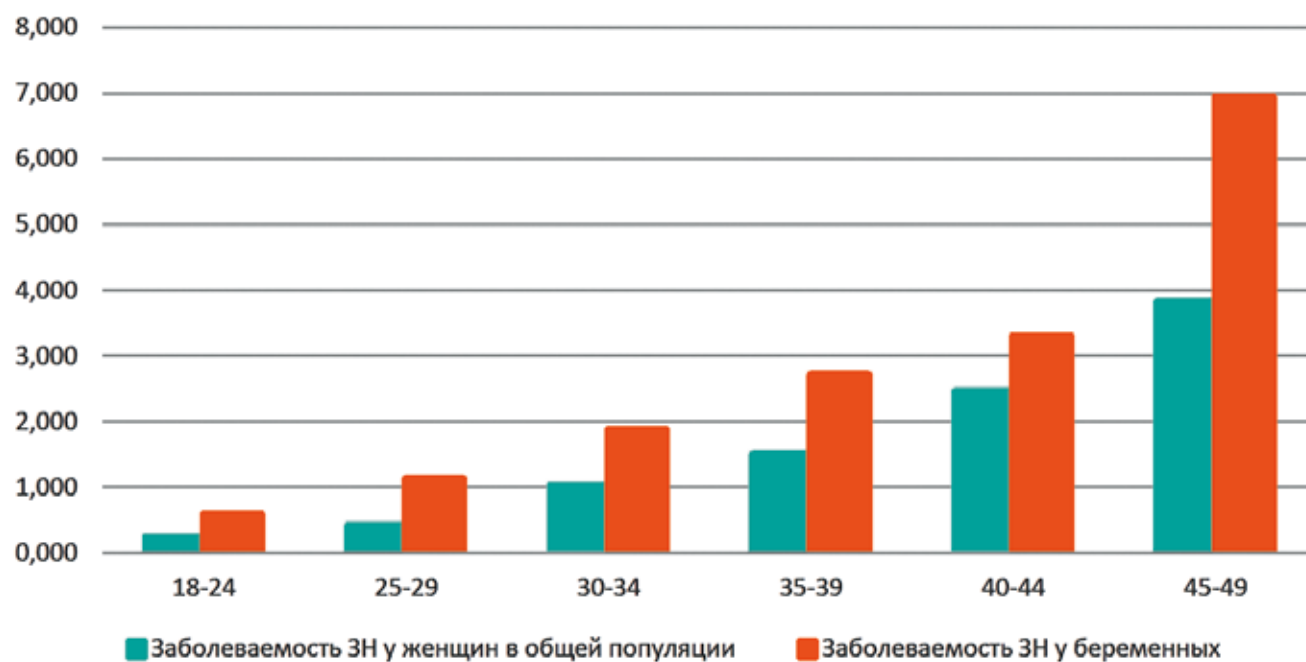
Как видно из табл. 3, при раке молочной железы у женщин на фоне родов часто заболевание выявлялось на IV ста-

Таблица 4. Общая выживаемость.

Диагноз	Количество пациентов в выборке	Одно-годичная выживаемость (%)	Выживаемость в популяции (%)
ЗНО шейки матки	84	94,05	82,80
ЗНО молочной железы	70	98,57	94,50
ЗНО щитовидной железы	25	100,00	95,10
ЗНО яичника	24	95,83	74,80

дии. При раке шейки матки и яичников, наоборот, отмечен высокий процент начальных стадий

Сравнение 1-годичной выживаемости у больных с ЗНО, ассоциированных с беременностью, и в общей популяции показало, что выживаемость при беременности была выше (табл. 4).

**Рисунок 1.** Заболеваемость ЗНО у женщин в общей популяции и заболеваемость ЗНО у беременных в зависимости от возраста.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании впервые продемонстрированы эпидемиологические данные по ЗНО у беременных на популяционном уровне, на уровне региона с населением, превышающем 4 млн человек. Нами отмечен повышенный уровень заболеваемости ЗНО, ассоциированными с беременностью, по сравнению с заболеваемостью женского населения в целом. Похожие результаты представлены в популяционном австралийском исследовании (Новом Южном Уэльсе) Y.Y. Lee и соавторами. Они сравнили количество злокачественных новообразований, связанных с беременностью, с ожидаемым числом, основанным на заболеваемости населения для всех женщин в возрасте 15–44 лет. Отношение наблюдаемых к ожидаемым показателям для всех видов ЗНО составило 1,49 (95% ДИ 1,42–1,56). Данные результаты могут быть связаны, во-первых, с проведением скрининга, динамического наблюдения женщин во время беременности, а во-вторых, с усилением процессов ангиогенеза (обусловленным такими факторами, как плацентарный фактор роста и фактор роста эндотелия сосудов), что может способствовать росту опухоли [14].

Высокая частота IV стадии при раке молочной железы может быть связана с большим количеством неуточненных диагнозов, малой выборкой, трудностью диагностики из-за изменения ткани железы во время беременности. Выявление ЗНО яичников и шейки матки на ранних стадиях

объясняется обязательным проведением гинекологического осмотра, УЗИ, скринингового наблюдения.

Лучшие результаты однолетней выживаемости могут объясняться ранним выявлением при беременности, своевременным направлением к узким специалистам, более молодым возрастом и, как следствие, меньшей сопутствующей соматической патологией. В шведском популяционном исследовании Johansson et al. [15] не было выявлено значительных различий в одногодичной выживаемости у пациенток с ЗНО, ассоциированными с беременностью, кроме рака матки и рака молочной железы, по сравнению с общей популяцией. Полученные нами данные подтверждают результаты шведских авторов.

ВЫВОДЫ

ЗНО, ассоциированные с беременностью, остаются сложным и малоизученным вопросом, требующим проведения дополнительных исследований и формирования протоколов наблюдения и лечения по каждой нозологии. Высокая частота ЗНО, гормональные и структурные изменения в организме беременной женщины требуют повышенной онкологической настороженности и дополнительного внимания при диагностике таких заболеваний, как рак молочной железы и рак яичников. Лучшие результаты раннего выявления и одногодичной выживаемости связаны с проводимыми скрининговыми обследованиями в этой группе женщин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Владислав В. Петкау, к. м. н., заместитель главного врача по лекарственной терапии, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия, e-mail: vpetkau@yandex.ru

Ксения Е. Киселева, врач-стажер, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия, e-mail: ksenkw@yandex.ru

Евгений А. Киселев, к. м. н., заместитель главного врача по лечебной работе, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

Сергей А. Ефремов, директор ООО «Бизнескомпьютер», Екатеринбург, Россия, e-mail: s.efremov@oncor.pro

Николай О. Анкудинов, руководитель акушерского дистанционного консультативного центра, Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия, e-mail: 79221588789@ya.ru

Алиса А. Каримова, к. фарм. н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия, e-mail: otd.mspo@gmail.com

For citation: Petkau V. V., Kiselyova K. E., Kiselev E. A., Efremov S. A., Ankudinov N. O., Karimova A. A.. Pregnancy-associated cancers: a population-based study. *Malignant Tumours*. 2022 ; 12 (3)

PREGNANCY-ASSOCIATED CANCERS: A POPULATION-BASED STUDY

V. V. Petkau^{1,2}, K. E. Kiselyova¹, E. A. Kiselev¹, S. A. Efremov³, N. O. Ankudinov⁴, A. A. Karimova²

¹. Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Ekaterinburg, Russia

². Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³. Business computer LLC, Ekaterinburg, Russia

⁴. Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction: Pregnancy-associated cancers are malignant neoplasms (MNs) diagnosed during pregnancy or within 12 months after delivery. The study aimed to evaluate the prevalence of pregnancy-associated cancers at the population level.

Materials and methods: The population database was created from databases of two regional systems: the automated system Pregnancy Monitoring Program and the ONCOR system.

Results: Overall, 357 female patients with pregnancy-associated cancers were identified. The incidence rate was 1.659 per 1,000 pregnancies. The most common MN localizations were cervix, breast, thyroid, and ovary. Most female patients were between 45 and 49 years of age. Stage IV breast cancer was identified in a large proportion of women undergoing delivery. Conversely, cervical and ovarian cancers were commonly diagnosed at early stages. The 1-year survival rate of patients with pregnancy-associated cancers was higher than in the entire cancer population.

Conclusions: Pregnancy-associated cancers are still a complex and poorly understood issue that requires additional studies, disease-specific monitoring and treatment protocols.

Keywords: Pregnancy, incidence, malignant neoplasms, population-based study, ONCOR, pregnancy monitoring

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vladislav V. Petkau, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Drug Treatment, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, associate professor, Department of Oncology and Imaging, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, e-mail: vpetkau@yandex.ru

Ksenia Ye. Kiseleva, physician trainee, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Ekaterinburg, Russia, e-mail: ksenkw@yandex.ru

Evgeny A. Kiselev, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Clinical Care, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Ekaterinburg, Russia

Sergei A. Efremov, Director, Businesscomputer LLC, Ekaterinburg, Russia, e-mail: s.efremov@oncor.pro

Nikolai O. Ankudinov, Head of the Remote Obstetric Consultative Center, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center Ekaterinburg, Russia, e-mail: 79221588789@ya.ru

Alisa A. Karimova, Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, Department of Public Health and Healthcare, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, e-mail: otd.mspo@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Metcalfe A., Cairncross Z. F., Friedenreich C. M., Ray J. G., Nelson G., Fell D. B. et al. Incidence of Pregnancy-Associated Cancer in Two Canadian Provinces : A Population-Based Study // *International journal of environmental research and public health*, 18 (6), 3100. <https://doi.org/10.3390/ijerph18063100>.
2. Серов В. Н. и др. Рак и беременность // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2015. – № 20.

3. Шириналиев Н. М., Андреева Н. Л. Злокачественные новообразования шейки матки, ассоциированные с беременностью // Медицинские новости .– 2016 .– № 12 (267).
4. Паньшин Г. А., Слобина Е. Л. Лечение злокачественных новообразований на фоне беременности. Часть 1 (общие вопросы) // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России .– 2015 .– Т. 15 .– № 3.
5. Cottreau C. M., Dashevsky I., Andrade S.E., Li D.K., Nekhlyudov L., Raebel M.A. et al. Pregnancy-Associated Cancer : A U.S. Population-Based Study // J Womens Health (Larchmt) .– 2019. 28 (2) : 250–257. doi:10.1089/jwh.2018.6962.
6. Dalmartello M. et al. Frequency of pregnancy-associated Cancer : a systematic review of population-based studies // Cancers .– 2020 .– Т. 12 .– № 6 .– С. 1356.
7. Metcalfe A., Cairncross Z. F., Friedenreich C. M., Ray J. G., Nelson G., Fell D.B. et al. Incidence of Pregnancy-Associated Cancer in Two Canadian Provinces : A Population-Based Study // International Journal of Environmental Research and Public Health .– 2021 .– Т. 18 .– № 6 .– С. 3100.
8. Анкудинов Н. О. и др. Региональный акушерский мониторинг в Свердловской области. Инновационный инструмент для снижения материнской и перинатальной смертности // Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева .– 2016 .– Т. 3 .– № 1.
9. Зильбер Н. А. и др. Региональный акушерский мониторинг в Свердловской области // Здравоохранение .– 2015 .– № 2 .– С. 54–59.
10. Зильбер Н. А., Анкудинов Н. О. Региональный акушерский мониторинг : инновационный инструмент управления кластером родовспоможения // Журнал телемедицины и электронного здравоохранения .– 2019 .– Т. 5 .– № 1 .– С. 3–7.
11. Ефремов С. А., Петкау В. В., Груздева Е. А. Внедрение системы поддержки работы онкологической службы на уровне региона // Менеджер здравоохранения .– 2021 .– № 2 .– С. 25–30.
12. Петкау В.В., Каримова А.А., Ефремов С.А., Груздева Е.А. Влияние доступности противоопухолевого лекарственного лечения на целевые показатели работы онкологической службы // Медицинский совет .– 2021 .– № S4 .– С. 80–86.
13. Ефремов С. А., Груздева Е. А., Петкау В. В. Информатизация онкологической службы в регионе : система поддержки работы онкологической службы // Журнал телемедицины и электронного здравоохранения .– 2020 .– Т. 6 .– № 3 .– С. 31–35.
14. Lee Y. Y., Roberts C. L., Dobbins T., Stavrou, E. Black, K., Morris, J., & Young, J. (2012) // Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008 : a population-based linkage study. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology, 119 (13), 1572–1582.
15. Johansson, A., Fredriksson I., Mellekjaer L., Stensheim H., Lähteenmäki P., Winther J. F. et al. Cancer survival in women diagnosed with pregnancy-associated cancer : An overview using nationwide registry data in Sweden 1970–2018. Eur J Cancer. 2021 ; 155 : 106–115. doi:10.1016/j.ejca.2021.07.008