

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

В. Паукер

*Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Klinikum Bremen-Nord, Bremen*

Отсутствие мультицентровых, рандомизированных исследований, при единичном числе когортных и проспективных исследований с коротким периодом наблюдений как о влиянии беременности на течение онкологического заболевания, так и на состояние здоровья новорожденного при проведении химиотерапии ставит практикующих врачей перед сложной задачей в выборе оптимальных методов диагностики и лечения, требует дальнейших исследований и методических разработок по ведению беременности, осложненной онкологическим заболеванием.

Ключевые слова: беременность, рак, злокачественные опухоли, диагностика, тактика.

ONCOLOGICAL DISEASES AND PREGNANCY

V. Pauker

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Klinikum Bremen-Nord, Bremen

The absence of multicenter, randomized research studies, having to rely upon singular numbers of cohort and prospective trials with a short period of observations related to both the influence of pregnancy on the clinical course of cancer disease and on the health condition of a newborn when carrying out chemotherapy pose significant challenges for cancer specialists when choosing the optimal methods of diagnosis and treatment and all these issues require further investigations and methodological advancement in the management of pregnancy complicated by cancer.

Key words: pregnancy, cancer, malignant tumors, diagnosis, technique.

Еще 50 лет назад американский хирург и основоположник онкохирургии В.Ф. Вурд в статье о лечении опухолей молочной железы во время беременности выдвинул тезис, что «не беременность должна быть прервана, а рак» [1].

Первое сообщение о применении химиотерапии во время беременности было при лечении хронического миелолейкоза уретаном у 30-летней беременной и датируется 1946 годом [2]. С тех пор прошли десятилетия, появилось множество новых препаратов, часть из которых с избирательным механизмом действия на клеточном и молекулярном уровне, что привело к улучшению результатов лечения и прогноза заболевания в онкологии [3].

Следствием редкой встречаемости онкологического заболевания во время беременности — 1 на 1 000 населения [4] — стало описание единичных случаев, полученных путем наблюдения одного или нескольких больных. Наиболее часто встречающаяся форма научных сообщений — ретроспективный анализ этой

патологии, базирующийся на описании серии наблюдений с низким уровнем доказательности [5, 6]. На сегодняшний день мультицентровые, рандомизированные исследования о влиянии беременности на течение онкологического заболевания, а также проводимой химиотерапии на состояние здоровья новорожденного не проводились, а встречающиеся в литературе описания лишь единичных наблюдений не облегчают поставленную перед практикующими врачами сложную задачу в выборе оптимальных методов диагностики и лечения, что, безусловно, требует дальнейших исследований и разработок в этом направлении [7, 8, 9, 10].

Проблема сочетания онкологического заболевания и беременности в последнее время стала еще более актуальной, так как в развитых странах планирование семьи женщины откладывают на более поздний срок. Согласно статистике Организации экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD)

за 2009 год, существенно варьирует средний возраст первородящих — от 21,3 лет в Мексике до 30,5 лет в Новой Зеландии. В Англии, Дании и Германии возраст первородящих за последние 3,5 десятилетия увеличился в среднем на пять лет и составляет сейчас 30 лет [11]. За короткий промежуток времени процент женщин, родивших после 40 лет, в Германии увеличился до 4,3% и составил в 2011 году 28 470 родов [12].

Как следствие возникают определенные трудности при зачатии, течении беременности, подчас возникает необходимость в назначении противовоспалительных и гормональных препаратов, что, безусловно, сказывается на здоровье женщины. Кроме того, известен немаловажный факт, что с возрастом увеличивается частота возникновения разнообразных опухолей [13]. Подтверждением является работа Naas [14], который в 1984 году опубликовал интересное исследование, в основу которого вошли статистические данные женского населения ГДР за 1970–1979 годы. За это время было зарегистрировано 31 353 случая злокачественных заболеваний на 2 103 112 рожениц в возрасте от 15 до 44 лет. В возрасте от 15 до 19 лет рак во время беременности был у двоих из 100 тыс. рожениц, в то время как в возрастной группе от 40 до 44 лет это соотношение увеличилось в 115 раз, а частота сочетания рака и беременности составила 230 случаев на 100 тысяч.

К сожалению, при учете статистики онкологических заболеваний в большинстве стран не регистрируется сопутствующая беременность, а в перинатальной статистике не учитывается онкологическое заболевание, поэтому данные по частоте распространенности не совсем достоверны [7, 15]. Тем не менее, некоторые данные все же были опубликованы. Так, частота встречаемости злокачественного заболевания во время беременности за год: в Нидерландах — 180 случаев, в Германии — 700, в странах Европейского союза эта цифра уже доходит до 4 000 случаев ежегодно [16], а в США эти показатели также колеблются на высоком уровне и составляют 3 500–6 000 новых случаев в год [17].

Длительное время существовала догма о негативном гормональном влиянии беременности на прогноз опухолевого процесса, где беременность способствовала прогрессу опухоли и уве-

личивала частоту рецидивов заболевания [17, 18]. В дальнейшем в многочисленных публикациях это предположение было опровергнуто, и был сделан вывод, что беременность не влияет негативно на дальнейший прогноз онкологического заболевания [3–6, 8–10, 17, 19–21]. Однако до сих пор как онкологи, так и акушеры-гинекологи мало осведомлены о принципах ведения беременностей,отягощенных опухолевым процессом.

В 2012 г. бельгийские ученые провели опрос среди акушеров-гинекологов и онкогинекологов из 246 медицинских учреждений 14 стран Европы. При этом 44% из опрошенных рекомендовали прерывать беременность при выявлении онкологического заболевания, 58% рекомендовали индукцию преждевременных родов с последующим началом лечения в послеродовом периоде, а 37% не стали бы проводить химио- или радиотерапию во время беременности. Данные опроса отражают, мягко говоря, неуверенность коллег при общении с подобными пациентами из-за боязни пролонгированием беременности усугубить течение онкологического заболевания, что само по себе противоречит данным доказательной медицины [22]. В частности, по результатам исследовательской группы из Дании, число искусственных абортов в группе больных раком молочной железы (РМЖ) составило 82% [23].

Рак и беременность, новая жизнь и опасность смерти, радость и отчаяние — сильнейшие потрясения для женщины. После установления такого диагноза иной раз пациентка не в состоянии сама справиться с ситуацией, что требует от лечащих врачей помимо профессиональной компетенции еще и достаточно высокого уровня знаний в области психологии. При лечении беременной пациентки со злокачественным заболеванием врач сталкивается со сложной психологической задачей: с одной стороны, предстоит отсроченная уточняющая диагностика и достаточно агрессивное в соответствии со стадией заболевания лечение, а с другой стороны, приходится учитывать далеко не безвредное воздействие некоторых диагностических методик, а, возможно, и тератогенных химиопрепаратов на внутриутробное развитие плода и новорожденного. В основе стратегии лечения обязательно должно лежать взвешенное решение, совместно

принятое врачами-специалистами, беременной и членами ее семьи.

В зависимости от срока беременности, диагноза онкологического заболевания, гистологической структуры опухоли и целого ряда прогностических факторов, связанных с беременностью, тактика лечения должна вырабатываться коллегиально. Для этого необходимо привлекать врачей различных специальностей — онкологов, акушеров-гинекологов, перинатологов, психологов, хирургов и лучевых диагностов [13, 24]. Более того, учитывая абсолютную схожесть некоторых звеньев развития злокачественного процесса и нормальной беременности, не исключается необходимость консультаций генетиков, иммунологов, эндокринологов [25].

Наиболее часто встречающиеся онкологические заболевания в сочетании с беременностью — рак шейки матки, рак молочной железы, меланома, лимфомы, лейкозы, карциномы яичника и толстого кишечника.

Диагностика. Диагностические процедуры, применяемые при беременности, всегда требуют индивидуального подхода. Во время беременности нередко возникает необходимость в применении лучевой диагностики и радиоактивных веществ, что требует от врача взвешенного подхода при определении показаний из-за возможного негативного влияния радиации на внутриутробное развитие плода. Помимо дозы и вида лучевой энергии следует также учитывать точку приложения (в организме беременной) и стадию развития эмбриона [26]. При этом, помимо возможного риска нарушения органогенеза для плода, существует также риск развития карциногенеза в детском и подростковом возрасте, который возрастает уже при дозе ионизирующего облучения 10 мГр [27]. На основании Кокрановского систематического обзора, проведенного в 2008 году, в который вошли только работы, опубликованные в период с января 1990 по декабрь 2006 года, не было установлено статистически достоверной связи между пренатальным воздействием рентгеновских лучей и развитием рака (в частности лейкоза) у детей ($RR = 0,99$, 95% CI 0.78–1,13) [28]. Другое исследование проведено относительно недавно в Швеции в 2007 году. При сравнении 652 детей, матери которых во время беремен-

ности подвергались диагностическим рентгенологическим исследованиям, статистически достоверного увеличения частоты встречаемости лейкозов у них выявлено не было [29].

В большом популяционном долгосрочном исследовании, опубликованном в 2010 году [30], определялся риск карциногенеза у детей, подвергшихся радиологической экспозиции в эмбрио-фетальном периоде, в частности, компьютерной томографии или радионуклидной диагностике за период с 1991 по 2008 годы, проведенном в Онтарио. При этом также не было выявлено статистической зависимости между лучевой экспозицией во время беременности и развитием карциногенеза в детстве ($RR=0.69$ 95% CI 0.26–1.82), а абсолютный риск составил 0,07%. Однако частота радиологических исследований во время беременности в последнее время значительно возросла — с 1,1 до 6,3 на 1 000 беременностей за девятилетний период наблюдения. Причем 73% из всех радиологических исследований составила компьютерная томография (КТ) [30]. По данным Международной комиссии по радиологической защите (International Commission on Radiological Protection [ICRP]), количественная оценка риска составляет около одного онкологического заболевания на 500 плодов, подвергшихся излучению в дозе 30 мГр [31].

Наиболее распространенный метод диагностического неионизирующего излучения во время беременности — ультразвуковое исследование (УЗИ). Эпидемиологические исследования не обнаружили причинно-следственной связи между пренатальным УЗИ плода и неблагоприятными эффектами (например, детские злокачественные опухоли, низкий вес при рождении, неврологическое развитие и другие серьезные патологии) [32]. Поэтому при постановке диагноза во время беременности целесообразно применять УЗИ как первый и начальный метод визуальной диагностики.

В большинстве случаев, в частности, при диагностике РМЖ во время беременности, такие физиологические изменения, как пролиферация железистой ткани, повышенная васкуляризация и увеличение молочных желез, приводят к запоздалой диагностике в среднем на 11 месяцев позже, чем вне беременности, а более 90% беременных обнаруживают у себя опухоль сами [33].

Поэтому все пальпируемые новообразования, возникшие во время беременности, должны без временной отсрочки подвергаться диагностике с помощью УЗИ. При подозрении на злокачественность трансдермальная биопсия становится надежным методом для диагноза во время беременности. Оправдано применение УЗИ для контроля размеров опухоли в период неoadъювантной химиотерапии. Маммография — дополнительный метод исследования, так как ее чувствительность при РМЖ во время беременности значительно ниже, чем УЗИ [34].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — еще одна форма неионизирующего излучения, применяемая в медицинской диагностике, а также во время беременности, особенно когда результаты УЗИ остаются неясными и требуется дальнейшее диагностическое разъяснение. Использование МРТ во время беременности не показало отрицательных результатов влияния на здоровье новорожденных [35, 36].

Применение контрастных веществ в визуальной радиологии необходимо для лучшего представления о тканевых структурах опухоли. Низкомолекулярные водорастворимые вещества, такие как йодсодержащие (КТ) и гадолиний (МРТ), проходят через трансплацентарный барьер и определяются в фетальной крови в незначительных количествах. Мутагенного или тератогенного действий при аппликации общепринятых доз (0,1 mmol/kg) зафиксировано не было. При необходимости парэнтерального применения йодсодержащего контрастного вещества после 12 недель беременности у новорожденного рекомендуется исследовать функции щитовидной железы сразу после родов. При применении контрастных веществ в период лактации меньше чем 1% введенного контраста выделяется с материнским молоком и около 1% резорбируется кишечником новорожденного, поэтому прерывать режим кормления не требуется [37].

Еще один вид диагностических исследований, применяемый у больных РМЖ, — радионуклидная диагностика: скинтиграфия сторожевого лимфатического узла; скинтиграфия скелета, для выявления метастазов в костях; позитронно-эмиссионная томография, ПЭТ-КТ.

Безопасность скинтиграфии сторожевого лимфатического узла (SLN) во время беремен-

ности пока достоверно не доказана, но имеющиеся данные свидетельствуют о том, что доза облучения для плода минимальна с использованием радиоколлоида Технеция во время SLN [38]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) в своих рекомендациях от 2011 года и общество гинекологов-онкологов Германии в переработанном выпуске рекомендаций в 2012 году заключают, что применение этого радионуклида во время беременности безопасно [39]. Радиоактивная нагрузка для взрослого пациента при скинтиграфии костного скелета составляет около 4 мЗв, и применение ее во время беременности также не противопоказано [40].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) с изотопом фтор-18-фтордезоксиглюкоза (18-ФДГ) нашла свое основное применение в онкологической практике для выявления метастатического поражения, определения локализации первичной опухоли, так называемого CUP-синдрома (cancer unknown primary) или для контроля результатов противоопухолевого лечения. На сегодняшний день в литературе описаны единичные случаи применения ПЭТ-КТ во время беременности. В одной работе авторы применили 18F-ФДГ ПЭТ без КТ у пяти беременных с онкологическим заболеванием, установив при этом, что доза излучения для плода составила в среднем 1,1–2,43 мГр и была значительно ниже пороговой дозы для детерминированных эффектов, связанных с воздействием радиации на плод [41]. Это немногочисленное обнадеживающее исследование открывает дальнейшие перспективы в применении ПЭТ у беременных с онкозаболеваниями как для контроля роста опухоли, распространения метастазов, так и возможного количественного контроля трансплацентарного перехода цитостатика и его концентрации в околоплодных водах.

Лучевая терапия во время беременности

Так как лучевая терапия при многих опухолевых заболеваниях является важным компонентом стандартной терапии, но при этом представляет определенный риск развития генетических и соматических нарушений у эмбриона или плода, то для того, чтобы принять решение, нужно противопоставлять риск выгоде, к которой может привести эта терапевтическая процедура.

В предимплантационный период при воздействии радиации, когда зародыш состоит всего из нескольких клеток, как правило, происходит его гибель, и мальформации на этом этапе крайне редки [13, 24, 42].

Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ) считает, что пороки развития могут возникать при дозе в диапазоне 100–200 мГр и выше и обычно связаны с проблемами центральной нервной системы. Вероятность избежать нарушения развития плода после внутриутробной лучевой экспозиции дозой 0,1 Гр и не получить развития опухоли в детском или юношеском возрасте составляет, по оценке МКРЗ, около 97% (то есть нет повышенного риска нарушений внутриутробного развития). Поэтому доза < 0,1 Гр не может служить показанием для прерывания беременности [43, 44].

Дозы облучения, применяемые в лучевой терапии рака, находятся в диапазоне от 30 до 70 Гр, то есть превышают диагностические в 100–1000 раз. При этом не всегда можно отложить лучевую терапию на весь срок беременности, учитывая высокую радиогенную чувствительность эмбриона, особенно в период 8–15 недель. Поэтому для защиты плода в план лечения должны быть включены методы экранирования.

Необходимо соблюдать расстояние между областью облучения и дном матки более 30 см, что гарантирует периферическую дозу облучения 0,04–0,2 Гр, которая для плода не существенна. При высоко стоящем уровне дна матки, например, в третьем триместре, крупном плоде, многоплодной беременности периферическая доза облучения на плод может превысить 2 Гр [24, 44, 45].

Из этого следует, что лучевая терапия во время беременности с учетом минимального риска для здоровья плода возможна при облучении опухолей, находящихся по своей локализации наддиафрагмально, как, например, рак молочной железы, лимфома Ходжкина, опухоли головы, шеи и головного мозга. Соответственно облучение малого таза при раке шейки матки не совместимо с жизнеспособностью плода [44, 45].

Luis и соавт. [46] обобщили и проанализировали данные 109 наблюдений применения лучевой терапии при лечении злокачественных заболеваний во время беременности со сред-

ним периодом наблюдения за детьми в течение 37 месяцев при максимальном периоде наблюдения в 31 год. Из 13 случаев было зафиксировано два самопроизвольных аборта, 6 случаев перинатальной смертности, один случай нейросенсорной тугоухости, случай затруднения в обучении и сколиоза, случай крипторхизма и дефекта межжелудочковой перегородки, один случай гипоспадии, а также случай нарушения психомоторного развития и роста, сопровождающиеся синдромом дефицита внимания. Причем в четырех наблюдениях из них пренатальная лучевая экспозиция на плод составила 0,1 Гр.

Таким образом, по данным МКРЗ, вероятность пороков развития не отличается от спонтанной частоты в нормальной популяции. На основании полученных результатов из-за отсутствия статистической достоверности невозможно сделать окончательные выводы относительно безопасности применения лучевой терапии во время беременности. Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что решение о применении лучевой терапии во время беременности должно быть мультидисциплинарным и может приниматься только после детального обсуждения с пациенткой вероятности отрицательного влияния на плод.

Химиотерапия во время беременности

Научные знания и клинический опыт по применению химиотерапии во время беременности базируются на единичных наблюдениях и малых, в основном ретроспективных, сериях исследований и характеризуются неоднородностью качества данных с различным временным периодом наблюдений [3–10, 13, 15, 24, 47]. Отсутствие крупных рандомизированных и когортных исследований ставит перед врачами сложную задачу выбора оптимального лечения у беременных женщин с онкологическим заболеванием, а целесообразность применения определенного режима химиотерапии во время беременности недостаточно изучена и, как правило, не проверена проспективными исследованиями [48].

Как известно, во время беременности изменяются основные параметры гемодинамики: повышается объем плазмы на 40–45% и сердечного выброса, увеличиваются почечная и печеночная

перфузии, повышается клубочковая фильтрация на 50%. Все эти изменения ведут к снижению концентрации цитостатиков в плазме [13, 48, 49]. Так, недавно установлено изменение фармакокинетики лекарственных препаратов (доксорубицина, эпирубицина, паклитакселя и доцетакселя) в плазме у беременных женщин по сравнению с небеременными. Поэтому пока неизвестно, приведет ли коррекция дозы цитостатика во время беременности к увеличению эффективности лечения онкологического заболевания и вызовет ли это тератогенный эффект [3, 50]. На сегодняшний день это и есть ключевой, но, к сожалению, еще не решенный вопрос в поднятой проблеме.

Тератогенность цитостатиков известна. Большинство из этих препаратов могут в два-три и более раза увеличить риск врожденных пороков развития по сравнению с нормальной популяцией [17, 51–53]. При этом в одних ситуациях пренатальное воздействие противоопухолевой терапии может не иметь заметного влияния на плод и дальнейшее здоровье ребенка [4–6, 8, 10, 54], а в других возникают тяжелые аномалии, самопроизвольные аборт или перинатальная гибель плода [13, 17, 24, 55].

Поэтому всегда необходимо учитывать факторы, которые влияют на риск возникновения пороков развития плода и другие неблагоприятные исходы беременности. Основные факторы — это стадия развития плода, характеристика химиотерапевтического воздействия (схема ПХТ, продолжительность и доза препаратов), а также генетическая изменчивость (индивидуальные различия в плацентарном транспорте, метаболизме и распределении химиопрепарата).

Восприимчивость к тератогенным факторам меняется от срока беременности [17, 48]. Воздействие химиотерапии в имплантационную фазу, то есть в первые пять недель беременности, когда дифференциация клеток минимальна и органогенеза почти не происходит, может привести либо к прерыванию беременности, либо к ее нормальному развитию в соответствии с правилом «все или ничего». Следующие семь недель беременности период органогенеза сопровождается закладкой органов и систем, и поэтому организм особенно восприимчив к тератогенному воздействию химиотерапии [13, 24, 56]. Большинство мертворожденных младенцев и детей

с хромосомными или врожденными аномалиями было зафиксировано при антенатальной экспозиции химиотерапии именно в I триместре [48, 56]. Применение же определенных режимов химиотерапии во II и III триместрах относительно безопасно и, как это было показано на примере 150 женщин, получивших химиотерапию на этом сроке беременности, частота мальформаций составила 1,3%, что не превышает риск пороков развития в нормальной популяции [47].

Следующий важный ограничивающий тератогенность фактор — наличие плацентарного барьера. Gaillard et al. и Grohard et al. исследовали трансплацентарный переход антрациклинов *in vitro* и обнаружили ограниченный переход для антрациклинов в 2,96%–3,66% от исходно введенной [57, 58]. Marnitz et al. *in vivo* определяли концентрацию цисплатина в пуповинной крови и амниотической жидкости у семи беременных и больных раком шейки матки [59]. Концентрация медикамента была низкой в крови пуповины по сравнению с концентрацией в материнской плазме в среднем в 48% наблюдениях, а в околоплодных водах — в среднем в 27% наблюдений.

Очень сложно определить все механизмы воздействия химиотерапии на плод, совсем мало изучены биохимические механизмы беременности. Так, например, не понятно, почему при применении одних и тех же химиопрепаратов в одни и те же сроки беременности у женщин с двойнями у одного ребенка находили множественные пороки развития и проявление злокачественного заболевания в последующие годы, а другой был без отклонений, с нормальным интеллектуальным и половым развитием [55, 60].

Aviles et al опубликовали исследование, где сообщается о клиническом анализе 58 беременностей с острыми гемобластозами и антенатальной экспозицией химиотерапии уже в первом триместре [61]. В двух случаях были зафиксированы выкидыши на 19-й и 20-й неделях, в двух — мертворожденность на пятом и шестом месяцах беременности. Врожденных аномалий не наблюдалось ни в одном из случаев, и только четверо новорожденных родились в сроке 29–32 недели беременности, в остальных случаях беременность закончилась рождением детей с весом, соответствующим сроку гестации. Период наблюдения за детьми составил в среднем

20 лет (от 8 до 32 лет). Физическое, неврологическое развитие, в том числе интеллект, были нормальными, и 24 ребенка впоследствии за научную работу получили ученую степень; также ни у кого из обследованных детей не было зафиксировано каких-либо изменений в функциях сердца, не наблюдалось хромосомных аномалий и злокачественных заболеваний. В 12 случаях эти дети стали родителями, и здоровье детей второго поколения было нормальным [61].

Помимо химиотерапевтических средств, вызывающих нарушение развития плода или его гибель, есть много и других факторов, приводящих к тем же последствиям, и их необходимо учитывать. К ним относятся: инфекционные (например, сифилис, краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция и т.д.); физические (излучение, патология матки); материнские — метаболические, генетические, возрастные (сахарный диабет, фенилкетонурия и т.д.) и отцовские факторы [62, 63], а также прием различных медикаментов во время беременности для лечения острых и хронических заболеваний, таких как инфекции мочевыводящих путей, гипертонии, депрессии и бронхиальной

астмы [64, 65]. Согласно исследованию, проведенному Центром эпидемиологии врожденных дефектов с 1976 по 2008 годы, базирующемся на опросе и обработке данных 30 тысяч женщин, количество медикаментов, применяемых во время беременности, возросло с 2,5 до 4,2 за беременность за последние три десятилетия, при этом использование лекарств в первом триместре увеличилось на 63% [66].

Таким образом, позднее обнаружение онкологического заболевания во время беременности и откладывание адекватной терапии может привести к быстрому прогрессу основного заболевания с трагическими последствиями как для матери, так и для плода. Прерывание же беременности, которая может быть последней в связи с истощением яичников после противоопухолевого лечения, может и не улучшить прогноз заболевания. В связи с этим требуется дальнейшее изучение механизмов действия противоопухолевых препаратов во время беременности на плод, изучение тератогенности различных классов химиопрепаратов и создание четких алгоритмов ведения беременных с различными онкологическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Byrd B.F.Jr., Bayer D.S., Robertson J.C., Stephenson S.E.Jr. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation // *Ann Surg.* — 1962. — 155. — P. 940–947.
2. Creskoff A., Fitz-Hugh T.J., Frost J. Urethane therapy in leukemia // *Blood.* — 1948. — 3. — P. 896–910.
3. Bolling C., Schuster S., Pfeiffer J. Hematological and non-gynecological malignancies in pregnancy. Treatment options, problems and challenges // *Gynäkologe.* — 2012. — 45. — P. 951–958.
4. Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F. et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes // *J Clin Oncol.* — 2010. — 28. — P. 683–689.
5. Serkies K., Wegrzynowicz E., Jasem J. Paclitaxel and cisplatin chemotherapy for ovarian cancer during pregnancy: case report and review of the literature // *Arch Gynecol Obstet.* — 2011. — 283. — S. 97–100.
6. Mir O., Berveiller P., Goffinet F. et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review // *Ann Oncol.* — 2010. — 21. — P. 425–426.
7. Stensheim H., Møller B., van Dijk T. et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: A registry-based cohort study // *J Clin Oncol.* — 2009. — 27. — P. 45–51.
8. Hahn K.M., Johnson P.H., Gordon N. et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero // *Cancer.* — 2006. — 107. — P. 1219–1226.
9. Abdel-Hady E.-S., Hemida R.A.-H., Gamal A., El-Zafarany M., Toson E., El-Bayoumi M.A. Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy // *Arch Gynecol Obstet.* — 2012. — 286. — P. 283–286.
10. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J. et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study // *Lancet Oncol.* — 2012. — 13. — P. 256–264.
11. <http://www.oecd.org/els/familiesandchildren/oecdfamilydatabase.htm>
12. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/LebendgeboreneAlter.html>
13. Паукер В. Основные принципы химиотерапии во время беременности : доклад // VI Российско-германский конгресс: Современные технологии акушерства и гинекологии в решении проблем демографической безопасности. — Калининград, 25–26 апреля 2014 г. — С. 105–114.
14. Haas J.F. Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer: A population-based epidemiology assessment // *Int J Cancer.* — 1984. — 34. — P. 229–235.

15. Паукер В. Химиотерапия во время беременности — возможно ли это? Ситуация в Германии, Европе и мире: доклад // VII Международный конгресс по репродуктивной медицине. — Москва, 21–24 января 2013 г.
16. <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/162133/umfrage/anzahl-der-geburten-in-europa/>
17. Hoellen F., Reibke R., Hornemann K. et al. Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies // Arch Gynecol Obstet. — 2011. — 285. — P. 195–205.
18. Albrektsen G., Heuch I., Thoresen S. et al. Clinical stage of breast cancer by parity, age at birth, and time since birth: a progressive effect of pregnancy hormones? // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2006. — Jan; 15(1). — P. 65–69.
19. Cardonick E., Dougherty R., Grana G. et al. Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes // Cancer J. — 2010. — 16. — P. 76–82.
20. Singh G. Cancer in pregnancy // Indian J Surg. — 2009. — 71. — P. 374–379.
21. Morice P., Uzan C., Gouy S. et al. Gynaecological cancers during pregnancy // Lancet. — 2012. — 379. — P. 558–569.
22. Han S.N., Kesic V.I. et al. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice // Eur J Obstet Gynecol. Reprod. Biol. — 2013. — 167(1). — P. 18–23.
23. Kromann N., Jensen M.-B., Wohlfahrt J., Ejlersen B. Pregnancy after treatment of breast cancer — A population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group // Acta Oncologica. — 2008. — 47. — 545–549.
24. Pentheroudakis G., Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore // Eur J Cancer. — 2006. — 42. — P. 126–140.
25. Чердынцева Н.В., Жордания К.И. Клеточные и молекулярные параллели злокачественного роста и беременности// Онкогинекология. — 2013. — No1. — С. 4–12.
26. Helmrot E., Pettersson H., Sandborg M., Alten J.N. Estimation of dose to the unborn child at diagnostic X-ray examinations based on data registered in RIS/PACS // Eur Radiol. — 2007. — 17. — P. 205–209.
27. Doll R., Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation // Brit J Radiol. — 1997. — 70. — P. 130–139.
28. Schulze-Rath R., Hammer G.P., Blettner M. Are preor postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review // Radiat Environ Biophys. — 2008. — 47(3). — P. 301–312.
29. Helmrot E., Pettersson H., Sandborg M., Alten J.N. Estimation of dose to the unborn child at diagnostic X-ray examinations based on data registered in RIS/PACS // Eur Radiol. — 2007. — 17. — P. 205–209.
30. Ray J., Schull M., Urquia M., You J., Guttman A. et al. Major radiodiagnostic imaging in pregnancy and the risk of childhood malignancy: A population-based cohort study in Ontario // PLoS Med. — 2010. — 7. — P. 337.
31. Valentin J. Effects of in utero irradiation // Ann ICRP. — 2000. — 30. — P. 9–12.
32. Salvesen K.A. Epidemiological prenatal ultrasound studies // Prog Biophys Mol Biol. — 2007. — 93(1–3). — P. 295–300.
33. Loibl S. Mammakarzinom in der Schwangerschaft. Interdisziplinäres Vorgehen und Behandlungsoptionen // Gynäkologie. — 2010. — 6. — P. 8–12.
34. Vashi R., Hooley R., Butler R. et al. Breast Imaging of the Pregnant and Lactating Patient: Imaging Modalities and Pregnancy-Associated Breast Cancer // AJR. — 2013. — 200. — P. 321–328.
35. Kok R.D., de Vries M.M., Heerschap A., van den Berg P.P. Absence of harmful effects of magnetic resonance exposure at 1.5 T in utero during the third trimester of pregnancy: a follow-up study // Magn Reson Imaging. — 2004. — 22 (6). — P. 851–854.
36. Reeves M.J. et al. Neonatal cochlear function: measurement after exposure to acoustic noise during in utero MR imaging // Radiology. — 2010. — 257. — P. 802–809.
37. Fröhlich J.M., Kubik-Huch R.A. Radiographic, MR or Ultrasound Contrast Media in Pregnant or Breast-Feeding Women: What are the Key Issues? // Fortschr Röntgenstr. — 2013. — 185(1). — P. 13–25.
38. Wunderlich P., Zöphel K. Diagnostic imaging in pregnancy // Onkologie. — 2012. — 18. — P. 308–315.
39. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/14_2012D_Brustkrebs-Spezielle_Situationen.pdf.
40. Baker J., Ali A., Groch M.W. et al. Bonne scanning in pregnant patients with breast carcinoma // Clin Nucl Med. — 1987. — 12 (7). — P. 519.
41. Takalkar A.M., Khandelwal A., Lokitz S. et al. ¹⁸F-FDG PET in Pregnancy and Fetal Radiation Dose Estimates // J Nucl Med. — 2011. — 52. — P. 1035–1040.
42. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical radiation. — Ann ICRP. — 2000. — 30. — P. 1–43.
43. International Commission on Radiological Protection Biological effects after prenatal Irradiation (Embryo and Fetus). ICRP Publication 90. — Ann. ICRP. — 2003. — 33 (1–2).
44. Kal H.B., Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction // Lancet Oncol. — 2005. — 6. — P. 328–333.
45. Stuschke M., Müller W.-U. Radiation therapy during pregnancy // Onkologie. — 2012. — 18. — P. 316–329.
46. Luis S.A., Christie D.R., Kaminski A., Kenny L., Peres M.H. Pregnancy and radiotherapy: Management options for minimising risk, case series and comprehensive literature review // J Med Imaging Radiat Oncol. — 2009. — Dec; 53(6). — P. 559–568.
47. Voulgaris E., Pentheroudakis G., Pavlidis N. Cancer and pregnancy: A comprehensive review // Surgical Oncology. — 2011. — 20. — P. 175–185.

48. McGrath S.E., Ring A. Chemotherapy for breast cancer in pregnancy: evidence and guidance for oncologists // *Ther Adv Med Oncol.* — 2011. — Vol.3. — № 2. — P. 73–83.
49. Heyns L., Van Calsteren K., Han S.N. et al. Practice Guidelines: Chemotherapy during pregnancy // *Belg J Hematol.* — 2011. — V. 2. — № 3. — P. 101–106.
50. Van Calsteren K., Verbesselt R., Ottevanger P. et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2010. — V. 89. — № 10. — P. 1338–1345.
51. Doll D.C., Ringenberg Q.S., Yarbrow J.W. Antineoplastic agents and pregnancy // *Semin Oncol.* — 1989. — 16. — P. 337–346.
52. Ring A.E., Smith I.E., Jones A. et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals // *J Clin Oncol.* — 2005. — 23. — P. 4192–4197.
53. Mitchell A.A., Gilboa S.M., Werler M.M., Kelley K.E., Louik C., Hernandez-Diaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008 // *Am J Obstet Gynecol.* — 2011. — 205 (1). — P. 51–58.
54. Aviles A., Neri N., Nambo M.J. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy // *Ann Oncol.* — 2006. — 17. — P. 286–288.
55. Reynoso E.E., Shephard F.A., Messner H.A. et al. Acute leukemia during pregnancy: The Toronto Leukemia Study group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agent // *J Clin Oncol.* — 1987. — 5. — P. 1098–1106.
56. Backes C.H. et al. Cancer in pregnancy: fetal and neonatal outcomes // *Clinical Obstetrics & Gynecology.* — 2011. — 54. — P. 574–590.
57. Garland M. Pharmacology of drug transfer across the placenta // *Obstet Gynecol Clin North Am.* — 1998. — 25. — P. 21–27.
58. Gaillard B., Leng J.J., Grellet J., Ducint D., Saux M.C. Transplacental passage of epirubicin // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* — 1995. — 24. — P. 63–68.
59. Marnitz S., Kohler C., Oppelt P. et al. Cisplatin application in pregnancy: first in vivo analysis of 7 patients // *Oncology.* — 2010. — 79. — P. 72–77.
60. Schafer A.I. Teratogenic effects of antileukemia chemotherapy // *Arch Intern Med.* — 1981. — 141. — P. 514–515.
61. Aviles A., Neri N., Nambo M.J. Hematological malignancies and pregnancy: Treat or no treat during first trimester // *Int. J. Cancer.* — 2012. — 131. — P. 2678–2683.
62. Wilson J. et al. Embryotoxicity of drugs to man. Handbook of teratology. — Plenum, New York, 1977. — P. 309–355.
63. Ritzinger P., Dudenhausen J.W., Holzgreve W. Late Motherhood and its Risks // *J Reproduktionsmed Endokrinol.* — 2011. — 8 (2). — P. 112–122.
64. Andrade S.E. et al. Prescription drug use in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — 191. — P. 398–407.
65. Chambers C.D., Polifka J.E., Friedman J.M. Drug safety in pregnant women and their babies: Ignorance not bliss // *Clin Pharmacol Ther.* — 2008. — 83. — P. 181–183.
66. Mitchell A.A., Gilboa S.M., Werler M.M., Kelley K.E., Louik C., Hernandez-Diaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008 // *Am J Obstet Gynecol.* — 2011. — 205. — P. 51.e1–e8.