

# БЕРЕМЕННОСТЬ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ РАК. ТОЧКА ЗРЕНИЯ

**Ю.С. Сидоренко<sup>2</sup>, Н.Е. Левченко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

<sup>2</sup> Российская академия медицинских наук, Москва

**Цель исследования.** Провести анализ данных, имеющихся в современной литературе, об особенностях протекания онкологических заболеваний у беременных.

**Материалы и методы.** В обзоре приведены данные зарубежных авторов по изучаемой проблеме за последние 20 лет, а также результаты исследования экспертной группы «Рак во время беременности» при Европейском обществе онкогинекологов (ESGO).

**Результаты.** Экспертами разработаны основные рекомендации по ведению беременных с онкогинекологической патологией.

**Выводы.** Исследования в данном направлении необходимо продолжать. В частности, остается неразрешенным конфликт между выбором оптимальной тактики лечения для пациентки, страдающей онкологическим заболеванием, и благополучным внутриутробным развитием плода, что зачастую вызывает противоречивые точки зрения.

**Ключевые слова:** рак во время беременности, рак шейки матки у беременных, рак яичников у беременных, хирургическое и комплексное лечение.

## PREGNANCY AND GYNECOLOGIC CANCER. OPINION

**Yu.S. Sidorenko<sup>2</sup>, N.E. Levchenko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

<sup>2</sup> Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Objective of the study.** To analyze the data, available in modern literature, on the peculiarities of the course of cancer in pregnant women.

**Materials and Methods.** The review introduces the findings of the foreign authors on the problem under study over the last 20 years, as well as the results of the research conducted by the expert group «Cancer during pregnancy» of the European Society of Gynecologic oncology (ESGO).

**Results.** The experts worked out the principal recommendations on the management of pregnant patients with gynecologic cancers.

**Conclusion.** It is necessary to continue the research in this area. In particular, when choosing the tactics of treatment of pregnant patient with gynecologic cancer it is essential to take into consideration all the concerns related both to mother and fetal health and development, and that commonly raises opposing points of views.

**Key words:** cancer during pregnancy, cervical cancer in pregnant patients, ovarian cancer in pregnant patients, surgical and combined treatment.

Обнаружение рака во время беременности является драматическим событием для беременной пациентки, ее семьи и лечащих врачей. В связи с отсутствием аргументированной стратегии ведения данной категории больных у онкогинекологов, принимающих участие в разработке тактики лечения пациенток с опухолями,

ассоциированными с беременностью, создана экспертная группа «Рак во время беременности» при Европейском обществе онкогинекологов. Результаты исследования этого коллектива были опубликованы в мае 2013 г. (Левен, Бельгия).

Лечение рака во время беременности создает конфликт между выбором оптимальной

тактики лечения для пациентки, страдающей онкологическим заболеванием, и благополучным внутриутробным развитием плода. Исследования показали, что ранее врачи, имеющие небольшой опыт в лечении данной категории пациенток, предпочитали прерывание беременности, искусственно вызывали преждевременные роды, задерживали начало терапии.

Учитывая, что лучевая терапия во время беременности противопоказана в связи с риском развития у плода дефектов (микроцефалия, умственная отсталость, микрофтальмия, катаракта, разнообразные аномалии радужной оболочки, патология скелета) вплоть до его гибели, хирургическое лечение является ведущей и неотъемлемой частью лечения гинекологического рака [33].

Оперативное вмешательство во время беременности не редкость, ему подвергаются 0,5–2% беременных женщин, и исход зависит от гестационного возраста и стадии развития плода. Если срок беременности небольшой, целесообразно не задерживать хирургический этап до родоразрешения. В отдельных случаях операция может быть проведена во время кесарева сечения [2, 42].

Современные методы анестезиологической помощи относительно безопасны во время беременности [47]. Что касается операции в течение первого триместра, то ее следует стараться избегать. Хирургическое вмешательство должно выполняться во втором триместре, когда риск самопроизвольного аборта уменьшается, а размеры матки по-прежнему позволяют выполнить необходимый объем с полноценной ревизией. Любая процедура после 20 недель гестационного периода должна выполняться в положении «левый боковой наклон», чтобы избежать сдавления полой вены и минимизировать нарушения со стороны сердечной деятельности.

В последнее десятилетие возможности лапароскопической хирургии во время беременности подверглись переоценке. Было признано, что лапароскопический доступ безопасен во время беременности в сроке не позднее 26–28 недель, но с учетом следующих условий: максимальное время лапароскопического вмешательства не должно превышать 90 минут, пневмоперитонеум с максимальным вну-

трибрюшным давлением должен быть ограничен 10–13 мм ртутного столба. Эти условия позволяют выполнить хирургическое вмешательство наиболее эффективно для пациентки и минимизировать возможные риски для плода [24, 27, 37].

*Рак шейки матки.* Диагностический подход к раку шейки матки во время беременности аналогичен таковому у небеременных пациенток. Если при кольпоскопии выявляется микроинвазия, то конизацию предпочтительно проводить на сроке 12–20 недель беременности. При IA1 стадиях процесса конизация является достаточным и сравнительно безопасным методом лечения. По данным литературы, у небеременных пациенток поражение параметральной клетчатки наблюдается редко — менее чем в 1% случаев, поэтому при Ia2 и Ib1 стадиях рака шейки матки с размерами опухоли менее 2 см и отсутствием метастазов в лимфатических узлах рекомендуется простая трахелэктомия или более радикальная конизация шейки матки [7, 12, 46].

Правда, подобные утверждения достаточно спорны и не все онкологи придерживаются этого положения. Если при проведении этих процедур есть сомнения относительно нанесения вреда плоду, то предлагается альтернативный вариант, сводящийся к ограничению объема операции — резекции по диаметру опухоли, что, впрочем, тоже достаточно спорно [40, 43]. Что касается радикальной трахелэктомии, то описаны всего несколько наблюдений ее проведения во время беременности. Помимо технических сложностей этой операции, связанных с длительностью и возможной существенной кровопотерей, акушерские результаты оказались неудовлетворительными, так как в 6 из 19 описанных случаев (32%) операции завершились самопроизвольным абортom. С нашей точки зрения, рекомендовать радикальную трахелэктомию во время беременности опасно и нецелесообразно.

При распространенных процессах выполняется тазовая лимфаденэктомия, позволяющая диагностировать заболевание с высоким риском прогрессирования (при поражении лимфатических узлов), что может потребовать пересмотра тактики ведения, прерывания беременности или применения стандартного

лечения. Считается, что лимфаденэктомия (лапароскопическая или лапаротомная) наиболее безопасно можно выполнить между 13-й и 22-й неделями беременности.

Основываясь на данных 32 публикаций, следует отметить, что большинство пациенток были оперированы до 22-й недели беременности, а среднее количество удаленных лимфатических узлов составило 19 (6–72). Повышение гестационного возраста представляет собой препятствие для адекватной лимфаденэктомии с учетом предложенной классификации, разработанной Международной федерацией акушерства и гинекологии для определения степени распространения злокачественных опухолей яичников, матки и шейки матки (FIGO) минимального числа — 10 узлов. Технически процедура зависит от опыта и предпочтений хирурга. Исходя из этих соображений, мы рекомендуем выполнение тазовой лимфаденэктомии в сроки 22–25 недель беременности. Однако следует признать, что некоторые эксперты при инвазивных формах заболевания выступают за прерывание беременности и проведение в последующем стандартного лечения. Ими предлагается радикальная гистерэктомия с плодом на ранних сроках беременности или же гистеротомия с удалением плода с последующей расширенной экстирпацией матки с придатками или транспозицией последних.

Известно, что лучевая терапия вызывает самопроизвольный аборт в первом триместре и смерть плода во втором триместре после дистанционной лучевой терапии. После гистеротомии и редукции размеров матки нет необходимости в перепланировании полей облучения, что должно сказаться на уменьшении акушерских осложнений (кровотечение, диффузное внутрисосудистое свертывание) и возникновении вероятности психологического дистресс-синдрома. Однако лучевая терапия чревата возникновением послеоперационных спаек, которые снижают переносимость радиотерапии, вызывают задержку в лечении в случае появления раневой инфекции и повышают риск возникновения сайт-метастазов.

Лечение больных раком шейки матки во время беременности должно быть максимально индивидуализированным. В случае наличия у беременной опухоли шейки матки

щадящее лечение должно быть предпринято только у тщательно отобранных больных. В беседе с пациенткой необходимо указать на достаточно ограниченный опыт лечения больных данной категории и связанные с этим повышенные риски.

Целями неоадьювантной химиотерапии являются стабилизация опухолевого процесса и предотвращение опухолевой диссеминации. Касаясь вопроса лекарственного лечения пациенток с IB1 стадией процесса, опухолью больше 2 см и при отсутствии пораженных лимфатических узлов, следует отметить, что неоадьювантная химиотерапия обычно не применяется до минимального срока зрелости плода. Химиотерапию можно проводить без выполнения лимфаденэктомии, которая может быть отложена до момента кесарева сечения.

Последние данные литературы подтверждают, что в послеродовом периоде возможна отсрочка в лечении при условии отсутствия поражения лимфатических узлов [34]. В недавнем обзоре сообщалось о 95-процентной выживаемости беременных, больных раком шейки матки IB1 стадии, у которых лечение было отложено на 16 недель. Срок наблюдения этих пациенток составил 37,5 месяцев. Если по данным клинического обследования или МРТ возникает прогрессирование заболевания, то рекомендовано прерывание беременности либо проведение неоадьювантной химиотерапии.

Начиная с IB2 стадии рака шейки матки, неоадьювантная химиотерапия является единственным способом сохранения беременности. Терапевтическая ценность тазовой лимфаденэктомии до начала химиотерапии неизвестна, но процедура может помочь в принятии решения в отношении пролонгирования беременности или изменения тактики ведения. Данные о безопасности неоадьювантной химиотерапии в начале второго триместра беременности для этих опухолей все еще недостаточны, особенно у пациенток с ПА2, IB и более поздними стадиями. В настоящее время рекомендуется режим химиотерапии на основе платины (цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>), предпочтительно с паклитакселом (175 мг/м<sup>2</sup>) с интервалом в 3 недели. Альтернативой цисплатину, который имеет более высокий профиль токсичности, может быть карбоплатин (AUC 5–6) [42].

Применима также монотерапия препаратами платины в дозах от 20 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней до 75 мг/м<sup>2</sup> (1 раз в 21 день) с аккумулятивной дозой до 500 мг/м<sup>2</sup>. Данные об использовании гемцитабина, винорельбина и топотекана во время беременности очень ограничены, в связи с чем их следует избегать применять данным пациенткам [15, 32].

*Злокачественные новообразования яичников.* Большинство новообразований яичников во время беременности являются физиологическими и исчезают естественным образом. Если опухолевое образование по всем признакам доброкачественное и бессимптомное, то предпочтение отдается выжидательной тактике. Возможные осложнения, такие как, например, перекрут ножки кисты, наблюдаются лишь в 8% случаев. Хирургическое вмешательство рекомендуется только при малейшем подозрении на злокачественное перерождение новообразования и должно выполняться с особой тщательностью. Следует отметить, что во время операции очень важно избежать интраоперационного разрыва капсулы опухоли, в связи с чем аднексэктомия является более предпочтительной по сравнению с цистэктомией. По возможности операция проводится в сроке не ранее 14–16 недельной беременности, т.е. при сроке, когда плацента уже приобрела адекватную гормональную активность, достаточную для поддержания беременности даже в случае выполнения двусторонней аднексэктомии.

При подозрении на злокачественную опухоль ранних стадий объем хирургического вмешательства включает одностороннее удаление придатков матки, большого сальника, аппендэктомию (только для муцинозных опухолей) и множественную биопсию брюшины. Материал должен быть направлен на срочное гистологическое исследование. Поскольку брюшина таза, в том числе Дугласова пространства, не может быть достаточно хорошо осмотрена и обследована во время беременности на поздних сроках, некоторые авторы рекомендуют в послеродовом периоде повторное хирургическое вмешательство с целью рестадирования и оценки состояния опухолевого процесса в динамике [10].

Рак яичников во время беременности является редким заболеванием, однако недавно проведенное исследование показало, что III стадия

рака яичников была выявлена почти у 20% пациенток наблюдаемой группы [3, 8]. Поскольку большинство случаев диагностируется на ранней стадии, хирургическое лечение может быть ограничено сохранением матки и контрлатерального яичника [13, 23, 25, 50]. Пациенткам со стадиями IA, IB, IC и IIA дополнительно проводятся лимфаденэктомия и химиотерапия на основе препаратов платины, хотя порядок лечения может обсуждаться. Химиотерапию следует начинать сразу после первичной циторедуктивной операции вплоть до послеродового периода.

У больных раком яичников, ассоциированным с беременностью в I триместре, при плохом материнском прогнозе и в связи с ограниченным опытом ведения данной патологии все-таки следует предпочесть прерывание беременности. С другой стороны, при настоящем желании пациентки сохранить беременность, начиная со II триместра, возможно выполнение оперативного вмешательства в объеме неоптимальной циторедукции, однако это может привести к угрозе жизни плода. Стандартная циторедуктивная операция при поздних стадиях рака яичников с пролонгированием беременности, естественно, невозможна. В таких случаях возможно проведение неоадьювантной химиотерапии с последующим выполнением полной циторедукции после родов [9, 17, 27, 38, 41, 44, 45, 48, 49].

Комбинация препаратов паклитаксела и карбоплатина, используемая при раке яичников у небеременных пациенток, может быть применима у беременных пациенток, страдающих раком яичников. Если во время беременности заподозрены и диагностированы злокачественные неэпителиальные опухоли яичников, то первым этапом выполняется хирургическое вмешательство. При начальных стадиях заболевания (при морфологически доказанной интактности второго яичника и размерах опухоли не более 10 см, при отсутствии нарушения целостности капсулы опухоли) — односторонняя аднексэктомия, резекция большого сальника, биопсия забрюшинных лимфоузлов либо лимфаденэктомия, биопсия брюшины. В случае нарушения целостности капсулы, наличия асцита, при многокомпонентных смешанных герминоклеточных образованиях больших размеров, саркоматозных тератомах, низкодифференцированных опухолях показано

хирургическое лечение в расширенном объеме с последующей химиотерапией в послеродовом периоде. При распознавании герминоклеточной опухоли в I триместре беременность лучше прервать, при диагностировании во II или III триместре после хирургического лечения допускают сохранение беременности до развития жизнеспособного плода. Показания к адьювантной химиотерапии такие же, как и у небеременных пациенток, но лечение можно начинать только после достижения 14–16 недельной беременности. Рекомендуются проведение 4–6 курсов химиотерапии.

Во время беременности могут быть использованы схемы лечения паклитаксел-карбоплатин или цисплатин-винбластин-блеомицин для любых групп неэпителиальных опухолей [4, 22, 28, 29].

**Рак вульвы.** Во время беременности стандартное хирургическое вмешательство при раке вульвы должно быть выполнено в зависимости от размера опухоли, стадии заболевания и срока беременности. У пациенток с клинически негативными лимфоузлами проводится радикальное местное иссечение опухоли или радикальная вульвэктомия с одно- или двусторонней лимфодиссекцией, или выполняется удаление сторожевого лимфоузла. От краев резекции опухоли необходимо максимально отступить: не менее 2 см макроскопически и 8 мм микроскопически, во избежание необходимости послеоперационной лучевой терапии в период беременности. Так как васкуляризация половых органов заметно увеличивается в III триместре, операция может привести к большим потерям крови, и лечение диагностированных случаев может быть отложено на послеродовой период (после 36 недель беременности) [16, 20, 36]. В случаях лимфоваскулярной инвазии, но отсутствии подтвержденных метастазов в паховых лимфатических узлах, адьювантной лучевой терапии можно избежать. Если доказано поражение паховых лимфоузлов, то беременность прерывается. В случае если беременность все же сохраняется (зависит от срока гестации), то облечение проводят в послеродовом периоде. Отсрочка лучевой терапии безопасна на срок не более чем 6–8 недель.

Если при предоперационном исследовании выявляется поражение лимфатических узлов,

то проведение лучевой терапии становится жизненно важным для предотвращения возникновения местного рецидива в зоне паховых лимфоузлов. В I и II триместре являются обязательным прерывание беременности и немедленное начало лечения [19]. В III триместре выполняется кесарево сечение, а затем проводится стандартное лечение. Использование неоадьювантной химиотерапии для уменьшения размера опухоли остается экспериментальным при местно-распространенной форме опухоли.

**Родоразрешение.** Рекомендуются сроки родоразрешения должны иметь 3–недельный интервал между последним циклом химиотерапии и родами, что позволяет избежать проблем, которые могут возникнуть с системой кровотока у матери и ребенка (кровотечение, инфекции, анемия). Для всех пациенток предпочтительным является срок родоразрешения около 37 недель гестации. Тем не менее ухудшение состояния матери или необходимость проведения лучевой терапии может потребовать родоразрешения на более раннем сроке. Когда злокачественная опухоль диагностируется после 30 недель беременности, возможно проведение одного цикла химиотерапии (не позже 35 недели) с последующим родоразрешением в 37 недель беременности. Однако лучше предпочесть преждевременные роды, избежав тем самым химиотерапию.

При отсутствии противопоказаний предпочтительными являются роды через естественные половые пути. Тем не менее обсуждался вопрос: в каких случаях необходимо кесарево сечение? С 2009 г. протокол по способам родоразрешения у больных онкогинекологической патологией претерпел изменения, что привело к модификации некоторых рекомендаций.

При большинстве патологий можно рекомендовать роды через естественные родовые пути. Преимущества вагинальных родов заключаются в снижении кровопотери, риска хирургических и инфекционных осложнений, что позволяет быстрее начать специализированное лечение.

Дисплазия (CIN) шейки матки не является показанием для кесарева сечения. Общее влияние способа родоразрешения на исход онкологического течения рака шейки матки является спорным. При раке шейки матки,

ассоциированном с беременностью, вагинальные роды могут способствовать более высокому риску лимфоваскулярной инвазии, кровотечения, слабости родовой деятельности, присоединению инфекции, разрывам шейки матки и имплантации опухолевых клеток. Поэтому беременным, больным раком шейки матки, родоразрешение рекомендуется путем кесарева сечения. Кроме того, кесарево сечение позволяет выполнить адекватный объем хирургического вмешательства. Пациенткам, оперированным во время беременности по поводу рака вульвы, показано кесарево сечение [14].

Плацента должна быть проверена на наличие метастазов. Поражение метастазами плода является крайне редким событием. При гинекологических злокачественных опухолях описаны единичные наблюдения метастазов рака шейки матки, саркомы и меланомы вульвы в ткани плода [1, 5, 11].

*Послеродовое ведение.* Во время химиотерапии грудное вскармливание противопоказано не всегда. Безопасность грудного вскармливания зависит от токсичности препаратов и их фармакокинетических свойств. Поэтому в случае сомнений в целях безопасности грудное вскармливание не рекомендуется [39].

Срок беременности, стадия заболевания и токсичность лекарственных препаратов являются факторами, которые могут повлиять как на течение онкологического процесса, так и на рост и развитие ребенка.

Все новорожденные должны быть обследованы при рождении на предмет обнаружения возможных врожденных пороков развития, а также фактических или потенциальных заболеваний. Антропометрические измерения (вес, длина, окружность головы) должны быть произведены для оценки развития плода в соответствии с гестационным возрастом. В случае применения при беременности химиотерапии новорожденные должны быть обследованы на наличие гематологических, иммунологических, сердечно-сосудистых и неврологических расстройств, которые должны оцениваться в динамике.

*Влияние недоношенности.* Преждевременные роды у беременных, больных злокачественными заболеваниями, являются наиболее

распространенной неонатальной проблемой. Большинство из этих новорожденных являются недоношенными, в первую очередь из-за необходимости специального лечения матери. Поэтому по возможности следует избегать преждевременного родоразрешения.

Тяжесть патологических состояний новорожденных (детский церебральный паралич, тяжелые когнитивные нарушения или нейро-сенсорный дефицит) зависит от гестационного срока рождения [6, 21, 26, 31]. Кроме того, показатели заболеваемости новорожденных увеличиваются в 2 раза при родоразрешении на каждую неделю раньше положенного срока (от 5,9%, если они родились на 37 неделе гестации, до 51,7% — в 34 недели гестации). У недоношенных новорожденных имеет место повышенный риск нестабильности температуры, дистресс-синдрома, дефицита массы тела, обезвоживания, сепсиса, гипогликемии и желтухи, что требует коррекции. Накопленные данные литературы показывают, что недоношенные дети имеют более высокий риск психоневрологической патологии в позднем периоде детства (плохой успеваемости в школе, требующей особых образовательных программ). Хотя эти результаты следует интерпретировать с осторожностью с учетом генетических, акушерских и неонатальных факторов.

Мы решили рассмотреть данную тему в силу того, что она является одной из наиболее сложных и противоречивых в онкологии. Это касается как лечения злокачественной опухоли на фоне беременности, так и ведения беременности у больных, ранее перенесших онкологические заболевания. Ни отечественные, ни зарубежные источники литературы на эту эмоциональную, а порой и трагическую тему не дают однозначных рекомендаций, более того, часто они противоречат друг другу. Причина заключается в отсутствии убедительных научных данных в связи с очевидной неэтичностью проведения клинических исследований. Мы призываем к взвешенному, осторожному принятию коллегиального решения с обязательным привлечением хирурга-онколога, радиолога, химиотерапевта, а в ряде случаев морфолога, педиатра и акушера-гинеколога. Рекомендации должны быть обязательно детально обсуждены с пациенткой и членами ее семьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alexander A., Harris R.M., Grossman D., Bruggers C.S., Leachman S.A. Vulvar melanoma: diffuse melanosis and metastasis to the placenta. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(2):293–298.
2. Allaert S.E., Carlier S.P., Weyne L.P., Vertommen D.J., Dutre P.E., Desmet M.B. First trimester anesthesia exposure and fetal outcome. A review. *Acta Anaesthesiol Belg* 2007; 58(2):119–123.
3. Behtash N., Karimi Z.M., Modares G.M., Ghaemmaghami F., Mousavi A., Ghotbizadeh F. Ovarian carcinoma associated with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8:3.
4. Bokemeyer C., Hartmann J.T., Kuczyk M.A. et al. Recent strategies for the use of paclitaxel in the treatment of urological malignancies. *World J Urol* 1998; 16(2):155–162.
5. Cailliez D., Moiro M.H., Fessard C., Hemet J., Philippe E. [Placental localisation of cancer of the cervix (author's transl)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1980; 9(4):461–463.
6. Costeloe K.L., Hennessy E.M., Haider S., Stacey F., Marlow N., Draper E.S. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 2012; 345:e7976.
7. Covens A., Rosen B., Murphy J. et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol* 2002; 84(1):145–149.
8. Dobashi M., Isonishi S., Morikawa A. et al. Ovarian cancer complicated by pregnancy: Analysis of 10 cases. *Oncol Lett* 2012; 3(3):577–580.
9. Doi D., Boh Y., Konishi H., Asakura H., Takeshita T. Combined chemotherapy with paclitaxel and carboplatin for mucinous cystadenocarcinoma of the ovary during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(4):633–636.
10. Fauvet R., Brzakowski M., Morice P. et al. Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study. *Ann Oncol* 2012; 23(6):1481–1487.
11. Frick R., Rummel H., Heberling D., Schmidt W.O. [Placental metastases from a maternal angioblastic sarcoma of the vagina (author's transl)]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1977; 37(3):216–220.
12. Frumovitz M., Sun C.C., Schmeler K.M. et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2009; 114(1):93–99.
13. Gezgin K., Karatayli R., Yazici F., Acar A., Celik C., Capar M. Ovarian cancer during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 115(2):140–143.
14. Goldman N.A., Goldberg G.L. Late recurrence of squamous cell cervical cancer in an episiotomy site after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2003; 101(5 Pt 2):1127–1129.
15. Gurumurthy M., Koh P., Singh R. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer and the use of gemcitabine during pregnancy. *J Perinatol* 2009; 29(1):63–65.
16. Heaps J.M., Fu Y.S., Montz F.J., Hacker N.F., Berek J.S. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; 38(3):309–314.
17. Henderson C.E., Elia G., Garfinkel D., Poirier M.C., Shamkhani H., Runowicz C.D. Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993; 49(1):92–94.
18. He S.Y., Shen H.W., Xu L., Li X.L., Yao S.Z. Successful management of mucinous ovarian cancer by conservative surgery in week 6 of pregnancy: case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286(4):989–993.
19. Huang J., Barbera L., Brouwers M., Browman G., Mackillop W.J. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21(3):555–563.
20. de Hullu J.A., Hollema H., Lolkema S. et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002; 95(11):2331–2338.
21. Kallen B., Mazze R.I. Neural tube defects and first trimester operations. *Teratology* 1990; 41(6):717–720.
22. Kondagunta G.V., Bacik J., Donadio A. et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(27):6549–6555.
23. Kwon Y.S., Mok J.E., Lim K.T. et al. Ovarian cancer during pregnancy: clinical and pregnancy outcome. *J Korean Med Sci* 2010; 25(2):230–234.
24. Larroque B., Breart G., Kaminski M. et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(2):F139–F144.
25. Machado F., Vegas C., Leon J. et al. Ovarian cancer during pregnancy: analysis of 15 cases. *Gynecol Oncol* 2007; 105(2):446–450.
26. Marret S., Marchand-Martin L., Picaud J.C. et al. Brain injury in very preterm children and neurosensory and cognitive disabilities during childhood: the EPIPAGE cohort study. *PLoS One* 2013; 8(5):e62683.

27. Mazze R.I., Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(5):1178–1185.
28. McNeish I.A., Kanfer E.J., Haynes R. et al. Paclitaxel-containing high-dose chemotherapy for relapsed or refractory testicular germ cell tumours. *Br J Cancer* 2004; 90(6):1169–1175.
29. Mead G.M., Cullen M.H., Huddart R. et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer* 2005; 93(2):178–184.
30. Mendez L.E., Mueller A., Salom E., Gonzalez-Quintero V.H. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 102(5 Pt 2):1200–1202.
31. Mercier C.E., Dunn M.S., Ferrelli K.R., Howard D.B., Soll R.F. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998–2003. *Neonatology* 2010; 97(4):329–338.
32. Mir O., Berveiller P., Ropert S. et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008; 19(4):607–613.
33. Moran B.J., Yano H., Al Z.N., Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol* 2007; 8(6):536–544.
34. Morice P., Uzan C., Gouy S., Verschraegen C., Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012; 379(9815):558–569.
35. Muyldermans K., Moerman P., Amant F., Leunen K., Neven P., Vergote I. Primary invasive mucinous ovarian carcinoma of the intestinal type: importance of these expansile versus infiltrative type in predicting recurrence and lymph node metastases. *Eur J Cancer* 2013; 49(7):1600–1608.
36. Oonk M.H., van Hemel B.M., Hollema H. et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 2010; 11(7):646–652.
37. Pearl J., Price R., Richardson W., Fanelli R. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 2011; 25(11):3479–3492.
38. Picone O., Lhomme C., Tournaire M. et al. Preservation of pregnancy in a patient with a stage IIIB ovarian epithelial carcinoma diagnosed at 22 weeks of gestation and treated with initial chemotherapy: case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 94(2):600–604.
39. Pistilli B., Bellettini G., Giovannetti E. et al. Chemotherapy, targeted agents, antiemetics and growth-factors in human milk: how should we counsel cancer patients about breastfeeding? *Cancer Treat Rev* 2013; 39(3):207–211.
40. Rob L., Skapa P., Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12(2):192–200.
41. Rouzi A.A., Sahly N.N., Sahly N.F., Alahwal M.S. Cisplatin and docetaxel for ovarian cancer in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(5):823–825.
42. Rydzewska L., Tierney J., Vale C.L., Symonds P.R. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD007406.
43. Schmeler K.M., Frumovitz M., Ramirez P.T. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol* 2011; 120(3):321–325.
44. Serkies K., Wegrzynowicz E., Jassem J. Paclitaxel and cisplatin chemotherapy for ovarian cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283 Suppl 1:97–100.
45. Sood A.K., Shahin M.S., Sorosky J.I. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001; 83(3):599–600.
46. Strnad P., Robova H., Skapa P. et al. A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 109(2):280–284.
47. Van de Velde M. Anesthesia for the pregnant patient undergoing non-obstetric surgery: what's new? Syllabus of the international winter symposium on anesthesia for the obstetric patient. Leuven: University Hospitals Leuven; 2000.
48. Tabata T., Nishiura K., Tanida K., Kondo E., Okugawa T., Sagawa N. Carboplatin chemotherapy in a pregnant patient with undifferentiated ovarian carcinoma: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(1):181–184.
49. Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D., Filipits M., Bartsch R. Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. *Oncology* 2012; 83(4):234–238.
50. Zhao X.Y., Huang H.F., Lian L.J., Lang J.H. Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(1):8–15.