

ГОУ ДПО
Санкт-Петербургская
медицинская академия
последипломного
образования

РЕДКИЕ СОЧЕТАНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И БЕРЕМЕННОСТИ

А.Э.Протасова, Д.А.Протасов

В доступной литературе уделено мало внимания казуистическим сочетаниям беременности с колоректальными опухолями, раком легкого и желудка, занимающими ведущее место в структуре онкологической заболеваемости в мире. При этом, частота встречаемости этих опухолей на фоне беременности составляет более 10% именно за счет большого числа первичных случаев рака

Введение

В мире наблюдается постоянный и неуклонный рост заболеваемости злокачественными опухолями. Ежегодный прирост онкологических больных составляет - 2,2%, а общий прирост населения в связи со снижением рождаемости всего 1,3% [20, 37]. В мире ежегодно регистрируется более 210 млн. беременных женщин. За последние 15 лет более чем в 2 раза увеличилось число первых родов в возрасте 30-39 лет. На 50% возросло число беременных старше 40 лет. При этом злокачественные опухоли являются второй причиной смерти женщин репродуктивного периода [1, 2, 8, 37].

Возникновение рака у беременных является редким событием и встречается в 0,1% случаев [1, 39, 40]. Однако это сочетание будет значительно выше, если рассматривать частоту беременных среди случаев рака. В США ежегодно регистрируются более 3500 сочетаний рака с беременностью [8]. В возрастной группе 40-летних женщин встречаемость этого сочетания еще выше. Пристальное наблюдение акушеров-гинекологов за беременными старшего возраста и онкологическая настороженность также может способствовать диагностированию рака.

В развитых странах, где возраст беременных старше, эта проблема становится актуальнее. Для развивающихся стран характерны роды в молодом возрасте и сочетание рака с беременностью прослеживается в меньшем проценте случаев [1, 2, 28, 44]. Абсолютно все злокачественные опухоли могут выявляться как на фоне различных сроков беременности, так и на любых фазах развития заболевания. Не выявлено причин возникновения злокачественных опухолей у беременных и факторов риска, связанных с беременностью. В частности не доказано, что угнетение гуморального и клеточного иммунитета матери при беременности, происходящее под действием таких факторов, как стероидные гормоны, протеины плацентарного происхождения (альфа 2 гликопротеин и др.), иммуносупрессорные цитокины и иммунодепрессивные белки трофобласта (ХГЧ и альфа фетопротейн) способствуют снижению противоопухолевой защиты [7].

Сочетание рака и беременности можно объяснить простым совпадением [1, 2, 6].

В отечественной онкологической статистике нет данных о частоте встречаемости злокачественных опухолей и беременности.

В фундаментальных работах отечественных и зарубежных авторов [1, 2, 6, 10, 39] достаточно полно представлены особенности течения наиболее часто встречаемых сочетаний беременности с такими формами злокачественных новообразований, как гинекологический рак, рак молочной железы и меланома кожи.

В доступной литературе уделено мало внимания казуистическим сочетаниям беременности с колоректальными опухолями, раком легкого и желудка, занимающими ведущее место в структуре онкологической заболеваемости в мире [1, 2, 4, 40]. При этом частота встречаемости этих локализаций на фоне беременности составляет более 10% именно за счет большого числа первичных случаев рака [36, 38].

Отдельно можно выделить такие опухоли, как саркомы костей и мягких тканей, которые, хотя и встречаются менее чем в 1% случаев от всех злокачественных новообразований, но благодаря развитию этой патологии в основном в репродуктивном возрасте, частота сочетания ее с беременностью достигает 15% [1, 2, 3, 27, 40].

В медицинской литературе содержится недостаточно сведений по диагностике, лечению и прогнозу опухолей данных локализаций на фоне беременности.

Беременность налагает ограничения на применение ряда диагностических методик и методов лечения онкологического заболевания. Всегда трудно предопределить исход данного сочетания, так как лечение, жизненно необходимое матери, может повредить развитию или быть губительным для плода [2, 10, 40]. Перед семьей ставится трудноразрешимая психологическая и этическая проблема: потерять плод, чтобы спасти жизнь женщине, или подвергнуть риску жизнь матери, но постараться спасти ребенка. Найти оптимальный выход из сложившейся ситуации – вот задача, которая встает перед врачом. Особенно это касается тех клинических ситуаций, когда у беременной нет ощущения болезни, в связи с чем она стремится психологически «отгородиться» от факта заболевания [10, 40].

На сегодняшний день уже определены наиболее общие принципы диагностики и лечения злокачественных опухолей, ассоциированных с беременностью:

Проведение своевременной диагностики крайне важно, так как беременность затрудняет использование методов, необходимых для оценки первичной опухоли и степени распространения заболевания [38]. Без риска можно использовать ультразвуковые методы исследования, эндоскопические, пункционные, в том числе люмбальные и стеральные, трепанобиопсию, магнитно-резонансную томографию (МРТ). Отдельного внимания заслуживают *рентгеновские методы исследования*. Считается, что доза менее 10 Рад безопасна для плода. Хотя лучевая нагрузка при проведении рентгенографии органов грудной клетки или тазовой области значительно ниже порога опасности, необходимо учитывать, что многие процедуры в процессе диагностики и лечения приходится выполнять многократно [19, 38].

В выборе лечебной тактики злокачественных новообразований на первое место должны быть поставлены интересы матери, на второе – плода [1, 40].

Только при генерализации опухолевого процесса следует проводить активное симптоматическое лечение матери с целью пролонгирования беременности до срока жизнеспособного плода [2, 10].

Существуют три стратегических направления в лечении этого контингента больных: [2, 40]

- Прервать беременность, и провести полноценное лечение опухоли. Безусловно, это наиболее безопасное решение для матери, но после противоопухолевой терапии не всегда возможно сохранение или восстановление фертильности.

- Отложить лечение до рождения ребенка. Чтобы ускорить излечение, можно пойти на более раннее родоразрешение, которое не идеально для ребенка, но вполне безопасно при сегодняшнем уровне медицины.

- Лечить опухоль во время беременности, пытаясь свести к минимуму риск для плода. Решение о продолжении беременности зависит от клинической картины опу-

левого процесса, вероятности излечения, эмбриотоксичности препаратов и согласия пациентки.

Лактация у больных злокачественными опухолями не рекомендуется [1, 37].

При возможности проведения незамедлительной радикальной операции создается наилучшая перспектива для матери и плода. Необходимо учитывать, что при *хирургическом лечении* на фоне беременности *общий* риск спонтанного аборта составляет 1–3% [39].

Лучевая терапия на область живота и малого таза во время беременности однозначно противопоказана. Облучение областей, расположенных выше диафрагмы, может проводиться в тех случаях, когда мать категорически против прерывания беременности, а необходимо незамедлительное начало лечения. При адекватном экранировании риск для плода в этих случаях сравнительно небольшой [22, 27].

Проведение химиотерапии в первом триместре беременности противопоказано, так как риск развития врожденных пороков плода при полихимиотерапии достигает 25% [17, 35]. Курсы химиотерапии сравнительно безопасны для плода во втором и третьем триместре беременности. В этот период завершается органогенез всех систем, кроме нервной и половой и риск пороков развития для плода не превышает 2–3%. Собраны данные о 84 детях, рожденных от матерей, получавших химиотерапию во время беременности. Эти дети не отличались по физическому и умственному развитию от сверстников, увеличения количества вторичных опухолей также не наблюдалось [9].

В случаях сочетания злокачественных опухолей и беременности прослеживается обратная зависимость между прогнозом для плода и матери от срока беременности, при котором диагностирована злокачественная опухоль. Прогноз для плода более благоприятен при выявлении рака в III триместре беременности, а прогноз для матери – в I триместре [1, 39].

Локализованные формы рака как правило не оказывают отрицательного влияния на течение беременности.

Неблагоприятным является генерализация любого опухолевого процесса на беременность: увеличивается частота невынашивания беременности и внутриутробной асфиксии плода, детская смертность на первом году в этом случае достигает 25% [38].

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК И БЕРЕМЕННОСТЬ

Эпидемиология

В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак (КРР) занимает III место в мире. Для КРР характерен рост заболеваемости и смертности. Более 30% случаев КРР выявляются в III–IV стадии заболевания. Однако пятилетняя выживаемость больных КРР достигает 42% - 51% [13, 20]. Среди больных раком толстой кишки число женщин в 1,5 раза превышает число мужчин. Средний возраст пациенток ко времени распознавания заболевания составляет 60 лет, а из числа заболевших всего 2,5–3,6% находятся в репродуктивном возрасте [20].

Колоректальный рак возникает в 1 случае на 50 000 беременных. При этом, среди всех сочетаний рака с беременностью доля такого сочетания составляет 10,8%.

В литературе описано около 300 случаев сочетания КРР с беременностью.

Средний возраст больных КРР, сочетающийся с беременностью, составляет 32 года, а пик сочетания КРР и беременности приходится на 28-й летний возраст.

Чаще морфологически верифицируется аденокарцинома, муцинозная форма рака или низкодифференцированная опухоль [12, 15, 39].

Нет прямых доказательств увеличения темпа роста и распространения злокачественных опухолей толстой кишки на фоне беременности.

Клиника

Клиническая картина КРР заключается в выделениях с калом темной крови, слизи, болевом синдроме в животе, крестце, прямой кишке, нарушениях моторно-эвакуаторной функции кишки (запоры, поносы), тошноте, потере веса, изменении общего состояния больной. Подобная симптоматика маскируется течением беременности [15] и симптомами гестоза первой половины беременности. При локализации опухоли в левом фланге толстой кишки часто развивается острая кишечная непроходимость. А при поражении правого фланга - симптоматика развивается медленно, характерна пальпируемая опухоль и признаки анемии.

Как результат редкости случаев, скрытого течения заболевания колоректальный рак у беременных диагностируется в 54,5% в III триместре и в раннем послеродовом периоде. При III-IV стадии опухолевого процесса, развитии кишечной непроходимости, перфорации опухоли стенки кишки или уже на стадии метастатического процесса диагноз установлен у 59% беременных. Запущенность гораздо выше, чем у небеременных женщин. Метастазы в яичники также выявляются в 25% случаев против 3-5% среди всех больных КРР [2, 12, 39]. Диагноз реже ставится во II триместре (28,5%) и только в 17% в начале беременности.

Тщательный сбор анамнеза с целью выявления факторов риска, физикальный осмотр особенно области промежности, паховых областей, полное клиническое обследование необходимо произвести при первом посещении беременной врача акушера-гинеколога.

Диагностика

Если у женщин были выявлены семейный полипоз или диффузный полипоз толстой кишки, типичный для пациенток молодого возраста, наследственный неполипозный КРР, аденома толстой кишки, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, с целью диагностики КРР обязательным является ректо-вагинальный осмотр беременной. Пальцевое исследование прямой кишки должно проводиться в положении на боку, в коленно-локтевом положении и на корточках.

Необходимо учитывать, что в 80% случаев рак прямой кишки, особенно в I триместре беременности можно выявить на ранних стадиях методом пальцевого ректального исследования.

Применение гемокульт-теста (выявление скрытой крови в кале) возможно для групп риска. При положительном результате теста показано выполнение эндоскопических методов обследования, при которых для купирования возможных осложнений у беременных женщин необходимы условия проведения оксигенации и мониторинга жизненно важных функций. Выполнено 59 сигмоскопий и 28 колоноскопий и доказана безопасность процедур при беременности [16].

Ограничено применение опухолевых маркеров при беременности. Показатель РЭА может быть неспецифически повышен. Повторное определение РЭА должно выполняться только для выявления динамики. Определение других стандартных маркеров при КРР не имеет клинического значения. Определение Tumor M2-пируваткиназного теста, определяемого в кале и крови иммуноферментным анализом, и выявление мутантных генов ДНК клеток КРР в кале и моче высокоспецифичны и безопасны во время беременности.

Для оценки распространения КРР у беременных используется рентгенологическое обследование органов грудной клетки, УЗИ органов малого таза и брюшной полости или трансректальное УЗИ, МРТ.

Дополнительными методами обследования являются КТ органов грудной клетки, ПЭТ, ректальная МРТ и МР-колонография. Их выполнение целесообразно только при планировании радикальной операции или при выявленном очаге неясного генеза (ПЭТ) [45]. Безопасность этих методик в диагностике КРР у беременных в настоящее время обсуждается, хотя диагностическая ценность их для оценки опухолевого процесса составляет от 85 до 100%.

Лечение

Основным аспектом в выборе методов лечения колоректального рака является решение женщины о прерывании или сохранении беременности. С медицинской точки зрения лечение больных КРР определяется сроком беременности ко времени распознавания заболевания, стадией опухолевого процесса, наличием или отсутствием других прогностических факторов. Стандартных схем родоразрешения и лечебной тактики при столь сложной клинической ситуации не существует. Принимая во внимание неблагоприятное влияние беременности на клиническое течение КРР, необходимо убедить женщину в целесообразности начать лечение с момента диагностирования рака, а беременность, особенно в I и II триместрах, лучше прервать [4, 18, 47].

Наличие низкодифференцированного рака в связи с крайне неблагоприятным прогнозом для матери и плода является показанием для прерывания беременности на любом сроке и начала незамедлительного лечения. При массивной кровопотере, перфорации опухоли или

развитии обтурационной непроходимости также необходима немедленная операция и прерывание беременности.

Если женщина принимает решение о прерывании беременности, то оно осуществляется любым показанным при данном сроке методом вплоть до малого кесарева сечения или плодоразрушающей операции, и проводится комплексное лечение по существующим стандартам для КРР [45].

Из особенностей хирургического метода лечения в случае прерывания беременности необходимо отметить, что одновременно с выполнением адекватного объема вмешательства при КРР для сохранения фертильности женщинам репродуктивного периода необходимо произвести клиновидную биопсию обоих яичников со срочным гистологическим исследованием. В случае вовлечения в процесс матки при раке ректосигмоидного отдела толстой кишки проводится комбинированная операция с тотальной гистерэктомией. Сохраненные яичники с морфологически подтвержденным отсутствием метастазов могут дать шанс женщине на суррогатное материнство [4, 12].

В доступной литературе отрывочно представлены особенности лечения КРР с сохранением беременности.

При желании женщины пролонгирования беременности и локализованной форме КРР (Dukes B и C стадии) в I и II триместрах должен быть выполнен хирургический метод лечения в адекватном объеме. Отмечено, что в течение первых 20 недель беременности радикальное хирургическое вмешательство оказывает минимальное повреждающее влияние на плод. Смерть плода отмечалась в 3,8% при лапаротомическом доступе [4, 15, 47].

Несмотря на то, что у 24% больных КРР существует опасность возникновения метастазов в яичники, у operable больных во время вмешательства по удалению опухоли и при решении вопроса о сохранении беременности на любом сроке не рекомендуется выполнение сальпингоофорэктомии с профилактической целью. Удаление яичников чревато риском спонтанного аборта, в особенности в течение первых 3 месяцев беременности. Тем не менее, клиновидная биопсия обоих яичников обязательна.

При диагностировании локализованного КРР во второй половине беременности возможно отложить хирургическое вмешательство до 1-2 недель послеродового периода с учетом срока родоразрешения 32-34 недели. Такой плановый срок операции обусловлен необходимостью восстановления кровоснабжения органов малого таза после беременности [4, 16, 44]. Более длительная задержка хирургического лечения до доношенных родов или в послеродовом периоде должна быть согласована индивидуально с пациенткой, анестезиологом и хирургом. Одной из причин целесообразности начала лечения после родоразрешения на поздних сроках беременности являются технические трудности при резекции или низведении кишки ввиду наличия больших размеров беременной матки и опасности повреждения

плода при длительном хирургическом вмешательстве [1].

Роды могут быть проведены как через естественные родовые пути, так и преимущественно методом кесарева сечения. Хирургический метод ведения родов приоритетен при наличии КРР больших размеров, локализации опухоли в ректосигмоидном отделе, наличии «вколоченной» опухоли, суживающей родовой канал и при расположении опухоли на передней стенке прямой кишки [4, 40, 44].

В случаях диагностики КРР на стадии местораспространенного или метастатического заболевания при нежелании прерывания беременности во второй половине начать лечение с индукционной химиотерапии. Отказ от нее возможен при условии, что течение опухолевого заболевания не носит агрессивный характер.

Психологическая реакция беременной на диагноз рака любой локализации всегда пессимистична, но наиболее тяжело больная переносит рекомендации об операции с выведением противоестественного заднего прохода. В таких случаях, невзирая на срок беременности, многие больные не соглашаются с диагнозом, категорически отказываются от предложенного лечения по поводу рака до тех пор, пока плод не станет жизнеспособным.

Химиотерапия локализованной формы КРР (Dukes C), выявленной на 2-3 триместре беременности, после хирургического этапа лечения обычно откладывается до послеродового периода.

На фоне беременности применение 5FU и его производных, антрациклинов или платиносодержащей химиотерапии как в адьювантном режиме, так и с паллиативной целью, может назначаться только после первого триместра с относительным риском для плода с низким весом [15, 17, 25].

Нет доступных данных о безопасности использования иринотекана, оксалиплатина, цетуксимаба или бевацизумаба на фоне беременности [17].

Информации об опыте применения методов интервенционной радиологии, а также артериальной химиоинфузии, эмболизации и химиоэмболизации печеночной артерии и/или внутрипортальной химиоинфузии, химиоэмболизации и механической эмболизации воротной вены в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень у беременных пациенток нет [5].

Лучевой метод лечения рекомендован к применению только в послеродовом периоде [15, 28, 46].

Лактация у больных КРР не рекомендуется [2].

Прогноз

Своевременно поставленный диагноз КРР (выявление I стадии в I триместре беременности) позволяет у 70% больных достичь показателя 5-летней выживаемости [4].

Прогноз значительно ухудшается при выявлении опухоли во II и III триместрах беременности или после родов, а инфицированные, распадающиеся опухоли прямой кишки у беременных женщин могут явиться возможной причиной септических осложнений и увеличения материнской и детской смертности. По ряду исследований

даже до начала лечения у больных КРР, особенно раком прямой кишки, установлена высокая частота выкидышей и преждевременных родов [4, 39, 40].

Точная оценка исхода КРР в сочетании с беременностью затруднена тем, что большинство клиницистов имеет малое число наблюдений, причем лечение проводят самыми разнообразными способами.

По различным данным, имеется зависимость между триместром беременности, в котором был поставлен диагноз КРР, и материнской смертностью. Так, при постановке диагноза во II триместре материнская смертность в 2 раза выше, чем в I, а в III – в 4 раза выше, чем в I [1, 4].

Влияние беременности на более позднюю диагностику рака толстой кишки приводит к тому, что показатели 5-летней выживаемости 75-80% для Dukes B. сравнимы с результатами лечения всех пациентов КРР. В стадии Dukes C. они составляют 27-50% и 0-5% для Dukes D., что значительно ниже популяционных показателей [12, 16].

При нераспространенных формах рака увеличения детской смертности не прослеживается. Прогноз для плода при КРР в значительной степени зависит от срока беременности ко времени распознавания заболевания, срока и метода родоразрешения. Выживаемость новорожденных при родоразрешении в срок более 28 недель беременности составляет 87% [18].

РАК ЖЕЛУДКА Эпидемиология

В структуре онкологической заболеваемости рак желудка занимает четвертое место, а в структуре смертности находится на второй позиции. Ежегодно регистрируется около 1 млн первичных случаев заболевания. Рак желудка является наиболее частой патологией в странах Восточной Азии (Япония и Корея), Южной Америке, Восточной Европы [20]. Показатели заболеваемости женщин составляют в среднем 10 случаев на 100 000 женского населения, что в 2 раза реже, чем у мужчин. Резкое возрастание частоты рака желудка отмечается после 50 лет, однако к наиболее неблагоприятной тенденции относится рост рака кардиального и гастроэзофагального отделов желудка у больных моложе 40 лет [31].

К основным факторам риска рака желудка относятся хроническая инфекция *Helicobacter pylori*, наследственный фактор, гипоацидный гастрит, курение, высокое потребление соли, низкое потребление свежих овощей и фруктов [31].

Сочетание беременности с раком желудка встречается реже, чем с КРР. Впервые обобщено 33 наблюдения Molinie в 1962. К 2006 году описаны данные о 131 случае рака желудка в сочетании с беременностью [14].

Возраст заболевших раком желудка в сочетании с беременностью, опубликованный в доступной литературе, составляет от 20 до 44 лет, в среднем 29 лет.

Рак желудка обычно развивается медленно, иногда в течение многих лет и у женщин репродуктивного возраста не снижает фертильность. Ранние изменения в сли-

зистой оболочке желудка редко сопровождаются характерными или общими симптомами и остаются незамеченными [14].

Клиника

К начальным признакам заболевания может быть отнесено чувство быстрого перенасыщения малым количеством пищи и тяжести в области желудка, тошнота, рвота, анемия и необъяснимая потеря веса. Пациентки предъявляют жалобы на боли в эпигастриальной области, схожие с таковыми при язвенной болезни.

Смазанность клинических проявлений болезни и сходство с признаками токсикоза первой половины беременности приводят к тому, что диагноз устанавливается поздно и часто уже на стадии пальпируемых метастазов в эпигастриальных лимфатических узлах.

В литературных обзорах отмечено, что в 65-80% случаев рака желудка диагноз был установлен после 30 недель беременности, а во II и III триместрах беременности в 90% случаев [30]. Только у 3% беременных пациенток Японии, где налажен гастроэзофагальный скрининг, диагноз был установлен при поражении только стенки желудка.

Метастазы в яичники при раке желудка, ассоциированном с беременностью, встречаются в три раза чаще, по сравнению с группой небеременных женщин [34].

Метастатические очаги рака желудка в плаценту описаны чаще, чем при опухолях других локализаций у женщин, что говорит о крайне высокой степени злокачественности такого сочетания [21, 26, 30].

Диагностика

В диагностике рака желудка крайне важен сбор анамнеза с целью выявления факторов риска, учитывая сглаженное течение заболевания на ранних этапах развития у беременных. Онкологическая настороженность обуславливает необходимость физикального осмотра и полного клинического обследования беременной с акцентом на выявление признаков анемии, дефицита железа и определения скрытой крови в кале. Возможно генетическое обследование при наличии наследственного рака желудка - выявление мутации гена CDH1 [30, 31].

При выявлении симптоматики и продолжающейся неспецифической тошноте при сроке беременности более 12-16 недель рекомендовано выполнение ФГДС, на основании которой проводится морфологическая верификация и устанавливается первичный диагноз. Метод безопасен при применении его на фоне беременности [16]. У большинства больных беременность является психологическим препятствием для правильной диагностики рака желудка [14, 21, 43]. Женщинам, страдающим язвенной болезнью желудка, рекомендуется провести медикаментозное или хирургическое лечение до планируемой беременности, иначе необходим постоянный эндоскопический контроль с прицельной биопсией на протяжении всей беременности [14, 32]. Сре-

ди беременных женщин, страдающих раком желудка, чаще верифицируется низкодифференцированная аденокарцинома [32].

Определение распространенности опухолевого процесса производится методом УЗИ органов брюшной полости и малого таза, на основании которого определяются метастазы в регионарные лимфатические узлы, по брюшине и в яичники в 20-40% случаев. Вторичные изменения в печени при беременности отмечены в менее 10% случаев, что значительно реже, чем у небеременных женщин [26, 30, 39]. Имеется возможность применения эндоскопического УЗИ и МРТ для оценки местного распространения рака желудка. При беременности рентгенологическое обследование ЖКТ не проводится. Компьютерная томография и ПЭТ применяются с целью определения экстраорганного поражения с целью планирования радикального лечения. На фоне беременности возможно применение диагностической лапароскопии для оценки резектабельности первичной опухоли желудка и степени распространения процесса. Целесообразно выполнение диагностической лапароскопии на сроках до 20 недель беременности [23, 33].

Лечение

Сочетание рака желудка и беременности значительно ухудшает клиническое течение заболевания.

Только при локализованных формах рака желудка применение эндоскопических операций в объеме резекции слизистой и подслизистой слоев дают возможность надежного лечения при желании женщины все же сохранить беременность, независимо от агрессивности и плохого прогноза опухоли этой локализации [21]. Нельзя согласиться с рекомендациями длительной выжидательной тактики при операбельном раке желудка, так как трудно учесть темпы роста и распространения опухоли.

При сочетании рака желудка и беременности наиболее часто рассматривается вопрос исключительно об оперативном лечении злокачественного новообразования. Выполнение хирургического вмешательства при резектабельности опухоли должно быть произведено до 20-24 недели беременности. Выбор объема операции (органосохраняющая – резекция желудка, или гастрэктомия) зависит от состояния больной и характеристики первичной опухоли [30].

Большинство авторов склоняются к выводу, что при сочетании рака желудка и беременности показано прерывание последней в I и II триместре медикаментозным или хирургическим способом, учитывая агрессивное течение заболевания, несмотря на ограничение фертильности после проведения успешного лечения. Перестройка в организме женщины при повторной беременности может стать толчком к прогрессированию опухолевого процесса. Высокий риск метастазов в яичники также накладывает ограничение на последующую репродуктивную функцию. Считается нежелательной беременность в первые 3-5 лет после операции [4].

В III триместре тактика определяется в зависимости от индивидуальных особенностей: при жизнеспособном плоде резекция желудка сочетается с кесаревым сечением или беременность сохраняется. Если опухоль не операбельна, возможно только паллиативное вмешательство с сохранением беременности.

При генерализованной форме рака желудка в III триместре, когда прогноз для матери безнадежен, на первое место в выборе тактики лечения ставятся интересы будущего ребенка [21, 43].

В случаях, при которых невозможно выполнение хирургического этапа лечения (метастатическая форма рака желудка, отказ пациентки, желание сохранить беременность) химиотерапия становится единственным методом воздействия на опухолевый процесс.

При отказе пациентки от прерывания беременности применение цитостатиков на основе 5FU, антрациклинов или платиносодержащей химиотерапии может назначаться только после первого триместра [17].

Прогноз

5-летняя выживаемость больных раком желудка составляет всего 20%, при этом 3-летняя выживаемость женщин, диагноз рака желудка которым установлен во время беременности, не превышает 8%, в независимости от возраста, стадии заболевания, а 5-летняя - всего 2,9% [13, 32].

Для злокачественных опухолей желудка в формировании прогноза для ребенка играет важнейшую роль своевременность диагностики.

В случаях локализованных форм рака желудка и успешного хирургического лечения только 72% больных раком желудка в Японии родили здоровых детей, однако по данным других исследований этот процент значительно ниже и составляет только 38% [14, 26, 32].

РАК ЛЕГКОГО И БЕРЕМЕННОСТЬ Эпидемиология

Рак легкого лидирует по заболеваемости и смертности среди всех злокачественных новообразований и относится к опухолям с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом независимо от наличия или отсутствия беременности [20]. Около 80% случаев смертности у женщин от рака легкого ассоциируется с курением [45].

Рак легкого во время беременности встречается крайне редко. Хотя заболеваемость женщин в 3-4 раза ниже, чем мужчин, повышение частоты сочетания РЛ и беременности связано с ростом числа курящих женщин. Две трети беременных женщин с карциномой легкого курили до наступления беременности и продолжали курить до 2-3 триместра беременности [24, 39]. В доступной литературе проанализировано несколько десятков случаев сочетания РЛ с беременностью [24, 35, 41, 45]. Средний возраст беременных женщин, которым диагноз рака легкого установлен на фоне беременности, 35,5 - 37,6 лет, при этом больных младше 40 лет выявлено от 24 до 46% [41]. У 78% беременных женщин на момент постановки

диагноза выявлена метастатическая форма рака легкого, а в 60% случаев диагностированы висцеральные метастазы [24, 39].

Клиника

Задержка в оценке клинических симптомов рака легкого на фоне беременности возникает в связи с низкой онкологической настороженностью. Акушеры-гинекологи приписывают такие симптомы, как слабость, утомляемость и одышка во время беременности, к признакам токсикоза, а также не используют рентгенографию легких во время беременности при наличии факторов риска РЛ.

Модифицирующее влияние беременности на клиническое течение процесса проследить сложно. Поздняя выявляемость не позволяет дать прямых доказательств увеличения риска развития, ускорения темпа роста и распространения РЛ при беременности.

Клиническая картина и симптоматика РЛ, выявленно-го во время беременности, идентичны той, которая описывается во всех случаях заболевания и зависит только от стадии опухолевого процесса.

К общим симптомам РЛ и беременности относятся слабость, снижение аппетита и массы тела больной.

Жалобы, связанные с патологией дыхательной системы, такие как одышка, кровохарканье, хронический персистирующий кашель или изменение характера кашля, хрипы или подсвистывание, в том числе и с наличием или отсутствием плеврального выпота, часто предъявляются этой группой больных [35, 40].

Диагноз рака легкого на фоне беременности можно заподозрить на основании подробного анамнеза с целью выявления и оценки факторов риска, физикального осмотра женщины.

Диагностика

Характеристика первичного очага рака легкого на фоне беременности более точна, чем при РЖ и КРР, так как может и должна проводиться на основании рентгенографии органов грудной клетки в 2-х проекциях.

В отличие от других локализаций злокачественных опухолей, развивающихся на фоне беременности, все методы обследования женщин с диагнозом рак легкого должны быть направлены лишь на определение возможности и объема хирургического этапа лечения. Решения, касающиеся применения радиологических методов исследований, должны принимать во внимание срок беременности и предполагаемые дозы радиации [22, 38, 39].

Оценка степени распространения РЛ основывается на неинвазивном стадировании (КТ, МРТ, ПЭТ), инвазивном хирургическом стадировании (ФБС, чрезбронхиальной биопсии, пищеводной ультрасонографии, эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией и диагностической торакокопией, медиастиноскопией, видеоассоциированными диагностическими оперативными вмешательствами) [26, 45]. В доступной литературе нет указаний на противопоказания к вышеперечисленным методикам у беременных женщин.

Морфологическая верификация диагноза РЛ на фоне беременности может производиться методом цитологического исследования мокроты, гибкой бронхоскопии с биопсией или бронхоальвеолярным промыванием желудка [39]. При метастатической форме опухолевого процесса биопсия легко доступных вторичных очагов является надежной и относительно неинвазивной процедурой. УЗИ органов брюшной полости выполняются при необходимости оценки метастатических очагов в поддиафрагмальных областях. КТ или МРТ брюшной полости назначаются строго по показаниям.

В случаях сочетания мелкоклеточного рака легкого и неврологической симптоматики обязательным является выполнение КТ или МРТ головного мозга [45].

Решением вопроса о показаниях к сканированию костей скелета является наличие болевого синдрома и/или повышение уровня кальция в крови и щелочной фосфатазы.

В 67% случаев морфологически верифицирован мелкоклеточный рак лёгких (НМРЛ), представленный аденокарциномой, крупноклеточными опухолями, плоскоклеточным раком и другими типами опухолей [35]. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) у беременных составляет 33%, что более чем на 10% превышает долю этих опухолей среди небеременных женщин, заболевших раком легкого [24, 40]. Течение заболевания на фоне беременности во многом зависит от гистологической структуры опухоли.

Лечение

Выбор лечебной тактики больных РЛ при беременности во многом определяется верифицированным мелкоклеточным или мелкоклеточным раком и стадией заболевания. Срок беременности в меньшей степени влияет на выбор метода лечения [39].

Злокачественные новообразования легких отличаются своим агрессивным течением. Поэтому на сроке беременности до 20 недель обсуждается вопрос о возможном прерывании беременности и немедленном начале специального лечения. В литературе отмечено, что медикаментозное прерывание беременности более предпочтительно у больных РЛ, так как не требует анестезиологического пособия и является неинвазивным методом.

Симптоматическое лечение в целях максимальной оксигенации организма матери является обязательным на всех стадиях развития рака легкого во время беременности.

При отсутствии отдаленных метастазов при НМРЛ основным методом лечения на фоне беременности остается хирургический в оптимальном объеме [41]. Противопоказаний к хирургическому методу лечения рака легкого во время беременности не существует. Независимо от срока беременности решение об операции необходимо принимать немедленно после подтверждения диагноза. Задержка начала лечения до послеродового периода возможна только у пациенток, у которых рак легких диагностирован после 30-недельного срока гестации

при условии завершения беременности на сроке 32-34 недели. Stark P. et. al. в своем докладе сообщил о случае плоскоклеточного раннего рака легкого у 34-летней пациентки на седьмом месяце беременности. Лечение было отложено. Она родила здорового ребенка и в послеродовом периоде ей произведена нижняя лобэктомия. Пациентка умерла от прогрессирования опухолевого процесса через 3,5 года [39].

Адьювантная химиотерапия на основе платиносодержащих препаратов рекомендуется в случаях IА, IВ и IСА стадии РЛ или может быть рассмотрена в группе женщин IВ стадии опухолевого процесса при размере первичной опухоли более 4 см.

В связи с ограниченным успехом химиотерапии в лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого задержка начала адьювантной химиотерапии до послеродового периода является разумной.

Решение вопроса о целесообразности предоперационной химиотерапии принимается у больных с IСА – N2 стадией.

Независимо от срока беременности в случаях диагностики немелкоклеточного рака легкого IВ-IV стадии опухолевого процесса женщины должны информироваться о прогнозе заболевания. За ними остается право выбора прерывания беременности или неoadьювантной химиотерапии, которая безопасна после первого триместра беременности.

При стадии IВ (любая Т, N3, M0 или T4, любая N, M0) пациенты РЛ имеют плохой прогноз. Лекарственный метод лечения (платиносодержащая химиотерапия) и облучение грудной клетки с использованием эмбрионального экрана являются конкурентными методами стандартного лечения при нерезектабельной опухоли и отсутствии признаков дыхательной недостаточности.

Сочетание цисплатина и винорельбина или эпопозида могут применяться беременным женщинам с РЛ без вредного влияния на плод во 2 и 3 триместрах беременности [25].

Бесплатиновые схемы химиотерапии НМРЛ предлагаются только альтернативно. При наличии отдаленных метастазов используются 2-х, 3-х компонентные сочетания с включением винорельбина, таксанов, гемзара [45].

Симптоматическая лучевая терапия и паллиативные операции рассматриваются в случаях метастазирования рака легкого и/или патологических переломов костей скелета.

Описан случай лучевого лечения беременной при выявлении низкодифференцированной аденокарциномы легких на 23 неделе беременности.

Пациентке на фоне пролонгированной беременности выполнено облучение грудной клетки (2800 рад) и резекция правых мандибулярных метастатических узлов после облучения этой области (2000 рад). Проводилось интенсивное поддерживающее лечение, включая кислород и стероидные гормоны. Срочные роды на 30-й неделе методом кесарева сечения были вызваны материнской дыхательной недостаточностью. Родился младенец

мужского пола, 1300 г; соответствует сроку гестационного периода, с оценкой по шкале Апгар в 3 и 7 баллов. Легкий респираторный дистресс-синдром был единственным осложнением неонатального периода. Осложнений облучения не выявлено [42].

Другой случай касается симптоматической радиотерапии (с эмбриональным экраном) на левую бедренную кость 36-летней пациентки по поводу метастаза аденокарциномы легкого, выявленного на 29-й неделе беременности. Роды здорового младенца мужского пола произошли на 32-й неделе после преждевременного излития околоплодных вод. Период наблюдения за случаем составил 8 месяцев - ребенок был здоров, рос и развивался нормально [39, 41].

Мелкоклеточный рак легкого характеризуется агрессивным клиническим течением и относительно хорошим, но краткосрочным ответом на химиолучевое лечение по сравнению с другими типами рака легких.

Необходимость химиотерапии или в сочетании с лучевой терапией на ранних стадиях беременности при быстро прогрессирующей болезни (т.е. при мелкоклеточном раке легкого) может привести к самопроизвольному прерыванию беременности, в этой связи необходимо убедить женщину в целесообразности прерывания беременности и начала лечения. Лечение МРЛ в период беременности должно балансировать между токсичностью для матери и плода и эффективностью выбранного метода [24].

В случаях выявления мелкоклеточного рака легкого на стадии T1-2N0 при любом сроке беременности может быть поставлен вопрос о хирургическом методе лечения с последующей адьювантной химиотерапией во 2-3 триместрах беременности или в послеродовом периоде.

Цисплатин является наиболее эффективным средством в лечении мелкоклеточного рака легкого по сравнению с другими препаратами [25].

При диагностике локализованного опухолевого процесса комбинированная химиотерапия цисплатином и винорельбином от 4 до 6 циклов в сочетании с облучением органов грудной клетки считается стандартной схемой лечения мелкоклеточного рака легкого [24]. Профилактическое облучение головного мозга показано в послеродовом периоде у пациенток с достигнутой полной ремиссией [45].

Лечение больных распространенной формой МРЛ сводится только к лекарственной терапии (цисплатин или карбоплатин в комбинации с эпопозидом) от 4 до 6 циклов в сочетании с профилактической лучевой терапией головного мозга [25].

В настоящее время в литературе очень мало информации о тератогенном влиянии цитостатиков на плод [17]. По возможности следует избегать проведения химиотерапии в первом триместре беременности, когда происходит активное деление клеток плода и органогенез. В первом триместре риск развития врожденных пороков у плода при химиотерапии в монорежиме составляет 10%, а при полихимиотерапии он достигает 25% [17].

По данным последних исследований большинство курсов полихимиотерапии сравнительно безопасны для плода во втором и третьем триместре, хотя использование препаратов платины и винорельбина во втором и третьем триместрах может спровоцировать повышенный риск мертворождения, задержку внутриутробного роста и низкого веса при рождении [24]. Влияние химиопрепаратов на состояние ЦНС плода мало изучено. Единичные публикации доказывают отсутствие повреждения ЦНС у новорожденных даже при длительной цитостатической терапии.

При химиотерапии во время беременности, необходимо определение приблизительных сроков рождения ребенка для принятия во внимание ожидаемую депрессию костного мозга и потенциальных возможностей кровотечения или инфекции. Описаны случаи снижения гемопоза ребенка после циклов химиотерапии [39].

Прогноз

В случаях сочетания рака легкого и беременности прогноз крайне плохой. В опубликованных данных медиана выживаемости больных раком легкого, выявленного на фоне беременности, составила только 4 мес. (от 2 до 42 мес.) [29].

Не существует никаких доказательств, что беременность влияет на эффективность лечения РЛ, и то, что на плоде отрицательно сказывается течение РЛ у матери при условии, что ей обеспечивается поддерживающее лечение.

Выявление метастазов в плаценту присутствовало в большинстве случаев рака легкого. В отличие от этого, не было никаких сообщений о вовлечении в злокачественный процесс плода [39].

Цитотоксические препараты, получаемые системно, могут достигать значительного уровня в грудном молоке, и поэтому кормление грудью во время химиотерапии противопоказано.

Не существует никаких доказательств, что рак легкого отрицательно сказывается на фертильность и в связи с высокой материнской смертностью [29]. Однако некоторые химиотерапевтические препараты после перенесенного лечения могут вызывать бесплодие.

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И КОСТЕЙ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Эпидемиология

Среди злокачественных опухолей костей и мягких тканей выделяют три наиболее сходные группы заболеваний: саркомы мягких тканей (1 случай на 100 000 человек) саркома Юинга (0,1 случай на 100 000) и остеосаркома (0,3 случая на 100 000 населения). Их доля в структуре онкологической заболеваемости составляет менее 1% и около 10% у детей [3]. Саркомы мягких тканей в равной степени поражают мужчин и женщин, в отличие от других локализаций чаще проявляются в возрасте 20-50 лет. Для саркомы Юинга характерно поражение больных младше 20 лет в 90% случаев, и у половины больных опу-

холь локализуется на конечностях, а в 20% в костях таза. Возрастной пик остеосаркомы приходится на возраст с медианой 16 лет. Опухоли в 65% случаев поражают конечности. Саркомы возникают спонтанно, без видимых причин и факторов риска. Смертность от этих локализаций низкая и составляет 0,6-0,8 для сарком мягких тканей, 0,05 для саркомы Юинга и 0,15 на 100 000 человек для остеосаркомы [3, 45].

Встречаемость сарком костей и мягких тканей во время беременности очень низка. Единичные случаи описаны и обобщены в литературе по диагностике и лечению этих опухолей, ассоциированных с беременностью.

Влияние беременности на инициацию и прогрессирование сарком неясно [41]. В настоящее время нет прямых доказательств увеличения темпа роста и распространения при беременности сарком мягких тканей, за исключением нейрофибросарком.

Среди беременных с одинаковой частотой встречались саркомы костей и саркомы мягких тканей, а, по данным работ Jubran A.A et.al и Merimsky O., несколько чаще на фоне беременности выявлены саркомы мягких тканей. Средний возраст пациенток составляет 27 лет (от 15 до 39 лет) [27, 34].

По гистологическому типу среди всех сарком костей и мягких тканей на фоне беременности наиболее часто верифицированы остеосаркомы – до 30%, по 14% составили рабдомиосаркома, липосаркома, саркома Юинга и высокодифференцированная саркома без дополнительной характеристики, хондросаркома - в 8% случаев.

Половина опухолей диагностируется во втором триместре беременности, больше трети - в первом триместре, около 10% диагноз был установлен в третьем триместре беременности, а в остальных случаях период диагностики сарком не был известен или опухоли выявлены в послеродовом периоде (через 3-4 месяца после родов).

К основным причинам поздней диагностики сарком во время беременности относятся: отсутствие типичных клинических признаков и основных симптомов злокачественного процесса, ошибки клинической диагностики и отказ пациенток от обследования на фоне беременности чаще по религиозным причинам [27, 38].

Клиника

Как и для всех злокачественных новообразований течение сарком может сопровождаться общими симптомами: слабость, снижение массы тела и боли неопределенной локализации.

Локальные признаки сарком костей и мягких тканей обычно проявляются безболезненным опухолевым новообразованием различной консистенции и плотности. Болезненность в области опухоли развивается в процессе ее роста, прорастания и сдавливания сосудов, нервов и мышц. Чаще к моменту диагностики саркомы мягких тканей, расположенные в глубоких отделах мускулатуры, бессимптомно достигают больших размеров. В дистальных отделах конечностей рано обращает на себя внимание даже небольшая опухоль [2, 3].

Диагностика

Физикальный осмотр пациентки и полное клиническое обследование. Определение щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы.

Диагностика первичного опухолевого очага осуществляется методом осмотра и пальпации новообразования с акцентом на цвет кожи над опухолевым узлом, на местную температуру, сосудистый рисунок. Необходимо оценить инфильтрацию окружающих тканей, смещаемость опухоли и связь с кожей.

Морфологическая верификация диагноза проводится мультифокальной или эксцизионной биопсией с обязательным иммуногистохимическим исследованием биоптата.

При подозрении на саркому Юинга или остеосаркому основным методом диагностики является рентгенологическое исследование с последующей пункционной или открытой биопсией, КТ органов грудной клетки и скintiграфия скелета в случаях прерывания беременности. Обязательным является в случаях саркомы Юинга выполнение световой микроскопии аспирата костного мозга.

Степень распространения опухолевого процесса при саркомах костей и мягких тканей оценивается методами УЗИ, МРТ, КТ органов грудной клетки и ПЭТ [17, 39].

КТ и ПЭТ могут применяться только при согласии больной на прерывание беременности или сразу после его выполнения. Использование методов МРТ и УЗИ безопасны во время беременности.

Лечение

Учитывая, что саркомы характеризуются медленным ростом и безболезненностью на протяжении длительного периода времени, возможно рассмотрение целесообразности лечения после завершения беременности.

Тактика лечения сарком мягких тканей и костей во время беременности зависит от типа и локализации первичной опухоли, ее клинических проявлений, темпа роста, а также необходимости минимизации токсичности лечения с целью отрицательного влияния на плод. Здоровье матери и риск для плода должны быть сопоставлены на диагностическом и лечебном этапе ведения больных саркомами костей и мягких тканей [34, 45].

Из всех описанных сочетаний сарком и беременности только в единичных случаях был выполнен хирургический этап лечения в объеме широкого иссечения опухолей во время беременности.

Во всех остальных случаях лечение было отложено до родов или прерывания беременности.

В большинстве случаев в группе женщин, страдающих саркомами костей и мягких тканей, срочные роды удалось провести через естественные родовые пути, 40% больным выполнено кесарево сечение, в одном случае беременность закончилась самопроизвольным выкиды-

шем. Преждевременные роды произошли у 8% женщин, но плод развивался соответственно сроку беременности. При угрозе преждевременного прерывания беременности или преждевременных родов применялись различные методы сохранения жизнеспособности плода [27].

Использование цитостатиков с целью лечения сарком костей и мягких тканей описано в современных исследованиях. Представлены данные о предоперационной цитостатической терапии при сомнительно резектабельных опухолях и адъювантной химиотерапии для молодых пациентов с большими низкодифференцированными опухолями. При диагностике нерезектабельной опухоли химиотерапия проводилась в сочетании с лучевым лечением.

В случаях метастатической саркомы мягких тканей наиболее часто использовались такие препараты, как доксорубин, ифосфамид, гемцитабин+доцетаксел. Использование трабектидина или йондалиса на фоне беременности противопоказано.

Одной пациентке на третьем триместре беременности проводилось лекарственное лечение адриамицином, ифосфамидом и терапия сопровождения гранисетроном без признаков токсичности [11, 27, 34].

Если на фоне беременности диагностирована опухоль более 5 см, в послеоперационном периоде лучевая терапия проводилась в дозе 60-65 Гр, или в предоперационном периоде в меньшей дозе – 50Гр.

Если саркома имеет высокую степень злокачественности, у молодых пациенток возможно проведение адъювантного лучевого лечения в послеродовом периоде.

Прогноз

Медиана выживаемости без признаков заболевания у женщин с диагнозом саркомы костей и мягких тканей, который был установлен на фоне беременности или в послеродовом периоде, составила 15,1 месяца, а медиана общей выживаемости - 25,4 месяца. Прогноз заболевания значительно ухудшается при размере первичной опухоли более 5 см [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дальнейший рост показателей онкологической заболеваемости (КРР, рак желудка, опухоли легких) и более старший возраст беременных женщин диктует необходимость поиска и совершенствования методов раннего выявления злокачественных новообразований на стадии возможного их излечения. Согласие женщины на прерывание беременности создает возможность проведения всех диагностических методик и комбинированной программы лечения онкологического заболевания. Выбор лечения при редких сочетаниях злокачественных опухолей при пролонгировании беременности требует накопления опыта и дальнейших исследований.

Литература

1. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2007. – С.78-92.
2. Вишневецкая Е.Е. Рак и беременность. – Минск: Высшая школа, 2000. – 319 с.

3. Гильзутдинов И.А., Хасанов Р.Ш., Моисеев В.Н., Сафур И.Р. Саркомы мягких тканей. – Москва: Медлитература, 2008. – 134 С.
4. Добродеев А.Ю. Беременность и рак желудочно-кишечного тракта. // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – №3. – С.37-39.
5. Таразов П.Г. Роль методов интервенционной радиологии в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень // Практическая онкология. – 2009, Т. 6. – №2. – С.119-126.
6. Урманчиева А.Ф. Рак шейки матки и беременность // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, №3. – С. 183-193.
7. Чердынцева Н.В. Иммунологические аспекты злокачественного роста и беременности // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – №3(7). – С.18-21.
8. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2009.
9. Aviles A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero // Clin. Lymphoma. – 2001. – Vol.2(3). – P.173-177.
10. Blackwell D., Elam S., Blackwell J. Cancer and pregnancy: a health care dilemma // Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing. – 2000. – Vol.29. – P.405-412.
11. Bernstein Molbo R., Kollender Y., Issakov J., Bickels J., Flusser G., Azem F., Alon A., Inbar M.J., Meller I., Merimsky O. The Complexity of Management of Pregnancy-Associated Malignant Soft Tissue and Bone Tumors // Gynecologic and Obstetric Investigation. – 2008. – Vol.65. – P.89-95.
12. Bernstein M.A., Madoff R.D., Caushaj P.F. Colon and rectal cancer in pregnancy // Diseases of the Colon & Rectum. – 1993. – Vol.36. – P.172-178.
13. Berrino F. et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the Eurocare 4 study // The Lancet oncology. – Vol.8, issue 9, September 2007. – P.773-783.
14. Bruggman D., Boblmann M.K., Boble R.M., Tinneberg H.R. Gastric cancer in pregnancy // Zentralbl. Gynaecological. – 2006. – №128(4). – P.224-228.
15. Cappell M.S. Colon cancer during pregnancy // Gastroenterology Clinics of North America. – 2003. – Vol.32. – P.341-385.
16. Cappell M.S., Sidhom O., Colon V. A study at ten medical centres of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and eight colonoscopies during pregnancy with follow-up of foetal outcome and with comparison to control groups // Digestive Diseases and Sciences. – 1996. – Vol.41. – P.2353-2360.
17. Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy // The Lancet Oncology. – 2004. – Vol.5. – P.283-291.
18. Chan Y.M., Ngai S.W., Lao T.T. Colon cancer in pregnancy: a case report // The Journal of Reproductive Medicine. – 1999. – Vol.44. – P.733-736.
19. Cousins, Claire Medical Radiation and Pregnancy. International Commission on Radiological Protection // Health Health Physics. – 2008. – Vol.95. Is.5. – P. 551-553.
20. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R., Ferlay J., Heanue M., Boyle P., Storm H. Cancer incidence in Five Continents // IARC. Scientific Publication. – Lyon. – 2007. – Vol.IX. – №160. – 897 p.
21. Dzinic Orhan, Azur Tulumovic Gastric cancer in pregnancy // Gynaecological Perinatology. – 2007. – Vol.16(4). – P.207.
22. Fenig E., Misbaeli M., Kalish Y. et al. Pregnancy and radiation // Cancer Treat Review. – 2001. – Vol.27. – P.1-7. Germann N., Goffinet F., Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fatal outcome in 160 patients // Annals of Oncology. – 2004. – Vol.15. – P.146-150.
23. Hertel H., Possover M., Kubne-Heid R. et al. Laparoscopic lymph node staging of cervical cancer in the 19th week of pregnancy. A case report // Surgical Endoscopy. – 2001. – Vol.15. – P.324-326.
24. Jackisch C., Louwen F., Schwenkagen A. et al. Lung cancer during pregnancy involving the products of conception and a review of the literature // Archives of gynecology and obstetrics. – 2003. – Vol.268. – P.69-77.
25. Jänne P.A., Rodriguez-Thompson D., Metcalf D.R. et al. Chemotherapy for a patient with advanced non small cell lung cancer during pregnancy: a case report and review of chemotherapy treatment during pregnancy // Oncology. – 2001. – Vol.61(3). – P.175-183.
26. Jaspers V.K.I., Gillessen A., Quakernack K. Gastric cancer in pregnancy: Do pregnancy, age or female sex alter the prognosis? // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 1999. – Vol.87. – P.13-22.
27. Jubran A.A., Salam M.Abdel, El-Wesbi A., Memon M., Ezzat A., Maghfoor I. Bone and Soft Tissue Sarcomas during pregnancy // Journal of Clinical oncology. – 2005. – Vol.23. – №165. – P.9077.
28. Kal H.B., Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction // The Lancet Oncology. – 2005. – Vol.6. – Iss.5. – P.328-333.
29. Koushik A. et al. Characteristics of menstruation and pregnancy and the risk of lung cancer in women // International Journal of Cancer. – 2009. – Vol.125. – Issue10. – P.2428-2433.
30. Lee Hyuk-Joon, Lee In Kyu, Kim Jong Won et al. Clinical Characteristics of Gastric cancer Associated with pregnancy // Digestive Surgery. – 2009. – Vol.26. – №1. – P.31-36.
31. Lochbead P., El-Omar E.M. Gastric cancer // British Medical Bulletin. – 2008. – Vol.85. – P.87-100.

32. *Maeta M, Yamashiro H, Oka A. et al.* Gastric cancer in the young, with special reference to 14 pregnancy-associated cases: analysis based on 2325 consecutive cases of gastric cancer // *Journal of Surgical Oncology*. – 1995. – Vol.58. – P.191-195.
33. *Mathevet P, Nessab K, Dargent D. et al.* Laparoscopic management of adnexal masses in pregnancy: a case series // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2003. – Vol.108. – P.217-222.
34. *Merimsky O.* Axel Le Cesne Soft Tissue and Bone Sarcomas in Association with Pregnancy // *Summary Acta Oncologica*. – 1998. – Vol.37. – №7-8. – P.721-727.
35. *Mujaiabel K, Benjamin A, Delisle M.F. et al.* Lung cancer in pregnancy: case reports and review of the literature // *Journal of Maternal-Fetal Medicine*. – 2001. – Vol.10. – P.426-432.
36. *Nicklas A, Baker M.* Imaging strategies in the pregnant cancer patient // *Seminars in Oncology*. – 2000. – Vol. 27. – №6. – P.623-632.
37. *Parkin D, Whelan S.* Cancer incidence in Five Continents // *IARC. Scientific Publication*. – Lyon. – 2002. – Vol. VIII. – №155. – 781p.
38. *Pavlidis Nicholas A.* Coexistence of pregnancy and malignancy // *The Oncologist*. – 2002. – Vol.7. – №4. – P.279-287.
39. *Pentheroudakis G.* Pavlidis Cancer and pregnancy: Poema magna, not anymore // *European journal of cancer*. – 2006. – Vol.42. – issue 2. – P.126-140.
40. *Pentheroudakis G.* Cancer and pregnancy // *Annals of Oncology*. – 2008. – Vol.19(Suppl.5). – P.38-39.
41. *Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S. et al.* Lung cancer in young patients: analysis of a Surveillance, Epidemiology and End Results database // *Journal of Clinical Oncology*. – 1998. – Vol.16. – P.651-657.
42. *Reiter AA, Carpenter RJ, Dudrick SJ, and Hinkley CM.* Pregnancy associated with advanced adenocarcinoma of the lung // *The International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 1985. – Vol.23. – P. 75-78.
43. *Schart A, Huber P, Lorenzen J, Guþring U.-J.* Gastric cancer during early pregnancy // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 1996. – №258. – P.151-154.
44. *Smith LH, Danielsen B, Allen ME. et al.* Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2003. – Vol.189. – P.1128-1135.
45. *Vermorken JB.* ESMO Clinical Recommendations // *Annals of Oncology*. – 2009. – Vol.20. – Suppl.4. – 185 p.
46. *Weisz B, Meirou D, Schiff E. et al.* Impact and treatment of cancer during pregnancy // *Expert Review of Anticancer Therapy*. – 2004. – Vol.4. – P.889-902.
47. *Walsh C, Fazio V.W.* Cancer of the colon, rectum and anus during pregnancy: the surgeons perspective // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 1998. – Vol.27. – P.257-267.