

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра Акушерства и гинекологии ИПО

Реферат на тему:
«Искусственное прерывание беременности»

Выполнила: Янова А. А. ординатор 2 года
кафедры акушерства и гинекологии ИПО

Красноярск 2019

Оглавление

1. Введение	2
2. Эпидемиология.....	2
3. Тактика ведения пациенток.....	3
4. Дискуссионные вопросы диагностики.....	4
5. Лучевая терапия во время беременности.....	7
6. Химиотерапия во время беременности.....	9
7. Заключение.....	11
8. Список литературы.....	11

1. Введение

В последние годы рождение ребенка откладывают на период достижения профессиональной карьеры, поэтому частота деторождения в возрасте после 30 лет значительно увеличивается, что ассоциировано с более частой диагностикой онкологических заболеваний во время беременности. Долго считалось, что при диагностике злокачественного заболевания во время беременности требуется прерывание беременности, но, как показали последние исследования, в большинстве случаев соответствующее лечение может быть проведено во время беременности без риска для матери и плода. В реферате освещены дискуссионные вопросы диагностики, тактики ведения и лечения с применением химиотерапии во время беременности [1].

2. Эпидемиология

Еще 50 лет назад американский хирург и основоположник онкохирургии В.Ф. Бурд в статье о лечении опухолей молочной железы во время беременности выдвинул тезис, что «не беременность должна быть прервана, а рак» [1]. Первое сообщение о положительном применении химиотерапии во время беременности в случае лечения хронического миелолейкоза уретаном у 30-летней беременной датируется 1946 годом [2]. С тех пор прошли десятилетия, появилось множество новых медикаментов, часть из которых – с избирательным механизмом действия на клеточном и молекулярном уровне, что привело к улучшению результатов лечения и прогноза заболевания в онкологии [3].

Редкая встречаемость онкологического заболевания во время беременности (1 на 1000) [4] и, как следствие этого, описание единичных случаев, наблюдений, базирующихся на серии случаев, ретроспективный анализ этой патологии – наиболее часто встречающаяся форма научных сообщений с низким уровнем доказательности [5, 6]. Отсутствуют мультицентровые, рандомизированные исследования 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. Вышесказанное 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 [7–10].

Проблема сочетания онкологического заболевания и беременности становится также актуальной в связи с тем, что в настоящее время в развитых странах планирование семьи женщины откладывают на более поздний срок. 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 г. 28 470 родов [12]. При этом риск возникновения рака также увеличивается с возрастом.

В ГДР за период 1970–1979 гг. была зарегистрирована 31 353 случая заболевания живорожденных у женщин в возрасте между 15 и 112 103 раком на 2 годами. В возрасте от 15 до 19 лет частота случаев рака во время 44 беременности составила всего 2 женщины на 100 тыс. живородящих, в то лет это соотношение время как в возрастной группе беременных от 40 до 44 000 живородящих случаев на 100 увеличилось в 115 раз и составило 230 [13].

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 [4, 7]. Частота встречаемости злокачественного заболевания во время беременности за год: 180 случаев в Нидерландах, 700 – в Германии, в странах Европейского союза эта цифра уже доходит до 4000 случаев ежегодно, в США эти цифры также колеблются на высоком уровне и составляют 3500–6000 новых случаев в год [14].

3. Тактика ведения пациенток

Длительное время существовала догма о негативном гормональном влиянии беременности на прогноз опухолевого заболевания, где беременность способствовала прогрессу опухоли и увеличивала частоту рецидива новообразования [14, 15]. В дальнейшем был сделан вывод, что беременность не несет негативного влияния на прогноз онкологического заболевания [3–6, 8–10, 14, 16, 17]. Однако до сих пор как онкологи, так и акушеры-гинекологи не знают современных основ ведения беременности при данной ситуации. В 2012 году бельгийские ученые провели опрос среди акушеров-гинекологов и онкогинекологов из 246 медицинских учреждений 14 стран Европы: 44%

опрошенных рекомендовали прерывание беременности при сочетании с онкологическим заболеванием, 58% – 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 неуверенность коллег при консультации этих пациентов из-за возможного ухудшения прогноза заболевания в сочетании с беременностью и [18]. Эти противоречат актуальным данным доказательной медицины результаты схожи с данными исследовательской группы из Дании, где число искусственных абортов в группе пациенток с раком молочной железы составило 82% [19]. Рак и беременность, новая жизнь и опасность смерти, радость и отчаяние – сильнейшее потрясение для женщины, плода, семьи и врачей. После постановки такого диагноза пациентка не в состоянии сама справиться с ситуацией, находясь в смертельном страхе перед болезнью, что требует от лечащих врачей помимо профессиональной компетенции еще и достаточно высокого уровня знания в области психологии.

Лечение беременной пациентки со злокачественным заболеванием представляет собой этический конфликт, где врач сталкивается, с одной стороны, с отсроченной диагностикой и недостаточно агрессивным, соответственно стадии заболевания, лечением; с другой стороны – с возможным токсичным влиянием определенных методов диагностики и лечения на внутриутробное развитие плода и дальнейшее развитие ребенка. Тактика ведения беременности должна быть обсуждена врачами-специалистами с беременной пациенткой и ее семьей и зависеть от срока беременности, стадии злокачественного заболевания, методов лечения и желания пациентки. Поэтому необходима совместная работа специалистов разных дисциплин медицины, таких как онкология, акушерство, перинатология, онкогематология, психология, репродуктивная медицина, а при необходимости – хирургия и лучевая диагностика [3, 20]. Наиболее часто встречающиеся в сочетании с беременностью онкологические заболевания: рак шейки матки, рак молочной железы, меланома, лимфомы, лейкозы, карциномы яичника и толстого кишечника.

4. Дискуссионные вопросы диагностики

Во время беременности часто необходимо применение лучевой диагностики и радиоактивных веществ, для чего нужен взвешенный подход при определении показаний и возможного негативного влияния радиации на внутриутробное развитие плода. Помимо дозы и вида лучевой энергии, нужно также учитывать подвергающуюся исследованию часть тела беременной и стадию развития эмбриона [21]. 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. 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) [22]. В другом исследовании, в Швеции в 2007 г., сравнивали 652 ребенка, матерям которых во время беременности проводилось диагностическое рентгенологическое исследование, и не выявили статистической достоверности повышения частоты лейкоза у этих детей [23].

В большом популяционном долгосрочном исследовании, опубликованном в 2010 [24], определялся риск карциногенеза у детей, подвергшихся г. в Онтарио радиологической экспозиции в эмбрио-фетальном периоде, в частности компьютерной томографии (КТ) или радионуклидной диагностике, за период с гг. При этом не было выявлено статистической зависимости 1991 по 2008 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%.

Помимо этого, была установлена возросшая частота радиологических исследований во время беременности, с 1,1 до 6,3 на 1000 беременностей, за период 9 лет наблюдения; 73% из них составила КТ [24]. С другой стороны, по данным Международной комиссии по радиологической защите количественная оценка риска составляет около одного рака на 500 плодов подвергшихся излучению в дозе 30 мГр [25].

Наиболее распространенный тип диагностического неионизирующего излучения во время беременности – ультразвуковое исследование (УЗИ). Эпидемиологические исследования не обнаружили причинно-следственной связи между пренатальным УЗИ плода и неблагоприятными эффектами [26]. Поэтому при постановке диагноза во время беременности целесообразно применение УЗИ как первого и начального метода визуальной диагностики.

В большинстве случаев, в частности при диагностике рака молочной железы 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, и более 90%

беременных обнаруживают у себя опухоль сами [27]. Поэтому все пальпируемые новообразования, возникшие во время беременности, должны без временной отсрочки подвергаться диагностике с помощью УЗИ. В случае подозрения на злокачественность трансдермальная биопсия является надежным методом для постановки диагноза во время беременности. Также оправдано применение УЗИ с целью контроля размеров опухоли в период проведения неоадьювантной химиотерапии. Маммография является дополнительным методом исследования, так как ее чувствительность во время беременности значительно ниже, чем УЗИ [28].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – еще одна форма неионизирующего излучения, используемая во время беременности, особенно когда результаты УЗИ неясны, и требуется дальнейшее диагностическое разъяснение. Применение МРТ во время беременности не показало отрицательного влияния на здоровье новорожденных, в том числе на функцию органов слуха [29, 30].

Применение контрастных веществ в визуальной радиологии необходимо для лучшего представления морфологических тканевых структур. Низкомолекулярные водорастворимые вещества, такие как йод-содержащие (КТ) и гадолиний (МРТ) переходят трансплацентарный барьер и определяются в незначительных количествах в фетальной крови. Мутагенного или тератогенного действия (ммоль/кг) не было зафиксировано. При аппликации общепринятых доз (0,1 При парентеральном применении йод-содержащего контрастного вещества после 12-й недели беременности рекомендуется исследование функции щитовидной железы у новорожденного сразу после родов. При применении контрастных веществ в период лактации меньше 1% введенного контраста выделяется с материнским молоком и около 1% резорбируется кишечником новорожденного, поэтому не требуется прерывать режим кормления [31].

У пациенток с раком молочной железы также применяется радионуклидная диагностика: сцинтиграфия сторожевого лимфатического узла (SLN); сцинтиграфия скелета с целью выявления метастазов в костях; позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ПЭТ-КТ.

Безопасность SLN во время беременности пока достоверно не доказана, но имеющиеся данные свидетельствуют, что доза облучения для плода минимальна с использованием радиоколлоида Технеция во время SLN [21]; применение этого радионуклида во время беременности безопасно [32].

ПЭТ-КТ с изотопом фтор-18-фтордезоксиглюкоза (18-ФДГ) нашла свое основное применение в онкологической практике при поиске метастазов, определении 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 5 беременных с онкологическим заболеванием, установив при этом, что доза излучения для плода составила в среднем 1,1–2,43 мГр, что значительно ниже пороговой дозы для детерминированных эффектов, связанных с воздействием радиации на плод [33]. Это немногочисленное обнадеживающее исследование открывает дальнейшие перспективы в применении ПЭТ у беременных с онкологическими заболеваниями с целью как контроля роста опухоли, распространения метастазов, так и возможного количественного контроля трансплацентарного перехода цитостатика и его концентрации в околоплодных водах.

5. 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 принятия решения нужно противопоставлять риск пользе, которую может принести данная терапевтическая процедура.

В предимплантационный период при воздействии радиации, когда зародыш состоит всего из нескольких клеток, как правило, происходит его гибель; мальформации на этом этапе крайне редки [20].

Международная комиссия по радиологической защите считает, что пороки развития могут возникать при дозе в диапазоне 100–200 мГр и выше и обычно связаны с проблемами центральной нервной системы. Вероятность после внутриутробной лучевой экспозиции дозой 0,1 Гр избежать нарушения развития плода и не получить развития опухоли в детском или юношеском возрасте составляет около 97% (то есть нет повышенного риска нарушений внутриутробного развития). Поэтому доза <0,1 Гр не может служить показанием для прерывания беременности [34].

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 возможно

отложить лучевую терапию на весь срок беременности, учитывая высокую радиогенную чувствительность эмбриона, особенно в период 8–15 недель. Поэтому с целью защиты плода в план лечения должны быть включены методы экранирования. При этом вес этих дополнительных защитных экранов может иногда достигать 100 кг.

Важна также необходимость расстояния 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 высоком уровне дна матки, например в третьем триместре, при крупном плоде, многоплодной беременности, периферическая доза облучения на плод может превысить 2 Гр [20, 34, 35].

Из вышесказанного следует, что лучевая терапия во время беременности с учетом минимального риска для здоровья плода возможна при облучении опухолей, находящихся по своей локализации над диафрагмой, как, например, рак молочной железы, лимфома Ходжкина, опухоли головы, шеи и головного мозга, в то время как при раке шейки матки она не совместима с жизнеспособностью плода [34, 35].

Luis и соавт. [36] обобщили и случаев применения лучевой терапии при лечении проанализировали 109 злокачественных заболеваний во время беременности, со средним периодом наблюдения за детьми в 37 месяцев при максимальном периоде наблюдения в 31 год. Из 13 случаев с неблагоприятным течением было зафиксировано два самопроизвольных аборта, 6 случаев перинатальной смерти, 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, сопровождающегося синдромом дефицита внимания, что не отличается от спонтанной частоты в нормальной популяции. С одной стороны, на основании полученных результатов, из-за отсутствия статистической достоверности, невозможно сделать окончательные выводы относительно безопасности применения лучевой терапии во время беременности, с другой стороны, сложно установить связь между выявленными нарушениями и пренатальной экспозицией ионизирующей радиации.

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что решение о применении лучевой терапии во время беременности должно быть мультидисциплинарным после детального разговора с пациенткой о возможном риске для плода.

6. Химиотерапия во время беременности

Научные знания и клинический опыт применения химиотерапии во время беременности базируются на единичных случаях и малых, в основном ретроспективных сериях исследований и характеризуются неоднородностью качества данных с различным временным периодом наблюдений [3–10, 37]. Отсутствие крупных рандомизированных и когортных исследований создает врачам сложную задачу в выборе оптимального лечения у беременных женщин с онкологическим заболеванием, а доказательность при выборе определенного режима химиотерапии во время беременности недостаточна и, как правило, не проверена проспективными исследованиями [38].

Во время беременности изменяются основные параметры гемодинамики: повышается объем плазмы на 40–45% и сердечный выброс, увеличивается почечная и печеночная перфузия, повышается клубочковая фильтрация на 50%. Все эти изменения ведут к снижению концентрации цитостатиков в плазме [3, 38, 39].

Так, недавно установлено изменение фармакокинетики лекарственных препаратов (доксорубицина, эпирубицина, паклитакселя и доцетакселя) в плазме у беременных женщин по сравнению с небеременными. Поэтому неизвестно, приведет ли коррекция дозы цитостатика во время беременности к увеличению эффективности лечения онкологического заболевания и тератогенного эффекта [3, 40].

Другим важным обстоятельством является то, что помимо химиотерапевтических средств, приводящих к нарушению развития плода или его гибели, есть и много других факторов, приводящих к тем же последствиям. К ним относятся: инфекционные (например, сифилис, краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция и др.); физические (излучение, патология матки); материнские – метаболические, генетические, возрастные (сахарный диабет, фенилкетонурия и др.) и отцовские факторы [41], а также прием различных медикаментов во время беременности для лечения острых и хронических заболеваний (инфекции мочевыводящих путей, гипертония, депрессия, бронхиальная астма) [42, 43]. Согласно исследованию, базирующемуся на опросе и обработке данных 30 тыс. женщин, количество медикаментов, применяемых во время беременности, возросло с 2,5 до 4,2 за последние три десятилетия, при этом использование лекарств в первом триместре увеличилось на 63% [44].

Тератогенность цитостатиков известна, и большинство из этих препаратов могут в два-три раза и более увеличить риск врожденных пороков развития по сравнению с нормальной популяцией [14, 20, 45]. При этом в одних ситуациях пренатальное воздействие противоопухолевой терапии может не иметь заметного влияния на плод и дальнейшее здоровье ребенка [4–6, 8, 10, 46], а в других возникают тяжелые аномалии, самопроизвольные аборты или перинатальная гибель плода [14, 20, 47].

Поэтому всегда необходимо учитывать факторы, которые влияют на риск возникновения пороков развития плода и других неблагоприятных исходов беременности. Основные факторы – это стадия развития плода, характеристика химиотерапевтического воздействия (схема полихимиотерапии, ее продолжительность и доза препаратов), а также генетическая изменчивость (индивидуальные различия в плацентарном транспорте, метаболизме и распределении химиопрепарата).

Восприимчивость к тератогенным факторам меняется в зависимости от срока беременности [14, 38]. Воздействие химиотерапии в имплантационную фазу, то есть в первые 5 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 особо восприимчив к тератогенному воздействию химиотерапии [14, 20, 48]. Так, большинство мертворожденных младенцев и детей с хромосомными или врожденными аномалиями было зафиксировано при антенатальной экспозиции химиотерапии именно в I триместре [38, 48]. Применение же определенных режимов химиотерапии во II и III триместрах относительно безопасно, частота мальформаций составила 1,3%, что не превышает риск пороков развития в нормальной популяции [37].

Следующим важным ограничивающим тератогенность фактором является наличие плацентарного барьера. Marnitz и соавт. *in vivo* определяли концентрацию цисплатина в пуповинной крови и амниотической жидкости у 7 беременных пациенток с раком шейки матки [49]. Концентрация медикамента была низкой в крови пуповины (в среднем 48%) и в околоплодных водах (в среднем 27% концентрации в материнской плазме).

На сегодняшний день очень сложно определить все механизмы воздействия химиотерапии на плод. Так, например, непонятно, 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 с появлением злокачественного заболевания в последующие годы, а другой не имел отклонений, его интеллектуальное и половое развитие было нормальным [47, 50]. Aviles и соавт. опубликовали исследование, где сообщается о клиническом результате 58 беременностей с острыми гемобластозами и антенатальной экспозицией химиотерапии уже в первом триместре [51]. В двух случаях были зафиксированы выкидыши на 19-й и 20-й неделях, в двух – мертворожденность на 5-м и 6-м месяцах беременности. Врожденных аномалий не наблюдалось ни в одном случае, только 4 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, двадцать четыре ребенка впоследствии достигли ученой степени. Ни у кого из обследованных детей не было зафиксировано каких-либо изменений в функции сердца, не наблюдалось хромосомных аномалий, а также развития злокачественных заболеваний. В 12 случаях эти дети стали родителями, и здоровье детей второго поколения было нормальным [51].

7. Заключение

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.

8. Список литературы

1. Паукер В.А., Шмаков Р.Г.-научно практический журнал «Акушерство и гинекология» -выпуск 11/2013: 95-13
2. 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(6): 940–7.
3. Creskoff A., Fitz-Hugh T.J., Frost J. Urethane therapy in leukemia. Blood. 1948; 3: 896–910.

4. Bolling C., Schuster S., Pfeiffer J. Hematological and non-gynecological malignancies in pregnancy. Treatment options, problems and challenges. *Gynäkologe*. 2012; 45(12): 951–8.
5. Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F., Van Eycken L., Gziri M.M., Van Gemert W. et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(4): 683–9.
6. 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(1): 97–100.
7. Mir O., Berveiller P., Goffinet F., Treluyer J.M., Serreau R., Goldwasser F., Rouzier R. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann. Oncol.* 2010; 21(2): 425–6.
8. Stensheim H., Møller B., van Dijk T., Fosså S.D. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: A registry-based cohort study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(1): 45–51.
9. Hahn K.M., Johnson P.H., Gordon N., Kuerer H., Middleton L., Ramirez M. et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006; 107(6): 1219–26.
10. 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(2): 283–6.
11. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J., Gziri M.M., Hui W., Lagae L. 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(3): 256–64.
12. Hasenburg A., Rautenberg B. Gynecological cancer during pregnancy. *Onkologie*. 2012; 18(4): 330–7.
13. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/LebendgeboreneAlter.html>
14. Haas J.F. Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer: A population-based epidemiology assessment. *Int. J. Cancer*. 1984; 34(2): 229–35.
15. Hoellen F., Reibke R., Hornemann K., Thill M., Luedders D.W., Kelling K. et al. Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285(1): 195–205.
16. Albrektsen G., Heuch I., Thoresen S., Kvåle G. 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; 15(1): 65–9.
17. Cardonick E., Dougherty R., Grana G., Gilmandyar D., Ghaffar S., Usmani A. Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *Cancer J.* 2010; 16(1): 76–82.
18. Morice P., Uzan C., Gouy S., Verschraegen C., Haie-Meder C. Gynaecological cancers during pregnancy. *Lancet*. 2012; 379(9815): 558–69.
19. Han S.N., Kesic V.I., Van Calsteren K., Petkovic S., Amant F.; ESGO ‘Cancer in Pregnancy’ Task Force. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 167(1): 18–23.
20. Kroman 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 Oncol.* 2008; 47(4): 545–9.
21. Pentheroudakis G., Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur. J. Cancer*. 2006; 42(2): 126–40.
22. Wunderlich P., Zöphel K. Diagnostic imaging in pregnancy. *Onkologie*. 2012; 18(4): 308–15.

23. Schulze-Rath R., Hammer G.P., Blettner M. Are pre- or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review. *Radiat. Environ. Biophys.* 2008; 47(1-3): 301–12.
24. Helmrot E., Pettersson H., Sandborg M., Altén J.N. Estimation dose to the unborn child at diagnostic X-ray examinations based on data registered in RIS /PACS. *Eur. Radiol.* 2007; 17(1): 205–9.
25. Ray J., Schull M., Urquia M., You J., Guttman A., Vermeulen M.J. Major radiodiagnostic imaging in pregnancy and the risk of childhood malignancy: A population-based cohort study in Ontario. *PLoS Med.* 2010; 7(9): e1000337.
26. Valentin J. Effects of in utero irradiation. *Ann. ICRP.* 2000; 30: 9–12.
27. Salvesen K.A. Epidemiological prenatal ultrasound studies. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2007; 93(3): 295–300.
28. Loibl S. Mammakarzinom in der Schwangerschaft. Interdisziplinäres Vorgehen und Behandlungsoptionen. *Gynäkologie.* 2010; 6: 8–12.
29. Vashi R., Hooley R., Butler R., Geisel J., Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy – associated breast cancer. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2013; 200(2): 321–8.
30. 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): 851–4.
31. Reeves M.J., Brandreth M., Whitby E.H., Hart A.R., Paley M.N., Griffiths P.D., Stevens J.C. Neonatal cochlear function: measurement after exposure to acoustic noise during in utero MR imaging. *Radiology.* 2010; 257(3): 802–9.
32. 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): 13–25.
33. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. München: Zuckschwerdt; 2012. 382s.
34. Takalkar A.M., Khandelwal A., Lokitz S., Lilien D.L., Stabin M.G. 18F-FDG PET in pregnancy and fetal radiation dose estimates. *J. Nucl. Med.* 2011; 52(7): 1035–40.
35. Stuschke M., Müller W.-U. Radiation therapy during pregnancy. *Onkologe.* 2012; 18(4): 316–29.
36. Kal H.B., Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005; 6(5): 328–33.
37. 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; 53(6): 559–68.
38. Voulgaris E., Pentheroudakis G., Pavlidis N. Cancer and pregnancy: A comprehensive review. *Surg. Oncol.* 2011; 20(4): 175–85.
39. McGrath S.E., Ring A. Chemotherapy for breast cancer in pregnancy: evidence and guidance for oncologists. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2011; 3(2): 73–83.
40. Heyns L., Van Calsteren K., Han S.N., Mhallem Gziri M., Augustijns P., Amant F. Chemotherapy during pregnancy. *Belg. J. Hematol.* 2011; 2(3): 101–6.
41. Van Calsteren K., Verbesselt R., Ottevanger N., Halaska M., Heyns L., Van Bree R. et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010; 89(10): 1338–45.
42. Parisi M.A., Spong C.Y., Zajicek A., Guttmacher A.E. We don't know what we don't study: The case for research on medication effects in pregnancy. *Am. J. Med. Genet. Pt C.* 2011; 157(3): 247–50.
43. Andrade S.E., Gurwitz J.H., Davis R.L., Chan K.A., Finkelstein J.A., Fortman K. et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191(2): 398–407.

44. 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(1): 181–3.
45. 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): 51–8.
46. Brewer M., Kueck A., Runowicz C.D. Chemotherapy in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011; 54(4): 602–18.
47. Aviles A., Neri N., Nambo M.J. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann. Oncol.* 2006; 17(2): 286–8.
48. Reynoso E.E., Shephard F.A., Messner H.A., Farquharson H.A., Garvey M.B., Baker M.A. 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(7): 1098–106.
49. Backes C.H., Moorehead P.A., Nelin L.D. Cancer in pregnancy: fetal and neonatal outcomes. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011; 54(4): 574–90.
50. Marnitz S., Kohler C., Oppelt P., Schmittl A., Favero G., Hasenbein K. et al. Cisplatin application in pregnancy: first in vivo analysis of 7 patients. *Oncology.* 2010; 79(1-2): 72–7.
51. Schafer A.I. Teratogenic effects of antileukemia chemotherapy. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 514–5.
52. Aviles A., Neri N., Nambo M.J. Hematological malignancies and pregnancy: Treat or no treat during first trimester. *Int. J. Cancer.* 2012; 131(11): 2678–83.