

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра онкологии
Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья

А.В. Трухан Н.Л. Андреева

**РАК, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2021

УДК 616-006.6:618.3]-036.22-07-08(075.9)

ББК 55.6+57.16я73

Т 80

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 28.12.2020 (протокол № 8)

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере
дополнительного образования взрослых по профилю образования
«Здравоохранение» от 22 марта 2021 года (протокол № 1)

Авторы:

Трухан А.В., доцент кафедры онкологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

Андреева Н.Л., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

Рецензенты:

Ахмед Н.Н., главный научный сотрудник лаборатории реконструктивно-восстановительной хирургии и маммологии ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», доктор медицинских наук; профессор

Кафедра онкологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Трухан, А.В.

Т 80

Рак, ассоциированный с беременностью: эпидемиология, особенности диагностики и лечения : учеб.- метод. пособие / А.В. Трухан, Н.Л. Андреева. – Мн. : БелМАПО, 2021. – 38 с.

ISBN 978-985-584-583-7

В учебно-методическом пособии изложены наиболее частые злокачественные опухоли, ассоциированные с беременностью, даны рекомендации по использованию ультразвукового исследования у беременных с РАБ, особенности использования КТ и ПЭТ КТ у беременных с РАБ, особенности проведения лучевой терапии у беременных с РАБ, особенности хирургического лечения беременных при раке, ассоциированном с беременностью, методики комбинированного и комплексного лечения. Материал представлен в соответствии с современными представлениями онкологической науки и практики по данной проблеме.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям «Онкология», «Онкохирургия», «Радиология»; повышения квалификации врачей-онкологов, врачей-онкохирургов, врачей-радиологов.

УДК 616-006.6:618.3]-036.22-07-08(075.9)

ББК 55.6+57.16я73

ISBN 978-985-584-583-7

© Трухан А.В., Андреева Н.Л., 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	4
Прогноз рака, ассоциированного с беременностью.....	6
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАБ.....	7
Ультразвуковое исследование.....	9
Мультidetекторная компьютерная томография [КТ].....	10
Магнитно-резонансная томография [МРТ].....	12
Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и ядерная сцинтиграфия	14
Лучевая терапия при РАБ.....	15
Воздействие дозы на плод.....	16
Аспекты информированного согласия о рисках радиационного облучения плода.....	19
Подготовка к лечению беременных с РАБ.....	19
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАБ.....	21
Физиологические изменения, связанные с беременностью, важные для хирургического лечения.....	22
Исходы при хирургическом лечении беременных с РАБ.....	22
Сроки операции и меры предосторожности во время операций.....	23
Послеоперационный период.....	25
Таргетные препараты.....	25
Антигормональная терапия у беременных с РАБ.....	29
Иммунотерапия беременных с РАБ.....	29
Химиотерапия во время беременности.....	31
ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ.....	35
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	36

ВВЕДЕНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак, ассоциированный с беременностью (далее – РАБ), обычно определяется как рак, диагностированный во время беременности или в течение первого года после родов. Заболеваемость РАБ увеличивается во многих странах, и, по оценкам различных авторов, она составляет примерно 70-140 случаев на 100 000 беременностей, причем 17-25 случаев на 100 000 [4,5] – для рака, выявляемого только во время беременности (рисунок 1). Тем не менее, заболеваемость РАБ, вероятно, недооценивается, так как большинство исследований не фиксируют прерывания в первые два триместра. Каждое из окон риска до (триместр I, II, III) и после родов (0–6, 6–12, 12–24 месяца, 2–5, 5–10 лет и т. д.) представляет различные уровни воздействия на женщину и плод, а также краткосрочные и долгосрочные физиологические последствия беременности. Беременность и лактация оказывают как системное, так и локальное воздействие на многие органы, что приводит как к временным, так и к постоянным биологическим эффектам. Кроме того, лечение во время беременности может отличаться от лечения небеременных пациентов, хотя обычно нет причин отклоняться от стандартов лечения для тех, у кого опухоль была выявлена в послеродовом периоде.

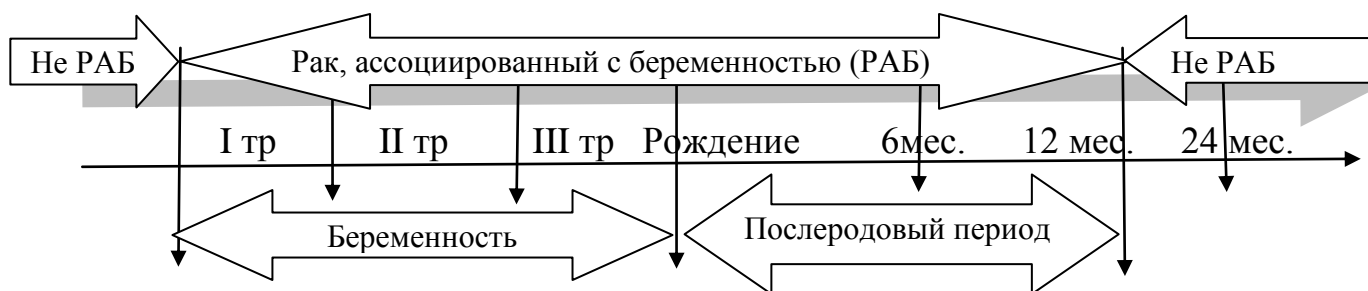


Рисунок 1 - Классификация рака, ассоциированного с беременностью (РАБ) или нет (не РАБ) в зависимости от времени и состояния женщины: до, во время и после беременности.

Наиболее распространенными злокачественными новообразованиями, ассоциированными с беременностью, являются меланома, рак молочной железы и рак шейки матки. Прогноз РАБ в целом сопоставим с раком без какой-либо связи с беременностью у женщин того же возраста и стадии. Рак молочной железы, диагностированный после родов, может быть исключением, и в некоторых исследованиях сообщается о худшем прогнозе злокачественной меланомы, выявленной во время беременности и в

послеродовом периоде. Несвоевременное обнаружение злокачественных новообразований, развивающихся во время беременности, приводит к выявлению опухолей распространенной стадии при постановке диагноза. Прерывание беременности не улучшает прогноз.

Согласно историческим литературным данным, частота РАБ была 1:2000–1:1000 беременностей (50-100: 100 000 беременностей). Основываясь на более новых популяционных подходах, заболеваемость раком, выявленным во время беременности, составляет 17-25: 100000, а для РАБ 81-140:100000 беременностей. Однако для расчета заболеваемости РАБ использовались разные знаменатели, например, n на 100 000 беременностей, родов или живорождений. Таким образом, сегодня существует несколько различных понятий: рак, выявленный во время беременности; рак, выявленный в течении первого года после родов и рак, ассоциированный с беременностью. В течении последнего десятилетия заболеваемость РАБ увеличилась, и эта тенденция, возможно, объясняется увеличением материнского возраста во время беременности и увеличением заболеваемости раком в целом. Возраст-специфическая заболеваемость при РАБ напрямую связана с материнским возрастом во время беременности, а также с возрастным распределением по локализации опухоли (на примере рака молочной железы). Важно понимать, что распределение РАБ по возрасту обусловлено частотой беременности в зависимости от возраста (которое может отличаться от распределения неоплазм по возрасту). Следовательно, любое сравнение между РАБ и не-РАБ должно быть точно скорректировано с учетом возраста матери. Распределение не-РАБ по возрасту существенно различается по локализациям.

Наиболее частым типом рака, выявляемым в течении беременности или после родов, является рак молочной железы. На втором месте по встречаемости среди злокачественных новообразований, ассоциированных с беременностью, находится меланома и рак шейки матки. В то время, когда благодаря внедрению скрининга, заболеваемость раком шейки матки уменьшается в некоторых странах, заболеваемость меланомой возрастает.

Показатели заболеваемости раком молочной железы, раком шейки матки и злокачественной меланомой, диагностированной во время беременности, а также до беременности и в послеродовом периоде, были проанализированы в нескольких популяционных исследованиях. Существует значительная разница в заболеваемости среди разных групп населения. Специфическая локализация РАБ зависит от возраста матери во время беременности, календарного времени года и частоты прерывания беременности. В последние десятилетия увеличение частоты РАБ

объясняется рождением первого ребенка среди женщин в возрасте 30 лет и старше, что также способствует во время беременности увеличению частоты определенных видов неоплазм в некоторых группах населения.

Сравнение наблюдаемых и ожидаемых показателей заболеваемости РАБ подтверждает, что, по крайней мере, некоторые локализации злокачественных опухолей подвержены риску отсроченной диагностики и что показатели заболеваемости ниже, чем ожидалось, в первом и втором триместрах. Однако модели рисков могут также отражать истинный защитный эффект беременности или «эффект здоровой матери» (обратная причинность).

Прогноз рака, ассоциированного с беременностью

Уже более столетия предполагают, какие биологические механизмы могут влиять на развитие злокачественных новообразований у беременных. В литературе приводятся несколько примеров, когда сообщалось об агрессивном течении рака, выявленного во время беременности с последующим плохим прогнозом. Это, по-видимому, ускоренное развитие злокачественного новообразования при беременности может иметь различные объяснения, такие как повышенный уровень факторов роста, измененный уровень гормонов и пониженный иммунный ответ. Сообщалось, что худший прогноз также мог быть обусловлен задержкой диагностики и неоптимальным или отсроченным лечением. В прошлом большему количеству пациентов советовали прервать беременность перед началом лечения рака, в то время как сегодня у нас больше опыта в лечении рака во время беременности. Если пациентка хочет пролонгировать беременность, обычно прерывания беременности не нужно, и мы знаем, что аборт не улучшают прогноз рака.

По последним данным, прогноз для РАБ в целом сопоставим с прогнозом для небеременных пациентов. Тем не менее, для определенных локализаций рака, особенно рака молочной железы и злокачественной меланомы, сообщалось о противоречивых результатах. В популяционных исследованиях прогноза РАБ часто не хватает подробной информации о прогностических факторах и данных о лечении. Несмотря на то, что большинство клиник публикует эти данные, очень часто они разрознены, неоднородны, и как следствие, возникает риск систематической ошибки отбора.

Рак молочной железы

Для рака молочной железы, диагностированного во время беременности, недавние исследования не обнаружили различий в выживаемости, в то время как в нескольких материалах описывается худшая

выживаемость для пациентов с раком молочной железы, выявленном после родов. Вероятно, этот факт объясняется несвоевременно установленным диагнозом и недостаточной корректировкой некоторых прогностических факторов и деталей лечения. Мета-анализ выявил худшую выживаемость при раке молочной железы, диагностированном после родов (ЧСС = 1,40 [1,17-1,67]), по сравнению со злокачественной опухолью молочной железы, определяемой во время беременности, ЧСС = 1,29 [0,74-2,24]. Недавнее шведское исследование подтверждает, что поправка на подробные прогностические факторы не привела к разнице в выживаемости для пациентов с РАБ по сравнению с нерожавшими женщинами.

Меланома

Для злокачественных меланом некоторые недавние исследования сообщают о худшей выживаемости пациентов с установленным диагнозом во время беременности или вскоре после родов, чем у небеременных женщин, в то время как другие не обнаружили этой разницы между группами. Основываясь на норвежском материале с поправкой на возраст и стадию, риск был значительно увеличен для тех, у которых опухоль была диагностирована во время беременности, ОР = 1,52 [1,01-2,31], но субанализ, корректирующий локализацию и толщину опухоли, не продемонстрировал различия в выживаемости по сравнению с контролем, ОР = 1,45 [0,96-2,12]. В другом исследовании, сообщавшем о худшей выживаемости для злокачественной меланомы, диагностированной в течение первого года после родов, ОР = 1,92 [1,32-2,79], данные были скорректированы по возрасту и стадии, но не по толщине Бреслоу и локализации опухоли, что подтверждается другими исследованиями. Неблагоприятные результаты лечения этой неоплазмы объясняются несвоевременной диагностикой и отсутствием корректировки на прогностические факторы.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАБ

Визуализация злокачественных опухолей во время беременности требует тщательного выбора наилучшего из доступных методов для предоставления оптимальной диагностической информации с учетом любых потенциальных рисков для матери и плода. Стандартные алгоритмы диагностики неоплазм часто исключаются у беременных из-за проблем, связанных с воздействием на плод ионизирующего излучения и контрастного вещества.

Двумя основными рисками являются радиационно-индуцированный тератогенез и радиационно-индуцированный канцерогенез. Тератогенный риск зависит от гестационного возраста и дозы облучения. Дозы облучения,

превышающие 1 Гр во время раннего эмбриогенеза, обычно смертельны для эмбриона, что предполагает эффект «все или ничего». Эти уровни дозы не используются в диагностической визуализации. Более распространенными побочными эффектами, связанными с воздействием ионизирующего излучения, являются ограничение роста, микроцефалия и умственная отсталость.

Расчетные пороговые дозы, указанные в таблице 1, были получены на основе исследований на животных, эпидемиологических исследований, выживших после атомных бомбардировок в Японии и исследований групп, подвергшихся воздействию радиации по медицинским показаниям, однако для предотвращения неблагоприятных исходов для плода рекомендуется максимальная суммарная доза до 50 мГр.

Таблица 1 - Взаимосвязь между сроком беременности, дозой облучения и тератогенезом

Период гестации	Эффекты	Расчетная пороговая доза
<8 недель	Гибель эмбриона (все или ничего)	50-100 мГр
	Врожденные аномалии (скелет, глаза, гениталии)	200 мГр
	Задержка роста	200-250 мГр
8-15 недель	Острые нарушения мозговой деятельности (высокий риск)	60-310 мГр
	Микроцефалия	200 мГр
	Дефицит интеллекта	Потеря 25 баллов IQ на каждый грей
>16 недель	Острые нарушения мозговой деятельности (низкий риск)	250-280 мГр

Связь между развитием рака у детей при внутриутробном воздействии ионизирующей радиации является спорной, и, вероятно, очень слаба. Воздействие на плод 10–20 мГр может повысить риск лейкемии в 1,5–2,0 раза по сравнению с общепопуляционным показателем, равным приблизительно 1 на 3 000. В целом, основной принцип заключается в том, что дозы облучения должны быть настолько низкими, насколько это разумно достижимо (ALARA- англ. ALARA, сокр. As Low As Reasonably Achievable – один из основных критериев, сформулированный в 1954 году Международной Комиссией по Радиологической защите с целью минимизации вредного воздействия ионизирующей радиации). Все решения

по визуализации должны приниматься в условиях мультидисциплинарного подхода.

Широкий спектр методов визуализации, а именно: шкала серого цвета и доплеровское ультразвуковое исследование (УЗИ), многодетекторная компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и исследования ядерной медицины существуют для диагностики и определения распространенности злокачественного процесса.

При необходимости могут потребоваться возможности интервенционной радиологии для выполнения биопсии или стентирования. Для определения наиболее приемлемого визуализационного обследования для беременных с диагнозом злокачественной опухоли рекомендуется многопрофильный консилиум.

Ультразвуковое исследование

Несмотря на повсеместное использование ультразвука (УЗИ) с использованием Шкалы серого цвета в современной акушерской практике и преимущественное отсутствие задокументированных неблагоприятных эффектов для плода, его роль в определении стадии неоплазмы широко не распространена из-за присущего этому методу ограничению модальности.

Целенаправленные ультразвуковые исследования могут предоставлять важную диагностическую информацию для беременных с РАБ. Ультразвук можно использовать для оценки плеврального выпота, характеристики поражения печени или расширения желчных протоков и оценки гидронефроза. Специализированные целевые ультразвуковые исследования могут быть использованы для конкретных клинических показаний, таких как оценка состояния средостения с применением эндобронхиального или эндоскопического ультразвукового исследований для определения стадии карциномы пищевода, поджелудочной железы или прямой кишки; для характеристики новообразований яичников с помощью трансвагинальных датчиков. Допплер и спектральный ультразвук предоставляют анатомическую и функциональную информацию и могут применяться, например, для определения проходимости воротной вены или оценки тромбоза глубоких вен (ТГВ). Потенциальные ограничения УЗИ включают опыт практикующего врача, низкую чувствительность и специфичность по сравнению с методами поперечного сечения, особенно у пациентов с повышенным индексом массы тела.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) рекомендовало для снижения теоретического риска нагревания тканей плода использование у акушерских пациентов пространственно-пиковой средней временной интенсивности ультразвукового луча менее 720 мВт / см².

Ультразвук с контрастным усилением (CEUS) требует внутривенного введения микропузырьков (перфторуглерода), которые увеличивают контрастность сосудов. CEUS чаще всего применяется для оценки поражений печени и почек и часто используется у пациентов с противопоказаниями к контрастному усилению КТА или МТР из-за почечной недостаточности или аллергии на введение контрастного препарата.

Ультрасонографические контрастные вещества не рекомендуются для использования во время беременности. Клинических данных о беременных, подвергшихся воздействию препарата, нет. Исследования на животных не указывают на вредное воздействие на беременность, эмбриональное / внутриутробное развитие, роды или послеродовое развитие. Предпочтительнее избегать использования CEUS во время беременности в соответствии с рекомендациями производителя.

Мультидетекторная компьютерная томография [КТ]

Ограничения определения стадии опухоли с помощью мультидетекторной компьютерной томографии [MDCT] во время беременности связаны с воздействием ионизирующего излучения и контрастного вещества.

Если MDCT требуется во время беременности, необходима консультация с врачом лучевой диагностики и физиками, чтобы убедиться, что приняты все соответствующие меры для минимизации воздействия ионизирующего излучения на плод (таблица 1). Облучение плода фоновым излучением составляет 1 мГр. Расчетная доза для плода во время КТ органов грудной клетки составляет 2 мГр, увеличиваясь до 30 мГр при КТ органов брюшной полости и таза (рисунок 2). Дозу дополнительно снижают, если плод находится вне поля облучения. Пациенты со сроком беременности более 20 недель должны располагаться с наклоном 15 ° в левом боковом положении лежа, чтобы снизить риск компрессии аорты.

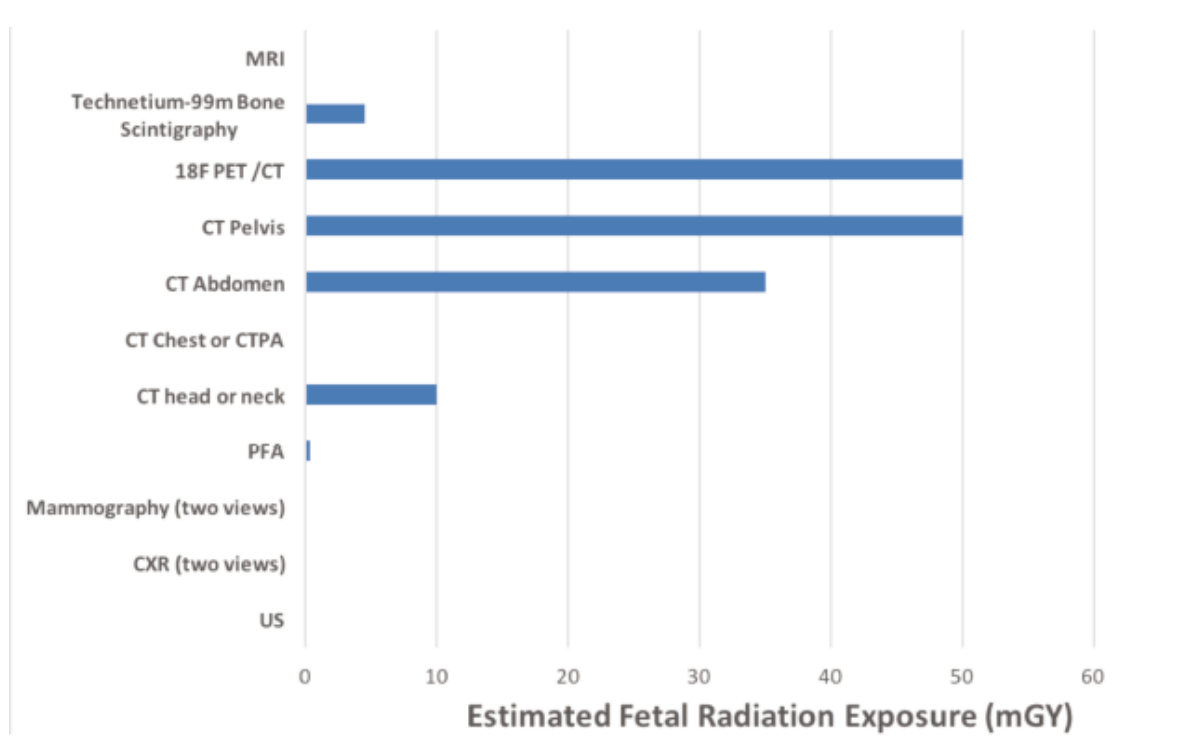


Рисунок 2 - Взаимосвязь между сроком беременности, дозой облучения и тератогенезом

(MRI- МРТ, Technesium 99 Bone Scinc – костей скелета с Tc99, PET CT – ПЭТ, CT pelvis, abdomen- КТ таза, брюшной полости, CT chest or CTPA – КТ ОГК или КТА, CT head and neck – КТ головы и шеи, PFA – перфторуглероды, mammography – маммография, US – ультразвуковое исследование, Textbook of Cancer and pregnancy, 2017)

Трансплацентарная миграция внутривенных йодсодержащих контрастных веществ, вводимых во время МДСТ-исследований, обычно ограничивается высокой молекулярной массой этих соединений. Некоторые исследования продемонстрировали измеримые количества контрастных веществ на основе йода и гадолиния у плода после внутривенного введения матери. В исследованиях по репродуктивной функции животных не было зарегистрировано никаких специфических вредных воздействий на плод, связанных с контрастными веществами (КВ), и они считаются, согласно FDA, лекарственными средствами категории В. Однако, поскольку не проводилось контролируемых исследований с участием беременных женщин, КВ следует использовать только после оценки индивидуального соотношения риска и пользы в каждом случае. Несмотря на то, что за последние 30 лет не сообщалось о влиянии КВ на развитие гипотиреоза у плода, существует теоретический риск подавления функции щитовидной железы из-за свободного йода. Из-за его водорастворимости, менее 1% йодированного КВ выделяется с грудным молоком, и менее 1% этого количества контраста будет абсорбироваться желудочно-кишечным трактом младенца. Следовательно, грудное вскармливание можно продолжить в

обычном режиме после введения йодсодержащих контрастных веществ. Основные принципы использования МДСТ во время беременности представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Принципы использования МДСТ во время беременности

По возможности избегайте воздействия ионизирующего излучения во время беременности.
Рассмотрите альтернативные методы визуализации [УЗИ или МРТ]
Консультация медицинского физика
Снижение дозы облучения до разумно достижимого минимума [ALARA]
Поле интереса должно быть ограничено и желательно исключать плод
Требуется подробный анамнез аллергии на КВ, астмы и нарушения функции почек
Рассмотрите возможность визуализации в положении лежа на левом боку
Йодсодержащие контрастные вещества могут проникать через плаценту
Специфических побочных эффектов, связанных с воздействием КВ, выявлено не было
Кормление грудью может быть продолжено в обычном режиме после введения КВ при МДСТ

Магнитно-резонансная томография [МРТ]

Магнитно-резонансная томография [МРТ] – это безопасный метод визуализации для оценки распространённости опухолевого процесса во время беременности. Основным преимуществом МРТ перед УЗИ и МДКТ является возможность определять глубокие структуры мягких тканей, без использования ионизирующего излучения. Основная проблема безопасности связана с воздействием на плод радиочастотных импульсов, используемых для получения изображений. При напряженности магнитного поля 1,5 Тесла вредных эффектов выявлено не было. В настоящее время визуализацию во время беременности не следует проводить при более высокой силе магнитного поля.

Контрастные вещества на основе гадолиния [Gd] могут проникать через плаценту, их следует назначать беременным только в том случае, если потенциальная польза для пациента и плода превышает потенциальный риск длительного воздействия свободных ионов гадолиния. Свободный гадолиний токсичен, поэтому используется только хелатная (связанная) форма. Никаких неблагоприятных исходов у людей, подвергшихся воздействию хелатов гадолиния, выявлено не было; однако исследования на животных продемонстрировали потенциальные токсические эффекты Gd, включая врожденные аномалии и ограничение роста в дозах, значительно превышающих дозы, которые используются в клинических условиях. В

проспективном исследовании, оценивающим эффект введения Gd в первом триместре у 26 женщин, не отмечено неблагоприятных перинатальных или неонатальных исходов.

Ретроспективное популяционное Канадское исследование продемонстрировало отсутствие связи между воздействием Gd во время беременности и популяционным риском врожденных аномалий. В том же исследовании высказано предположение, что воздействие Gd во время беременности связано у ребенка с повышенным риском широкого набора ревматологических и воспалительных заболеваний. Это исследование имело несколько недостатков, а именно: риск врожденной аномалии не отличался между пациентами, у которых использовался Gd в любое время во время беременности, и пациентами, которым не выполнялось МРТ. А также в данном исследовании не сравнивались пациенты, у которых использовалось МРТ без Gd, с пациентами, у которых применялся Gd. Кроме того, процент детей, страдающих широким набором ревматологических и воспалительных состояний, составлял 31% в группе с Gd и 27% в группе без Gd (скорректированный коэффициент риска 1,36), что статистически различается с учетом большого количества пациентов в группе без Gd. Наконец, не было никакой оценки того, подвергался ли кто-либо из детей воздействию Gd после рождения. В результате, это исследование не привело к изменениям в международных рекомендациях. Использование диффузионно- взвешенного МТР может устранить потребность в Gd. Никаких особых ограничений для грудного вскармливания после приема Gd не требуется. Основные принципы использования МТР во время беременности представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Принципы использования МТР во время беременности

Использование МРТ при беременности в 1,5 Тл считается безопасным
Следует избегать МРТ более высокой напряженности магнитного поля
Подробный контрольный опрос безопасности является обязательным перед осмотром, например: кохлеарные имплантаты
Перед исследованием следует оценить функцию почек (СКФ мл / мин)
Хелаты гадолиния [Gd] можно вводить, если это клинически оправдано
Не сообщалось о неблагоприятных исходах для плода или новорожденного после использования Gd во время беременности
После введения Gd кормление грудью должно продолжаться в обычном режиме

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и ядерная сцинтиграфия

Согласно современным онкологическим подходам, выполнение позитронно-эмиссионной томографии [ПЭТ] требуется для определения начальной стадии заболевания и динамического наблюдения за пациентами с неоплазмами. Обследование сочетает в себе анатомическую информацию компьютерной томографии с функциональными (метаболическими) данными, полученными после введения определенного радиоактивного индикатора, чаще всего 18F-фтордезоксиглюкозы [FDG]. ПЭТ КТ требует воздействия ионизирующего излучения и приводит к дополнительному облучению плода из-за накопления радиоактивности в органах матери. Доза облучения плода от 18-F FDG низкая и зависит от веса плода, типа радиоактивного индикатора и введенной дозы, но остается значительно ниже порога детерминированных эффектов из-за воздействия ионизирующего излучения. Изотоп выводится почками, и поддержание адекватной гидратации необходимо для снижения воздействия радиации. Катетеризация мочевого пузыря может способствовать дальнейшему снижению дозы.

Вентиляция-перфузия [V / Q] – это наиболее часто выполняемое ядерно-медицинское обследование во время беременности. Визуализация V / Q связана со снижением дозы облучения для молочной железы матери по сравнению с КТ-ангиографией легких [КТА ОГК]. Поглощенная доза плода оценивается в 0,1–0,37 мГр, что аналогично дозе, полученной во время КТА ОГК в третьем триместре. КТА ОГК имеет более высокую чувствительность (81–91%) и специфичность (93–97%), чем V / Q сканирование для выявления тромбоэмболии легочной артерии во время беременности. Дополнительным преимуществом КТА ОГК является оценка патологических состояний органов грудной клетки. Использование радиометок может потребовать временного отлучения от груди и определяется периодом полураспада конкретного используемого радиоактивного индикатора. Основные принципы использования ПЭТ КТ и сцинтиграфии во время беременности представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Принципы использования ПЭТ КТ и сцинтиграфии во время беременности

Применяются те же принципы, что и для МСКТ с точки зрения ALARA
При необходимости ПЭТ-КТ может быть выполнена для определения стадии злокачественного новообразования при беременности
Наличие сахарного диабета у пациента должно быть задокументировано перед ПЭТ-КТ
Адекватная гидратация необходима для уменьшения воздействия на плод
КТА ОГК имеет более высокую чувствительность и специфичность для выявления ТЭЛА по сравнению с V / Q

Вывод

Ведение злокачественных заболеваний во время беременности ставит перед многопрофильной командой уникальные задачи. Во время беременности по возможности следует избегать обследований с использованием ионизирующего излучения. При наличии показаний необходимо предпринять меры по сохранению дозы облучения на разумно достижимом низком уровне.

Лучевая терапия при РАБ

Введение

Лучевая терапия играет важную роль в лечении таких злокачественных опухолей, возникающих у женщин репродуктивного возраста, как рак молочной железы, рак шейки матки и лимфома. Представляем обзор возможностей использования лучевой терапии у беременных женщин, уделяя особое внимание рискам для плода и доступным вариантам снижения дозы облучения за пределами целевых объемов.

Влияние облучения на плод

Воздействие облучения на плод (как в стадии эмбриона, так и в стадии плода) вызывает наибольшее беспокойство, включает смерть, пороки развития, нарушения роста и канцерогенные эффекты. Риск развития аномалий во время беременности и/или после родов зависит от сочетания таких факторов, как гестационный возраст (до имплантации, органогенеза, внутриутробного развития) во время радиационного воздействия, мощность дозы и количество полученной радиации. Самый высокий риск смертельного эффекта наблюдается в предимплантационной стадии, в то время как риск развития пороков наиболее высок на стадии органогенеза.

Все эффекты, полученные при облучении, можно разделить на детерминированные и стохастические в зависимости от вероятности возникновения. Первые возникают при дозе выше пороговой, степень тяжести увеличивается с эскалацией дозы (например, тератогенез). Напротив, вероятность стохастического эффекта увеличивается с эскалацией дозы без минимальной пороговой дозы, а степень тяжести не зависит от дозы (например, канцерогенез). Типы и предполагаемые риски радиационно-индуцированных пороков были опубликованы в отчете № 90 Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ), основанном на клинических данных о плодах, подвергшихся радиационному воздействию после ядерных взрывов, аварий, подобной в Чернобыле, и использовании рентгенологических обследований, выполненных на животных в различных исследованиях (Таблица 5).

Таблица 5 — Последствия и риски после воздействия ионизирующего излучения в утробе матери и спонтанной частоты (без воздействия ионизирующего излучения).

Время после зачатия (недели)	Эффект	Риск на 0,01 Гр	Спонтанная частота
0-2	Пренатальная смерть*	0.01-0.001	0.3-0.6
3-8	Мальтформация*	0.005**	0.06
8-15	Задержка умственного развития		
Снижение IQ ***	0.004	0.005	
16-25	Задержка умственного развития		
Снижение IQ ****	0.001	0.005	
0-38	Лейкемия, солидные опухоли у детей	0.003-0.004	0.002-0.003

Примечание:

* На основании экспериментальных данных.

** Выше пороговой дозы 0,1-0,2 Гр.

*** Снижение на 21 балл IQ на 1 Гр выше порогового значения примерно на 0,05 Гр; пороговое значение дозы для умственной отсталости около 0,06 Гр.

**** Снижение на 13 баллов IQ на 0,1 Гр выше порогового значения примерно 0,05 Гр, пороговое значение дозы для умственной отсталости 0,25 Гр.

Как указано в таблице 5, аномалии могут возникать спонтанно без воздействия радиации. Частота возникновения определенного эффекта зависит от времени воздействия после зачатия; однако некоторые эффекты могут возникать спустя годы после воздействия (например, рак) и поэтому могут не регистрироваться.

Во всех тематических исследованиях, касающихся терапевтической дозы облучения для широкого числа заболеваний, сообщается о здоровых младенцах, родившихся в срок, без врожденных дефектов, задержки роста или злокачественных новообразований, развившихся в детском возрасте.

Воздействие дозы на плод

Плод всегда должен находиться за пределами непосредственно облучаемого объема; однако это не исключает случайного облучения. Плод может быть подвергнут так называемой периферической дозе, которая возникает в результате потери от машины, рассеивания излучения от коллиматора и дополнительных модификаторов луча; от аппарата и излучения внутри тела пациента. Кроме того, следует учитывать потенциальную дозу от использования компьютерной томографии при

планировании лечения. На практике с концепцией «разумно достижимого минимального уровня» (ALARA) мы рекомендуем сканировать только интересующие области, чтобы уменьшить дозу для пациента и плода, используя соответствующую защиту.

Как правило, потеря составляет менее 0,1% от предписанной дозы в соответствии с международными требованиями. Рассеивание излучения от коллиматора и других модификаторов пучка зависит от конструкции коллиматора, размера поля и энергии пучка. Последнее также важно из-за риска генерации нейтронов, возникающего при энергиях, превышающих 10 МВ. При использовании физических клиньев периферическая доза в 2-4 раза выше по сравнению с отсутствием или виртуальными клиньями.

Все составляющие периферической дозы, за исключением рассеивания внутри пациента, можно уменьшить на 50%, добавив дополнительную защиту, предпочтительно около области плода. В общей сложности следует использовать 4-5 слоев экранирования. Для этого требуется прочная опора, удерживающая эту тяжелую конструкцию. Из-за ограничений, связанных с максимальной переносимостью лечебных столов, экранирование должно быть использовано между лечебной зоной и плодом, таким образом, чтобы блокировать только часть рассеивания от установки, что на 1-2 порядка меньше по сравнению с потерей от коллиматора.

Периферическая доза, связанная с распределением внутри пациента, зависит от объема облучения и расстояния от края поля. Важно подчеркнуть, что при использовании современных методов лечения, таких как (объемная) лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT), фактическое количество мониторов, используемых для доставки предписанной дозы, может быть значительно выше, что почти пропорционально увеличению периферической дозы. Это следует учитывать при сравнении планов лечения, что часто приводит к предпочтению традиционных методов.

Более того, современные методы лечения включают визуализацию проверки положения пациента. Перед лечением следует рассмотреть дополнительную дозу облучения от этого изображения, и следует позаботиться о том, чтобы оптимально сбалансировать эффективность и (дополнительную) дозу облучения. Опять же, в соответствии с принципом ALARA, мы рекомендуем совмещать рентгенографические исследования с интересующими областями, чтобы снизить дозу для пациента и плода во время визуализации. Протокол, основанный на ортогональных изображениях, имеет наименьшее добавление к общей периферической дозе.

Для конвенциональных 2D- и 3D-режимов можно использовать бесплатную программу «Peridose» для оценки периферической дозы. Однако, хотя коммерческие системы планирования лечения очень точны внутри обрабатываемых объемов, они недооценивают периферическую дозу примерно на 50% на расстоянии 15 см и 80% на расстоянии 30 см от обрабатываемых объемов. Поэтому рекомендуется использовать дополнительные измерения для оценки периферической дозы либо с использованием специального программного обеспечения, либо с использованием фантомной дозиметрии и / или дозиметрии *in vivo* с термолюминесцентными дозиметрами (TLD), которые будут применены во время лучевой терапии для контроля фактического воздействия на плод.

По завершению планирования лечения беременных с РАБ необходимо указать дозы для плода. Согласно руководящим принципам целевой группы 36 (TG-36) Американской ассоциации медицинских физиков (AAPM), рекомендуется выполнять измерения без специального экранирования на глазном дне, лобковом сочленении и пупке, взамен представляя среднюю дозу облучения плода. В местах проведения измерений следует учитывать исходный размер плода и ожидаемое гестационное изменение размера плода на протяжении всего курса лечения с расчетом экранирования.

В измерениях используются дозиметры, такие как термолюминесцентные дозиметры (TLD) или металлооксидные полупроводниковые эффекты (MOSFET). Bednarz и Xu разработали процедуру оценки незащищенной дозы на плод с помощью методов Монте-Карло для средних беременных пациенток в течение 3, 6 и 9 месяцев беременности. Этот метод позволяет рассчитать среднее значение дозы по всему объему плода, что является более репрезентативным для истинной анатомии. Во всех случаях оценка дозы перед лечением квалифицированным медицинским физиком необходима для надежного прогнозирования побочных эффектов и, следовательно, адекватного предоставления информации будущим родителям.

В недавнем дозиметрическом исследовании, проведенном Kouginou [et al.], оценивалась доза для плода при различных злокачественных новообразованиях (лимфома Ходжкина, карцинома носоглотки, рак молочной железы и рак легких) в каждом триместре. Расчеты были выполнены для фотонного излучения мощностью 6 МВ с трехмерным конформным планированием с использованием фантома, включая потерю и рассеивание от установки. Диапазоны доз для плода были самыми высокими для рака легких (5,7-74,3 сГр) и самыми низкими для рака молочной железы (4,0-17,1 сГр), при этом диапазон перекрывался для всех 4 оцениваемых злокачественных новообразований. В целом доза для плода зависела от срока беременности (который определяет расстояние от плода до зоны облучения).

Аспекты информированного согласия о рисках радиационного облучения плода

В дополнение к обычному процессу консультирования пациента, особенно женщины репродуктивного возраста должны быть проинформированы о рисках облучения в случае беременности. Пациенты должны знать о том, что на ранних сроках беременности (когда часто беременность еще не диагностирована) облучение может привести к аборту. При планировании лечения беременной пациентки следует объединить преимущества и недостатки для беременных с преимуществами для плода, чтобы получить информированное согласие. Необходимо учитывать все обычные факторы, связанные с опухолью, пациентом и лечением, помимо специфики беременности.

В целом, лучевая терапия беременных с РАБ выполняется, как и небеременным женщинам с онкологическим заболеванием. В некоторых случаях (например, при раке молочной железы) без облучения или его отсрочки можно использовать другие эффективные методы лечения, которые также следует обсудить с пациентом.

Факторы, которые необходимо учитывать при лечении, включают триместр беременности и расстояние от целевого объема до плода (и, следовательно, дозу и риски). Для этого первая половина беременности является возможным окном для пациентов с раком молочной железы (матка не выходит за пределы истинных размеров таза), в то время как для лечения неоплазмы выше ключиц (например, лимфома в шейных узлах и головном мозге) это следует учитывать до конца беременности.

Во всех случаях пациенту следует объяснить оптимальное использование лучевых методик (например, традиционной или IMRT), методов визуализации и экранирующего материала для уменьшения дозы на плод.

Подготовка к лечению беременных с РАБ

Следует соблюдать следующие рекомендации, принятые для современной лучевой терапии:

- необходимо направить пациента в другое отделение, если нет оборудования и персонала.
- Максимально ограничить воздействие при планировании лечения.
- Оптимизировать планирование лечения, чтобы снизить дозу облучения плода, путем тщательного выбора геометрии поля, энергии и модификаторов луча.
- Оценить периферическую дозу на уровне плода без дополнительной защиты, включая фантомные измерения.

- Использовать изображения kV с ограниченным полем (или МРТ) для управления изображением.
- Использовать дополнительную защиту, особенно когда расчетная доза превышает 50–100 мГр.
- Повторить измерения фантомной дозы, чтобы оптимизировать расположение экрана.
- Проверить технические характеристики лечебной кушетки на предмет максимальной переносимости веса.
- Задokumentировать и обсудить план лечения, включая экранирование, с персоналом (экспертная оценка).
- Проверить во время первичного лечения весь процесс.
- В случае длительного лечения перед каждым сеансом лечения следует измерить расстояние от плода до облучаемого объема.
- Зарегистрировать в конце лечения все данные, включая (диапазон) дозы в области плода, в файле пациента.

Лучевая терапия для наиболее частых РАБ

Рак молочной железы

Лучевая терапия - краеугольный камень лечения рака молочной железы. В первой половине беременности расстояние от матки до объема облучения все еще остается достаточным для облучения плода в приемлемо низкой дозе.

Злокачественная лимфома

Пациентам с супрадиафрагмальной лимфаденопатией не следует отказываться от лучевой терапии, если у них есть показания, особенно с учетом того, что при использовании современных небольших полей и низких доз, для плода доза будет достаточно низкой.

Опухоли головного мозга

Учитывая большое расстояние между целевыми объемами и плодом, никаких дополнительных мероприятий не требуется.

Рак головы и шеи

Учитывая большое расстояние между целевыми объемами и плодом, никаких дополнительных мероприятий не требуется.

Рак шейки матки

Из-за близости целевого объема и плода, лучевая терапия неизбежно приведет к гибели плода.

Заключение и выводы:

Решения о лечении и информированное согласие должны основываться на фактах и знаниях, а не на мифах. Многие злокачественные новообразования, расположенные на расстоянии от беременной матки, можно безопасно лечить с помощью лучевой терапии. Для этого в зависимости от рисков, связанных с раком и сроком беременности, должен быть выработан индивидуальный подход многопрофильной командой, включающей врачей-радиологов, врачей-онкологов, врачей-гематологов, врачей-онкогинекологов, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-неонатологов, медицинских физиков и дозиметристов; техников. Окончательный выбор между возможными вариантами лечения должен стать результатом полного совместного процесса принятия решения пациентом и ее семьей. При проведении лучевой терапии во время беременности требуется оптимальная осторожность, чтобы максимально снизить дозу в области беременной матки.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАБ

Хирургия, наряду с системной и лучевой терапией, является одним из трех основных методов лечения рака. Таким образом, медицинские специалисты с хирургической специализацией должны быть частью многопрофильной команды, занимающейся лечением беременных женщин с онкологическими заболеваниями. Беременная женщина с РАБ должна лечиться как можно ближе к стандартной терапии, чтобы обеспечить оптимальный материнский исход. Только когда это невозможно на определенном сроке беременности или при конкретном лечении, которое может нанести вред плоду, лечение должно быть 1) отложено, если возможно, 2) изменено в порядке очередности в случае комбинированного лечения или 3) скорректировано в соответствии с протоколами по конкретным онкологическим заболеваниям с учетом беременности.

В целом хирургическое вмешательство можно безопасно проводить после первого триместра без ущерба для плода. Тем не менее, желательно отложить процедуру до послеродового периода. В определенных случаях операция может выполняться непосредственно после кесарева сечения. Если операция необходима и не может быть отложена, необходимы определенные дополнительные меры предосторожности из-за физиологических изменений беременности. Местная или региональная анестезия предпочтительнее общей.

Физиологические изменения, связанные с беременностью, важные для хирургического лечения

С гестационного возраста от 6 до 34 недель происходит увеличение объема циркулирующей жидкости на 3-4 литра за счет регуляции ренин-ангиотензиновой системы и антидиуретического гормона. Это приводит к разбавлению материнской крови, что приводит к снижению гематокрита и снижению концентрации белков плазмы, таких как альбумин. Он также влияет на фармакокинетику анестетиков и поддерживающих препаратов в отношении распределения, метаболизма и выведения. К сожалению, нет доступных фармакокинетических исследований, подтверждающих различные дозировки лекарств во время беременности. Центральное венозное давление, легочное и системное артериальное давление остаются неизменными во время беременности. Необходимо принимать во внимание физиологические изменения в желудочно-кишечной системе, такие как снижение моторики, нарушение опорожнения желудка и повышенный рефлюкс из-за более низкого тонуса пищевода. Растущая матка усугубляет эти симптомы в третьем триместре. Беременная пациентка подвержена риску аспирации из-за связанного с беременностью гастроэзофагеального рефлюкса. Многие лекарства могут проникать через плаценту в зависимости от их размера, липофилии, связывания с белками, ионизации и наличия транспортных белков. Для большинства препаратов концентрации в плазме плода ниже по сравнению с плазмой матери из-за фильтрующей функции плаценты. Степень этой фильтрующей функции плаценты зависит от препарата. Беременность – это прокоагулянтное состояние. Факторы VII, VIII, IX, X, XII, I и ингибитор активатора плазминогена значительно увеличиваются в концентрации, а концентрация белка S снижается.

Вместе с увеличением венозной емкости и венозного застоя в нижних конечностях увеличивается риск венозной тромбозии. Этот риск дополнительно увеличивается из-за самого злокачественного новообразования, операции с повреждением эндотелия, высвобождения медиаторов воспаления и неподвижности в послеоперационном периоде. Поэтому обязательна профилактика нефракционированным или низкомолекулярным гепарином.

Исходы при хирургическом лечении беременных с РАБ

Данные о безопасности хирургического вмешательства во время беременности доступны из частых хирургических вмешательств во время беременности по неакушерским и неонкологическим причинам. Ежегодно около 0,5–2% беременных подвергаются неакушерским операциям. В исследовании Cohen-Kerem [et al.] было включено 12000 случаев, авторами

описан повышенный риск потери плода только после перитонита. Van Calsteren [и др.] сообщили об отсутствии увеличения пороков развития плода и гибели плода после операции под общим наркозом для некоторых видов опухолей, при этом большинство преждевременных родов были ятрогенными.

Наиболее важные риски хирургического вмешательства во время беременности – это выкидыш, преждевременные роды или дистресс плода.

Динамическое наблюдение за беременной женщиной имеет решающее значение для предотвращения гипоксии, гипотонии и гипогликемии. Плацента не имеет ауторегуляции сосудов, ее перфузия определяется кровяным давлением матери. Гипотония приведет к снижению перфузии плаценты с последующим дистрессом плода. Гипотония, гипоксия или стресс у матери представляют больший риск для плода, чем анестетики, поэтому стабильное состояние матери является лучшей гарантией хорошего исхода для плода.

Процедуры, запланированные после 24-й недели беременности, следует проводить в центрах с отделениями интенсивной терапии новорожденных.

Результаты у беременных пациенток, перенесших лапароскопическую операцию, по сравнению с лапаротомической, кажутся сопоставимыми. Нет рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих лапароскопию и лапаротомию при беременности. Существует повышенный риск потери плода после операции по поводу аппендэктомии (объединенный относительный риск 1,91 (ДИ 1,31–2,77), особенно в случае перитонита.

Перед операцией следует тщательно оценить состояние матери. Сопутствующие заболевания, связанные с беременностью, такие как диабет или преэклампсия, необходимо обсудить с анестезиологом.

Необходимо сообщить о лекарствах, которые использует беременная. Рост и состояние плода следует оценивать с помощью УЗИ и / или кардиотокографии (КТГ). Стероиды для созревания легких плода следует обсудить с акушером в зависимости от риска недоношенности и гестационного возраста.

Сроки операции и меры предосторожности во время операций

Между 3 и 5 неделями после зачатия, когда происходит гастрюляция, лучше всего избегать хирургического вмешательства из-за возможности развития дефектов нервной трубки. Каждую процедуру после 20 недель гестации следует выполнять в положении «на левом боку внаклоне», чтобы избежать компрессии полой вены и поддерживать преднагрузку сердца. Риск аспирации увеличивается из-за гастроэзофагеального рефлюкса, особенно в случае положения Тренделенбурга при лапароскопии. Поднятие головы

пациента может снизить этот риск. Могут быть назначены профилактические антибиотики. Аминогликозиды, триметоприм и тетрациклины не рекомендуются, но макролиды, цефалоспорины, пенициллин и метронидазол считаются более безопасными препаратами.

Тератогенные эффекты анестетиков у людей не описаны. Однако беременные пациентки всегда исключаются из клинических испытаний. Более того, данные о тератогенных пороках животных не всегда позволяют прогнозировать эффекты лекарств у человека из-за различий в их метаболизме.

Желательно запланировать абдоминальную операцию на второй триместр, потому что риск выкидыша снижается, а размер матки по-прежнему способствует определенному доступу. Лапароскопическая операция без повышенного риска для матери или плода может быть выполнена беременным пациенткам опытным хирургом. Граница гестационного возраста для успешного завершения лапароскопической операции во время беременности зависит от техники операции и опыта хирурга, но обычно это ограничение составляет 26–28 недель беременности. Особым риском лапароскопии во время беременности является риск гиперкапнии, перфорации увеличенной матки и снижения кровотока из-за повышенного внутрибрюшного давления и использования углекислого газа.

Преимуществом для выполнения лапароскопических вмешательств во время беременности являются: максимальное время лапароскопической процедуры 90 минут, пневмоперитонеум с максимальным внутрибрюшным давлением от 10 до 13 мм рт.ст., опытный хирург. Эти условия позволят провести эффективную операцию, сведя к минимуму потенциальные риски для плода. Адекватное размещение троакаров для оптимального доступа к тазу описано Vercellino [et al.].

Непрерывный мониторинг «плод-матка» с помощью КТГ во время операции возможен во время неабдоминальных операций, но его следует использовать только тогда, когда есть вероятность акушерского вмешательства в случае дистресса плода. Иногда бывает трудно отличить режим сна плода от дистресса. Одним из самых ранних признаков материнского дистресса является дистресс плода, но состояние плода может стать критическим к моменту проявления материнской гипотензии. Токолитические средства показаны только тогда, когда манипуляции с беременной маткой неизбежны.

Послеоперационный период

Опять же, в послеоперационном периоде состояние плода нужно оценить на КТГ или УЗИ. После операции может быть назначено адекватное обезболивание (парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты, трамадол и морфин) и противорвотные средства (метоклопрамид, меклизин, ализаприд и ондансетрон). Нестероидные противовоспалительные препараты, назначаемые в третьем триместре беременности, могут быть связаны с преждевременным закрытием артериального протока и возможной легочной гипертензией у новорожденных в 50–80% случаев. Как упоминалось ранее, беременность – это прокоагулянтное состояние. Следовательно, рекомендуется профилактика нефракционированным или низкомолекулярным гепарином.

Таргетные препараты. Гормонотерапия. Иммуноterapia

Таргетные препараты

Две основные группы таргетных агентов, доступных в настоящее время для лечения онкологических больных, – это моноклональные антитела и низкомолекулярные лекарства, такие как ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ). Имеются очень ограниченные данные об их безопасности для беременных онкологических пациентов (таблица 6). Следует отметить, что эмпирическое правило химиотерапии (т.е. избегать воздействия в первом триместре и начинать лечение во втором и третьем триместрах) не применяется к таргетным агентам. Фактически, эти соединения имеют другие характеристики и фармакокинетику по сравнению с цитотоксическим агентом.

Эти агенты по определению «нацелены» на различные связанные с опухолью особенности, которые в некоторых случаях могут играть физиологическую роль в развитии плода. Следовательно, каждый из этих агентов может иметь специфические нежелательные явления, связанные с беременностью, в зависимости от их специфического целевого эффекта. Моноклональные антитела – это большие молекулы; следовательно, для достижения плода необходим активный транспорт через плаценту. Этот вид транспорта не происходит ранее 14 недели беременности; следовательно, воздействие моноклональных антител в первом триместре вряд ли будет связано с высоким уровнем воздействия на плод. Напротив, как и при химиотерапии, ТКИ могут проникать через плаценту на протяжении всех триместров беременности.

Трастузумаб

Трастузумаб, рекомбинантное моноклональное антитело IgG1, нацелено на HER2. Путь HER2 участвует в нормальном сердечном и нервном развитии, а также на ранних этапах зачатия и имплантации. В экспериментах на животных при введении в более высоких дозах, чем у людей, был показан перенос трастузумаба через плаценту, но не было описано никаких эмбрио- или фетотоксических эффектов. Более 30 пациентов с раком молочной железы принимали трастузумаб во время беременности. В тех немногих случаях, когда трастузумаб «преднамеренно» вводили во втором или третьем триместре по поводу метастатического HER2-положительного рака молочной железы, во всех случаях наблюдалось маловодие, приводящее к преждевременным родам. В других случаях пациенты случайно забеременели на трастузумабе и, таким образом, подверглись воздействию этого препарата в первом триместре. В самой большой сообщении, включающей 16 пациенток, забеременевших во время адъювантной терапии трастузумабом, у 4 (25%) произошел самопроизвольный аборт. Пациентам, которые решили продолжить беременность, трастузумаб был отменен, и у всех были доношенные роды без пороков развития плода, осложнений беременности и маловодия. В других отчетах о случаях, описывающих пациентов, которые решили не прекращать прием трастузумаба во время беременности, наблюдался более высокий риск маловодия, преждевременных родов и неонатальной смерти, но не было выявлено врожденных пороков развития. Есть два основных вывода, которые можно сделать, исходя из ограниченного числа пациенток, получавших трастузумаб во время беременности.

Во-первых, в отличие от того, что наблюдается при химиотерапии, у плодов, получавших трастузумаб в течение первого триместра (то есть периода органогенеза), не было описано врожденных пороков развития. Во-вторых, олигогидрамнион, по-видимому, является своеобразным побочным эффектом трастузумаба как следствие ингибирования HER2 (который также экспрессируется в почках плода), что может вызвать нарушение регуляции продукции мочи плода и реабсорбцию амниотической жидкости. Согласно имеющимся рекомендациям, трастузумаб не следует назначать во время беременности, его использование необходимо отложить после родов. Хотя пациентам, принимающим трастузумаб, следует рекомендовать активную контрацепцию, непреднамеренное воздействие на плод во время первого триместра в течение нескольких циклов не следует рассматривать как причину прерывания беременности.

Ритуксимаб

Ритуксимаб, химерное мышиное моноклональное антитело / человеческий IgG1, нацелено на антиген CD20. Находясь на поверхности злокачественных, но также и нормальных В-лимфоцитов, ритуксимаб может подавлять CD20-положительные В-клетки на срок до 6 месяцев с последующим потенциальным риском подавления В-клеток у новорожденного.

Описан перенос ритуксимаба через плаценту у людей. Согласно крупнейшему анализу, проведенному Chakravarty [et al.], 21 женщина с известным исходом беременности принимали ритуксимаб во время беременности. Все, кроме двух, получали лечение после периода органогенеза. О неонатальных или врожденных пороках развития не сообщалось, но было описано несколько случаев неонатальной цитопении среди тех, кто родился в срок. Важно отметить, что не было никаких осложнений, вторичных по отношению к цитопении, и это нежелательное явление исчезло в течение нескольких дней или нескольких месяцев после родов.

В большом многоцентровом ретроспективном исследовании у пациенток, получавших лечение по поводу лимфомы во время беременности, не наблюдалось различий в риске пороков развития или осложнений беременности между женщинами, получавшими химиотерапию с ритуксимабом или без него.

Можно предположить то же самое, что и в отношении трастузумаба. Поскольку ритуксимаб представляет собой большую молекулу, воздействие ритуксимаба в первом триместре вряд ли окажет отрицательное влияние на органогенез плода. Однако пациентам, получающим поддерживающую терапию ритуксимабом, рекомендуется активная контрацепция. Тем не менее, согласно существующим руководствам, пациентам, для которых отсрочка приема ритуксимаба может значительно ухудшить прогноз для матери, это средство можно назначать, учитывая относительно ограниченный риск для плода, связанный с его внутриутробным воздействием. Следует помнить о риске неонатальной и постнеонатальной цитопении с возможным последующим повышенным риском инфекции.

Иматиниб

Иматиниб TKI связывает тирозинкиназу bcr-abl (т.е. филадельфийскую хромосому), а также другие тирозинкиназы, включая рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). В экспериментах на животных было показано, что введение иматиниба во время органогенеза вызывает эмбриотоксичность и тератогенность, при этом дефекты скелетной системы

являются наиболее распространенным пороком развития. Этот тип пороков развития, возможно, можно объяснить ингибирующим действием иматиниба на PDGFR α , который играет важную роль в органогенезе.

У женщин описан перенос иматиниба через плаценту, хотя он минимален из-за того, что это соединение сильно связано с белками плазмы. Имеются несколько исследований о воздействии иматиниба во время беременности. В одном из них, проведенном Паем и его коллегами, у 180 женщин, получавших иматиниб во время беременности, аномалии плода (в основном дефекты скелета с урогенитальными пороками или без них) были описаны у 12 беременных с использованием препарата в течение первого триместра. Воздействие иматиниба в первом триместре связано с высокой частотой пороков развития (около 11%) и высоким уровнем самопроизвольных аборт (около 12%). Следовательно, следует полностью избегать назначения иматиниба в течение первого триместра и настоятельно рекомендуется активная контрацепция у пациентов, получающих этот препарат.

С другой стороны, несмотря на ограниченное количество данных по применению иматиниба, при его использовании во втором и / или третьем триместрах не было описано серьезных или незначительных дефектов. Таким образом, хотя сделать однозначных выводов нельзя, можно рассмотреть возможность использования иматиниба во втором и / или третьем триместрах.

Другие таргетные агенты

В последние годы стало доступно все большее количество других эффективных таргетных агентов, как моноклональных антител, так и ТКИ, которые в настоящее время одобрены для лечения онкологических пациентов. Для большинства этих агентов нет данных об их применении у беременных женщин (опубликованы только отчеты о случаях или небольшие серии случаев). Следовательно, поскольку нельзя сделать однозначных выводов, назначения этих соединений в принципе следует избегать.

Существует несколько рекомендаций по использованию у беременных таких препаратов, как транс-ретиноевая кислота (ATRA) и интерферон- α (IFN- α). Назначение ATRA, карбоновой кислотной формы витамина А, показанное для лечения острого промиелоцитарного лейкоза, следует избегать в течение первого триместра беременности, но его можно использовать после. Плейотропный цитокин IFN- α кажется безопасным также в течение первого триместра; следовательно, его можно назначать беременным на протяжении всех триместров.

Антигормональная терапия у беременных с РАБ

Тамоксифен

Антиэстрогеновая терапия – это наиболее частое назначаемое лечение пациентам с раком молочной железы с положительным гормональным рецептором. Тамоксифен – это селективный модулятор рецепторов эстрогена с антиэстрогеновой способностью, принимаемый перорально один раз в день. Тамоксифен и, в частности, его метаболит N-десметилтамоксифен имеет длительный период полувыведения.

Исследования на животных показали, что тамоксифен может вызывать не только дефекты развития, но и низкий вес при рождении, самопроизвольный аборт и мертворождение. В некоторых исследованиях об его использовании у беременных в течение первого триместра описывались генитальные дефекты, черепно-лицевые пороки развития, синдром Гольденхара (редкий врожденный дефект, характеризующийся неполным развитием уха, носа, мягкого неба, губ и нижней челюсти, как правило, на одной стороне тела) и последовательность Пьера Робена (это симптомокомплекс, включающий триаду признаков: микроретрогнатию, неполную расщелину неба или готическое (арковидное, дугообразное) небо, глоссоптоз).

Однако другие небольшие исследования и клинические случаи не показали никаких отклонений от нормы после внутриутробного воздействия тамоксифена. Поскольку тамоксифен подавляет высвобождение пролактина, его не следует назначать во время лактации. В заключение, тамоксифен нельзя назначать во время беременности, более того, его следует прекратить как минимум за 3 месяца до планирования зачатия и начинать только после периода кормления грудью.

Ингибиторы ароматазы относятся к другому классу антиэстрогенной терапии, но они назначаются только женщинам в постменопаузе или женщинам в пременопаузе при одновременном лечении агонистами LHRH.

Иммунотерапия беременных с РАБ

Поиск новых противоопухолевых препаратов привел к появлению эффективных моноклональных антител, блокирующих иммунные контрольные точки, такие как рецепторы PD-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1) и CTLA-4 (белок, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами 4).

Ипилимумаб

Ипилимумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело против CTLA-4 (IgG1), которое блокирует ингибирование активации Т-клеток. Имеется только один случай использования ипилимумаба во время беременности с рождением здоровым ребенком. В качестве антитела IgG1 у беременных обезьян было показано, что оно проникает через плаценту, что приводит к увеличению частоты выкидышей, мертворождений, преждевременных родов, смерти новорожденных и пороков развития мочеполовых путей. Поскольку роль CTLA-4 в иммунной толерантности плода изучена недостаточно, ипилимумаб не следует назначать во время беременности.

Ниволумаб и пембролизумаб

Ниволумаб и пембролизумаб являются антителами против PD1 (IgG4). Нет данных об изучении роли этих препаратов у беременных женщин. Известно, что человеческий IgG4 проникает через плацентарный барьер. Путь PD1 / PDL1 важен для поддержания беременности, и блокирование этого пути на моделях мышей привело к потере плода. Однако у выживших животных не наблюдалось увеличения частоты врожденных пороков развития. Тем не менее ожидается, что использование антител против PD1 будет иметь дополнительный негативный эффект из-за роли Т-клеток (на которые действуют эти агенты) в иммунной толерантности плода. Следовательно, ни ниволумаб, ни пембролизумаб не следует назначать во время беременности (таблица 6).

Таблица 6 – Основные клинические данные об использовании таргетных, гормональных, иммунотерапевтических препаратов во время беременности (Lambertini [et al.], Cancer Treat Rev 2015).

Название препарата	I триместр	II-III триместр	Рекомендации по использованию во время беременности
Транстузумаб	Врожденных пороков развития не описано.	Олигогидрамнион, преждевременные роды и возможная неонатальная смерть	Не использовать
Ритускимаб	Врожденных пороков развития не описано.	Цитопения и истощение В-клеток при рождении, но без описанных осложнений	Может использоваться с осторожностью при особых обстоятельствах.
Иматиниб	Описаны основные пороки развития (дефекты скелета ±	Нет серьезных побочных эффектов	Можно использовать во втором и третьем

Название препарата	I триместр	II-III триместр	Рекомендации по использованию во время беременности
	урогенитальные пороки)		триместрах
АТРА	Искусственные и самопроизвольные аборты, но без врожденных пороков развития	Нарушение сердечной функции	Можно использовать во втором триместре
IFN- α	Один ребенок родился с серьезными пороками развития	Нет серьезных побочных эффектов	Может быть использован
Другие таргетные агенты	Нет / очень ограниченные данные	Нет / очень ограниченные данные	Не использовать
Тамоксифен	Врожденные пороки	Нет / очень ограниченные данные	Не использовать
Ипилимумаб	Данные недоступны	Данные недоступны	Не использовать
Ниволумаб и пембролизумаб	Данные недоступны	Данные недоступны	Не использовать

Химиотерапия во время беременности

РАБ встречается редко и осложняет примерно 0,1% всех беременностей. Ожидается, что заболеваемость раком во время беременности будет увеличиваться с увеличением возраста деторождения и более высокой заболеваемостью, связанной с некоторыми возрастными злокачественными новообразованиями. К наиболее распространенным злокачественным новообразованиям, осложняющим беременность, относятся рак молочной железы, рак шейки матки, злокачественная меланома и лимфома. Онкологи, акушеры и пациенты должны взвесить все риски для плода / новорожденного, связанные с лечением во время беременности, по сравнению с риском задержки / отсрочки лечения для матери.

Фармакокинетика и физиология

Существуют химические свойства препаратов, которые могут влиять на трансплацентарный перенос. Важнейшими характеристиками являются растворимость липидов, ионизация, молекулярная масса (MW) и связывание с белками. Жирорастворимые и несвязанные соединения с низкой молекулярной массой (<500 г / моль) с большей вероятностью проникают через плаценту человека. В исследованиях по изучению трансплацентарного

доступа лекарственных средств на приматах, показаны низкие уровни доксорубина, эпирубина, винбластина и активного метаболита циклофосамида, 4-ОН циклофосамида в плазме плода, отличных от человека. В крови и тканях плода было обнаружено менее 10% материнских концентраций доксорубина и эпирубина. Карбоплатин – это препарат с относительно небольшой молекулярной массой, он связывается белком только на 24-50%. Концентрация карбоплатина в плазме плода в среднем составляла 50% от материнской. Винкаалкалоиды обладают высокой степенью связывания с белками (99%), большие молекулы и субстраты Р-гликопротеина демонстрируют низкий уровень плацентарного переноса. Трансплацентарные исследования на модели бабуина также продемонстрировали низкие уровни паклитаксела и доцетаксела в плазме плода. Хотя они растворимы в жирах, эти вещества обладают высокой молекулярной массой и сильно связываются с белками. Р-гликопротеин, защитный переносчик оттока в плаценте человека, который ограничивает перенос в ткань плода, дополнительно снижает способность по достижению фетального компартмента. Таксаны, винкаалкалоиды и антрациклины являются субстратами р-гликопротеина. Помимо свойств самих лекарств, множественные физиологические изменения во время беременности (показаны в таблице 7) могут потенциально повлиять на фармакокинетические процессы, такие как абсорбция, распределение, метаболизм и выведение лекарств беременной пациенткой. Доксорубин, эпирубин, доцетаксел и паклитаксел показали последовательное снижение кривой зависимости концентрации от времени и повышение клиренса во время беременности. Эти изменения могут повлиять на уровни свободных лекарств и теоретически привести к снижению терапевтической эффективности. Такие изменения еще не привели к снижению эффективности схем химиотерапии во время беременности или более низкой выживаемости матери по сравнению с небеременными женщинами, подобранными по стадии и типу опухоли. До тех пор, пока дальнейшие исследования не укажут на адаптацию доз, стандартное дозирование химиотерапии на основе роста и веса показано беременным женщинам с учетом фактического веса во время беременности, а не идеального веса или веса до беременности. Особенно не рекомендуется снижать дозы беременным во избежание повреждения плода.

Таблица 7 – Физиологические изменения во время беременности и фармакокинетические эффекты

Физиологические изменения	Фармакокинетические эффекты	Влияние на параметры при беременности
Увеличение внеклеточного объема	Объем распространения	<ul style="list-style-type: none"> • уменьшение C макс. • Снижение AUC • уменьшение T1 / 2 • Повышение клиренса препаратов • Увеличение объема распределения
Развитие гипоальбуминемии в процессе делюции	Увеличение доли несвязываемых лекарств	
Увеличение секреции эстрогена и прогестерона	Индукция / ингибирование метаболизма лекарств в печени	
Повышенный почечный кровоток и клубочковая фильтрация	Повышенное выведение почек	

Побочные реакции или побочное действие

Беременные женщины, получающие химиотерапию, признают, что побочные эффекты лучше переносятся во время беременности по сравнению с послеродовым лечением, предположительно из-за более низкого уровня свободных лекарств. Беременным женщинам по-прежнему следует принимать обычные препараты, сопутствующие химиотерапии, для облегчения побочных эффектов. Тошноту и рвоту можно контролировать с помощью ондансетрона (антагониста серотонина), метоклопрамида или прохлорперазина. Дексаметазон действует синергетически с метоклопрамидом и антагонистами серотонина и безопасно используется во время беременности для ускорения созревания легких плода в случае ожидаемых преждевременных родов. Во время проведения химиотерапии особое внимание следует уделять признакам инфекции, параметрам крови и адекватной гидратации. Пациенты должны хорошо соблюдать режим гидратации во время и после химиотерапии, чтобы избежать обезвоживания.

Сроки родоразрешения

Между последним курсом химиотерапии во время беременности и родами должно пройти не менее 3-4 недель, чтобы обеспечить восстановление костного мозга матери и плода и выведение препаратов из плаценты. Рейносо обнаружил, что 33% младенцев, получавших химиотерапию в течение месяца после родов, имели нейтропению. Кроме того, ятрогенные преждевременные роды у беременных с РАБ не приветствуются. Недоношенность увеличивает риск неонатальных заболеваний, включая острые и хронические заболевания легких,

некротический энтероколит, апноэ, брадикардию и внутричерепное кровоизлияние. Если роды происходят в течение 3 недель после химиотерапии, у плаценты, возможно, не было достаточно времени для восстановления метаболизма. Кроме того, у недоношенных новорожденных, подвергшихся химиотерапии, изоферменты печени, такие как цитохромы P450, могут быть недостаточно развиты для восстановления плацентой функции метаболизма и выведения этих препаратов после рождения. Предотвращение родовой деятельности в период максимального снижения уровня нейтрофилов, также помогает избегать чрезмерного кровотечения у матери или инфекции, осложняющей роды.

Грудное вскармливание

Более 60% женщин, получавших химиотерапию во время беременности, сообщили о снижении или отсутствии выработки грудного молока, что требовало введение дополнительного питания. Это происходит только у 9% женщин с диагнозом рак, не получавшим химиотерапию, $p < 0,001$. Гестационный период при назначении первого курса химиотерапии и количество курсов были достоверно связаны со снижением успешности грудного вскармливания, $p = 0,006, 0,0003$ соответственно. Не было никакой связи с возрастом матери, видом опухоли или стадией рака, паритетом, дородовой или послеродовой депрессией, или гестационным сроком на момент родов. Когда у 74 женщин с диагнозом «рак» во время беременности просили заполнить «Перечень основных симптомов» и «Шкалу воздействия событий» для оценки потенциальных переменных, связанных с дистрессом, недостаточная выработка грудного молока увеличивала риск долгосрочного дистресса в среднем на 3,8 года после установления диагноза. Информация о безопасности кормления грудью во время химиотерапии ограничена для тех женщин, которые отмечают достаточную выработку грудного молока. Сообщалось о неонатальной нейтропении у младенца, находящегося на грудном вскармливании во время лечения матери циклофосфамидом. Концентрации препаратов в молоке варьируются и зависят от дозы и времени химиотерапии. Пока не будет доступна дополнительная информация, грудное вскармливание предварительно противопоказано во время химиотерапии.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

1. Что такое РАБ?
2. Как часто встречается РАБ?
3. Перечислите наиболее частые злокачественные опухоли, ассоциированные с беременностью.
4. Каковы рекомендации по использованию ультразвукового исследования у беременных с РАБ?
5. Перечислите особенности использования КТ у беременных с РАБ.
6. В чем особенности использования ПЭТ КТ у беременных с РАБ?
7. Расскажите об особенностях проведения лучевой терапии у беременных с РАБ.
8. Какие препараты и в каком триместре беременности лучше использовать у беременных с РАБ?
9. В чем особенности хирургического лечения беременных с РАБ?
10. Каковы основные принципы информированного согласия о проведении лучевой терапии беременных с РАБ?

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Textbook of Cancer and pregnancy / Frederik Amount [et al.]. – European Society of Gynaecological Oncology, 2017. – 190 p.

1. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study / H. Stensheim, B. Moller, T. van Dijk, S.D. Fossa // *J. Clin. Oncol.*, 2009. – Vol. 27 (1). – P. 45–51.

2. Haas, J.F. Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer: a population-based epidemiologic assessment / J.F. Haas // *Int. J. Cancer.*, 1984. – Vol. 34 (2). – P. 229–235.

3. Eibye, S. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. / S. Eibye, S.K. Kjaer, L. Mellemkjaer // *Obstet. Gynecol.*, 2013. – Vol. 122 (3). – P. 608–617.

4. Cancer during pregnancy and the postpartum period: A population-based study / T.M. Andersson, A.L. Johansson, I. Fredriksson, M. Lambe // *Cancer.*, 2015. – Vol. 121 (12). – P. 2072–2077.

5. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study / Y.Y. Lee, C.L. Roberts, T. Dobbins [et al.] // *BJOG*, 2012. – Vol. 119 (13). – P. 1572–1582.

6. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry / L.H. Smith, B. Danielsen, M.E. Allen, R. Cress // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003. – Vol. 189 (4). – P. 1128–1135.

7. Eibye, S. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006 / S. Eibye, S.K. Kjaer, L. Mellemkjaer // *Obstet. Gynecol.*, 2013. – Vol. 122 (3). – P. 608–617.

8. Frequency of Pregnancy Related Cancer: A Population Based Linkage Study in Lombardy, Italy / F. Parazzini, M. Franchi, A. Tavani, E. Negri, F.A. Peccatori // *Int. J. Gynecol. Cancer.*, 2017. – Vol. 27 (3). – P. 613–619.

9. Pack, G.T. The prognosis for malignant melanoma in the pregnant woman / G.T. Pack, I.M. Scharnagel // *Cancer.*, 1951. – Vol. 4 (2). – P. 324–334.

10. Haagensen, C.D. Carcinoma of the Breast. II-Criteria of Operability / C.D. Haagensen, A.P. Stout // *Ann. Surg.*, 1943. – Vol. 118 (6). – P. 1032–1051.

11. Cheek, J.H. Survey of current opinions concerning carcinoma of the breast occurring during pregnancy / J.H. Cheek // *AMA Arch. Surg.*, 1953. – Vol. 66 (5). – P. 664–672.

12. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice / S.N. Han, V.I. Kesic, K. Van Calsteren, S. Petkovic, F. Amant, Force ECiPT // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2013. – Vol. 167 (1). – P. 18–23.

13. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer / J.K. Litton, C.L. Warneke, K.M. Hahn [et al.] // *Oncologist.*, 2013. – Vol. 18 (4). – P. 369–376.

14. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study / F. Amant, G. von Minckwitz, S.N. Han [et al.] // *J. Clin. Oncol.*, 2013 . – Vol. 31 (20). – P. 2532–2539.

15. Pregnancy-associated breast cancer in Taiwanese women: potential treatment delay and impact on survival / Yang YL, Chan KA, Hsieh FJ, Chang LY, Wang MY. // *PLoS One.*, 2014. – Vol. 9 (11) : e111934.

16. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry / L.H. Smith, B. Danielsen, M.E. Allen, R. Cress // *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003. – Vol. 189 (4). – P. 1128–1135.

17. Increased Mortality in Women with Breast Cancer Detected during Pregnancy and Different Periods Postpartum / Johansson [et al] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2011. – Vol. 20. – P. 1865–1872.

18. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study / M.J. Halaska, G. Pentheroudakis, P. Strnad [et al.] // *Breast. J.*, 2009. – Vol. 15 (5). – P. 461–467.

19. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies / H.A. Azim, Jr., L. Santoro, W. Russell-Edu, G. Pentheroudakis, N. Pavlidis, F.A. Peccatori // *Cancer. Treat. Rev.*, 2012. – Vol. 38 (7). – P. 834–842.

20. Recent childbirth is an adverse prognostic factor in breast cancer and melanoma, but not in Hodgkin lymphoma / H. Moller, A. Purushotham, K.M. Linklater [et al.] // *Eur. J. Cancer.*, 2013. – Vol. 49 (17). – P. 3686–3693.

21. Mortality in women with pregnancy-associated malignant melanoma / A.L. Johansson, T.M. Andersson, A. Plym, G.J. Ullenhag, H. Moller, M. Lambe // *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2014. – Vol. 71 (6). – P. 1093–1101.

22. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma / M.B. Lens, I. Rosdahl, A. Ahlbom [et al.] // *J. Clin. Oncol.*, 2004. – Vol. 22 (21). – P. 4369–4375.

Учебное издание

Трухан Анна Владимировна
Андреева Надежда Леонидовна

**РАК, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 22.03.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,31. Уч.- изд. л. 1,76. Тираж 50 экз. Заказ 87.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра онкологии
Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья

А.В. Трухан Н.Л. Андреева

**РАК, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ**

Минск, БелМАПО
2021

