

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Лимарева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в литературе, о современном взгляде на проблему лечения злокачественных опухолей у женщин во время беременности.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных источников литературы, опубликованные за последние 20 лет.

Результаты. Сформулированы рекомендации по ведению данной когорты пациенток на всех этапах (обследование, лечение, наблюдение).

Заключение. Эффективное лечение злокачественных опухолей во время беременности — достижимая цель. Противоопухолевое лечение должно осуществляться мультидисциплинарной командой с учетом безопасности для плода.

Ключевые слова: беременность, тератогенность, химиотерапия, сроки гестации, недоношенность.

TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS IN PREGNANT WOMEN (LITERATURE REVIEW)

S.V. Limareva

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study: is to conduct a systematic analysis of the data available in academic literature on the modern approaches to the problem of the treatment of malignant tumors in women during pregnancy.

Materials and Methods. The review introduces the data from Russian and foreign literature sources published over the past 20 years.

Results. Guidelines on the management of this particular cohort of patients at every stage (examination, treatment, observation) are drawn up.

Conclusion. Effective treatment of malignant tumors during pregnancy is an achievable and realistic target. Antitumor treatment must be provided by a multidisciplinary team with proper regard to the fetal safety.

Keywords: pregnancy, teratogenicity, chemotherapy, gestation periods, prematurity.

Злокачественные новообразования являются второй наиболее частой причиной смерти в репродуктивном возрасте. Возникновение опухолей во время беременности встречается относительно редко — от 0,005 до 0,1% наблюдений [1]. Однако в последние годы частота возникновения онкологической патологии во время беременности возрастает (табл. 1) [2]. В связи с дефицитом научно-обоснованных исследований, с одной стороны, но быстрым прогрессом в развитии диагностических процедур и методов лечения — с другой, суще-

ствует насущная необходимость своевременно и эффективного накопления и применения всевозможных знаний об онкологических заболеваниях при беременности.

Основными задачами в такой ситуации являются:

- спасение жизни матери;
- попытка излечения злокачественного новообразования беременной женщины;
- максимальная защита плода и новорожденного от негативного влияния противоопухолевого лечения;

- по возможности сохранение репродуктивной системы матери для будущих беременностей.

Отсутствие достаточных знаний создает предпосылки для принятия ошибочной тактики лечения беременной пациентки со злокачественным новообразованием. Зачастую женщины принимают роковое решение отложить лечение опухоли на послеродовой период, чтобы защитить плод, или отказываются от лечения по религиозным, социальным или иным причинам, тем самым подвергая риску смерти как себя, так и плод при генерализации болезни.

Когда в опухолевый процесс вовлечены половые органы, лечение становится особой задачей. По рекомендациям экспертов Международного консенсуса, во время беременности рак можно успешно лечить без вреда для плода при участии мультидисциплинарной команды, включающей акушера-гинеколога, онколога, радиолога, неонатолога, анестезиолога, психолога. Для улучшения результатов лечения злокачественного новообразования у матери все лечебные мероприятия нужно проводить по стандартным протоколам лечения, как у небеременных пациенток. Крайне важно избегать ятрогенной недоношенности. Во время всего периода беременности необходим индивидуальный подход и эффективная психологическая поддержка [3].

Беременные женщины — самая уязвимая группа больных раком, ведь на чаше весов находится жизнь и здоровье сразу двух людей. В последнее время отмечается рост заболеваемости раком во время беременности в связи с частым откладыванием деторождения на более

поздний возраст, когда возрастает риск возникновения злокачественных новообразований [4]. В Европе этот показатель составляет 2500–5000 новых случаев рака, диагностируемых во время беременности.

Сочетание рака и беременности усложняет не только диагностику, но и лечение матери как в период беременности, так и после родов. Конечной целью лечения рака у беременных является достижение таких же результатов и прогноза, как и у небеременных женщин [5]. Лечение рака во время беременности — колоссальный стресс для женщины и ее семьи и неподъемный груз ответственности для врачей, осуществляющих лечение и наблюдение за развитием и здоровьем плода. Клиницисты довольно долго отказывались от лечения беременных, больных раком, в связи с отсутствием четких рекомендаций и руководств и дефицитом информации о последствиях противоопухолевого лечения. В 2011 г. проведенный опрос врачей в неакадемических лечебных учреждениях показал, что, несмотря на наличие доказательств возможности проведения лечения рака во время беременности, они предпочитают прерывание беременности, откладывая противоопухолевого лечения, а также предпочитают вызывать преждевременные роды [6]. В связи с этим первоочередной задачей является распространение знаний и рекомендаций, определение стандартов лечения таких пациенток на основе фактических данных, полученных в ходе лечения и наблюдения подобных случаев [7]. С 2008 г., когда прошло первое заседание ведущих специалистов Международного консенсуса, определивших рекомендации по лечению беременных больных раком, знания о лечении рака в период

Таблица 1

Частота заболеваемости злокачественными опухолями во время беременности

Тип опухоли	Частота
Рак молочной железы	1: 3000–10000
Рак шейки матки	1,2: 10000
Ходжкинская лимфома	1: 1000–6000
Меланома	1–2,6: 1000–10000
Лейкозы	1: 75000–100000
Рак яичников	1: 10000–100000
Рак толстой кишки	1: 13000

беременности значительно расширились. Изучена фармакокинетика химиотерапевтических агентов у матери и плода, получен индивидуальный клинический опыт, изучены и продолжают изучаться новые методики лечения. Эти знания необходимы для более уверенного подхода в лечении рака во время беременности [3].

Тератогенные эффекты. Тератогенными называются вещества или окружающая среда, которые, действуя во время беременности, могут отрицательно повлиять на развитие плода. Тератогенный потенциал зависит от проницаемости плацентарного барьера в разные сроки беременности, от лекарственных средств, приводящих к генетическим изменениям, от введенной дозы, сроков и продолжительности воздействия лекарств, воздействия диагностических процедур, а также от стресса, в котором находится мать [8, 9]. Проявлениями тератогенности являются выкидыш, мертворождение, пороки и аномалии развития, замедление внутриутробного развития, органные дисфункции, поражение нервной системы, повышение мутагенности и способности к размножению. Тератогенное влияние на плод зависит от стадии развития плода и времени токсического воздействия на него [10–12]. В первые 8–14 недель после зачатия тератогенный эффект проявляется чаще смертью плода. С 3-й до 14-й недели во время активной клеточной дифференцировки тератогенное воздействие проявляется морфологическими дефектами (развития глаз, гениталий, гемопозитической системы и центральной нервной системы, развивающейся во время беременности и после родов). Во втором и третьем триместре негативное тератогенное воздействие проявляется замедлением роста плода, развития ЦНС и созревания органов [11, 13]. Поломки ДНК могут происходить в любой период беременности, и, таким образом, в будущем возможны генетические мутации [10, 14]. Любое лечение, включающее в себя операцию, лучевую терапию, химиотерапию, лечение таргетными препаратами или иммунодепрессантами в моно- и политерапии, является потенциально тератогенным. Тем не менее следует учитывать, что у здоровых женщин риск выкидыша подчас достигает 15% [15–17], мертворождений — 0,5% [16, 18], крупных пороков развития плода до 1–3% случаев [16]. Именно поэтому

[19, 20] беременная женщина со злокачественным новообразованием должна быть информирована для того, чтобы помочь ей принять правильное решение.

Психологическая поддержка. Диагноз рака во время беременности — драматическое событие, которое ставит перед дилеммой беременную пациентку, ее семью и лечащих врачей. Таким образом, важность психологической поддержки для тех пациенток, у которых радостное событие (беременность) совпало с жизнеугрожающим заболеванием, не следует недооценивать. Предшествующие исследования, несмотря на некоторые недостатки в методологии, показали, что значительная часть женщин, больных раком, которым необходима психологическая поддержка, не получают ее [21]. Поэтому необходимо улучшение психологической помощи, социальной адаптации, а также помощь в борьбе со стрессом и беспокойством за свою жизнь и жизнь ребенка [22].

Диагностика. В диагностике злокачественных опухолей у беременной предпочтительными методами являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ у больных раком шейки матки может помочь определить размеры опухоли в трех измерениях, инвазию стромы, степень и тип распространенности — вагинальный или параметральный, а также пораженность лимфатических узлов [23]. По данным американских радиологов, МРТ не оказывает вредного воздействия на развивающийся плод в любом триместре беременности [24]. Контрастирование с гадолинием следует применять, если в этом есть насущная необходимость. После применения гадолиния во всех трех триместрах побочных эффектов у новорожденных выявлено не было [25]. Однако контраст проникает через плаценту и экскретируется почками плода в амниотическую жидкость, где подвергается диссоциации и становится токсичным [24]. МРТ без контрастирования позволяет получить достаточную информацию о распространении опухоли и может применяться в диагностических целях и для планирования лечения как беременных, больных раком шейки матки, так и небеременных пациенток [26, 27]. Внутривенное введение контраста не является необходимым для выявления солидного компонента

в стенках кист придатков во время беременности, так как эти изменения можно выявить при ультразвуковом исследовании [28]. Применение радиологических методов обследования других зон организма матери (грудная полость, головной мозг и др.) подвергает плод малым дозам радиации, которые могли бы причинить вред плоду. Общее правило при выполнении рентгенологических обследований во время беременности — дозы облучения должны быть настолько низкими, насколько это возможно [29]. По данным исследований о влиянии облучения на плод во время ФДГ–ПЭТ, дозы облучения колебались между 1,1 до 2,43 мГр, что значительно ниже пороговой дозы для возникновения радиоиндуцированных опухолей (от 50 до 100 мГр) [30]. Рентген грудной клетки воздействует на плод в незначительной дозе порядка 0,1 мЗв; эта же доза воздействует на мать. Выполнение КТ грудной клетки с защитой плода возможно при подозрении на метастатическое поражение лимфоузлов средостения, плевры и/или легких. Было опубликовано несколько случаев выявления метастазов в легких при раке молочной железы [31] и меланоме [32]. Использование контрастирования с индикатором для обнаружения сторожевых лимфатических узлов при раке шейки матки и раке вульвы во время беременности не рекомендуется, т.к. может быть небезопасным для плода [33]. Кроме того, применение в качестве контраста красителя может вызвать анафилактическую аллергическую реакцию.

Исследование маркеров. Во время нормальной беременности был исследован ряд опухолевых маркеров, таких как ХГЧ, альфа-фетопротеин, СА-15,3; SCC и СА-125, и выявлено, что они могут быть повышены. В 3,3 — 20% выше нормального уровня СА 15–3 (макс. 56 Е/мл в третьем триместре). Повышение уровня SCC (макс. до 4,3 мкг/л в третьем триместре) зафиксировано в 3,1–10,5% случаев. В 35% случаев отмечалось повышение уровня СА-125, с максимальным подъемом в первом триместре (макс 550 Е/мл). Ингибин В, уровень АМН, HE4 и ЛДГ не были повышены в сыворотке крови матери при беременности, поэтому они могут быть использованы для дифференциальной диагностики при злокачественных новообразованиях у беременных [34, 35].

Лечение рака во время беременности создает конфликт между оптимальным лечением матери и благополучием плода. Целью лечения рака, проводимого на фоне беременности, является достижение максимального результата, возможного при этом злокачественном заболевании. Оптимальная стратегия лечения должна выбираться совместно командой врачей, пациенткой и ее семьей и зависит от срока гестации, характера и стадии онкологического заболевания, существующих вариантов лечения с учетом возможного тератогенного воздействия [36]. Пациентки должны получать лечение в специализированном стационаре с развитой инфраструктурой.

Лучевое воздействие на брюшную полость и малый таз беременным противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов у плода [16]. Терапевтические дозы радиации могут вызвать микроцефалию, умственную отсталость, микрофтальмию, катаракту, лучевую болезнь, скелетные аномалии и гибель плода [37].

Хирургическое лечение во время беременности. Операция является неотъемлемой частью лечения онкогинекологических заболеваний, и беременность не является противопоказанием для ее выполнения. Хирургическому лечению подвергаются примерно 0,5–2% беременных [38]. С современной хирургической и анестезиологической техникой материнская смертность незначительна [36]. Объем оперативного вмешательства зависит от срока гестации и стадии заболевания. По возможности операцию выполняют сразу после родоразрешения.

Выполнение операции в первом триместре беременности увеличивает риск преждевременных родов, но не вызывает увеличения врожденных аномалий. В то же время операции в течение первого триместра, по некоторым данным, в период гастрюляции (между 3-й и 5-й неделей после зачатия) приводят к дефектам закладки нервной трубки [39]. Поэтому, если возможно, операцию нужно отложить до второго триместра, когда риск выкидыша уменьшается, а размеры матки еще позволяют выполнить адекватный доступ и ревизию. В тех случаях, когда хирургическое вмешательство невозможно отложить, необходимо следовать ряду рекомендаций, предусмотренных у этих больных.

Стандартное обезболивание безопасно во время беременности [40]. После 20-ти недель гестации операция должна быть выполнена в положении на левом боку, чтобы избежать сдавления полой вены и иметь возможность поддерживать сердечную деятельность. За последние 5 лет был проведен ряд исследований по применению лапароскопической хирургии во время беременности и подтверждена безопасность этой методики даже при небольшом сроке беременности < 26–28 недель [41]. В зависимости от объема операции и опыта хирурга лапароскопическая хирургия при более поздних сроках беременности может быть сопоставимой по уровню осложнений с лапаротомией [42]. Международным консенсусом рекомендуется выполнять лапароскопические операции бригадой опытных хирургов не более 90 минут при максимальном внутрибрюшном давлении 10–13 мм рт.ст. Эти условия позволят выполнить адекватное хирургическое вмешательство с минимальными рисками для плода [3].

Меры предосторожности во время операции. Стабильное состояние матери — лучшая гарантия благополучия плода. Знание о рисках, связанных с хирургическим вмешательством во время беременности, и тщательный мониторинг материнского состояния во время операции являются жизненно важным для здоровья матери и плода. Осложнениями хирургического вмешательства могут быть преждевременные роды, выкидыш и дистресс плода [43]. В дополнение к риску потери плода операция может привести к гиперкапнии, перфорации увеличенной матки и снижению кровотока за счет увеличения внутрибрюшного давления и использования диоксида углерода. Мониторинг параметров гемодинамики имеет решающее значение для предотвращения гипоксии, гипотензии и гипогликемии. Беременные пациентки также подвергаются риску аспирации из-за связанного с беременностью желудочно-пищеводного рефлюкса. На перфузию в плаценте влияет в первую очередь артериальное давление матери. Поэтому гипотония приведет к шунтированию и гипоксии плода [44]. Во время таких операций необходимо выполнение кардиотокографии (КТГ) в качестве мониторинга за состоянием плода.

В послеоперационном периоде состояние плода также необходимо оценивать с помощью

КТГ или УЗИ. После операции пациентке может быть назначена адекватная анальгезия (парацетамол, НПВС, трамадол и морфин) и противорвотные средства (метоклопрамид и ондансетрон) [45, 46]. Но необходимо учитывать, что в 50–80% наблюдений при применении НПВС в третьем триместре беременности возможны преждевременное закрытие артериального протока и острая легочная гипертензия у новорожденных [47]. Применение токолитиков при манипуляциях с беременной маткой является неизбежным, хотя данные по последствиям их использования ограничены. Беременность всегда ассоциируется с гиперкоагуляцией [48], поэтому возможно и рекомендуется применение низкомолекулярного гепарина.

Химиотерапия. Во время беременности происходят физиологические изменения, затрагивающие основные фармакокинетические процессы, включая всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию лекарственных средств. Эти изменения в метаболизме начинаются уже после четырех недель беременности и постепенно усугубляются в третьем триместре. Они связаны с увеличением объема распределения и клиренса [49]. В крупных исследованиях при раке молочной железы не было получено различий в выживаемости у женщин, получающих химиотерапию по поводу рака во время беременности, и у небеременных женщин [50, 51]. Таким образом, проведение химиотерапии возможно, а дозы цитостатиков должны рассчитываться на основании антропометрических показателей пациентки (вес, рост).

Фармакокинетика и трансплацентарный барьер. За счет повышенного уровня эндогенных гормонов, таких как прогестерон и эстроген, во время нормальной беременности изменяется микросомальная оксидантная система печени, а повышение или понижение печеночного метаболизма может привести к изменению трансформации лекарственных средств. Холестатический эффект эстрогенов изменяет клиренс лекарств [52, 53]. Изменения гемодинамики, которые происходят во время беременности, также могут повлиять на терапевтические концентрации активного вещества. Увеличение сердечного выброса и объема крови на 50%, в основном за счет увеличения объема плазмы на 45%, приводит к увеличению печени и повышению

перфузии и скорости клубочковой фильтрации в почках, что проявляется увеличением почечной элиминации. Общее содержание воды в организме беременной также возрастает на 5–8% из-за расширения внеклеточного пространства жидкостью и роста новой эмбриональной ткани. Вода аккумулируется плодом, плацентой и околоплодным пространством и в совокупности способствует увеличению объема распределения, может снизить концентрацию препаратов, увеличить их период полувыведения [49, 53]. По мере увеличения срока беременности объем плазмы увеличивается с большей скоростью, в связи с чем увеличивается не только продукция, но и разведение альбумина, что в результате приводит к увеличению доли несвязанных лекарственных метаболитов [49].

Трансплацентарный транспорт. Любое химическое вещество, которое вводится матери, в некоторой степени может проникать через плаценту (рис. 1) [54].

Трансплацентарный перенос веществ осуществляется путем пассивной диффузии, активного транспорта, облегченной диффузии, а также фагоцитоза и пиноцитоза [55, 56]. Трансплацентарный перенос химиотерапевтических препаратов в основном происходит путем пассивной диффузии, которая базируется на физико-химических характеристиках лекарственных средств. Количество и скорость передачи путем пассивной диффузии прежде всего определяются градиентом концентрации препарата между

материнской и фетальной циркуляцией и плацентарным кровотоком. Кроме того, физико-химические свойства лекарственных препаратов, таких как растворимость, константы ионизации (РКА), молекулярная масса (MW) и связывание с белками, имеют важнейшее значение для плацентарной передачи. Вещества с низкой молекулярной массой (при 500 г/моль), жирорастворимые и несвязанные соединения могут легко преодолевать плацентарный барьер человека [57]. Плацента и специфические синцитиотрофобласты и эндотелий фетальных капилляров экспрессируют белки-транспортеры, в т.ч. Р-гликопротеин (P-GP: MDR 1/ABCB1), белок резистентности рака молочной железы (BCRP/ABCG2) и белки 1–3 и 5 множественной лекарственной резистентности (MRP 1–3 и 5/ABCC1–3 и 5), которые активно выводят лекарственные субстраты в материнский кровоток. Большинство химиотерапевтических препаратов (например, антрациклины, таксаны) являются мишенью этих белков — транспортеров [55, 58]. Для изучения трансплацентарной передачи были использованы разнообразные экспериментальные модели. Выявлено, что плацента является барьером для таксанов, в то время как соли платины проникают через плаценту. Последнее обстоятельство подтверждено нахождением аддуктов ДНК в амниотической жидкости, плацентарной ткани и крови плода [3].

Эффект химиотерапии. На сегодняшний день имеется опыт проведения химиотерапии

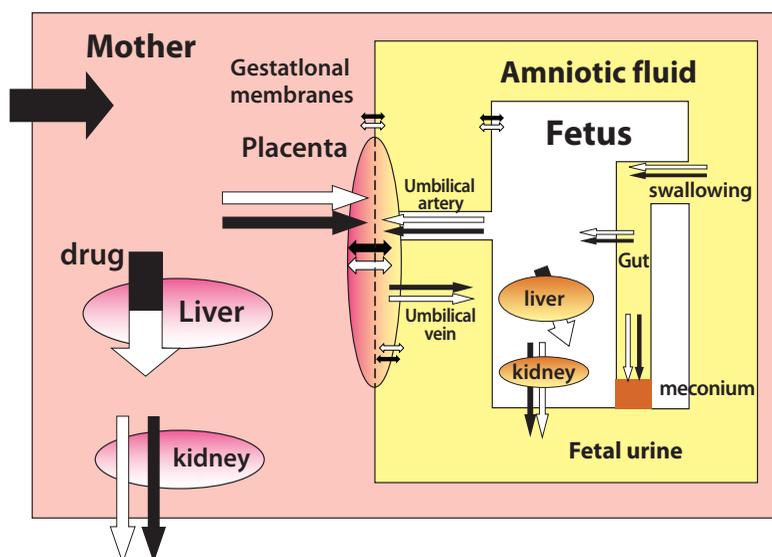


Рис. 1. Трансплацентарный транспорт

во время беременности и описаны ее последствия. Полученные результаты подтверждают доказательство того, что химиотерапия после первого триместра, начиная с 14-й недели, не вызывает увеличения уровня врожденных дефектов выше, чем в общей популяции (около 3%) [50, 59–60]. Однако имеются данные о случаях внутриутробной задержки роста и случаях миелосупрессии, поэтому в дальнейшем последствия этих осложнений должны быть прослежены на протяжении жизни ребенка [61]. Так, например, антрациклины, довольно часто применяющиеся при лечении опухолей репродуктивной системы — раке молочной железы, эндометрия, реже при раке шейки матки и раке вульвы, обладают кардиотоксичностью. При применении антрациклинов во время беременности данных об острой кардиотоксичности плода не получено, а хроническая кардиотоксичность изучена в двух исследованиях. В одном из экспериментальных исследований никаких доказательств возникновения острой кардиотоксичности у плода после лечения матери антрациклинами получено не было [62]. Что касается хронической кардиотоксичности, изученной в крупных исследованиях, то было выявлено, что ЭКГ, систолическая и диастолическая функции сердца были нормальными [60, 63]. Отмечено снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ) в динамике и уменьшение толщины межжелудочковой перегородки, хотя оцениваемые значения оставались в пределах нормы. Таким образом, лечение антрациклинами следует проводить с осторожностью, пока не накоплены данные об отдаленных результатах состояния здоровья детей, внутриутробно подвергнутых их токсическому влиянию, и по возможности избегать их применения.

Развивающийся головной и спинной мозг являются потенциально уязвимыми к токсическим повреждениям на протяжении всей беременности, а проблемы со стороны ЦНС могут проявиться и после родов. Отсроченные нейрорповеденческие последствия остаются неопределенными. Из-за ограниченных и в основном ретроспективных данных информация о нейротоксичности весьма скудная [64]. Однако лишь в одном исследовании сообщалось о наблюдениях слабоумия (медиана наблюдения 22,3 месяца) у недоношенных детей [60]. Кроме того,

наблюдались и другие психологические проблемы — интернализация и экстернализация. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что более тонкие изменения в нервной системе возможны и должны быть проспективно исследованы. Поведенческие и эмоциональные проблемы заслуживают особого внимания и дальнейшего изучения, так как состояние здоровья матерей во время органогенеза и развития плода, возможно, также влияет на поведение и развитие ребенка [3].

Побочные эффекты химиотерапии в настоящее время возможно минимизировать за счет использования вспомогательных лекарственных средств. При необходимости возможно применение противорвотных средств, ондансетрона или метоклопрамида. Доказана их безопасность при беременности [46]. Хотя четкие данные отсутствуют, создается впечатление, что беременные пациентки гораздо меньше страдают от побочных эффектов. По последним данным, это может быть объяснено фармакокинетикой противоопухолевых цитостатиков во время беременности [46, 61]. Нет никаких данных об использовании апрепитанта у беременных. В случае необходимости применения кортикостероидов предпочтительным является преднизолон, поскольку он быстро метаболизируется в плаценте и редко преодолевает фетоплацентарный барьер [65]. Несколько исследований были посвящены безопасности применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов во время беременности [54, 66]. И хотя об акушерских осложнениях не сообщается, есть только ограниченные данные о безопасности [67]. Также мало информации в литературе об использовании эритропоезинов во время беременности, хотя применение эритропоезина считается безопасным, так как он, по всем данным, не проходит через плаценту (MW 30400 Дальтон) и никаких тератогенных эффектов среди небольшого числа исследованных женщин, получавших его во время органогенеза, не оказывает [68]. Беременность и наличие онкологического заболевания повышают риск эмболии за счет индукции гиперкоагуляции. Поэтому профилактическое применение низкомолекулярного гепарина возможно при беременности и даже необходимо, если у пациентки имеется ряд факторов риска (ожирение, планируемая операция на органах таза,

достаточно длительная иммобилизация). Если пациентке необходимы антибиотики, то предпочтение во время беременности следует отдать пенициллинам, цефалоспорином, пиперациллин + тазобактам, эритромицину или клиндамицину [69]. Краткое изложение наиболее важных противоопухолевых лекарственных средств и их влияние на безопасность плода приведены в табл. 2 [36, 70–72].

По данным F. Paccatory и H. Azim [73], наибольшее предпочтение при лечении отдельных опухолей на фоне беременности необходимо отдавать еженедельным режимам химиотерапии. По их мнению, это позволяет снизить концентрацию лекарственных веществ в крови, что, в свою очередь, приводит к снижению риска их проникновения через плацентарный барьер и, как следствие, минимизирует токсическое воздействие на пациентку и плод. Кроме того, регулярный мониторинг (еженедельный) за состоянием матери и плода в случае ранних проявлений токсичности позволит легко пре-

рвать проводимое лечение с целью коррекции осложнений.

Мониторинг беременной пациентки с гинекологическим раком. При постановке диагноза важно определить точный гестационный возраст и исключить уже существующие аномалии плода с помощью УЗИ. Медицинское обследование должно оценить прямое и косвенное влияние онкологического заболевания на общее здоровье матери и течение беременности. Особое внимание необходимо уделять оценке сердечной деятельности (ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование) у женщин, подвергшихся воздействию антрациклинов и/или радиологическому исследованию грудной клетки, а также исследованию легочной функции у женщин, подвергающихся лечению блеомицином; мониторингу функционального состояния почек и печени, а также оценке нейропатии и ототоксичности в случае применения цисплатина, и др., чтобы лучше оценить ситуацию и принять правильное тактическое

Таблица 2

Влияние противоопухолевых препаратов на плод

Лекарственные препараты	Влияние на плод
Цитостатики Алкилирующие агенты (тиотепа, бусульфан, хлорамбуцил, нитрогена мустард)	Резко выраженные тератогенные и abortивные эффекты
Антиметаболиты (метотрексат, аминоптерин)	Резко выраженные тератогенные и abortивные эффекты
Антрациклины 5-фторурацил Цитарабин Винкаалкалоиды	Минимальные тератогенные и abortивные эффекты
Таксаны и препараты платины (цисплатин и карбоплатин)	Относительно безопасны к назначению после 1 триместра беременности
Пеметрексед, оксалиплатин, гемцитабин, винорельбин	Нет данных
Гормональные препараты Ингибиторы ароматазы	Оказывают тератогенное влияние, назначение должно быть отсрочено до завершения беременности
Тамоксифен	Мальформации; трисомия 21 хромосомы, кранио-фациальные дефекты, спонтанные аборт
Таргетные препараты	Применение не рекомендуется
Трастузумаб	Вызывает олигогидромниоз, ненормальную имплантацию
Ритуксимаб	Кратковременная неонатальная лимфопения
Иматиниб	Гипотрофия плода, гипоспадия, менингоцеле, преждевременные роды
Эрлотиниб	Не рекомендуется применение
Бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб	Мальформации плода
Золедроновая кислота	Аномалии развития, вторичная гипокальцемиа у плода

решение. Что касается пренатальной диагностики, отмечено, что неинвазивное тестирование является предпочтительным. Тем не менее в случае необходимости выполнения инвазивных процедур их следует выполнять специально подготовленным специалистом в специализированном медицинском учреждении [3].

Роды. Родоразрешение предпочтительно проводить в сроке гестации после 37 недель. Однако позднее выявление опухоли (35 недель беременности и более), ухудшение общего состояния матери и плода (по КТГ), а также необходимость проведения лучевой терапии могут быть показаниями для преждевременных родов. Роды необходимо планировать через 3 недели от последнего курса химиотерапии, что позволит избежать проблем, связанных с кроветворением матери и ребенка (анемии, инфекции, кровотечение на фоне цитопении).

При отсутствии осложняющих факторов предпочтение отдается естественным родам. Показаниями для кесарева сечения является наличие метастазов в костях и ЦНС. Прямым показанием также является рак шейки матки [74–75]. Естественные роды в данном случае могут способствовать высокому риску лимфогематогенного метастазирования, сильному кровотечению, инфекции, разрывам шейки матки и распространению опухоли в зоны эпизиотомии. Кроме того, при раке шейки матки естественные роды могут быть невозможны из-за механической непроходимости родовых путей. При кесаревом сечении предпочтительным является разрез матки выше нижней трети, чтобы предотвратить имплантацию опухолевых клеток в рану. Пациенткам, оперированным по поводу рака вульвы во время беременности, также рекомендуется кесарево сечение с целью избежания возможной травмы вульвы во время естественных родов [76]. После родов плацента должна быть исследована, в т.ч. морфологически, на наличие метастазов. По данным литературы, было выявлено 3 случая метастатического поражения плаценты при раке шейки матки, ангиосаркоме влагалища и меланоме вульвы [77–79].

Послеродовый период. Грудное вскармливание во время химиотерапии противопоказано не всегда. Безопасность грудного вскармливания следует рассматривать на основе фармако-

кинетики отдельных препаратов. Каждый конкретный случай обсуждается с неонатологом — экспертом по грудному вскармливанию, который опирается на специальные рекомендации по безопасности грудного вскармливания, обновляющиеся каждые две недели (сайт LactMed). В случае сомнений грудное вскармливание не рекомендуется, особенно в связи с доступностью безопасного искусственного вскармливания. Противоопухолевое лечение может быть продолжено сразу после естественных родов или через неделю после неосложненной операции кесарева сечения [80].

Педиатрический мониторинг. Продолжительность и течение беременности, наличие рака у матери и токсичность проведенного лечения являются факторами, которые могут повлиять на ребенка как в раннем послеродовом периоде, так и иметь отсроченные патологические проявления в течение жизни. Все новорожденные должны быть обследованы неонатологом сразу при рождении на наличие опухолей, поражения кожи, органомегалий. Очень важно вовремя обнаружить врожденные пороки развития и заболевания. Антропометрические данные (вес, рост, окружность головы) помогут оценить реальный возраст ребенка. В случаях воздействия химиотерапии новорожденным должны быть проведены гематологические, иммунологические тесты, ЭКГ и неврологический осмотр. Кроме того, дети должны быть обследованы на наличие развития у них возможных злокачественных опухолей [81], необходимо также оценить риски в репродуктивном развитии. В течение первых двух лет следует каждые 3–6 месяцев оценивать физическое состояние ребенка, проводить печеночные пробы и обследование легких и сердца [1].

Недоношенность. Наиболее часто беременность женщин, больных раком, заканчивается преждевременными родами, чаще в период 34–36 недель. Большинство из этих новорожденных являются недоношенными, в первую очередь из-за противоопухолевого лечения, необходимого матери. Ранние роды связаны с повышенным риском смертности, заболеваемости и неблагоприятного психомоторного развития ребенка: чем меньше гестационный возраст, тем выше риски [82–83]. По мировым данным 950-ти неонатальных центров [83]

(по оценке клинических данных и смертности среди детей весом от 401 до 1500 граммов при рождении), смертность уменьшается с 65% в 23 недели беременности до 39% при 24 неделях, с 24% в 25 недель и до 7% в 28 недель. У недоношенных детей выше риск тяжелых неврологических заболеваний, таких как церебральный паралич, тяжелые когнитивные нарушения или нейросенсорный дефицит [82, 84]. Частота поражения нервной системы уменьшается с 31% новорожденных, родившихся на 23-й неделе, до 13% — на 27-й неделе [85]. Показатель смертности недоношенных детей в 3 раза выше (7,1 смертей/1000 родившихся живыми между 34 и 36 неделями беременности) по сравнению с доношенными. Кроме того, примерно вдвое выше показатели заболеваемости среди детей, родившихся раньше, чем в 38 недель беременности (51,7% в 34-й неделе гестационного возраста по сравнению с 5,9%, родившихся на 37-й неделе гестации) [86]. У недоношенных новорожденных существует повышенный риск нестабильности температуры и дыхания — дистресс-синдром, гипотрофии, обезвоживания, сепсиса, гипогликемии и желтухи [87, 88]. Таким образом, по возможности необходимо доводить беременность до 38 недель с целью снижения рисков недоношенности плода и связанных с этим последствий [89].

Заключение. Рак является второй ведущей причиной смертности среди женщин в репродуктивном возрасте. Эффективное лечение злокачественных опухолей репродуктивной системы во время беременности является достижимым. Наличие рака во время беременности создает сложный конфликт между заботой о здоровье и жизни матери и плода. Противоопухолевое лечение должно быть индивидуальным, оптимальным и эффективным для данного вида опухоли, в соответствии со стандартами лечения небеременных пациенток и с учетом безопасности для плода. При выборе вида лечения необходимо учитывать стадию заболевания и его тератогенный потенциал. Лечение следует проводить мультидисциплинарной командой, которая включает неонатолога, онколога, акушер-гинеколога, токсиколога, педиатра и психолога, обеспечивающего психологическую поддержку на протяжении всей беременности и после родов. В качестве

диагностических процедур и методов визуализации опухоли у беременных предпочтительными являются МРТ и УЗИ. Хирургические вмешательства, как открытые, так и лапароскопические, как часть лечения могут иметь положительные результаты и должны выполняться специалистами с опытом ведения онкологических беременных. Некоторые меры предосторожности должны быть предприняты при планировании операции в период гастрюляции, учитывая негативное влияние наркоза и хирургического воздействия на формирование нервной трубки. Операция должна быть запланирована в течение второго триместра, когда размер матки позволяет некоторую степень доступа и риск выкидыша еще остается низким. В случае гинекологического рака сразу после кесарева сечения рекомендуется выполнение радикальной операции с учетом стадии болезни, возраста больной и желания иметь детей в последующем. С учетом стадии и морфологии опухоли, радикальности операции в послеоперационном периоде возможно проведение сочетанной или брахитерапии при раке шейки матки, или химиотерапии при других опухолях репродуктивной системы. Необходимо избегать недоношенности плода как основного распространенного неблагоприятного фактора, связанного с противоопухолевым лечением матери. Химиотерапия должна проводиться с 14-й недели гестационного возраста и более. Грудное вскармливание осуществляется в соответствии с рекомендациями неонатолога в зависимости от индивидуальной безопасности лекарственных средств, полученных матерью.

Положительные результаты исследований и накопленный клинический опыт онкологов, акушеров-гинекологов и неонатологов в течение последних нескольких лет расширили наше понимание проблемы лечения рака во время беременности. Имеющиеся знания и опыт на сегодняшний день помогают врачам в принятии обоснованных решений в отношении лечения рака онкологического заболевания матери с максимальной безопасностью для плода.

Таким образом, в случае выявления рака у женщины во время беременности и при желании ее сохранить необходимо проводить лечение в соответствии с существующими на сегодняшний день стандартами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy // *Lancet Oncol* 2004; 5(5): 283–291.
2. Pavidis N.A. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7(4): 279–287.
3. Amant F., Halaska M.J., Fugamalli M. et al. Gynecologic Cancers in Pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *International Journal of Gynecological Cancer* 2014; 24(3): 394–403.
4. <http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/graph.do?pcode=tps00017&language=en> Date of extraction: 15 May 2017 14:05:22 CEST.
5. Woo Y.L., Kyrgiou M., Bryant A. et al. Centralisation of services for gynaecological cancers — a Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 126(2):286–290.
6. Han S.N., Kesic V.I., Van Calsteren K. et al. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 167(1):18–23.
7. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J. et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 Suppl 1:S1–12.
8. Doll D.C., Ringenberg Q.S., Yarbrow J.W. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16(5):337–346.
9. Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5(5):283–291.
10. Moore K.L., Persaud T.V.N., Torchia M.G. Body Cavities and Diaphragm. The developing human: clinically oriented embryology. 9 ed. Philadelphia: Saunders; 2011.
11. Williams S.F., Schilsky R.L. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27(6):618–622.
12. Larson W.J., Larson W.J. Essentials of human embryology. New York: Churchill Livingstone; 1998.
13. Partridge A.H., Garber J.E. Long-term outcomes of children exposed to antineoplastic agents in utero. *Semin Oncol* 2000; 27(6):712–726.
14. Zinaman M.J., Clegg E.D., Brown C.C. et al. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 65(3):503–509.
15. Moran B.J., Yano H., Al Z.N., Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol* 2007; 8(6):536–544.
16. Ratnapalan S., Bentur Y., Koren G. «Doctor, will that x-ray harm my unborn child?» *CMAJ* 2008; 179(12):1293–1296.
17. Stanton C., Lawn J.E., Rahman H. et al. Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries. *Lancet* 2006; 367(9521):1487–1494.
18. Creasy R.K., Resnik R., editors. Intrauterine growth restriction. Maternal-fetal medicine. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999:569–584.
19. Cardonick E., Usmani A., Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol* 2010; 33(3):221–228.
20. Merckaert I., Libert Y., Messin S., Milani M. et al. Cancer patients' desire for psychological support: prevalence and implications for screening patients' psychological needs. *Psychooncology* 2010; 19(2):141–149.
21. Newell S.A., Sanson-Fisher R.W., Savolainen N.J. Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(8):558–584.
22. Nicolet V., Carignan L., Bourdon F., Prossmanne O. MR imaging of cervical carcinoma: a practical staging approach. *Radiographics* 2000; 20(6):1539–1549.
23. Kanal E., Barkovich A.J., Bell C. et al. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(6):1447–1474.
24. Sundgren P.C., Leander P. Is administration of gadolinium-based contrast media to pregnant women and small children justified? *J Magn Reson Imaging* 2011; 34(4):750–757.
25. Zanetta G., Pellegrino A., Vanzulli A., Di Lelio A., Milani R., Mangioni C. Magnetic resonance imaging of cervical cancer in pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8(4):265–269.
26. Balleyguier C., Fournet C., Ben H.W. et al. Management of cervical cancer detected during pregnancy: role of magnetic resonance imaging. *Clin Imaging* 2013; 37(1):70–76.
27. Telischak N.A., Yeh B.M., Joe B.N., Westphalen A.C., Poder L., Coakley F.V. MRI of adnexal masses in pregnancy. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(2):364–370.
28. McCollough C.H., Schueler B.A., Atwell T.D. et al. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? *Radiographics* 2007; 27(4):909–917.
29. Mettler F.A., Jr., Huda W., Yoshizumi T.T., Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology* 2008; 248(1):254–263.
30. Gentilini O., Cremonesi M., Toesca A. et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(1):78–83.
31. Andtbacka R.H., Donaldson M.R., Bowles T.L. et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(2):689–696.

32. *Nijman T., Schutter E., Amant F.* Sentinel node procedure in vulvar carcinoma during pregnancy: A case report. *Gynecologic Oncology Reports* 2012; 2:63–64.
33. *Han S.N., Lotgerink A., Gziri M.M., Van C.K., Hanssens M., Amant F.* Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2012; 10:86.
34. *Moore R.G., Miller M.C., Eklund E.E., Lu K.H., Bast R.C., Jr., Lambert-Messerlian G.* Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4):349–7.
35. *Pentheroudakis G., Orecchia R., Hoekstra H.J., Pavidis N.* Минимальные клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению онкологических заболеваний у беременных. 2010. — С. 404–411.
36. *Weisz B., Meirow D., Schiff E.* et al. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4(5):889–902.
37. *Allaert S.E., Carlier S.P., Weyne L.P.* et al. First trimester anesthesia exposure and fetal outcome. A review. *Acta Anaesthesiol Belg* 2007; 58(2):119–123.
38. *Kallen B., Mazze R.I.* Neural tube defects and first trimester operations. *Teratology* 1990; 41(6):717–720.
39. *Tharmaratnam U., Balki M.* Anesthetic management during labor and delivery: a 21-year review of women with cancer in a tertiary care center. *J Clin Anesth* 2012; 24(7):524–530.
40. *Pearl J., Price R., Richardson W.* et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 2011; 25(11):3479–3492.
41. *Balthazar U., Steiner A.Z., Boggess Jf.* et al. Management of a persistent adnexal mass in pregnancy: what is the ideal surgical approach? *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18(6):720–725.
42. *Cohen-Kerem R., Railton C., Oren D.* et al. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005; 190(3):467–473.
43. *Evans S.R., Sarani B., Bhanot P.* et al. Surgery in pregnancy. *Curr Probl Surg* 2012; 49(6):333–388.
44. *Anderka M., Mitchell A.A., Louik C., Werler M.M., Hernandez-Diaz S., Rasmussen S.A.* Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94(1):22–30.
45. *Pasternak B., Svanstrom H., Hviid A.* Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med* 2013; 368(9):814–823.
46. *Koren G., Florescu A., Costei A.M.* et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006; 40(5):824–829.
47. *Toglia M.R., Weg J.G.* Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335(2):108–114.
48. *Van Calsteren K., Verbesselt R., Ottevanger N.* et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89(10):1338–1345.
49. *Loibl S., Han S.N., von Minckwitz G.* et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13(9):887–896.
50. *Amant F., von Minckwitz G., Han S.N.* et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013; 31(20):2532–2539.
51. *Amant F., Han S.N., Gziri M.M.* et al. Chemotherapy during pregnancy. *Curr Opin Oncol* 2012;24(5):580–586.
52. *Gedeon C., Koren G.* Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta* 2006; 27(8):861–868.
53. *Cardonick E.* Treatment of maternal cancer and fetal development. *Lancet Oncol* 2012;13(3):218–220.
54. *Ni Z., Mao Q.* ATP-binding cassette efflux transporters in human placenta. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12(4):674–685.
55. *Ceckova-Novotna M., Pavek P., Staud F.* P-glycoprotein in the placenta: expression, localization, regulation and function. *Reprod Toxicol* 2006; 22(3):400–410.
56. *Van Calsteren K., Verbesselt R., Devlieger R.* et al. Transplacental Transfer of Paclitaxel, Docetaxel, Carboplatin, and Trastuzumab in a Baboon Model. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(9):1456–1464.
57. *Vahakangas K., Myllynen P.* Drug transporters in the human blood-placental barrier. *Br J Pharmacol* 2009; 158(3):665–678.
58. *Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F.* et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28(4):683–689.
59. *Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J.* et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol* 2012; 13(3):256–264.
60. *Udink Ten Cate F.E., ten Hove C.H., Nix W.M.* et al. Transient neonatal myelosuppression after fetal exposure to maternal chemotherapy. Case report and review of the literature. *Neonatology* 2009; 95(1):80–85.
61. *Gziri M.M., Debieve F., De Catte L.* et al. Chemotherapy during pregnancy: effect of anthracyclines on fetal and maternal cardiac function. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(12):1465–1468.
62. *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):286–288.

63. Hahn K.M., Johnson P.H., Gordon N. et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107(6):1219–1226.
64. Rennick G.J. Use of systemic glucocorticosteroids in pregnancy: be alert but not alarmed. *Australas J Dermatol* 2006; 47(1):34–36.
65. Scarpellini F., Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod* 2009; 24(11):2703–2708.
66. Carton E., Bellesoeur A., Mir O. Concerns on the use of G-CSF in pregnant patients. *N Engl J Med* 2013.
67. Scott L.L., Ramin S.M., Richey M. et al III. Erythropoietin use in pregnancy: two cases and a review of the literature. *Am J Perinatol* 1995; 12(1):22–24.
68. Briggs G., Freeman R.K., Yaffe S.J. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 9 ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
69. Hatem A., Azim J., Metzger-Filho O., de Azambuja E. et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01–01). *Breast Cancer Res Treat* (2012) 133:387–391.
70. Chakrawarty E.F., Murray E.R., Farmer A.K. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; 117: 1499–1506.
71. Braems G., Denys H., De Wever O. et al. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *The Oncol* 2011; v13, 2: 137–145.
72. Hatem A., Azim J., Peccatori F.A. et al. Treatment of Cancer During Pregnancy: The Need for Tailored Strategies. *J Clin Oncol* 2010, v 28, N 18 6(20).
73. Sood A.K., Sorosky J.I., Mayr N. et al. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 Pt 1):832–838.
74. van der Vange N., Weverling G.J., Ketting B.W. et al. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study. *Obstet Gynecol* 1995; 85(6):1022–1026.
75. Goldman N.A., Goldberg G.L. Late recurrence of squamous cell cervical cancer in an episiotomy site after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2003; 101(5 Pt 2):1127–1129.
76. Cailliez D., Moirot M.H., Fessard C. et al. Placental localisation of cancer of the cervix (author's transl). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1980;9(4):461–463.
77. Frick R., Rummel H., Heberling D. et al. Placental metastases from a maternal angioblastic sarcoma of the vagina (author's transl). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1977; 37(3):216–220.
78. Alexander A., Harris R.M., Grossman D. et al. Vulvar melanoma: diffuse melanosis and metastasis to the placenta. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(2):293–298.
79. Pistilli B., Bellettini G., Giovannetti E. et al. Chemotherapy, targeted agents, antiemetics and growth-factors in human milk: how should we counsel cancer patients about breastfeeding? *Cancer Treat Rev* 2013; 39(3):207–211.
80. Zemlickis D., Lishner M., Erlich R., Koren G. Teratogenicity and carcinogenicity in a twin exposed in utero to cyclophosphamide. *Teratog Carcinog Mutagen* 1993; 13(3):139–143.
81. Costeloe K.L., Hennessy E.M., Haider S. et al. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 2012; 345: e7976.
82. Mercier C.E., Dunn M.S., Ferrelli K.R. et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998–2003. *Neonatology* 2010; 97(4):329–338.
83. Marret S., Marchand-Martin L., Picaud J.C. et al. Brain injury in very preterm children and neurosensory and cognitive disabilities during childhood: the EPIPAGE cohort study. *PLoS One* 2013; 8(5):e62683.
84. Mercier C.E., Dunn M.S., Ferrelli K.R. et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998–2003. *Neonatology* 2010; 97(4):329–338.
85. Shapiro-Mendoza C.K., Lackritz E.M. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17(3):120–125.
86. Wang M.L., Dorer D.J., Fleming M.P. et al. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114(2):372–376.
87. Hibbard J.U., Wilkins I., Sun L. et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010; 304(4):419–425.
88. Gurka M.J., LoCasale-Crouch J., Blackman J.A. Long-term cognition, achievement, socioemotional, and behavioral development of healthy late-preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164(6):525–532.

АВТОРЫ

Лимарева Светлана Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, slima71@mail.ru

Limareva Svetlana Vladimirovna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Research Associate of Department of Chemotherapy of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: slima71@mail.ru