

# РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ. ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ

А.А. Пароконная, М.И. Нечушкин, Е.Б. Кампова-Полевая

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Проблема рака молочной железы (РМЖ) и беременности существует не одно столетие. Еще в 1880 г. С. Гросс высказал мнение, что РМЖ, развивающийся на фоне беременности и лактации, отличается быстрым ростом и более выраженным злокачественным течением [17]. На основании этого положения, просуществовавшего более полувека, С. Haagensen и А. Staut [19] при определении в 1943 г. критериев операбельности больных РМЖ выделили в группу «неоперабельных» беременных и женщин в период лактации, считая любые попытки их лечения заведомо обреченными на неудачу. Однако спустя несколько лет эти же исследователи пришли к выводу, что сам по себе факт сочетания рака и беременности не может служить противопоказанием к лечению. С 50-х годов прошлого



Рис. 1. Пациентка Л., 25 лет. Беременность 12 нед

века в литературе начинают появляться более оптимистичные прогнозы относительно течения и отдаленных исходов заболевания у больных данной группы. Тем не менее большинство подобных сообщений и до сих пор сводятся к описанию либо отдельных клинических случаев, либо ограниченных по численности серий наблюдений.

По зарубежным материалам, на 3000 беременностей приходится 1 случай РМЖ [4]. По данным Т. White, основанным на наблюдении 45 881 женщин, РМЖ развивается на фоне беременности или вскоре после родов у 2,8% [30] обследованных, а согласно другому сообщению, до 7,3% женщин моложе 45 лет, страдающих РМЖ, являются беременными или кормящими [5].

Редкость обнаружения РМЖ в сочетании с беременностью или лактацией объясняется тем,

что самая высокая заболеваемость приходится на 5-ю декаду жизни — период времени, когда роды нечасты. С другой стороны, 25% случаев заболевания встречается в возрасте до 45 лет, в активный репродуктивный период, а около 70% случаев РМЖ, связанных с беременностью и лактацией, отмечается в молодом возрасте (American Cancer Society) [26].

## Диагностика

Поздняя диагностика РМЖ в период беременности является типичной ситуацией. Гипертрофия, набухание и изменение консистенции молочных желез, усиленная васкуляризация в ответ на гормональную стимуляцию, а также ряд возможных осложнений (мастит, галактоцеле) затрудняют осмотр и маскируют развивающуюся опухоль. Резкое увеличение массы молочной железы во время беременности и лактации не всегда принимается в расчет врачом, наблюдающим беременную, и может быть расценено как нормальное физиологическое явление.

Половину опухолей и опухолевидных образований, выявляемых на фоне беременности и лактации, составляет РМЖ; далее по частоте поражения следуют галактоцеле и хронический лактационный мастит. Кроме совпадения сроков проявления истинного лактационного мастита и РМЖ, нередко совпадает и их клиническая картина. Увеличение васкуляризации железы в период беременности и лактации, а также лимфатической абсорбции в ряде случаев ведет к быстрой инвазии в окружающие ткани, образуя так называемые острые или диффузно-инфильтративные формы рака (рис.1).

В то же время в последние годы все чаще встречаются стертые формы воспалительных поражений молочной железы, характеризующиеся если не полным отсутствием, то, по крайней мере, слабой выраженностью типичных клинических проявлений. Так, гнойный мастит может протекать с нормальной или субфебрильной температурой, без озноба, без выраженных изменений картины крови, при вялой воспалительной реакции (рис.2).

Безусловно, с учащением подобных форм воспалительных заболеваний значительно усложняется дифференциальная диагностика между ними и злокачественным поражением молочной железы, соответственно возрастает число случаев недостаточно обоснованного и неадекватного применения лечебных мероприятий. В частности, назначаемые в связи с ошибочным диагнозом «мастита» физио-

терапевтические процедуры настолько стимулируют диссеминацию злокачественного процесса, что к моменту установления правильного диагноза заболевание нередко находится в неоперабельной стадии (рис.3). Кроме того, нередко отмечается нежелание выполнять определенные диагностические процедуры (такие, как биопсия). Все это приводит к тому, что у беременной женщины с момента появления первых симптомов до установления диагноза проходит гораздо больше времени, чем в обычной ситуации (соответственно 15 и 4 мес) [18], а лечение их в среднем начинается на 2—3,5 мес позже, чем в общей группе больных РМЖ.

К моменту установления диагноза средние размеры опухоли колеблются от 5—6 до 15 см, частота распространенных форм — от 72 до 85%, при этом в 20% случаев выявляются метастазы во внутренние органы [20].

Обнаружение РМЖ на максимально ранних стадиях его развития представляется для беременных женщин значительно более важным, чем для всех остальных больных с этим заболеванием. Вот почему обследование молочных желез врачом женской консультации должно стать рутинным.

При выявлении какого-либо патологического образования необходимо назначить пациентке УЗИ молочных желез. В связи с опасностью лучевого воздействия на плод ионизирующие методы диагностики исключаются, однако маммография при адекватном экранировании и защите плода в ряде случаев может выполняться. Ее рекомендуется проводить лишь в случае, если при УЗИ на фоне общей массы гипертрофированных тканей молочной железы выявляется участок, крайне подозрительный на рак, так как в 25% случаев маммография у таких больных дает ложноотрицательный результат: опухолевые массы сливаются с гипертрофированными тканями, не позволяя четко дифференцировать злокачественную опухоль (рис.4.).

Цитологическое и гистологическое исследование (пункция и биопсия) являются самыми достоверными и ценными методами диагностики.

С учетом нередко получаемой ложноположительной цитологической картины РМЖ у женщин в период беременности и лактации (на фоне гиперпластических процессов в молочной железе) достоверным методом диагностики остается морфологическое исследование биоптата, полученного при так называемой «Cог»-биопсии либо путем эксцизионной биопсии, проводимой под местной анестезией. Современные биопсийные иглы (диаметр проникающего элемента иглы не превышает 2 мм) делают эту процедуру менее травматичной в психологическом отношении. Морфологу, выполняющему исследование удаленного препарата, необходимо сообщить о наличии у пациентки беременности.



Рис. 2. Пациентка Ж., 21 года. Беременность 16 нед. Наблюдалась по месту жительства с диагнозом: «мастит»



Рис. 3. Пациентка В., 41 года. РМЖ выявлен при сроке беременности 24 нед



Рис. 4. Маммограмма пациентки А., 23 лет. Беременность 23—24 нед

Выявление отдаленных метастазов в печени и малом тазу без особого риска может быть произведено с помощью ультразвуковой и магнитно-резонансной томографии [11]. Использование экранирования при рентгенографии грудной клетки

снижает общую лучевую нагрузку на плод до 0,00008 Гр, что значительно меньше общепринятой допустимой величины (0,05 Гр) [7]. Выполняемое сравнительно редко радиоизотопное исследование костей скелета несет в себе всего 0,00194 Гр лучевой нагрузки на плод [12].

Определение уровня рецепторов эстрогенов в опухоли на фоне беременности биохимическим методом обычно дает отрицательный результат, что отчасти связано с блокированием рецепторов эстрогенами, присутствующими в этот период в повышенных концентрациях. Более точное имму-



Рис. 5. Фото из архива РОНЦ им. Н.Н. Блохина (1973 г.)

ногистохимическое исследование показывает, что частота рецепторположительных опухолей у беременных не отличается от таковой у небеременных пациенток [13].

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина проблема РМЖ и беременности изучается с 1972 г. [1]. До настоящего времени актуальной остается проблема постановки диагноза на более ранних стадиях заболевания.

Большинство наблюдавшихся нами беременных сами обнаружили РМЖ. Наиболее частым признаком неблагополучия, заставившим их обратиться к врачу, были прощупываемая опухоль, изменение состояния всей молочной железы в виде асимметричного набухания и уплотнения, одностороннее увеличение лимфатических узлов, изменение характера выделений из соска, боли в области ареолы и ее отек. Эти первые признаки заболевания в большинстве случаев не могут быть отнесены к ранним. Только половина больных обратилась сразу после обнаружения тех или иных изменений в молочной железе, и лишь у небольшой группы лечение начато в сроки до 2 нед. Нес-

мотря на относительно короткий анамнез, у ряда больных диаметр опухоли достигал 10 см и у 2/3 пациенток превышал 10 см, достигая 20—27 см (рис. 5).

Доказательством высокой степени злокачественности РМЖ, развивающегося в период беременности, могут служить данные об отсутствии сколько-нибудь выраженной корреляции между размерами опухолевого очага в молочной железе и степенью поражения лимфатического аппарата: даже при опухоли размером до 2 см обнаруживается метастатическое поражение лимфатических коллекторов разного уровня, вплоть до надключичных. Вследствие структурных и функциональных изменений молочной железы в период беременности и лактации резко увеличивается инвазивность опухолевых клеток, что приводит к чрезвычайно высокому темпу роста и быстрому распространению процесса. Из числа наблюдавшихся нами беременных и лактирующих женщин 21% к моменту диагностики рака признаны первично-неоперабельными. В 88% процесс оказался местно-распространенным и лишь в 12% — локальным.

Наиболее частыми у обследованных в этот период наблюдения оказались маститоподобная, отечно-инфильтративная и инфильтративно-язвенная формы рака [3]. К настоящему времени наш Центр располагает данными более чем о 200 случаях сочетания РМЖ, ассоциированного с беременностью.

Таким образом, проблема РМЖ и беременности является комплексной. Она требует коллективного участия врачей различных специальностей (рентгенологов, генетиков, акушеров-гинекологов, онкологов), а также разработки единой программы поэтапного обследования беременных для выявления болезни на максимально ранних сроках. Для решения этой проблемы необходимо включить УЗ-обследование молочных желез в план наблюдения беременной женщины (либо на этапе планирования беременности, либо в I триместре беременности).

#### Ведение больных

Необходимо ли прерывать беременность, если поставлен диагноз РМЖ? Считается, что прогноз при сочетании РМЖ с существующей беременностью в целом хуже. Логично предположить, что повышение количества эстрогенов в начале беременности, как и увеличение уровня гормонов

желтого тела и плаценты во 2-й ее половине, стимулируют рост опухоли в молочной железе. Тем не менее несмотря на чувствительность опухолевой ткани к гормональной стимуляции в период беременности и лактации, при сравнении сопоставимых по возрасту и стадии процесса групп больных выживаемость среди беременных и небеременных женщин оказалась одинаковой [15,18,25]. Прерывание беременности с последующим проведением стандартной химиотерапии также не улучшило прогноз заболевания [9]. Даже при распространенных формах болезни выборочное прерывание беременности с последующим исключением функции яичников не позволило существенно улучшить выживаемость. Таким образом, прерывание беременности у женщины, страдающей РМЖ, не является эффективной и адекватной мерой борьбы с заболеванием. Если же пациентка принимает решение о прерывании беременности, то планирование лечения РМЖ в дальнейшем не отличается от такового у небеременных женщин. Наличие бывшей беременности может учитываться в таком случае как один из факторов неблагоприятного прогноза.

При планировании лечения прежде всего необходимо определить стратегическое направление.

Первый путь, определяемый прежде всего самой матерью и ее семьей, направлен на сохранение и защиту жизни плода за счет снижения эффективности лечения матери. Всякое лечение откладывается до момента родов. Как правило, прогноз у пациенток, выбравших этот путь, крайне неблагоприятен.

Второй путь направлен на спасение прежде всего матери. В таком случае беременность немедленно прекращается и лечение проводится в полном (адекватном распространенности процесса) объеме.

Однако уже 20 лет существует стратегия, позволяющая начать лечение женщины при сохранении беременности [6]. Такой вариант предполагает применение как современных оперативных вмешательств, так и противоопухолевой лекарственной терапии.

В начальных стадиях рака возможно выполнение оперативного вмешательства в качестве 1-го этапа лечения. Объемные хирургические вмешательства не являются стандартными у беременных женщин, вместе с тем их не следует считать и исключительными. Неоднократно подтверждено, что радикальная мастэктомия или органосохраняющая операция во время беременности безопасны, не несут в себе риска для плода и не приводят к самопроизвольному аборту [21, 25]. Общая анестезия во время операций также, по мнению ряда авторов, безопасна как для матери, так и для плода [24].

Спорными вопросами являются безопасность и возможное побочное действие цитостати-

ков при химиотерапии в период беременности. V. Weibe и P. Sipila, основываясь на ретроспективных отчетах и выводах, описали действие на организм беременной женщины и плода каждого из наиболее часто используемых в такой ситуации цитостатиков [29]. Во многих случаях имело место воздействие нескольких цитостатиков в сочетании с лучевой терапией в различные сроки беременности. Наибольший риск развития уродств у плода возникал при проведении химиотерапии в сочетании с лучевой терапией в I триместре беременности.

Так, в случае проведения химиотерапии в I триместре беременности частота врожденных уродств составляла 10—20%, возрастала частота спонтанных абортов. Химиотерапия во II и III триместрах может осложниться преждевременными родами, миелосупрессией у матери и плода, кровотечением и инфекцией, задержкой роста плода, рождением мертвого плода [8,16,25].

Однако весьма обнадеживающие результаты получены при наблюдении за 54 беременными пациентками, находившимися на лечении по поводу РМЖ в Andersen Cancer Center в Техасе [23]. Из них 23 (43%) больных получили неoadьювантную химиотерапию и 85% больных — 3 курса химиотерапии по схеме FAC (41/48) амбулаторно во II и III триместрах беременности с последующим оперативным лечением. Средний срок беременности составлял 22,8 нед (от 10,9 до 34,4 нед). Оперативное лечение во время беременности выполнено 56% пациенток; оно осуществлялось в любом триместре беременности. Лучевая терапия проводилась после родов. Роды происходили при сроке беременности в среднем 37 нед (от 29 до 42 нед). Масса тела детей при рождении в среднем составила 2964,5 г (от 1389 до 4167 г). Состояние новорожденных по всем показателям не отличалось от нормы. У одного ребенка выявлено субарахноидальное кровоизлияние с остаточными явлениями пареза в правой ноге, другой родился с синдромом Дауна. К моменту публикации исследования (июнь 2005 г.) 76% прослеженных пациенток были живы.

Опубликованные в 2000 г. результаты исследования, в котором химиотерапевтическое лечение 7 пациенток проводилось во II и III триместрах беременности, также подтверждают возможность применения химиотерапии без патологического влияния на плод [22].

При решении вопроса о химиотерапии у беременных, больных РМЖ, следует руководствоваться прежде всего соотношением благоприятных непосредственных (для больной) и неблагоприятных отдаленных (для плода) результатов; назначение химиотерапии возможно лишь после разъяснительной беседы с пациенткой и ее семьей,

если женщина решила сохранить беременность во что бы то ни стало, зная как ожидаемую пользу в отношении своего здоровья, так и потенциальный вред для плода. В каждом случае женщина должна быть полностью ориентирована в диагнозе и стадии процесса. Необходимо также установить точный срок беременности с помощью УЗИ.

Поскольку плод чрезвычайно чувствителен к повреждающим воздействиям химиотерапии, назначать ее в начале беременности нецелесообразно. Лечащий врач должен установить, возможно ли, не причиняя вреда пациентке, отложить начало химиотерапии до II—III триместра беременности, когда препараты не смогут оказать повреждающего воздействия на плод.

Важным фактором при назначении химиотерапии становится выбор препаратов. Доксорубин в меньшей степени воздействует на плод в I триместре беременности и остается относительно безопасным в последующие сроки; следующее место по степени токсичности занимает циклофосфан. Метотрексат и 5-фторурацил оказывают на плод наибольшее повреждающее действие. Однако во многих проводимых в настоящее время исследованиях 5-фторурацил применяется в известной схеме FAC. Побочные эффекты таксанов изучаются. Таким образом, доксорубин и циклофосфан в большинстве случаев являются препаратами выбора, если химиотерапия назначается во II—III триместре беременности [26].

Несмотря на то, что лучевая терапия достаточно часто используется в обычной онкологической практике, у беременных она не применяется с учетом ее тератогенных свойств. Пороговой повреждающей дозой для плода в I и II триместрах считается 0,1 Гр; доза от 0,1 до 0,15 Гр приводит к дефектам развития, нарушениям ЦНС, доза 0,5—1 Гр — к задержке развития, а доза 1—2,5 Гр — к уродствам. В III триместре плод менее чувствителен к лучевым воздействиям [26,27], но тем не менее от лучевой терапии воздерживаются на протяжении всей беременности.

Как известно, одним из наиболее действенных методов терапии РМЖ является гормональное лечение. Продолжаются споры о целесообразности проведения профилактической кастрации у пациенток, перенесших РМЖ на фоне беременности. Пока нет достаточных оснований утверждать, что эта мера удлиняет срок безрецидивного течения и предупреждает метастазирование. Есть также мнение, что отдаленные результаты лечения у больных РМЖ, забеременевших впоследствии, лучше, чем у больных, перенесших овариэктомию [28]. Объяснить это можно тем, что только при длительном безрецидивном течении болезни после операции женщина может решиться на новую беременность.

Все изложенные выше факты и наблюдения позволили Американской коллегии хирургов [26] предложить для беременных следующую тактику лечения.

1. Выбор метода лечения зависит от стадии заболевания. При начальных стадиях ( $T_{1ab} N_0 M_0$ ) рекомендуется модифицированная радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц с отсроченной реконструкцией. Органосохраняющие операции, требующие послеоперационной лучевой терапии, противопоказаны в I триместре беременности. Лучевая терапия может быть отложена до послеродового периода. Адьювантная химиотерапия при раннем раке ( $T_{1ab} N_0 M_0$ ) и благоприятных прогностических факторах не рекомендуется, поскольку выживаемость в таких случаях достигает 100%, а рецидивы опухоли не возникают.

2. При неблагоприятных факторах прогноза (недифференцированные, анапластические опухоли, отрицательные гормональные рецепторы опухоли) в начальных стадиях рекомендуется (после родов) адьювантная химиотерапия. При положительных рецепторах после химиотерапии назначают антиэстрогены.

3. При IIa ( $T_1N_1M_0$ ,  $T_1N_1M_0$ ,  $T_2N_0M_0$ ) — IIb ( $T_2N_1M_0$ ,  $T_3N_0M_0$ ) стадии модифицированная радикальная мастэктомия с отсроченной пластикой является операцией выбора в течение всего срока беременности. При решении пациентки прервать беременность химиотерапию назначают сразу после операции.

Секторальная резекция с подмышечной лимфаденэктомией и последующей лучевой терапией предусматривает необходимость прерывания беременности в I триместре. Если беременность сохраняется и на ее фоне выполняется органосохраняющая операция, лучевую терапию следует отложить до послеродового периода.

Если больная полностью информирована о возможном риске для плода и отказывается от лекарственного лечения, после операции дополнительная терапия может быть отсрочена до момента раннего родоразрешения. Тамоксифен при эстрогенположительных рецепторах назначают после завершения беременности и проведения адьювантной химиотерапии.

4. При местно-распространенном РМЖ в стадии IIIa ( $T_{1-2}N_2M_0$ ;  $T_3N_{1-2}M_0$ ), IIIb ( $T_4 \text{ any } NM_0$ ), IIIc ( $\text{any } TN_3M_0$ ) и при отечно-инfiltrативных формах РМЖ рекомендовано прерывание беременности в качестве 1-го этапа лечения. Если же пациентка обратилась к врачу в III триместре беременности и считает (как и ее семья) приоритетом здоровье плода (будущего ребенка), в этом случае лечение начинается после раннего родоразрешения.

В случае полной информированности больной о всех возможных осложнениях и при решении немедленно начать лечение, сохранив плод, во II и III триместрах предлагается неoadъювантная терапия по схеме АС (адриамицин, циклофосфан). После окончания химиотерапии и выполнения модифицированной радикальной мастэктомии при эстрогенположительных рецепторах назначают гормонотерапию (после родов).

Если у беременной диагностируется распространенный РМЖ с (множественными) отдаленными метастазами, после беседы с родственниками пациентки приоритетной целью становится здоровье плода/ребенка. Выбор метода лечения следует определять индивидуально и предпочтительно консилиумом (хирург, химиотерапевт, специалист по

лучевой терапии, психолог) с учетом распространенности опухоли и сроков беременности.

Разумеется, изложенный лечебный подход с использованием химиотерапии не является совершенным. На современном этапе нет отдаленных данных о судьбе и здоровье детей, родившихся у матерей, подвергшихся химиотерапии. Этот вопрос продолжает обсуждаться; выводы о применении этого лечебного метода будут зависеть как от числа наблюдений, так и от их длительности.

Вопрос о возможности беременности после лечения по поводу РМЖ до сих пор не решен. Наряду с мнением о необходимости категорического запрещения последующих беременностей в литературе можно встретить упоминание о возможном минимальном безопасном интервале от болезни до беременности — от 6 мес до 5 лет [10,14].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кампова-Полевая Е.Б. Рак молочной железы у молодых женщин. Дисс...канд.мед.наук. — М., 1975.
2. Кампова-Полевая Е.Б., Портной С.М. Рак молочной железы и беременность: Материалы V Ежегодной российской онкологической конференции. — 27—29 ноября 2001 г., Москва.
3. Летагин В.П., Лактионов К.П., Высоцкая И.В. и др. Рак молочной железы. — 1996. — 150.
4. Anderson V.O., Petrek J.A., Byrd D.R. et al. Pregnancy influences breast cancer stage of diagnosis in women 30 years of age and younger // *Ann. Surg. Oncol.* — 1996; 3, 2: 204—211.
5. Applewhite R.R., Smith L.R. Carcinoma of the breast associated with pregnancy and lactation // *Am. Surg.* — 1973; 39: 101—104.
6. Berry D.L., Theriault R.L., Holmes F.A. et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol // *J. Clin. Oncol.* — 1999; 17: 855—861.
7. Brent R.L. Ionizing radiation // *Contr. Obstet. Gynecol.* — 1987; 30: 20—29.
8. Buekers T.E., Lallas T.A. Chemotherapy in pregnancy // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* — 1998; 25, 2: 323—329.
9. Bush H., McCredie J.A. Carcinoma of the breast during pregnancy and lactation, in Allen H.Y, Niskier J.A. (eds): *Cancer in pregnancy: Therapeutic Guidelines*. Mount Kisco, N.Y. Futura. — 1986; 91—101.
10. Clark R.M., Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge // *Clin. Oncol.* — 1989; 1:11.
11. Cunningham F.G., McDonald P.C. et al. *Neoplastic diseases*, in Williams Obstetrics (ed 19), Norwalk, CT, Appleton and Lange. — 1993. — P.1267—1270.
12. Donegan W.L. Breast carcinoma and pregnancy, *Cancer of the breast* (ed 4). — Philadelphia, P.A.Saunders. — 1995. — P.732—741.
13. Elledge R.M., Ciaccia D.R. et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancer from pregnant patients // *Cancer.* — 1993; 71, 8: 2499—2509.
14. Gelber S., Coates A.S., Goldhirsch A. et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2001; 19, 6: 1671—1675.
15. Gemingnani M.L., Petrek J.A. Breast cancer and pregnancy // *Surg Clin North Am.* — 1999; 79, 5: 1157—1169.
16. Giacalone P.L., Laffargue F., Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey // *Cancer.* — 1999; 86, 11: 2266—2272.
17. Gross S.W. *A practical Treatise on tumors of the mammary gland: embracing their histology, pathology, diagnosis and treatment.* — N.-Y., 1880.
18. Gwyn K., Theriault R. Breast cancer during pregnancy // *Oncology (Huntington NY).* — 2001; 15(1): 39—46.
19. Haagensen C.D., Staut A.P. Carcinoma of the breast, criteria of operability // *Ann.Surg.* — 1943; 118: 859—863.
20. Hoover H.C. Breast cancer during pregnancy and lactation // *Surgical Clinics of North America.* — 1990; 70 (5): 1151—1163.
21. Hubay C.A., Barry F.M., Marr C.C. Pregnancy and breast cancer // *Surg. Clin. North. Am.* — 1978; 58: 819—831.
22. Ibrahim E.M., Ezzat A.A., Baloush A. et al. Pregnancy-associated breast cancer: a case -control study in a young population with a high-fertility rate // *Med. Oncol.* — 2000; 17, 4: 293—300.
23. Jonson P.H., Gwyn K., Gordon N. et al. The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of the children exposed to chemotherapy in utero. — Poster N540, ASCO. — May—June, 2005.
24. Mazze R.I., Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: A registry study of 5405 cases // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989; 161: 1178—1185.
25. Petrek J.A. Breast cancer and pregnancy In : Harris J.R., Morrow M., Lippman M.E. et al., eds. *Diseases of the Breast.* — Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. — 1996. — P. 883—892.
26. Rozner D. Беременность и рак молочной железы. Выбор метода лечения в зависимости от распространенности опухоли и срока беременности: Доклад на Московском онкологическом обществе. — М., 2002.
27. Streffer C. Radiation effects of exposure during pregnant development // *Radiologe.* — 1995; 35(3): 141—147.
28. Theriault R.L., Hortobagyi G.N. When breast cancer complicates pregnancy: What options are available? // *Prim. Care. Cancer.* — 1989; 9: 27—32.
29. Weibe V.J., Sipila P.E.N. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 1994; 16: 75—112.
30. White T.T. Prognosis for breast cancer for pregnant and nursing women: Analysis of 1413 cases // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1955; 100: 661—666.