

# РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ.

*д.м.н. Пароконная А.А.*

*ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина»*

*РАМН, Москва*

## **Введение.**

Ежегодно в мире выявляют более 1 млн. новых случаев рака молочной железы, прогнозируя рост числа заболевших в 2010 году до 1,5 млн. В России рак молочной железы (РМЖ) занимает 1 место по частоте среди всех злокачественных новообразований у женщин: 20%. Смертность от РМЖ продолжает занимать первое место в структуре женской смертности от онкологических заболеваний и составляет 17,3%, при этом продолжая неуклонно расти [1]. Несмотря на показатели последних 5 лет, указывающих на стабилизацию заболеваемости РМЖ в возрастной группе от 20 до 49 лет (51:100.000), начиная с 2000 года, отмечена мировая тенденция к росту заболеваемости РМЖ в группе молодых женщин, в возрасте до 35 лет, т.е. рак «молодеет». В то же время отмечается тенденция к увеличению рождаемости среди женщин старше 30 лет. Следовательно, с каждым годом будет увеличиваться число женщин, у которых РМЖ будет диагностирован во время беременности или лактации. Рак молочной железы (РМЖ) занимает 2 место по частоте после рака шейки матки среди всех злокачественных новообразований, диагностированных во время беременности. На сегодняшний день частота заболевания РМЖ составляет 1 случай на 3000 беременных женщин. 25% случаев заболевания встречается в возрасте до 45 лет, в активный репродуктивный период. В возрасте до 35 лет на фоне беременности РМЖ заболевают 14% женщин, в возрасте до 40 лет 11%, а в возрасте от 40 до 45 лет от 7,3 до 10%. Средний возраст беременных пациенток составляет таким образом 33 года (7,9,11,14).

В современной зарубежной научной литературе используется термин «РАВС» (Pregnancy - Associated Breast Cancer), «Рак молочной железы, ассоциированный (связанный) с беременностью» (PMЖСБ). Это понятие подразумевает три клинические ситуации, когда: 1) PMЖ диагностируется на фоне существующей беременности; 2) PMЖ диагностируется на фоне лактации; 3) PMЖ диагностируется в течение 1 года после завершения беременности (роды/ аборт).

### **Диагностика.**

Трудности диагностики объективного (увеличение объема и изменение консистенции молочных желез, частота осложнений при лактации) и субъективного характера (психологическая «неготовность» к диагнозу злокачественной опухоли у больной и у врача) приводят к позднему выявлению опухоли у беременных женщин, лечение начинается при более распространенных стадиях болезни, чем в общей популяции больных. Резкое увеличение массы молочной железы во время беременности и лактации не всегда принимается в расчет врачом, наблюдающим беременность, и может быть расценено как нормальное физиологическое явление. Как правило, в 87,5% случаев опухоль в молочной железе определяют сами пациентки [7].

При этом характерными жалобами являются: обнаружение болезненных масс в молочной железе, «дискомфорт» в области соска (болезненность, покалывание, отечность). В 82% случаев пациентки самостоятельно выявляют опухоль в I триместре. Наиболее характерной жалобой у 95% больных является определение болезненных неформленных масс в ткани молочной железы, часто сопровождающихся дискомфортом в области соска (болезненность, покалывание, отечность), изменение состояния всей молочной железы в виде асимметричного набухания и уплотнения, одностороннее увеличение лимфатических узлов. В 12% пациентки во время лактации обращали внимание на трудности кормления

младенца. Во всех случаях ребенок отказывался от груди, в которой развивалась опухоль [9]. Подобная нечеткая симптоматика и возможность ее объяснения сопутствующими состояниями (беременностью или лактацией), позволяет пациентке не предпринимать активных попыток обратиться к врачу, а врачу в свою очередь, немедленно начать диагностические манипуляции. Как следствие,- поздняя диагностика болезни в неоперабельной стадии. В крупнейшем онкологическом центре США (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Нью-Йорк) у 78,6% пациенток диагноз РМЖ был поставлен лишь после завершения беременности. При этом больше чем половина больных имела вышеперечисленные симптомы. В этом исследовании средний размер опухоли при постановке окончательного диагноза составлял 3,5 см [7]. В подавляющем же большинстве исследований, оценивающих степень распространенности заболевания на момент постановки диагноза, указывается, что средние размеры опухоли, выявляемые во время беременности, колеблются от 5-6 до 15 см, а распространенные формы РМЖ встречаются от 72 до 85%. В 20% случаев выявляются отдаленные метастазы [9]. Интервал от момента обнаружения опухоли пациенткой и началом лечения равном в среднем 2,5 месяца. При 1 месяц «задержки» в лечении повышает риск метастазирования в аксиллярные лимфатические узлы на 0,9%, а «задержка» в лечении на 6 месяцев увеличивает риск на 5,1%.

Набор диагностических мероприятий при подозрении на рак молочной железы на фоне беременности и лактации ограничен. В связи с опасностью лучевого воздействия на плод исключаются радионуклиидные методы [10]. А гиперплазия ткани молочной железы, ее гипертрофия, измененная консистенция снижают информативность рентгенологического метода маммографии на фоне беременности и лактации до 25% [2,6].

Ультразвуковое исследование является вариантом наиболее рекомендуемым при постановке диагноза «рак» у беременных и лактирующих пациенток. Ультразвуковой метод позволяет провести

дифференциальный диагноз между кистозными и солидными образованиями у 97% пациенток [2]. Цитологическое и гистологическое исследование (пункция и биопсия) являются самыми достоверными и ценными методами диагностики. Однако, результат цитологического исследования у пациенток с существующей беременностью во многом зависит от опыта работы цитолога с аналогичными случаями. Гиперпластические изменения ткани молочной железы на фоне беременности и лактации потенциально могут приводить к ложноположительной (от 2 до 15%;) или ложноотрицательной цитологической диагностике РМЖ [15].

Наиболее достоверным методом диагностики остается морфологическое исследование. Эксцизионная биопсия, выполняемая под местной анестезией, является «золотым стандартом» при любой неясной патологии в молочной железе. Современные «биопсийные иглы» позволяют выполнять эту процедуру с менее травматичным в психологическом отношении способом- диаметр проникающего элемента иглы не превышает 2 мм. «Core»-биопсия, с последующим морфологическим исследованием «столбика» ткани позволяет получить достаточное количество материала для верификации диагноза. Традиционно используемые биохимические и иммуногистохимические методы исследования рецепторного статуса опухоли в данной группе больных нередко дают отрицательный результат. Изменение биохимических показателей крови, косвенно указывающих на возможное метастазирование, при беременности не показательны. Так щелочная фосфатаза (ЩФ) при беременности может увеличиваться от 2 до 4 раз. Аланин аминотрансфераза (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ), лактат дегидрогеназа (ЛДГ) не изменяются и обычно находятся на уровне, существующем при беременности [10].

### **Дифференциальная диагностика.**

20% опухолей, выявляемых на фоне беременности и лактации, составляет рак молочной железы, 80% диагностируемых образований являются доброкачественными. Врачу приходится проводить дифференциальную диагностику обнаруженных опухолевых масс с галактоцеле, маститом, фибroadеномой, листовидной опухолью, кистами, гиперплазией долек, липомой, гамартомой, лимфомой, саркомой и туберкулезом.

### **Лечение.**

Лечебная тактика у больных с верифицированным раком молочной железы на фоне беременности зависит от ряда факторов: от желания пациентки сохранить беременность, от сроков беременности, от стадии и распространенности заболевания. Зачастую различное сочетание этих вариантов у одной больной заставляет рассматривать каждый клинический случай индивидуально. В последние годы все более обоснованной становится точка зрения о целесообразности радикального лечения не прерывая беременность. Сегодня большинство европейских и американских онкологов придерживаются мнения о возможности начать лечение больной даже при распространенных стадиях после I триместра, используя при этом современные возможности химиотерапии [3,4,5,8,13]. Безопасность и возможные побочные действия цитостатиков при проведении химиотерапии в период беременности являются до настоящего времени спорными вопросами. Все препараты, применяемые при химиотерапии относятся к препаратам «категории D», указывающей на то, что тератогенный эффект при их использовании наблюдался у человека. Плод наиболее уязвим для воздействия лекарственных препаратов в 15-90 дни беременности. Процессы органогенеза полностью завершаются к 13 неделе, по прошествии этого времени основное тератогенное действие выражается в задержке развития плода или в возникновении функциональных нарушений, грубые

анатомические дефекты встречаются реже. Периоды максимальной чувствительности органов к воздействию тератогенных препаратов в период органогенеза выглядят следующим образом: для мозга это 18-38 день беременности; для сердца- 18-40 день; для органов зрения- 24-40 день; для конечностей- 24-36 день; для половых органов- 37-50 день. Почти все цитостатики проникают сквозь плаценту.

Оценить общую частоту врожденных пороков у детей, чьи матери получали химиотерапию во время беременности затруднительно. Основой для исследований являются ретроспективные отчеты и выводы. Достоверно известно о 72 случаях применения полихимиотерапии у больных раком молочной железы во время беременности. У 53 больных применялись следующие препараты: доксорубицин, циклофосфан, 5-фторурацил. В исследовании Berry (1999) 23 пациентки на сроках беременности более 12 недель получили неoadъювантную химиотерапию. Средний срок гестации на момент проведения химиотерапии составлял 22,8 недель (от 10,9 до 34,4 недель). У одной пациентки наблюдалась преэклампсия, что привело к преждевременным родам на сроке 33 недели. Средний вес детей при рождении составил 2964,5 г (от 1389 до 4167 г). Состояние новорожденных по всем показателям в большинстве случаев не отличалось от нормы. Осложнениями лечения явились: 3 преждевременных родов, 2 наблюдения угнетения дыхания новорожденных. Также отмечался малый вес при рождении, транзиторная лейкопения. У одного ребенка выявлено субарахноидальное кровоизлияние с остаточными явлениями пареза в правой ноге. Один ребенок родился с синдромом Дауна. К моменту публикации исследования (июнь 2005 года) 76% прослеженных пациенток живы. В других исследованиях, посвященных проблеме применения химиотерапии при РМЖ у беременных женщин, были получены аналогичные данные. Оценка же качества жизни родившихся детей у матерей, получавших лечение по поводу рака молочной железы на настоящий момент авторами не проводилась [3].

У беременных пациенток, по общепризнанному мнению лучевая терапия не применяется. Степень поражающего плод воздействия радиации зависит как от дозы, так и от срока гестации [12]. При этом срок беременности является даже более значимым фактором, чем доза. Известно, что риск развития рака на протяжении жизни облученных внутриутробно детей составляет 14% на 1Гр лучевой дозы, а риск развития наследуемых болезней-1% на 1Гр.

Хирургическое лечение является основным методом при РМЖ, когда необходимо немедленно начать лечение, не прерывая беременность. В наши дни хирургическое вмешательство при РМЖ обоснованно считается безопасным. Berry (1999) выполнил 14 радикальных мастэктомий у беременных пациенток, включая 4 во время I триместра. Преждевременных родов не наблюдалось [3]. Colleoni M. сообщал о 12 эксцизионных биопсиях, выполненных во II и III триместрах, наблюдая лишь у одной пациентки осложнения. В большинстве случаев использовалась местная анестезия. Трех пациенткам выполнена общая анестезия, причем в одном случае проведена радикальная мастэктомия на сроке гестации 28 недель [5]. Современные онкологи в большинстве случаев считают выполнение хирургического лечения при РМЖ у беременных пациенток основным методом и выполняют операции при показаниях на любых сроках беременности. Срок беременности и размеры опухоли определяют объем оперативного вмешательства. Радикальная мастэктомия является наиболее рациональным хирургическим объемом при I, II стадиях РМЖ и некоторых вариантах III стадии, когда пациентка хочет сохранить беременность. Если диагноз поставлен в конце II триместра или позже, органосохранная операция в объеме радикальной резекции с последующей ДЛТ терапией после завершения беременности, является вариантом выбора.

## **Прогноз.**

В прошлом, в немногочисленных клинических наблюдениях за данной группой беременных и лактирующих больных, некоторые авторы выделяли их в число «неоперабельных» независимо от распространенности заболевания к моменту диагностики. Ряд исследователей утверждает, что даже в рамках одинаковых стадий РМЖ беременность отягощает прогноз, другие же считают, что худший прогноз обусловлен лишь большей распространенностью болезни на момент диагностики [3,8,11].

### **Собственные данные**

Проблема рака молочной железы и беременности исследуется в РОНЦ им Н.Н.Блохина РАМН с конца 60-х годов. В исследовании представлено 245 (43,9%) больных РМЖ, у которых заболевание диагностировано: на фоне беременности – 144 (58,8%) наблюдений; на фоне лактации – 66 (27%); в течение 1-го года после завершения беременности – 35 (14,2%). Средний возраст больных составил  $33 \pm 4,17$  года. Контрольную группу составили 268 (48%) больных РМЖ молодого возраста, у которых заболевание не было выявлено ни во время беременности, ни в течение лактации, ни в течение 1-го года после завершения беременности, т.е. без связи заболевания с беременностью.

Основными жалобами беременных и лактирующих больных явились: опухоль в молочной железе - в 97%, увеличение молочной железы в размере в - 54%, гиперемия кожи - в 21%

В 10% отмечалась деформация молочной железы. 95% больных обнаружили опухолевый узел самостоятельно, при этом 20% из них не обращались за врачебной помощью до завершения беременности. В 28% наблюдений отмечены ошибки при проведении диагностических мероприятий. Позднее обращение пациенток за врачебной помощью, а также отсрочка в лечении на один-два триместра, привели к тому, что беременные



и лактирующие больные наблюдали опухоль в среднем в 2 раза дольше, чем пациентки из контрольной группы. У пациенток РМЖСБ отмечен более высокая частота прерванных беременностей, а среди них число самопроизвольных аборт (до 6 у одной больной), и высокий процент наследуемых в семье наблюдений РМЖ (10,6% в сравнении с 3,7% в контрольной группе). Средние размеры опухоли в группе беременных и лактирующих больных в 37% составляли 5 и более сантиметров, по сравнению с 15% в контрольной группе.

Опухолевый узел в исследуемой группе занимал  $\frac{1}{2}$  объема и весь объем молочной железы в два раза чаще, чем в контрольной (8% и 4%). У 73% имелось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (59,7% - в контрольной группе). Метастазы в над/подключичные лимфатические узлы обнаружены у беременных и лактирующих больных в 8% (0,7% в контрольной группе). Частота отечно-инфильтративных форм в два раза выше в группе беременных и лактирующих больных, чем в контрольной группе (22,8% против 11,5%).

Распространенные стадии (III-и) составили 53,2% в группе РМЖСБ и 38,1% - в контрольной. Генерализация процесса отмечена в 7,4% наблюдений из группы РМЖСБ и 1,1% - в контрольной.

Инфильтративный протоковый РМЖ отмечен в 74,3%, мультицентричная форма роста в 9,8%; 2 степень злокачественности в 63,4%; прорастание капсулы метастатических лимфатических узлов в 24%. Для больных с диагностированным раком на фоне беременности и лактации характерны: плохо отграниченный опухолевый узел (58,9%), раковые эмболы в сосудах и лимфатических щелях (39,3%), инвазия опухоли в дерму (4,7%), против 16,2%, 27,1%, 1,2% соответственно в контрольной группе ( $p < 0,055$ ). У беременных и лактирующих пациенток в 56% наблюдений выявляются «рецептороотрицательные» опухоли, преимущественно по рецепторам прогестерона. Процент опухолей с гиперэкспрессией гена Her2-neu не превышает таковой в контрольной группе: 27% и 24,5% соответственно.

Различий в частоте гиперэкспрессии гена в зависимости от срока беременности не установлено. Медиана индекса пролиферации Ki-67 в группе беременных и лактирующих больных выше в два раза по сравнению с контрольной группой ( $p=0,016$ ). Со сроком беременности увеличивается уровень индекса Ki-67. Наибольшие значения наблюдаются в группе беременных больных во II и III триместрах.

У 10 пациенток хирургическое лечение в различных объемах проводилось на фоне существующей беременности. В 1 случае хирургическое вмешательство сопровождалось послеоперационной полихимиотерапией (ПХТ) (режим AC), начиная со II триместра. В 4-х выполнено от 2 до 4-х курсов неoadьювантной (предоперационной) ПХТ (режим AC), начиная с 22 недели беременности. Врожденных пороков плода, перинатальной смерти не отмечено ни в одном наблюдении. Все пациентки живы без признаков прогрессирования заболевания. В 21% ( $n=30$ ) лечение начиналось позже установки диагноза на один-два триместра, или было отложено до родоразрешения. Из 30 пациенток, с отсрочкой лечения на 3 и более месяцев, 50% имели рецидивы и метастазы.

Преимущественно, в 79,2% ( $n=114$ ) наблюдений лечение начиналось непосредственно в том триместре, в котором был поставлен диагноз. При этом беременность прекращалась на любом сроке и лечение РМЖ в дальнейшем не отличалось от такового у небеременных женщин. Вид применяемого хирургического вмешательства (радикальная мастэктомия/органосохраняющая операция) не влиял на течение и прогноз заболевания: показатель общей 5-летней выживаемости в группе органосохраняющего лечения при I и II стадиях составил  $89,2\pm 7,4\%$  и  $84,3\pm 5,4\%$  соответственно, 5-летней безрецидивной выживаемости  $70\pm 11,3\%$  и  $72,3\pm 6,6\%$  ( $p=0,762$ ).

### **Выживаемость в исследуемой и контрольной группах**

При сравнении показателей выживаемости в двух группах без учета стадии, 5-летняя безрецидивная выживаемость статистически значимо не различается:  $62 \pm 3,8\%$  и  $67,4 \pm 3,3\%$  ( $p=0,260$ ). Тем не менее, при одинаковой частоте локальных рецидивов и отдаленных метастазов в группах, локализация метастазов и скорость их появления достоверно чаще приводят беременных и лактирующих больных к смерти. Отдаленные метастазы в основной группе возникали в 1,7 раза быстрее, чем в контрольной. Метастазы в печень встречались у беременных и лактирующих больных в 19%, а в контрольной группе в 10%, что соответственно влияло на снижение общей выживаемости. 5-летняя общая выживаемость в группе больных РМЖСБ достоверно ниже 5-летней общей выживаемости в контрольной группе:  $70,6 \pm 3,6\%$  и  $84,3 \pm 2,6\%$  соответственно.

### **Выживаемость при стратификации по стадиям заболевания**

При стратификации исследуемого материала по стадиям не получено достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости в двух сравниваемых группах. Исключение составили больные с ШС стадией РМЖСБ, характеризовавшиеся худшим прогнозом, чем с аналогичной стадией из контрольной группы. У больных с ШС стадией отмечаются низкие показатели 3-х, 5-ти и 10-ти-летней выживаемости, появление метастазов (преимущественно в печень) в ближайшие 3 года от начала лечения, которые приводят к скорой смерти этих больных (таб.1)

Таблица 1.

**Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость при РМЖСБ в зависимости от стадии заболевания**

Стадия	Общая выживаемость		Безрецидивная выживаемость	
	РМЖСБ	Контрольная группа	РМЖСБ	Контрольная группа
Начальные (Tis, I, IIa)	93,4±3,7%	91,1±3,2%	76,4±6,8%	73±4,8%
IIb	75±8,9%	83,1±5,8%	60,5±9,8%	75,3±6,5%
IIIa	74±7,1%	76±7,1%	66,7±7,8%	56±7,6%
IIIb	65,1±9,5%	70±11,7%	60,3±9,3%	55±7,5%
IIIc	36±8,7%	72,3±5,8%	31,8±8,4%	55,5±13,4%
IV	45,4 ±13,2%			

**Прогноз заболевания в зависимости от исхода беременности**

Из 132 больных со стадиями I-IIIc РМЖСБ<sup>1</sup>, у которых рак был диагностирован *непосредственно во время существующей беременности* на различных сроках, беременность закончилась родами у 43,2% (n=57), абортom у 55,8% (n=75). За время наблюдения прогрессирование отмечено у 29,8% (n=17) больных из группы с «родами» и у 34,7% (n=26) из группы с «абортом». Смерть от прогрессирования заболевания наблюдалась в 42,1% (n=24) в группе с «родами» и в 41,3% (n=31) в группе с «абортом». При сравнении общей и безрецидивной выживаемости при сроках наблюдения до 5 лет (60 мес.) статистически значимых различий не отмечается (p=0,667; p=0,250) (табл.2).

<sup>1</sup> Из расчетов исключены больные с генерализацией процесса: 12 родивших пациенток с IV стадией, и 5 пациенток с выполненным медицинским абортом.

**Таблица 2****Общая и безрецидивная выживаемость в исследуемых группах больных в зависимости от «исхода» беременности (%)**

Исход беременности (n-число наблюдений)	Общая выживаемость			Безрецидивная выживаемость		
	3-летняя	5-летняя	10-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Роды (57)	74,1±7	67±7,9	58±9	59,4±7,8	46,2±9	36±9,5
Аборт (75)	74±5,3	67±5,8	58,2±6,5	62,2±5,9	58,4±6,1	54±6,4
	p=0,667			p=0,250		

**Прогноз заболевания в зависимости от срока прерывания беременности**

Нами установлено, что срок прерывания беременности влияет на прогноз. При исследовании показателей безрецидивной и общей выживаемости 140 больных при всех исследуемых сроках завершения беременности получены статистически значимые различия ( $p=0,035$ ;  $p=0,005$ ). При прерывании беременности на 12-27 неделе отмечен наибольший процент больных с прогрессированием заболевания: 76,9% (10 из 13). При сроке преждевременных родов 27-37 недель - у 50% (6 из 12) ( $p=0,173$ ) больных. При анализе общей выживаемости также определяется снижение показателей в группе наблюдений с прерванной беременностью на 12-27 неделе. Таким образом, наилучшие показатели выживаемости сопровождаются ранним сроком прерывания беременности: абортom до 12 недели беременности, и при завершении беременности на 37 - 40 неделе. Прерывание беременности в срок от 12 до 27 недели сопровождается высоким процентом случаев прогрессирования.

**Заключение.**

Нечеткая симптоматика рака и возможность ее объяснения сопутствующими состояниями (беременностью или лактацией), позволяет пациентке не предпринимать активных попыток обратиться к врачу, а врачу в свою очередь, немедленно начать диагностические манипуляции. Как следствие, преимущественно поздняя диагностика болезни в неоперабельной стадии.

Диагностика рака молочной железы во время беременности основана на: ультразвуковом исследовании, цитологическом исследовании пунктата опухоли, гистологическом исследовании материала Core-биопсии.

Выбор метода лечения у беременных больных РМЖ следует определять индивидуально, с учетом данных о распространенности опухоли и срока беременности и предпочтительно консилиумом с привлечением хирурга, акушера, химиотерапевта, генетика, психолога. Учитывая отсутствие «лечебного эффекта» аборта, начиная со II триместра беременности возможно проведение лечения не прерывая беременность с использованием оперативного вмешательства (начальные стадии) и противоопухолевой лекарственной терапии (при распространенных стадиях).

При отказе пациентки от беременности и решении немедленно начать лечение беременность прерывается на любом сроке. При постановке диагноза в III триместре и решении пролонгировать беременность возможны ранние преждевременные роды, начиная с 34 недели.

Основные профилактические меры должны быть направлены на выявление болезни на максимально ранних сроках. Необходимо включить ультразвуковое обследование молочных желез в план наблюдения беременной женщины, либо на этапе планирования беременности, либо в I триместре. Помимо повышения информированности женщин репродуктивного возраста о возможной злокачественной патологии молочных желез на фоне беременности, необходимо внедрять методы самообследования молочных желез у женщин, планирующих беременность, участвующих в программе экстракорпорального оплодотворения.

### Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2009.– т. 20. – № 3 (прил.1). – С. 45-77.
2. Ahn BY, Kim HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, et al. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. // J Ultrasound Med. – 2003. – Vol.22. – P.491–7.
3. 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. – Vol.17. – P. 855-861.
4. Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy // Lancet oncol. – 2004. – Vol. 5. – P. 283-291.
5. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, Luini A, Veronesi P, Intra M, Orecchia R, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation // Ann Oncol. – 2002.– Vol.13. – P.273–279.
6. Espinosa LA, Daniel BL, Vidarsson L, Zakhour M, Ikeda DM, Herfkens RJ. The lactating breast: contrast-enhanced MR imaging of normal tissue and cancer // Radiology. – 2005. – Vol. 237(2). – P.429-436.
7. Gwyn K., Theriault R. Breast cancer during pregnancy // Oncology (Huntington NY). – 2001. –Vol. 15(1). –P. 39-46.
8. 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.
9. Junda C. Woo, MD; Taechin Yu, et al. Breast Cancer in Pregnancy // Arch Surg. – 2003. – Vol. 138. –P.91-98.
10. Kal H.B, Struikmans H. Breast cancer and pregnancy // Breast, Feb 2008. – Vol. 17(1). – P. 7.

11. Keinan-Boker L, Lerner-Geva L, Kaufman B, Meirow D. Pregnancy-associated breast cancer // *Isr Med Assoc J.* –Vol. 10.: –P.722–7.
12. KeleGreskovich JJ, Macklis R. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization // *Semin Oncol.* – 2000. –Vol.27. –P.633-645.
13. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, Hunt KK, Stelling CB, ingletary SE, et al. Multidisciplinary management of breast ancer concurrent with pregnancy // *J Am Coll Surg.* – 2002. –Vol.194. –P.54–64.
14. Patricia J. Numann. Breast Cancer in Pregnancy—Invited Critique // *Arch Surg.* – 2003.–Vol.138. –P.99.
15. Westenend PJ, Sever AR, Beekman-De Volder HJ, Liem SJ. A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy in the evaluation of breast lesions // *Cancer.* – 2001. – Vol. 93. –P.146-150.