

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

А.Д. Надвикова¹, А.В. Важенин^{1,2}, О.С. Терешин¹,
Д.Н. Булынский¹, И.В. Удовиченко¹, С.А. Мальцева³

¹Челябинский областной клинический онкологический диспансер, г. Челябинск,

²Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск,

³Дорожная клиническая больница, г. Челябинск

Цель. Оценить влияние беременности на отдаленный прогноз и клиническое течение рака молочной железы (РМЖ). **Материал и методы.** Проведена оценка наследственного и семейного анамнеза. Изучены особенности лечения РМЖ на фоне беременности. Все женщины получили комплексное лечение. Характер лечения, проведенного у женщин с РМЖ, ассоциированным с беременностью: в 100 % случаев проведена полихимиотерапия (ПХТ); хирургическое лечение – 44 (88 %), в том числе аднексэктомия у 12 (24 %); лучевое лечение – 33 (66 %); гормональная терапия (ГТ) – 25 (50 %). **Результаты.** Все женщины получили комплексное лечение. У всех пациенток, получавших специальное лечение (хирургическое лечение, химиотерапия) в период беременности родились здоровые дети. Отрицательного влияния на развитие плода и состояние новорожденных не отмечено (оценка по Шкале Апгар от 7 до 9 баллов). **Заключение.** Решение о специальном лечении данной категории больных принимается индивидуально. Проведение ПХТ во время беременности не влияет на физическое развитие новорожденных. Необходимо дальнейшее исследование вопроса, анализ BRCA мутаций, сбор эпидемиологических данных у пациенток с РМЖ ассоциированным с беременностью.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, химиолучевое лечение, хирургическое лечение.

Проблема рака молочной железы (РМЖ), ассоциированного с беременностью длительное время привлекает к себе пристальное внимание. Еще в 1880 г. С. Гросс высказал мнение, что РМЖ развивающийся на фоне беременности и лактации, отличается быстрым ростом и более выраженным злокачественным течением [1]. На основании этого положения, просуществовавшего более полувека, С. Naagensen и А. Staut 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 [15]. 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 гг. XX в. в литературе начинают появляться более оптимистичные прогнозы относительно течения и отдаленных исходов заболевания у больных данной груп-

пы. 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 один случай РМЖ. Поданным Т. White, основанным на наблюдении 45 881 женщин, РМЖ развивается на фоне беременности или вскоре после родов у 2,8 % обследованных, а согласно другому сообщению, до 7,3 % женщин моложе 45 лет, страдающих РМЖ, являются беременными или кормящими [4]. В литературе не описано отрицательного влияния РМЖ на состояние плода. Неизвестны также случаи передачи заболевания плоду. Описано 60 случаев метастазов РМЖ в плаценту без поражения плода [2], во время лактации описаны случаи отказа новорожденного от груди [11].

По определению ВОЗ, РМЖ, ассоциированный с беременностью, предполагает возникновение злокачественной опухоли на фоне

беременности или лактации в течение одного года после завершения беременности. Среди онкологической патологии беременных РМЖ занимает первое место, составляя 15–17 %. Этому способствует: рост заболеваемости (в том числе и за счет женщин фертильного возраста), и социальные аспекты. Женщины чаще рожают в 30–40 лет, что приближает их к группе риска по раку молочной железы.

Вопросы лечебной тактики во многих аспектах дискуссионны, данная категория пациенток никогда не включалась в большие мультицентровые исследования.

Нужно ли прерывать беременность? Долгое время считалось, что прерывание беременности улучшает прогноз. Достаточно редкие сообщения свидетельствуют о том, что прерывание беременности не улучшает прогноз течения заболевания [5]. По данным литературы, при сочетании РМЖ и беременности искусственный аборт производится в 50 % случаев, особенно в 1-м триместре. Прерывание беременности оправдано, если беременность является фактором, ограничивающим спектр врачебных мероприятий. Например, если в 1-м триместре беременности впервые выявлен РМЖ III–IV стадии [9]. В первом триместре прерывание беременности показано в большинстве случаев. В случае отказа, а также диагностики заболевания во втором и третьем триместрах вопрос о тактике ведения решается в каждом случае индивидуально в зависимости от стадии заболевания, степени злокачественности и акушерской ситуации.

Существуют рекомендации Европейского Общества Онкологов [3], опубликованные в 2010 г. Хирургическое лечение рассматривается как допустимая опция в любой период беременности (при условии проведения анестезии на современном уровне, надлежащей оксигенации крови у матери, при условии мониторинга ЧСС плода на сроках более 24 недель беременности).

Наличие беременности не влияет на объем оперативного вмешательства (мастэктомия или радикальная секторальная резекция молочной железы). Продолжительность жизни пациенток идентична при обоих методах лечения [7, 12].

Общепринятой тактикой является отказ от применения лучевой терапии у беременных с РМЖ. В середине прошлого века были определены пороги и допустимые дозы лучевой нагрузки благодаря опытам, поставленным на

животных и в эпидемиологических исследованиях. Интернациональная комиссия утверждает, что пороговая доза составляет 0,2 Gy и риск радиоиндуцированного рака составляет 0,6 % при 0,1 Gy. Лучевая нагрузка, которую получает плод, оценивается в 0,2–2,0 % от материнской дозы, несмотря на предпринимаемые меры защиты. При обычной схеме лучевой терапии (50 Gy на молочную железу) плод получит как минимум 0,15 Gy в первом триместре и 2 Gy в последнем триместре, в то время как допустимая доза составляет 0,05 Gy [10]. Если РМЖ выявлен в конце второго, начале третьего триместра и принято решение произвести органосохранную операцию, необходимо учитывать, что лучевая терапия возможна только через 12 недель и что каждый отсроченный день лучевой терапии увеличивает риск местного рецидива в будущем на 0,028–0,057 % [14]. В III триместре плод менее чувствителен к лучевым воздействиям, но тем не менее от лучевой терапии воздерживаются на протяжении всей беременности [6].

Химиотерапия применима после 14 недель беременности, за исключением срока более 35 недель и в любом случае должна быть завершена в срок не короче трех недель до родов. Наибольший опыт имеется по применению антрациклинсодержащих схем, меньший по таксанам. На сегодняшний день не получено данных о негативных отдаленных последствиях для детей, рожденных от матерей, получавших химиотерапию во время беременности. Применение тамоксифена не рекомендовано на любом сроке беременности, так как описаны случаи врожденных дефектов при его использовании (синдром Goldenhar, Pierre Robin) [8]. Химиотерапия, проводимая при раке молочной железы – фактор, нарушающий фертильность, особенно у женщин старше 30 лет. У этих пациенток химиотерапия приводит к значительному снижению овариального резерва и преждевременной менопаузе. Об этом риске необходимо информировать пациентку [13].

Материалы и методы. Исследование проводилось в ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», где в период с 2008 по 2015 г. 50 пациенток с диагнозом РМЖ, ассоциированный с беременностью, были поставлены на учет. Средний возраст на момент установления диагноза составил 33 года (от 25 до 43 лет). В анамнезе у родственников 1–2-й линии отмечен РМЖ

у 6 женщин (12 %); рак ободочной кишки – 4 наблюдения (8 %); опухоли желудка, поджелудочной железы, матки – по 1 случаю (2 %). В профессиональном отношении ни одна из женщин не была связана с вредным производством. Вредные привычки (курение) отмечено у 4 пациенток (8 %), злоупотребления алкоголем и наркотическими средствами не выявлено.

Обстоятельства выявления опухоли: 42 пациентки (84 %) самостоятельно выявили опухоли. В 8 случаях (16 %) диагноз заподозрен при выполнении УЗИ молочных желез. РМЖ диагностирован непосредственно во время беременности у 14 женщин (28 %); во время или после завершения лактации у 29 (58 %); после аборта и/или выкидыша у 7 (14 %).

Гистологический тип опухоли: инфильтрирующий протоковый рак встречался у 39 (78 %); инфильтрирующий дольковый рак у 7 (14 %); инфильтрирующий слизистый рак у 3 (6 %); тубулярная карцинома у 1 (2 %).

Иммуногистохимический тип опухоли: triple-negative у 13 (26 %); luminal A у 12 (24 %); luminal B у 13 (26 %); нелюминальный HER2 позитивный у 12 (24 %).

Распределение по стадиям: I стадия – 4 (8 %); II стадия – 15 (30 %); III стадия – 26 (52 %); IV стадия – 5 (10 %).

Из 14 пациенток, у которых рак диагностирован во время беременности: 5 – сделали аборт в I триместре; 3 категорически отказались от лечения до родоразрешения (диагноз установлен во II триместре беременности); 6 женщин получили специальное лечение во время беременности. Все пациентки прошли через консилиум, информированы о возможных последствиях и рисках, связанных с сохранением беременности.

Две пациентки – T2N0M0 II A стадия и T1N0M0 I стадия – прооперированы на сроке 13 и 18 недель беременности. После операции (мастэктомия) рестадирирование у 1 пациентки: T2N3aM0 III C стадия, после чего проведена АПХТ по схеме FАС. ХТ была прервана за 3 недели перед плановыми родами путем кесарева сечения (на сроке 38 недель) с одномоментной двухсторонней аднексэктомией, с учетом рецепторного статуса опухоли.

После родоразрешения была продолжена АПХТ до 8 циклов, послеоперационный курс ДЛТ. Пол ребенка: мальчик. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

Пациентке с I стадией выполнена органосохраняющая операция, с последующей луче-

вой терапией и гормонотерапией после родоразрешения. Две пациентки с III B стадией получали НАПХТ по схеме FАС до 6 циклов, начиная со II триместра беременности. Родоразрешение проводилось на сроке 37–38 недель путем кесарева сечения (у 1 пациентки выполнена двухсторонняя аднексэктомия). После родоразрешения проведены предоперационные курсы ДГТ, выполнена мастэктомия у 1 пациентки. Пол ребенка: двойня – девочки. У второй пациентки при кесаревом сечении выявлена генерализация процесса, в связи с чем продолжена ХТ II линии паклитаксел. Пол ребенка: мальчик. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов у всех новорожденных.

Пациентка, отказавшаяся от лечения во время беременности, была родоразрешена на 38 неделе беременности. Пол ребенка: мальчик. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. После родов она получила 6 циклов НАПХТ по схеме FАС, с последующим предоперационным курсом ДЛТ и ДЛТ и мастэктомией.

Данных по аллопеции и другим токсическим явлениям, вызываемым ХТ у новорожденных, не отмечено. На данный момент физическое развитие детей полностью соответствует возрасту, отклонений не выявлено.

Характер лечения, проведенного у женщин с РМЖ, ассоциированным с беременностью – в 100 % случаев проведена полихимиотерапия; хирургическое лечение – 44 (88 %), в том числе аднексэктомия у 12 (24 %); лучевое лечение – 33 (66 %); гормонотерапия – 25 (15,3 %). Все женщины получили комплексное лечение.

Результаты. У всех пациенток, получавших специальное лечение (хирургическое лечение, химиотерапия) в период беременности, родились здоровые дети. Из 4 пациенток с I стадией все живы без рецидива, медиана наблюдения – 54 мес. Из 15 пациенток со II стадией – 11 живы без рецидива, медиана наблюдения – 43 мес., 1 пациентка умерла, время до прогрессирования (ВДП) 53 мес., общая выживаемость (ОВ) 83 мес. У 3 пациенток выявлены отдаленные метастазы (среднее ВДП – 23 мес., медиана наблюдения – 59 мес.). Из 26 пациенток с III стадией – 18 пациенток живы без рецидива (время наблюдения 22 мес.), 5 пациенток умерли, ВДП 9 мес., ОВ 18 мес.), у 3 пациенток выявлены отдаленные метастазы (ВДП 16 мес., время наблюдения 27 мес.). Из 5 пациенток с IV стадией 3 пациентки умерли (среднее время наблюдения 37 мес.), 2 пациентки живы (время наблюдения 18 мес.).

Заключение. Решение о специальном лечении данной категории больных принимается индивидуально. При сохранении беременности план лечения составляется совместно с акушерами – гинекологами. Проведение ПХТ во время беременности не повлияло на физическое развитие новорожденных. Однозначных данных о влиянии беременности на отделенные результаты о лечения и прогноз не получено. Требуется большее число наблюдений. Большинство пациенток на момент обращения имели местно-распространенные и запущенные формы РМЖ. В настоящее время продолжается изучение особенностей течения заболевания, прогноза, анализ BRCA мутаций, сбор эпидемиологических данных у пациенток с РМЖ, ассоциированным с беременностью.

Литература / References

1. Пароконная, А.А. Рак молочной железы и беременность. Первая Российская конференция «Рак и репродукция». М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2011. С. 40–45. [Parokonная А.А. (Breast Cancer and Pregnancy). *The First Russian Conference Cancer and Reproduction*. Moscow, RCRC Named after N.N. Blokhin Publ., 2011, pp. 40–45. (in Russ.)]
2. Alexander A., Samlowski W.E., Grossman D. Metastatic Melanoma in Pregnancy: Risk of Transplacental Metastases in the Infant. *J. Clin. Oncol.*, 2003, no. 21, pp. 2179–2186. DOI: 10.1200/JCO.2003.12.149
3. Amant F. Breast Cancer in Pregnancy. Recommendations of an International Consensus Meeting. *Eur J Cancer.*, 2010. 10 p.
4. Applewhite R.R., Smith L.R., Divencenti F. Carcinoma of the Breast Associated with Pregnancy and Lactation. *Am Surg.*, 1973, vol. 39, pp. 101–104.
5. Gemignani M.L., Petrek J.A. Pregnancy after Breast Cancer. *Cancer Control.*, 1999, no. 6, pp. 272–276.
6. Greskovich J.J., Macklis R. Radiation Therapy in Pregnancy: Risk Calculation and Risk Minimization. *Semin. Oncol.*, 2000, vol. 27, pp. 633–645.
7. Kuerer H.M., Gwyn K., Ames F.C. Conservative Surgery and Chemotherapy for Breast Carcinoma During Pregnancy. *Surgery*, 2002, vol. 131, pp. 108–110. DOI: 10.1067/msy.2002.115357
8. NCCN / National Comprehensive Cancer Network. 2015, pp. 60–61.
9. Pavlidis N., Panteroudakis G. The Pregnant Mother with Breast Cancer: Diagnostic and Therapeutic Management. *Cancer Treat. Rev.*, 2005, no. 31, pp. 439–447. DOI: 10.1016/j.ctrv.2005.04.010
10. Protection ICoR. Biological Effects after Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus). *Ann. ICRP*, 2003, no. 33, pp. 205–206.
11. Saber A., Dardik H., Ibrahim I.M. The Milk Rejection Sign: A Natural Tumor Marker. *Am. Surg.*, 1996, vol. 62, pp. 998–999.
12. Vujovic O., Cherian A.Yu.E. The Effect of Timing of Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery in Patients with Positive or Close Resection Margins, Young Age, and Node-Negative Disease, with Long-Term Follow-Up. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2006, no. 66, pp. 687–690. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.05.051
13. Walshe J.M., Denduluri N., Swain S.M. Amenorrhea in Premenopausal Women after Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2006, no. 24, pp. 5769–5779. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.2793
14. Whelan T., MacKenzie R., Julian J. Randomised Trial of Breast Irradiation Schedules after Lumpectomy for Women with Lymph Node-negative Breast Cancer. *J. Natl Cancer Inst.*, 2002, no. 94, pp. 1143–1150. DOI: 10.1093/jnci/94.15.1143
15. White T.T. Prognosis for Breast Cancer for Pregnant and Nursing Women: Analysis of 1413 Cases. *Surg Gynecol Obstet.*, 1995, vol. 100, pp. 661–666.

Надвикова Анастасия Дмитриевна, врач-онколог, Челябинский областной клинический онкологический диспансер, г. Челябинск, nastik-r@mail.ru.

Важенин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, главный врач, Челябинский областной клинический онкологический диспансер; заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, gos-chel@mail.ru.

Терешин Олег Станиславович, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением опухолей молочной железы, Челябинский областной клинический онкологический диспансер, г. Челябинск, olegter@mail.ru.

Булынский Денис Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, врач-онколог онкологического отделения опухолей молочной железы, Челябинский областной клинический онкологический диспансер, г. Челябинск, denis.bu@yandex.ru.

Удовиченко Инга Васильевна, врач-онколог онкологического отделения опухолей молочной железы, Челябинский областной клинический онкологический диспансер, г. Челябинск. udovichenko76@mail.ru.

Мальцева Светлана Анатольевна, врач-онколог хирургического отделения поликлиники, Дорожная клиническая больница, г. Челябинск, malceva_80list@mail.ru.

Поступила в редакцию 3 октября 2016 г.

DOI: 10.14529/hsm160403

BREAST CANCER ASSOCIATED WITH PREGNANCY

A.D. Nadvikova¹, nastik-r@mail.ru,
A.V. Vazhenin^{1,2}, roc-chel@mail.ru,
O.S. Tereshin¹, olegter@mail.ru,
D.N. Bulynskiy¹, denis.bu@yandex.ru,
I.V. Udovichenko¹, udovichenko76@mail,
S.A. Maltseva³, malceva_80list@mail.ru

¹Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, Chelyabinsk, Russian Federation,

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation,

³Road Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. To assess the influence of pregnancy on the long-term prognosis and clinical treatment of breast cancer (BC). **Materials and Methods.** We assessed hereditary and family history and studied the features of BC treatment against the background of pregnancy. All women received complex treatment. Treatment in women with BC associated with pregnancy was the following: in 100 % of cases there was polychemotherapy (PCT); surgical treatment – 44 (88 %) including adnexectomy in 12 (24 %); radiation therapy – 33 (66 %); hormonotherapy (HT) – 25 (50 %). **Results.** All women received complex treatment. All patients subjected to special treatment (surgery, chemotherapy) during pregnancy had healthy babies. There was no negative influence on the fetal development and condition of newborns (Apgar score – 7 to 9). **Conclusion.** The decision on special treatment for such patients is made individually. PCT during pregnancy does not affect physical development of newborns. It is necessary to perform further research, analyze BRCA mutations, and collect epidemiologic data in patients with BS associated with pregnancy.

Keywords: breast cancer, pregnancy, chemotherapy, surgery.

Received 3 October 2016

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью / А.Д. Надвикова, А.В. Важенин, Д.Н. Терешин и др. // Человек. Спорт. Медицина. – 2016. – Т. 16, № 4. – С. 27–31. DOI: 10.14529/hsm160403

FOR CITATION

Nadvikova A.D., Vazhenin A.V., Tereshin O.S., Bulynskiy D.N., Udovichenko I.V., Maltseva S.A. Breast Cancer Associated with Pregnancy. *Human. Sport. Medicine*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 27–31. (in Russ.) DOI: 10.14529/hsm160403