

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Член-корреспондент РАМН СЕМИГЛАЗОВ В. Ф., ДАШЯН Г. А., СЕМИГЛАЗОВ В. В.¹

ФГУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова
Минздравсоцразвития РФ»,

¹ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова»,
Санкт-Петербург

Семиглазов В. Ф., Дашян Г. А., Семиглазов В. В. Рак молочной железы и беременность // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 3. С. 66–73. ФГУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова Минздравсоцразвития РФ», Санкт-Петербург, 197758, п/о Песочный-2, ул. Ленинградская, 68; ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, 197022, ул. Л. Толстого, 6/8.

Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью (РМЖАБ), – это относительно редкое заболевание (1/3000–1/10000 всех беременных женщин) [3–7]. Большинство онкологов и гинекологов сталкиваются с РМЖАБ только раз в несколько лет. Существуют неправильные представления о биологии и прогнозе заболевания. Немногочисленные исследования показали сложную ассоциативную связь беременности и рака молочной железы [40]. Недостаток информации затрудняет принятие решения для многих женщин с РМЖАБ или желающих забеременеть после ранее леченого РМЖ. Цель этого обзора состоит в том, чтобы рассмотреть сложную ассоциативную связь между беременностью и раком молочной железы, обсудить варианты лечения для женщин с РМЖАБ и проанализировать доступные свидетельства о безопасности беременности после РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, лечение.

Semiglazov V. F., Dashyan G. A., Semiglazov V. V. Breast cancer and pregnancy // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 3. P. 66–73. N. N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia; St Petersburg State I. P. Pavlov Medical University, St. Petersburg.

Breast cancer during pregnancy is still a relatively uncommon occurrence. It has been shown that breast cancer occurs in between 1/3000 and 1/10,000 of all pregnant women [3–7] Research to date has shown that the relationship between pregnancy and breast cancer is quite complex [40]. However, the available studies are limited by substantial potential biases, and concerns remain for some women and their doctors about the risks of pregnancy after breast cancer. This article reviews what is known about the association between pregnancy and breast cancer, discusses treatment options for women diagnosed with the disease during pregnancy, and summarizes evidence regarding the safety of pregnancy after breast cancer.

Key words: breast cancer, pregnancy, treatment.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ РМЖ И БЕРЕМЕННОСТИ

Воздействие беременности на риск последующего развития РМЖ, вероятно, связано с возрастом женщины во время первой беременности, завершившейся родами. Эпидемиологические исследования указывают, что первые роды в более раннем возрасте имеют долгосрочный защитный эффект, снижая риск развития РМЖ. Например, беременность в возрасте моложе 20 лет уменьшает вероятность развития РМЖ у женщины в течение всей жизни приблизительно на 50%. Однако беременность, скорее всего, имеет двойное воздействие на риск развития РМЖ: транзиторно увеличивает риск сразу после поздних родов (>28–30 лет) в течение 3–15 лет, но уменьшает риск в более поздние сроки [41–44]. Риск развития РМЖ особенно повышается у женщин с поздней первой беременностью (≥30 лет). Таким образом,

ранняя беременность (18–20 лет) имеет защитный эффект для постменопаузального РМЖ и является фактором риска для пременопаузального РМЖ, особенно для женщин с поздними первыми родами (≥30 лет). Можно предположить, что беременность увеличивает краткосрочный риск РМЖ, стимулируя рост клеток, которые подверглись ранним стадиям злокачественного новообразования (что чаще наблюдается у женщин старшего репродуктивного возраста), но ранняя беременность (до 20 лет) также обеспечивает долгосрочную защиту за счет дифференцирования нормальных маммарных стволовых эпителиальных клеток, которые потенциально могут подвергнуться неопластическим изменениям [44].

Учитывая, что РМЖАБ является редкой и недостаточно изученной патологией, он остается вызовом клиницистам при обосновании рекомендуемого лечения.

До сих пор бытует мнение, что беременность неблагоприятно влияет на клиническое течение рака

молочной железы. Теоретическим обоснованием этого представления является то, что высокие уровни циркулирующих во время беременности гормонов могут стимулировать агрессивный, безудержный рост опухоли. В 1943 г. Naagensen и Stout [8] сообщили о 20 женщинах с РМЖАБ, которые имели низкие показатели выживаемости после хирургического лечения. Исследователи пришли к заключению, что «рак молочной железы, развивающийся во время беременности или кормления грудью, является настолько агрессивным, что одно хирургическое лечение не может быть достаточным для лечения таких больных» [8]. Этому взгляду придерживались и другие исследователи. В 1953 г. в обзоре, включающем данные 55 известных хирургов, Cheek [9] показал, что выраженные гормональные изменения во время беременности являются ответственными за «повышение стадии» и плохой прогноз РМЖАБ.

Однако в нескольких недавних исследованиях, в которых сравнивали беременных с РМЖ и небеременных, больных РМЖ, это мнение опровергается. У больных, соответствующих по возрасту и стадии заболевания, вне зависимости от беременности, не было отличий в показателях выживаемости.

В медицинском центре Kaiser Permanente была изучена 5-летняя общая выживаемость у беременных и небеременных женщин моложе 40 лет [10]. Результаты показали, что 11 из 19 (57%) беременных, больных РМЖ, были живы в течение 5 лет и более в отличие от 87 из 155 (56%) небеременных пациенток. В похожем исследовании Petrek [11] показал, что 10-летняя общая выживаемость больных РМЖАБ без метастазов в лимфатических узлах (N0) равнялась 77%, у небеременных, больных РМЖ, – 75% ($p > 0.05$).

Другие исследования подтвердили эти данные [12–14]. Теперь очевидно, что прогноз у больных РМЖ, возникшим на фоне беременности, не хуже, чем у небеременных, больных РМЖ, такого же возраста и стадии заболевания.

Однако больные с диагностированным РМЖ на фоне беременности, как правило, имеют более «позднюю» стадию заболевания в сравнении с небеременными больными. Вообще, у 40–50% небеременных молодых женщин с РМЖ имеется поражение подмышечных лимфатических узлов [15]. В то же время в нескольких недавних исследованиях зарегистрировали метастазы в подмышечные лимфатические узлы у 56–89% больных РМЖАБ [5, 16–20]. В исследовании DiFronzo у 74% больных РМЖАБ (все моложе 40 лет) наблюдалось поражение подмышечных лимфоузлов по сравнению с 37% у небеременных больных такого же возраста [10].

И так как РМЖАБ – это такое же заболевание, как РМЖ у небеременных, то более «поздняя» стадия заболевания у беременных связана с поздней диагностикой.

Физиологические изменения во время беременности значительно меняют архитектуру молочной железы, и это может явиться причиной существенной задержки выявления заболевания. Из-за нормального повышения секреции эстрогенов и прогестина во время беременности наблюдается увеличение размеров молочной железы, пролиферация протоков и долек и подготовка молочной железы к лактации. Эти изменения глубоко меняют структуру молочной железы, приводят к повышению плотности ткани железы. Клиницист, исследующий молочные железы беременной, может принять опухолевую массу за нормальные физиологические изменения у беременных. Кроме того, эти физиологические изменения на фоне беременности потенциально могут скрыть развивающуюся опухоль.

Из-за изменений в молочной железе во время беременности «задержка диагноза» происходит с высокой частотой, что, возможно, и является причиной более низкой выживаемости беременных, больных РМЖ, по сравнению с небеременными женщинами.

Несомненно, возрастной порог скрининга для этой категории женщин часто высок. Многочисленные исследования зарегистрировали запоздалую диагностику РМЖ во время беременности [5, 10, 12, 19–25]. В недавнем исследовании Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Нью-Йорк) Petrek и коллеги [19] отметили, что более чем у 50% пациентов с диагностированным РМЖ в послеродовом периоде опухолевая масса пальпировалась во время беременности. Средний размер опухоли, выявленной в послеродовом периоде, составил 3,5 см, а диагностированной во время беременности – 2,0 см. Из этого следует, что опухоли, возможно, пальпировались и ранее, и начало лечения при более ранней стадии заболевания, возможно, сопровождалось бы более высокой частотой излечения.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Врачи первичного звена играют важнейшую роль в диагностике РМЖАБ. Обязательно, чтобы осмотр молочных желез и ультразвуковое исследование были тщательно выполнены при первичном посещении акушера-гинеколога на ранних сроках беременности, прежде чем железа станет увеличенной и «неудобной» для обследования. Регулярные осмотры железы должны выполняться также и по

ходу беременности. Когда врач идентифицирует клинически подозрительную, доминирующую массу у беременной женщины – дискретную и отличающуюся от окружающей ткани, необходимо тщательное обследование у онколога.

Имеются два существенных отличия в диагностике РМЖ у беременных и небеременных женщин. Это касается тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) и маммографии. Когда беременная женщина имеет пальпируемую, доминирующую массу в молочной железе, ТАБ должна быть выполнена при первичном посещении, как и у небеременных женщин. Эта методика является самой полезной в дифференциальной диагностике кист и галактоцелле от солидных образований.

Но в случаях с солидными образованиями ТАБ может ввести в заблуждение. Сообщения о ложноположительных результатах, как полагают, связаны с гормональнозависимой клеточной атипией, наблюдаемой во время беременности [26]. Поэтому рекомендуется, чтобы биопсия (трепан-биопсия или эксцизионная биопсия) была выполнена своевременно, как только солидное образование выявлено.

Маммография широко используется многими врачами для оценки подозрительных образований в молочной железе. Когда имеется пальпируемое образование, маммография может быть полезной в оценке остальной части железы для исключения мультицентричности или мультифокальности, а также для выявления подозрительных изменений в противоположной железе. Однако маммография во время беременности может ввести в заблуждение и потенциально небезопасна. По данным Мах и Klamer [27], у 6 из 8 беременных женщин с пальпируемыми очагами в молочных железах, расцененными при маммографии как нормальные, позже был диагностирован рак молочной железы. Это, вероятно, связано с тем, что высокая плотность молочной железы во время беременности затеняет типичное просвечивание опухолевого образования, и за счет этого наблюдается высокая частота ложноотрицательных заключений. Следовательно, у беременной женщины с подозрительным узлообразованием молочной железы маммография, интерпретируемая как нормальная, может ввести в заблуждение врача и отсрочить выполнение биопсии. Безопасное ультразвуковое исследование молочных желез у беременных характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью.

Во время беременности, в случае сомнительных образований, нет равноценной альтернативы биопсии. Важно, что нет никаких свидетельств об угрозе анестезии для зародыша и/или матери при биопсии. В сообщении Byrd [28] о 134 биопсиях, выполненных у беременных женщин под общей анестезией,

зарегистрирован только 1 случай эмбриональной потери. Очевидно, что биопсия под контролем ультразвукового исследования во время беременности безопасна и позволяет достоверно диагностировать РМЖ.

ПЕРВИЧНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Планирование лечения больных РМЖАБ требует мультидисциплинарного подхода. Необходимо учитывать пожелания больной, взвесить риск-пользу как для беременной, так и для плода. Для этого может потребоваться коллегиальное обсуждение команды онкологов, акушеров и неонатологов, а также активное участие пациентки и ее супруга.

Лечение РМЖАБ, как правило, зависит от стадии заболевания, а также гестационного возраста плода.

Основным методом лечения больных РМЖАБ ранних (операбельных) стадий является модифицированная радикальная мастэктомия. Для больных с воспалительной формой РМЖ или большой опухолью возможно проведение неоадьювантной химиотерапии. Так как риск спонтанного выкидыша во время мастэктомии достаточно низкий, беременность не является противопоказанием к оперативному лечению. Модифицированная радикальная мастэктомия – единственный метод лечения, который позволяет сохранить беременность с минимальным риском для матери и плода. Задержка хирургического лечения у беременных женщин с РМЖ столь же опасна, как и в случае небеременных.

В последнее время появились сообщения о применении биопсии сигнальных лимфоузлов во время беременности [45]. Однако безопасность данной процедуры во время беременности полностью не была оценена, в связи с чем имеются сомнения относительно ее безопасности и точности у больных РМЖАБ. Синий краситель изосульфат нельзя вводить во время беременности. Самыми безопасными считаются меченные коллоиды. Последние данные демонстрируют, что доза облучения для плода во время биопсии сигнальных лимфоузлов минимальна, что, однако, не позволяет рассматривать данную процедуру как рутинную во время беременности [45].

В последнее время увеличивается количество женщин, настаивающих на органосохраняющих операциях, как альтернативе модифицированной радикальной мастэктомии. Однако для этой группы больных, а именно: для развивающегося зародыша, лучевая терапия, показанная после органосохраняющих операций, представляет существенную проблему.

Стандартный курс лучевой терапии состоит из облучения оставшейся ткани молочной железы, сопровождаемого boost-дозой на ложе опухоли. В общей сложности доза составляет 50 Гр. Доза радиации, достигающая плода, зависит от расстояния зародыша до центра поля облучения. В первый триместр беременности эмбрион/зародыш, расположенный на максимальном расстоянии от центра поля облучения, может быть подвергнут радиации в 0,1–0,15 Гр. Однако к концу беременности, когда дно матки приближается к ксифоиду, доза радиации может составить целых 2 Гр [29].

Неизвестно, какая доза радиации «безопасна» для развивающегося зародыша и не приводит к существенным аномалиям; точные данные не доступны по этическим соображениям. Из некоторых сообщений следует [30], что уже относительно небольшие дозы радиации приводят к существенным отклонениям в развитии центральной нервной системы плода.

Вследствие экстраполяции в течение первого триместра, когда развивающийся эмбрион/зародыш может получить 0,10–0,15 Гр облучения, могут возникнуть существенные аномалии развития, вызванные радиацией. Поэтому для женщин с выявленным РМЖ в первом триместре беременности не рекомендуется выполнение органосохраняющих операций, требующих дальнейшего проведения лучевой терапии.

Для больных РМЖ, выявленным на поздних сроках беременности и настаивающих на органосохраняющей операции, возможно ее выполнение с отсрочкой лучевой терапии после родоразрешения. Однако влияние лучевой терапии на снижение частоты местного рецидива у этих больных не изучено. Молочная железа беременной женщины анатомически и физиологически отличается от железы небеременной пременопаузальной, и эти различия, возможно, могут служить причиной повышения частоты местного рецидива после органосохраняющих операций [29].

Таким образом, женщины, которые настаивают на органосохраняющей операции, должны знать, что это лечение небезопасно и не эквивалентно модифицированной радикальной мастэктомии.

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ И ЕЕ РИСКИ

Адьювантная химиотерапия – стандартное лечение пременопаузальных больных РМЖ с поражением подмышечных лимфатических узлов – также может быть полезна и больным без метастазов в лимфатических узлах. Хотя достоверно не известно, в какой отрезок времени допустимо проведение

химиотерапии, полагается, что задержка, в конечном счете, может уменьшить терапевтическую пользу.

Химиотерапия имеет побочное влияние как на беременную пациентку, так и на развивающийся плод [47]. Ранние угрозы для плода включают самопроизвольный выкидыш, тератогенез, токсическое воздействие на органы-системы, преждевременные роды, внутриутробную задержку роста плода и низкий вес при рождении [32, 33]. Возможные поздние угрозы: онкогенез, гонадная дисфункция (дисфункция половых желез), бесплодие, задержка физического и нервно-психического развития, повреждение органов, мутация зародышевых клеток, тератогенез и онкогенез в последующих поколениях [48]. Другая потенциальная проблема – отсроченные сердечные нарушения, вызванные доксорубицином.

К сожалению, точные риски, связанные с химиотерапией, до конца не изучены [30]. Известно, что тератогенный риск максимален в течение первого триместра. Shapira и Chudley [31] рассмотрели 8 сообщений о 71 пациентке, получавших химиотерапию, из которых следует, что частота эмбрионального уродства в течение первого триместра составляет 12,7%. Во втором или третьем триместре никаких свидетельств о тератогенном воздействии получено не было. Подобные результаты зарегистрированы и другими исследователями [32]. Такие препараты, как метотрексат, противопоказаны во время беременности из-за существенного риска тератогенеза [47].

Решение о начале химиотерапии зависит от периода беременности и стадии заболевания.

При диагностировании РМЖ в третьем триместре беременности, возможно, разумно отложить начало адьювантной химиотерапии до родов, чтобы минимизировать опасное воздействие на плод, или провести раннее родоразрешение.

При выявлении РМЖ в первом и втором триместрах, учитывая повреждающее действие цитостатиков на плод и опасность для матери при задержке начала адьювантной химиотерапии, придется рассмотреть необходимость выполнения аборта. Если же заболевание выявлено в третьем триместре, возможно, потребуется раннее родоразрешение, чтобы вовремя начать противоопухолевую терапию. Взвешивая достоинства этих подходов, можно предположить, что задержка лечения увеличивает риск развития рецидива у женщины. Имеющиеся математические модели позволили подсчитать, что ежедневный риск появления подмышечных метастазов для опухолей с умеренным ростом (время удвоения 130 дней) составляет 0,028%, для опухолей с быстрым ростом (время удвоения 65 дней) – 0,057% [46]. Это означает, что для рака молочной железы (опухоль с быстрым ростом) задержка на 1 мес увеличивает риск поражения подмышечных лимфатических узлов на

1,8%; 3-месячная задержка – на 5,2%; а задержка на 6 мес – на 10,2%. Поскольку подмышечные лимфатические узлы – один из основных прогностических показателей выживаемости при РМЖ, повышение риска поражения лимфатических узлов может привести к повышению частоты рецидива заболевания и, возможно, ухудшению показателей общей выживаемости.

Несмотря на вышеперечисленные осложнения адъювантной химиотерапии, некоторые ее схемы можно применить у беременных женщин с операбельным РМЖ. Опубликованы результаты исследования Техасского университетского онкологического центра им. Андерсона. Berry и др. [49] сообщили о своем опыте адъювантной химиотерапии раннего РМЖАБ по схеме CAF (циклофосфамид, доксорубин, фторурацил). Двадцать четыре беременных женщины начали химиотерапию CAF во втором и третьем триместрах, получив в среднем 4 курса химиотерапии по схеме CAF (циклофосфамид в дозе 500 мг/м², доксорубин – 50 мг/м² и 5- фторурацил – 1000 мг/м²). Согласно сообщению ни у одной из 24 женщин не было каких-либо неожиданных родовых осложнений, не отмечалось осложнений или аномалий развития и у новорожденных (средний гестационный возраст 38 нед). Однако исследование не предоставило информации о неонатальном периоде. В отличие от этого обнадеживающего исследования, французские ученые предоставили обзор 20 случаев лечения РМЖАБ [50]. В группе женщин, которые получили различные режимы химиотерапии (начиная с 26 нед среднего гестационного возраста), выявлено несколько неблагоприятных исходов у плода, включая единственный случай смерти плода, 4 – преждевременных родов, по 1 случаю анемии и лейкопении у новорожденных, дыхательный дистресс-синдром при рождении у 2 новорожденных, 1 случай внутриутробного отставания роста и 1 смерть новорожденного из-за неясных причин через 8 дней после рождения.

При рассмотрении возможной эндокринотерапии тамоксифеном необходимо помнить, что он может вызвать аборт и в целом противопоказан во время беременности [1, 48]. Был описан случай аномалии развития гениталий вследствие внутриутробного воздействия тамоксифена. В то же время по крайней мере 85 женщин забеременели на фоне приема тамоксифена с последующим рождением здорового ребенка [48]. Но, несмотря на это, эндокринотерапия тамоксифеном не рекомендуется больным РМЖАБ.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АБОРТ

В прошлом, когда считалось, что беременность сама по себе стимулирует рост опухоли, терапевтический аборт был важным элементом лечения рака молочной железы. Но поскольку стало очевидным,

что РМЖАБ – такое же заболевание, как и рак молочной железы у небеременных молодых женщин, энтузиазм по поводу выполнения аборта снизился.

Еще в 1962 г. Holleb и Farrow [23] показали, что преждевременное прекращение беременности статистически не улучшает выживаемость. Другие исследования также не смогли показать преимуществ лечебного аборта для улучшения показателей выживаемости [10, 34, 35]. Кроме того, не существует никаких свидетельств того, что беременность фактически ухудшает прогноз. С биологической точки зрения это обоснованно, так как у молодых высока частота гормонезависимых опухолей (ЭР-/ПР-), которые в целом не должны реагировать на гормональные изменения в организме. Кроме того, если считать РМЖ у беременных за такую же патологию, как и у небеременных, то преждевременное прерывание беременности не может принести реальной пользы.

Однако, несмотря на то, что терапевтический аборт не всегда снижает гормональную стимуляцию опухоли, в некоторых случаях прекращение беременности может быть необходимо. Это зависит от периода беременности, стадии заболевания, желания выполнения органосохраняющей операции, а также личных приоритетов пациента. У больных РМЖ в первом триместре беременности, которые настаивают на органосохраняющей операции, терапевтический аборт может быть предпочтительным, для исключения облучения зародыша при последующей лучевой терапии. Точно так же риск тератогенных последствий из-за химиотерапии может убедить беременную в первом триместре в целесообразности аборта. Терапевтический аборт показан и при поздних стадиях заболевания [24, 36].

БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Несомненно, многие женщины, которые успешно прошли лечение РМЖ, имеют желание забеременеть в будущем. Несколько исследований показали, что беременность после ранее леченного РМЖ не имеет вредного воздействия на дальнейший процесс заболевания. Holleb and Farrow [23], изучив 52 случая больных раком молочной железы с последующей беременностью, сообщили об общей 5-летней выживаемости в 52% случаев. В исследовании Cooreg и Butterfield [34] результаты были лучше – 5-летняя выживаемость составила 75%. В общенациональном французском исследовании [38] 10-летняя выживаемость 68 больных РМЖ, имевших последующую беременность, составляла 71%; выживаемость больных без поражения лимфатических узлов (N0) – 90%. В наибольшем исследовании (136 больных РМЖ I–III стадии) 5-летняя выживаемость была 71% [39].

Однако существует точка зрения, что это искаженные результаты, так как относительная высокая выживаемость отмечается в основном у больных с хорошим прогнозом, которые и могут забеременеть. Чтобы исключить селекцию (раннюю смерть), Peters [25] проанализировал только тех женщин, которые забеременели в течение 6 мес после мастэктомии. Результаты 5-летней выживаемости составили 54%.

Таким образом, беременность после ранее леченого РМЖ, вероятнее всего, не влияет на выживаемость больных.

Теоретически, эффект, который может иметь последующая беременность у больных РМЖ, относится к небольшой подгруппе. Если заболевание было выявлено на ранних стадиях и больная получила адекватное лечение, то беременность не должна оказывать отрицательного влияния, так как нет остаточной опухоли, которая может стимулироваться. У больных с гормононечувствительной опухолью, даже если имеется «остаточная» опухоль, гормональные изменения не могут стимулировать ЭР/ПР-отрицательную опухоль, поэтому последующая беременность не влияет на «остаточное» заболевание. Только у женщин с ЭР+-опухолью, прошедших нерадикальное лечение, последующая беременность теоретически может иметь негативное влияние, но клинических доказательств этого нет [36].

Также необходимо отметить, что на фоне беременности наблюдается непропорциональное повышение уровня эстриола – относительно слабого эстрогена и, возможно, антагониста эстрогена и эстрадиола, что может иметь «лечебный» эффект при прогрессировании РМЖ.

Результаты некоторых крупных исследований представлены в таблице.

Таблица

Влияние беременности на отдаленные результаты лечения женщин, перенесших ранний РМЖ

Исследования случай–контроль	Количество пациентов		Наблюдалось ли ухудшение показателей выживаемости у забеременевших больных РМЖ
	Случай	Контроль	
Might и др. [51]	68	136	Нет
Sankila и др. [52]	91	471	Нет
Vetengas и др. [54]	53	265	Нет
Gelber и др. [55]	94	188	Нет
Когортные исследования			
Kroman и др. [53]	5725		Нет
Mueller и др. [56]	3223		Нет
Blakely и др. [57]	370		Нет

По сути, эти исследования косвенно свидетельствуют о потенциальном защитном эффекте беременности после адекватно леченого РМЖ в плане развития рецидива. Например, в датской национальной базе данных РМЖ зарегистрировано 173 случая беременности среди 5725 ранее леченных больных [51]. Относительный риск смерти у женщин, забеременевших после РМЖ, был 0,55 (95%-й доверительный интервал = 0,28–1,06, P=0,08). При подгрупповом анализе больных с низким риском была выявлена тенденция к сокращению риска рецидива в сравнении с незабеременевшими. Однако эти данные нуждаются в подтверждении.

Поэтому, прежде чем «разрешить» беременность больной РМЖ, необходимо информировать ее о вероятности рецидива заболевания, что может повлиять на ее желание. Имеются данные, что пик рецидива заболевания приходится на первые 2–3 года после начала терапии. При 20-летнем наблюдении за 892 больными РМЖ после мастэктомии Donegan [37] отметил, что максимум рецидивов приходится на первые два года и впоследствии число их постепенно снижается до более низких показателей. Следовательно, клиницист, рассматривающий вопрос о возможной беременности после РМЖ, должен рекомендовать 2-летний период ожидания, учитывая потенциальный риск появления отдаленных метастазов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, рак молочной железы во время беременности обычно диагностируется на более поздних стадиях заболевания. Поскольку естественные физиологические изменения молочных желез у беременных могут скрыть симптомы РМЖ, клиницисты должны ответственно подходить к осмотру и обследованию молочных желез на ранних периодах беременности. В сомнительных случаях беременность не должна являться противопоказанием к выполнению биопсии.

Модифицированная радикальная мастэктомия у беременных может быть выполнена безопасно как для матери, так и для плода и является первичным лечением выбора.

Возникновение РМЖ на ранних сроках беременности (I триместр) представляет дилемму для онколога. Если больная настаивает на органосохраняющей операции, которая, как правило, сопровождается последующей лучевой терапией или адъювантной химиотерапией, лечение может представлять опасность и для эмбриона/зародыша и для матери. При этих обстоятельствах терапевтический аборт позволит проводить адъювантное лечение без ограничений.

При необходимости проведения химиотерапии, она должна быть проведена только в третьем триместре. Препаратами выбора являются циклофосфамид и доксорубин с 5-фторурацилом или без него. Данных относительно применения таксанов недостаточно для выводов. Трастузумаб (герцептин) и тамоксифен противопоказаны из-за токсического влияния на плод. Применение бевацизумаба у беременных женщин возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. Адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено [2]. Кроме того, необходимо помнить о возможных гематологических осложнениях на фоне химиотерапии как у беременных, так и у плода, особенно перед родами.

Требуются дальнейшие исследования для оценки безопасности беременности после ранее леченного РМЖ.

Литература

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Иванов В.Г. и др. Гормонотерапия операбельного рака молочной железы // Мед. академ. журн. 2003. Т. 3. № 3. С. 79–87.
2. Семиглазов В.Ф., Дашян Г.А., Семиглазов В.В. и др. Применение антиангиогенных препаратов в адъювантном лечении рака молочной железы // Мед. академ. журн. 2008. Т. 8. № 2. С. 74–83.
3. Betson J.R., Golden M.L. Cancer and pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 1961. Vol. 81. P. 718–728.
4. Donegan W.L. Cancer and pregnancy // CA Cancer J. Clin. 1983. Vol. 33. P. 194.
5. Anderson J.M. Mammary cancers and pregnancy // Br. Med. J. 1979. Vol. 1. P. 1124–1127.
6. Peete C.H., Honeycutt H.C., Cherny W.B. Cancer of the breast in pregnancy // N C Med. J. 1966. Vol. 27. P. 514–520.
7. White T.T. Carcinoma of the breast and pregnancy // Ann. Surg. 1954. Vol. 139. P. 9–18.
8. Haagensen C.D., Stout A.P. Carcinoma of the breast: Criteria of operability // Ann. Surg. 1943. Vol. 118. P. 859–870.
9. Cheek J.H. Survey of current opinions concerning carcinoma of the breast in association with pregnancy // Arch. Surg. 1953. Vol. 66. P. 664–672.
10. Nugent P., O'Connell T.X. Breast cancer in pregnancy // Arch. Surg. 1985. Vol. 120. P. 1221–1224.
11. Petrek J.A. Pregnancy-associated breast cancer // Semin. Surg. Oncol. 1991. Vol. 7. P. 306–310.
12. King R.M., Welch J.S., Martin J.L. et al. Carcinoma of the breast associated with pregnancy // Surg. Gynecol. Obstet. 1985. Vol. 160. P. 228–232.
13. Ribeiro G., Palmer M.K. Breast carcinoma associated with pregnancy: A clinician's dilemma // Br. Med. J. 1977. Vol. 2. P. 1524–1527.
14. Demarsky L.J., Neishtadt E.L. Breast cancer and pregnancy // Breast. 1980. Vol. 7. P. 17–21.
15. Harris J.R., Morrow M., Bonadona G. Cancer of the breast / in De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds.). // Cancer: Principles and Practice of Oncology. 4 ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1993.
16. Applewhite R.R., Smith L.R., DeVicenti F. Carcinoma of the breast associated with pregnancy and lactation // Am. Surg. 1973. Vol. 39. P. 101–104.
17. Clark R.M., Reid J. Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1978. Vol. 4. P. 693–698.
18. Crosby C.H., Barclay T.H.C. Carcinoma of the breast: Surgical management of patients with special conditions // Cancer. 1971. Vol. 28. P. 1628–1636.
19. Petrek J.A., Dukoff R., Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer // Cancer. 1991. Vol. 67. P. 869–872.
20. Ribeiro G., Jones D.A., Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy // Br. J. Surg. 1986. Vol. 73. P. 607–609.
21. Canter J.W., Oliver G.C., Zaloudek C.J. Surgical diseases of the breast during pregnancy // Clin. Obstet. Gynecol. 1983. Vol. 26. P. 853–864.
22. Cheek J.H. Cancer of the breast in pregnancy and lactation // Am. J. Surg. 1973. Vol. 126. P. 729–731.
23. Holleb A.I., Farrow J.H. The relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patients // Surg. Gynecol. Obstet. 1962. Vol. 115. P. 65–71.
24. Hoover H.C. Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation / in Bland K.I. (ed.). // The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
25. Peters M.V. The effect of pregnancy in breast cancer / in Forrest A.P.M., Kunkler P.B. (eds.). // Prognostic Factors in Breast Cancer. Baltimore, Williams and Wilkins, 1968.
26. Novotny D.B., Maygarden S.J., Shermer R.W. et al. Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy // Acta Cytol. 1991. Vol. 35 (6). P. 676–686.
27. Max M.H., Klammer T.W. Pregnancy and breast cancer // South. Med. J. 1983. Vol. 76. P. 1088–1090.
28. Byrd B.F., Bayer D.S., Robertson J.C. et al. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation // Ann. Surg. 1962. Vol. 155 (6). P. 940.
29. Petrek J.A. Breast cancer during pregnancy // Cancer. 1993. Vol. 74. P. 518–527.
30. Miller R., Mulvihill S. Small head size after atomic radiation // Teratology. 1976. Vol. 14. P. 355–357.
31. Shapira D.V., Chudley A.E. Successful pregnancy following continuous treatment with combination chemotherapy before conception and throughout pregnancy // Cancer. 1984. Vol. 54. P. 800–803.
32. Sweet D.L., Kinzie J. Consequences of radiotherapy and antineoplastic therapy for the fetus // J. Reprod. Med. 1976. Vol. 17. P. 241–246.

33. Zemlickis D., Lishner M., Degendorfer P. et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy // *Arch. Intern. Med.* 1992. Vol. 152. P. 573–576.
34. Cooper D.R., Butterfield J. Pregnancy subsequent to mastectomy for cancer of the breast // *Ann. Surg.* 1970. Vol. 171. P. 429–433.
35. White T.T. White W.C. Breast cancer and pregnancy, a report of 49 cases followed 5 years // *Ann. Surg.* 1956. Vol. 144. P. 384–393.
36. DiFronzo L.A., O'Connell T.X. Breast cancer in pregnancy and lactation // *Surg. Clin. N. Am.* 1996. Vol. 76 (2). P. 267–278.
37. Donegan W.L. Pregnancy and breast cancer // *Obstet. Gynecol.* 1977. Vol. 50. P. 244–251.
38. Mignot L., Morvan F., Berdah J. Pregnancy after breast cancer: Results of a case-control study // *Presse Med.* 1986. Vol. 15. P. 1961–1964.
39. Clark R.M., Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge // *Clin. Oncol.* 1989. Vol. 1. P. 11–18.
40. Surbone A. The complex relationship between pregnancy and breast cancer // *Expert Opin. Pharmacother.* 2002. Vol. 3. P. 429–431.
41. Woo J.C., Yu T., Hurd T.C. Breast cancer in pregnancy: A literature review // *Arch. Surg.* 2003. Vol. 138. P. 91–99 (incl. discussion).
42. Leon D.A., Carpenter L.M., Broeders M.J. et al. Breast cancer in Swedish women before age 50: Evidence of a dual effect of completed pregnancy // *Cancer Causes Control.* 1995. Vol. 6. P. 283–291.
43. Albrektsen G., Heuch I., Kvale G. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: A prospective study of 802,457 parous Norwegian women // *Br. J. Cancer.* 1995. Vol. 72. P. 480–484.
44. Lambe M., Hsieh C., Trichopoulos D. et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. P. 5–9.
45. Gentilini O., Cremonesi M., Trifiro G. et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer // *Ann. Oncol.* 2004. Vol. 15. P. 1348–1351.
46. Nettleton J., Long J., Kuban D. et al. Breast cancer during pregnancy: Quantifying the risk of treatment delay // *Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 87. P. 414–418.
47. Williams S.F., Schilsky R.L. Antineoplastic drugs administered during pregnancy // *Semin. Oncol.* 2000. Vol. 27. P. 618–622.
48. Partridge A.H., Garber J.E. Long-term outcomes of children exposed to antineoplastic agents in utero // *Semin. Oncol.* 2000. Vol. 27. P. 712–726.
49. 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.
50. Giacalone P.L., Laffargue F., Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey // *Cancer.* 1999. Vol. 86. P. 2266–2272.
51. Mignot L., Morvan F., Berdah J. et al. Pregnancy after treated breast cancer. Results of a case-control study // *Presse Med.* 1986. Vol. 15. P. 1961–1964.
52. Sankila R., Heinavaara S., Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: “Healthy mother effect” // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 170. P. 818–823.
53. Kroman N., Jensen M.B., Melbye M. et al. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? // *Lancet.* 1997. Vol. 350. P. 319–322.
54. Velentgas P., Daling J.R., Malone K.E. et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality // *Cancer.* 1999. Vol. 85. P. 2424–2432.
55. 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. Vol. 19. P. 1671–1675.
56. Mueller B.A., Simon M.S., Deapen D. et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women // *Cancer.* 2003. Vol. 98. P. 1131–1140.
57. Blakely L.J., Buzdar A.U., Lozada J.A. et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence // *Cancer.* 2004. Vol. 100. P. 465–469.