

Рак молочной железы и беременность: особенности диагностики и лечения

ИВАНОВА О.А., ЖИЛЬЦОВА Е.К., ИВАНОВ В.Г., ПОПОВА Р.Т., ЕРМОЧЕНКОВА А.М.

Динамика исследований рака молочной железы в последние годы показала, что он является наиболее частой формой опухоли у женщин во время беременности. По данным международных статистических институтов, на эту форму опухоли у женщин моложе 45 лет приходится до 8% всех случаев. Частота выявляемости РМЖ во время беременности колеблется от 1 на 3000 беременных женщин, до 1 на 10000 случаев беременности [1, 2]. Причина того, что ранее достаточно редкое сочетание РМЖ и беременности в настоящее время уже не является редкостью, заключается в более позднем возрасте деторождения, а также в том, что когорта больных расширяется за счет включения в нее и тех женщин, РМЖ у которых обнаружен в течение одного года после родов.

Ключевые слова: рак молочной железы, РМЖ при беременности, особенности лечения при РАВС.

Контактная информация:

Иванова Ольга Александровна — ФГБУ НИИ онкологии им Н. Н. Петрова МЗРФ, olalivanova@yandex.ru

Жильцова Елена Константиновна — ФГБУ НИИ онкологии им Н. Н. Петрова МЗРФ, ziltsova@yandex.ru

Иванов Вадим Геннадьевич — ФГБУ НИИ онкологии им Н. Н. Петрова МЗРФ, doctorivanov@msn.com

Попова Раиса Тихоновна — ФГБУ НИИ онкологии им Н. Н. Петрова МЗРФ, olalivanova@yandex.ru

Ермоченкова Анастасия Михайловна — ФГБУ НИИ онкологии им Н. Н. Петрова МЗРФ, selivanovanastia@mail.ru

Введение

Исследования, проведенные шведским национальным реестром здравоохранения, показали, что частота РАВС увеличилась в период между 1963 и 2002 годами с 16,0 до 37,4 на 100 тысяч беременных [3]. Если же включить в оценку не только всех женщин, которые заболели РМЖ во время беременности, но и выполнивших аборт, то частота рака молочной железы ассоциированного с беременностью, возрастает более чем в 7 раз и приближается к соотношению 215,8 на 100 тысяч беременностей. Основная сложность лечения таких пациенток заключается в необходимости соблюдения максимально безопасного подхода с учетом возможной тератогенности проводимого лечения и предположения о более агрессивном течении опухолевого процесса. Надо отметить, что РАВС обладает рядом особенностей по сравнению со стандартной ситуацией. Это касается не только течения опухолевого процесса, но и этиологических аспектов, лечебной тактики и прогноза заболевания.

Цель работы

В представленной работе на основании обзора литературных данных мы попытались проанализировать, какие же основные особенности сочетанного течения РМЖ и беременности позволяют утверждать, что, с одной стороны, это не простая форма опухоли, а с другой — что основные принципы лечения РМЖ можно и нужно соблюдать независимо от наличия беременности.

Материалы и методы

Краеугольным камнем в лечении таких пациенток является вопрос сохранения беременности. Если пациентка настаивает на сохранении беременности, то безопасность плода является главной задачей при выборе лечебной тактики. Обязательное прерывание беременности перед началом лечения является в настоящее время весьма дискуссионным и не носит безальтернативного характера. Как правило, если беременность уже наступила, а опухоль

диагностирована во втором или третьем триместре, то женщина в большинстве случаев принимает решение о перспективном родоразрешении. В первом же триместре прерывание беременности является, наоборот, первым шагом к началу лечения. Однако данные, представленные рядом авторов, свидетельствуют о негативном влиянии аборта на выживаемость, о снижении выживаемости по сравнению с теми случаями, когда беременность была сохранена [5–7].

Серьезной проблемой РМЖ и беременности является и сложность в диагностике. С одной стороны, высокоинформативные методы лучевой диагностики (маммография, КТ) для подтверждения диагноза являются обязательными и имеют явные преимущества, с другой стороны, безопасность плода не позволяет использовать весь имеющийся арсенал средств диагностики, что отражается на частых ложноотрицательных результатах. Использование контрастных препаратов, радиоизотопных веществ также является небезопасным для плода. Стандартное для получения гистологического заключения выполнение диагностической трепанобиопсии может в ряде случаев закончиться образованием длительно не заживающего молочного свища, что может осложнить проводимое неoadъювантное лечение [8]. МРТ молочной железы, где для лучшей визуализации используется контрастное вещество, небезопасно для плода, т.к. проникает через плаценту и, как показал эксперимент с животными, вызывает аномалии развития плода [9–11]. Связанная с ограничением диагностических возможностей постановка правильного диагноза отодвигает начало лечения, что также отражается на его результатах [23]. В то же время ряд авторов делает вывод, что своевременное начало лечения не отражается на выживаемости. Поэтому правильная диагностика и адекватная тактика приводят к одинаковым результатам лечения как у больных РМЖ на фоне беременности, так и у тех женщин, которые заболели РМЖ без беременности.

Использование радиофармпрепаратов и красителей также может стать серьезным препятствием для выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов. Дискутабельной является и степень информативности МГ из-за высокой плотности ткани молочной же-

лезы в молодом возрасте. Анализ гистологических форм РМЖ показал, что при сочетании РМЖ и беременности более часто, чем в общей популяции больных РМЖ, встречаются агрессивные формы опухоли: так, низкая дифференцировка опухоли встречается в 74% случаев, инвазия лимфатических сосудов и опухолевые эмболы в них — в 88%, ЭР и ПР негативные опухоли — в 42% [13]. Чаще отмечается метастатическое поражение периферических лимфатических узлов. Значительно чаще, чем в общей популяции больных, встречаются воспалительные формы РМЖ [14]. Изучение онкомаркеров показало, что уровень СА 15–3 был достоверно выше при РАВС, чем у женщин, не имеющих беременности. При этом стадия, гистологический тип опухоли были идентичны в обеих группах [15].

Большинство авторов [16, 17] приходит к выводу, что опухоли, возникающие во время беременности, более агрессивны, чем те, которые появляются в послеродовом периоде. Этот факт может свидетельствовать о том, что РМЖ во время беременности и в послеродовом периоде имеют отличия. О более агрессивном течении РМЖ во время беременности может свидетельствовать и тот факт, что в клетках опухоли обнаружено повышение протеолиза, который способствует усилению инвазии и метастазированию [18, 19]. В своих исследованиях большинство авторов приходит к выводу, что РМЖ, проявившийся во время беременности, протекает более агрессивно, чем опухоли, которые впервые были выявлены после родоразрешения. Поэтому можно предположить, что РМЖ во время беременности и в послеродовом периоде отличны [18, 19].

Интересны исследования, авторы которых пытались найти связь между ассоциированным с беременностью РМЖ и мутацией гена BRCA1 или BRCA2. Доказано, что частота развития РМЖ у женщин при наличии мутаций BRCA1 или BRCA2 в молодом возрасте выше, а следовательно, и сочетанное развитие РМЖ и беременности более частое. Antoniou A. C. с соавторами сравнил 2 группы женщин с мутацией BRCA1 или BRCA2 генов. Одна группа женщин имела РМЖ, в другой же РМЖ не наблюдался. Авторы отметили наличие корреляции между поздними первыми родами и частотой возникновения РМЖ при мутации BRCA2,

тогда как при наличии мутации BRCA1 этого отмечено не было.

Существовало предположение о том, что количество родов имеет прямую зависимость с развитием РМЖ. Kotsopoulos J. et al. [36] в представленных данных многоцентрового исследования, в которое вошло 11 стран, не выявил у 7243 женщин с мутацией гена BRCA1 или BRCA2 корреляции между числом беременностей и развитием РМЖ. Не подтвердились данные и о роли первой беременности как защите от РМЖ у носителей мутации этого гена. В то же время Cullinane C. A. et al. [35] представили сведения о том, что количество родов имеет отрицательную корреляцию при BRCA1 мутации, а возникновение РМЖ в 2-х летний период после родов случается чаще при BRCA1 мутациях.

Интересны сведения о зависимости частоты развития РМЖ от пола ребенка. Hsieh C. et al. [37] сообщили, что развитие РМЖ в случаях, когда рождаются девочки, встречается чаще (63%), чем при рождении мальчиков (37%). Авторы делают вывод, что пол ребенка (мальчики) оказывает некое протективное действие, хотя причина такого воздействия неизвестна. Любопытно, что при РАВС рожденные в срок дети имели при появлении на свет более низкую массу тела (2,5 кг — средний вес доношенных детей в этой группе), в то время как дети, рожденные от здоровых матерей, имели массу тела не менее 3,1 кг [33].

Характерное во время беременности и в послеродовом периоде усиление обменных процессов, интенсивная клеточная пролиферация, усиленный ангиогенез, относительная инсулинорезистентность [20] способствуют прогрессированию опухолевого процесса [15]. Совокупность таких показателей, как молодой возраст, иммуносупрессивное состояние во время беременности, позволила утверждать многим авторам, что РМЖ при беременности — более тяжелое состояние, чем РМЖ без беременности. Исследованы и биохимические изменения, которые также могут способствовать более агрессивному течению РМЖ во время беременности. Интенсивно вырабатываемый во время беременности и в раннем послеродовом периоде пролактин и его рецепторы связаны с ростом опухолевых клеток и их прогрессированием [18, 19, 21, 22].

Диагностика

Весьма низкая информативность маммографии при РАВС из-за более плотной ткани железы несомненна и не нуждается в комментариях. В то же время использование только УЗИ для диагностики РМЖ является более оправданным методом, несмотря на значительные ограничения и этого метода. Широко используемая в настоящее время биопсия сигнальных лимфоузлов неприменима при РАВС, ибо оценка воздействия на плод технеция неизвестна, а использование синего красителя (isosulfan) может вызвать анафилактическую реакцию у пациентки и стать причиной выкидыша и развития аномалии плода [12].

Особенности лечения при РАВС

Как уже ранее говорилось, необходимость сохранения беременности и обеспечения безопасности плода могут вносить коррективы не только в лечебную тактику, но и в подбор оптимальной дозы препаратов. Плод наиболее восприимчив к химиотерапии в 1-й триместр беременности, а именно, в период органогенеза (возрастает вероятность спонтанных абортов и пороков развития) [24, 25]. В дальнейшем же, во 2–3 триместрах, как было показано, использование цитотоксического лечения не повышает частоты развития пороков по сравнению с общей популяцией детей, рожденных от здоровых женщин [26, 27]. Обзор литературы показал, что применение таксанов во 2-м и 3-м триместре беременности обладает низкой токсичностью для плода [28]. Однако ряд препаратов, такие, например, как метотрексат, обладает abortивным действием, поэтому его использование противопоказано и во 2–3 триместрах. Применяемый для лечения HER2-позитивных опухолей молочной железы Трастузумаб вызывает маловодие и осложнения у плода. Гормонотерапию рекомендовано проводить после родоразрешения из-за тератогенного эффекта в виде гермафродитизма и тромбозов [29–31]. В то же время антрациклины не оказывают ни тератогенного, ни кардиотоксического влияния на плод. Эти данные были подтверждены и после обследования родившихся детей. Колони

Выводы

естимулирующие препараты, которые могут быть использованы для профилактики и лечения нейтропении, также не влияют на здоровье плода [32].

В связи с нередким развитием материнского сепсиса и сепсиса на фоне сниженных показателей крови рекомендуется закончить химиотерапию не позже чем за 30 дней до родоразрешения [32].

Несмотря на сохранение нормальной лактации, кормление во время химиотерапии противопоказано, т.к. практически все препараты активно накапливаются в грудном молоке. Известно также, что собственно химиотерапия вызывает супрессию лактационной способности у более чем 50% женщин [26].

Неоднозначность, порой противоречивость, а вместе с тем актуальность проблемы рака, ассоциированного с беременностью, позволяет полагать, что результаты дальнейших исследований дадут более четкое представление о данном заболевании. Но уже сегодня очевидно, что выявленный на фоне беременности РМЖ не является обязательным условием ее прерывания, а требует тщательного взвешивания всех аргументов за и против сохранения беременности, на основе известных в настоящее время данных. Хотелось бы надеяться, что своевременная диагностика и адекватная лечебная тактика позволят существенно улучшить результаты лечения РМЖ, развившегося на фоне беременности.

Список литературы

1. Mir O., Berveiller P., Ropert S. et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol*, 2008; 19: 607–613.
2. Kahlert S., Bauerfeind I., Strauss A. and Untch M.: Breast cancer treatment during pregnancy — experiences in the department of OB/GYN Grosshadern-Munich and review of international data. *Zentralbl Gynakol*, 2004; 126 (3): 159–166.
3. Andersson T. M., Johansson A. L., Hsieh C. C. et al. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol*, 2009; 114: 568–572. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181b19154.
4. Altekruse S. F., Kosary C. L., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review 1975–2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010. <http://seer.cancer.gov/csr/1975–2007/>, accessed November 5, 2010.
5. Nugent P., O'Connell T. X. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 1985; 120: 1221–1224.
6. Clark R. M., Chua T. Breast cancer and pregnancy: The ultimate challenge. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1989; 1: 11–18.
7. Deemarsky L., Neishtadt E. Breast cancer and pregnancy. *Breast*, 1981; 7: 17.
8. Schackmuth E. M., Harlow C. L., Norton L. W. Milk fistula: A complication after core breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol*, 1993; 161: 961–962.
9. DeSantis M., Lucchese A., DeCarolis S. et al. Metastatic breast cancer in pregnancy: First case of chemotherapy with docetaxel. *Eur J Cancer Care*, 2000; 9: 235–237.
10. Birchard K. R., Brown M. A., Hyslop W. B. et al. MRI of acute abdominal and pelvic pain in pregnant patients. *Am J Roentgenol*, 2005; 184: 452–458.
11. Webb J. A., Thomsen H. S., Morcos S. K. Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol*, 2005; 15: 1234–1240.
12. Yang W. T., Dryden M. J., Gwyn K. et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology*, 2006; 239: 52–60.
13. Elledge R. M., Ciocca D. R., Langone G. and McGuire W. L. Estrogen receptor, progesterone

- receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer*, 1993; 71 (8): 2499–2506.
14. Rio M. C., Bellocq J. P., Gairard B., Rasmussen U. B., Krust A., Koehl C. et al. Specific expression of the pS2 gene in subclasses of breast cancers in comparison with expression of the estrogen and progesterone receptors and the oncogene ERBB2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84 (24): 9243–9247.
 15. Le Doussal V., Tubiana-Hulin M., Friedman S., Hacene K., Spyrtos F. and Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1,262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer*, 1989; 64 (9): 1914–1921.
 16. Pujol P., Daures J. P., Thezenas S., Guilleux F., Rouanet P. and Grenier J. Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast carcinoma during the menstrual cycle and menopause. *Cancer*, 1998; 83 (4): 698–705.
 17. Colleoni M., Rotmensz N., Robertson C., Orlando L., Viale G., Renne G. et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol*, 2002; 13 (2): 273–279.
 18. Russo J., Mailo D., Hu Y. F., Balogh G., Sheriff F. and Russo I. H. Breast differentiation and its implication in cancer prevention. *Clin Cancer Res*, 2005; 11 (2 Pt 2): 931–936.
 19. Russo J., Moral R., Balogh G. A., Mailo D. and Russo I. H. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2005; 7 (3): 131–142.
 20. Sanchez-Barcelo E. J., Cos S., Mediavilla D., Martinez-Campa C., Gonzalez A., Alonso-Gonzalez C. Melatonin–estrogen interactions in breast cancer. *J Pineal Res*, 2005; 38 (4): 217–222.
 21. Tworoger S. S. and Hankinson S. E. Prolactin and breast cancer risk. *Cancer Lett*, 2006; 243 (2): 160–169.
 22. Clevenger C. V. Role of prolactin/prolactin receptor signaling in human breast cancer. *Breast Dis*, 2003; 18: 75–86.
 23. Annane K., Bellocq J. P., Brettes J. P. and Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther*, 2005; 20 (5): 442–444.
 24. Doll D. C., Ringenberg Q. S., Yarbrow J. W. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol*, 1989; 16: 337–346.
 25. Giacalone P., Laffargue F., Bénos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy A French national survey. *Cancer*, 1999; 86: 2266–2272.
 26. Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*, 2004; 5: 283–291.
 27. Hahn K. M., Johnson P. H., Gordon N. et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*, 2006; 107: 1219–1226.
 28. Cardonick E., Dougherty R., Grana G. et al. Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *Cancer J*, 2010; 16: 76–82.
 29. Cunha G. R., Taguchi O., Namikawa R. et al. Teratogenic effects of clomiphene, tamoxifen, and diethylstilbestrol on the developing human female genital tract. *Hum Pathol*, 1987; 18: 1132–1143.
 30. Isaacs R. J., Hunter W., Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy—case report and literature review. *Gynecol Oncol*, 2001; 80: 405–408.
 31. Tewari K., Bonebrake R. G., Asrat T. et al. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet*, 1997; 350: 183.
 32. Gaillard B., Leng J. J., Grellet J. et al: Transplacental passage of epirubicin [in French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1995; 24: 63–68.
 33. Ring A. E., Smith I. E., Jones A., Shannon C., Galani E., Ellis P. A. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol*, 2005; 23 (18): 4192–4197.
 34. Antoniou A. C., Shenton A., Maher E. R. et al. Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*, 2006; 8: 72.
 35. Cullinane C. A., Lubinski J., Neuhausen S. L. et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*, 2005; 117: 988–991.
 36. Kotsopoulos J., Lubinski J., Lynch H. T. et al. Age at first birth and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*, 2007; 105: 221–228.
 37. Hsieh C., Wu J., Trichopoulos D., Adami H. O., Ekblom A. Gender of offspring and maternal breast cancer risk. *Int J Cancer*, 1999; 81 (3): 335–338.