

Российский  
онкологический  
научный центр  
им. Н.Н.Блохина,  
РАМН, Москва

# РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

А.А. Пароконная

*Рак молочной железы  
во время беременности =  
поздняя обращаемость +  
трудности диагностики +  
ограничения в выборе  
методов лечения +  
врачебные ошибки*

## Введение

Проблема рака молочной железы и беременности существует не одно столетие. Еще в 1880 году Гросс высказывался о том, что рак молочной железы, развивающийся на фоне беременности и лактации, обладает быстрым ростом и более выраженным злокачественным течением.

На протяжении более полувека это положение казалось единственно верным, вплоть до того, что Naagensen и Stout при определении критериев операбельности у больных раком молочной железы выделили в группу «неоперабельных» беременных и лактирующих женщин, считая любые попытки их лечения заведомо обреченными на неудачу. Однако последующие наблюдения (1948) приводят этих же исследователей к выводу о том, что сам по себе факт сочетания рака и беременности не может служить противопоказанием к лечению. Начиная с 50-х годов, в литературе появляются более оптимистичные прогнозы относительно течения и отдаленных исходов заболевания у этой группы больных. Тем не менее, большинство подобных сообщений и до сих пор сводятся к описанию либо отдельных клинических случаев, либо ограниченных по численности серий наблюдений. В настоящее время принят международный термин РАВС: Pregnancy associated breast cancer («Рак молочной железы, ассоциированный (связанный) с беременностью»), который можно встретить в различных литературных источниках. Он подразумевает три клинические ситуации, когда: 1) рак диагностируется на фоне существующей беременности, 2) рак диагностируется на фоне лактации и 3) рак диагностируется в течение 1-го года после завершения беременности.

## Эпидемиология

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 2-е место по частоте после рака шейки матки среди всех злокачественных новообразований, диагностированных во время беременности. На 3000 беременностей приходится 1 случай РМЖ. Около 3% всех случаев рака диагностируются во время беременности. В 25% случаев заболевание встречается в возрасте до 45 лет, в активный репродуктивный период. Заболевают преимущественно женщины в возрасте от 32 до 38 лет. 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.

## Анамнез

В 82% случаев пациентки самостоятельно выявляют опухоль в I триместре. Наиболее характерной жалобой у 95% больных является определение болезненных неоформленных 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. К моменту установления диагноза заболевание нередко находится в неоперабельной стадии. Поздняя диагностика РМЖ в период беременности приводит к отсрочке в лечении пациенток в среднем на 2-3,5 месяца. К моменту установления диагноза средние размеры опухоли колеблются от 5-6 см до 15 см, процент распространенных форм - от 72 до 85%, в 20 % случаев выявляются метастазы во внутренние органы.

## Диагностика

*Физикальное исследование.* Стандартное пальпаторное исследование неэффективно и в большинстве случаев, особенно на более поздних сроках (II-III триместры) беременности не позволяет дифференцировать опухоль.

*Инструментальные исследования.* Стандартное маммографическое исследование ассоциируется с негативным влиянием на плод. Однако маммография при адекватном экранировании и защите плода в ряде случаев может выполняться. Исследование, включающее передний и боковой снимки, воздействует на плод в дозе только 0,004 -0,005 Гр. В то время как считается (данные анализа поражений, вызванных бомбардировкой Хиросимы и Нагасаки), что самопроизвольный аборт и «мальформация» плода вызывается дозой 0,05-0,1 Гр при сроке беременности менее 25 недель. Однако маммография существенного диагностического значения не имеет и в 25% случаев у беременных больных дает ложноотрицательную картину, т.к. опухолевые массы сливаются с гипертрофированными тканями, не позволяя четко дифференцировать злокачественную опухоль. Тем более содержание «жидкостного компонента» увеличивается, а количество «контрастирующей» жировой ткани, которая обычно помогает выявлять опухоль, уменьшается.

Ультразвуковое исследование является вариантом, наиболее рекомендуемым при постановке диагноза «рак» у беременных и лактирующих пациенток, и позволяет провести дифференциальный диагноз между кистозными и солидными образованиями у 97% больных.

Цитологическое и гистологическое исследование 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.

Наиболее достоверным методом диагностики остается морфологическое исследование. Эксцизионная биопсия, выполняемая под местной анестезией, является «золотым стандартом» при любой неясной патологии в молочной железе. При завершённой беременности для снижения риска развития лактационного свища рекомендуется прекратить лактацию приблизительно за неделю до проведения манипуляции (бромкриптин, достинекса). После выполнения биопсии рекомендуется использование холода и тугое бинтование молочных желез. 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. Морфологу, выполняющему исследование удаленного препарата, необходимо сообщить о наличии беременности у пациентки.

## Дифференциальная диагностика

Типичной ошибкой в клинической практике является постановка диагноза - лактационный мастит при нали-

чи злокачественной опухоли в молочной железе. Кроме совпадения сроков проявления истинного лактационного мастита и рака молочной железы не редкостью является и совпадение клинической картины. В клинике возрастает число случаев необоснованного и неадекватного применения лечебных физиотерапевтических процедур, которые стимулируют диссеминацию злокачественного процесса и приводят к быстрой инвазии в окружающие ткани, образуя так называемые «острые» или «диффузно-инфильтративные» формы рака. Дифференциальный диагноз следует проводить также с фиброаденомой, листовидной опухолью молочной железы, галактоцеле, липомой, лимфомой, гамартомой, саркомой, туберкулезом.

## Лечение

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. Существует несколько вариантов лечения беременных пациенток. Первый определяется самой матерью и ее семьей, приоритетом является защита и здоровье плода. Эффективность лечения матери снижается. В случаях, когда у беременных диагностируется распространенный РМЖ с (множественными) отдаленными метастазами, и после беседы с родственниками пациентки, приоритетной целью становится здоровье плода, - всякое лечение откладывается до момента родов. Прогноз у пациенток, выбравших этот вариант, крайне неблагоприятен. Второй вариант направлен на спасение прежде всего матери. Беременность немедленно прерывается, и лечение проводится в полном адекватном распространенности процесса объеме. Планирование лечения РМЖ в дальнейшем не отличается от такового у небеременных женщин. Третий вариант, который применяется во всем мире последние 20 лет: лечение проводится, не прерывая беременность, что позволяет при сохранении плода начать лечение матери и предполагает применение как современных хирургических вмешательств, так и противоопухолевую лекарственную терапию, начиная со II триместра беременности. При начальных стадиях рака возможно выполнение хирургического вмешательства в качестве первого этапа лечения. Радикальная мастэктомия или органосохраняющая операция во время беременности безопасны, не несут в себе риска в отношении плода и не приводят к развитию самопроизвольного аборта. Общая анестезия во время операций также является безопасной для организма как матери, так и плода. Радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц является наиболее рациональным хирургическим объемом при начальных стадиях, когда пациентка хочет сохранить беременность. Мастэктомия не нуждается в дополнительном применении лучевой терапии. Органосохраняющие операции (радикальная резекция) при сохранении беременности не желательны, так как требуют дополнитель-

ной лучевой терапии, а она может проводиться только после завершения беременности. При начальных сроках беременности органосохраняющая операция может быть дополнена полихимиотерапией, начиная со второго триместра, и лучевой терапией после раннего родоразрешения.

При местнораспространенном раке молочной железы (стадии IIIA, IIIB, IIIC) и при отечно-инфильтративных формах рака молочной железы в I триместре, когда необходимо использовать химиотерапевтический метод, рекомендуется прерывание беременности в качестве первого этапа лечения. Если же пациентка обратилась к врачу в III триместре, и больная (семья больной) считают приоритетом здоровье плода, лечение начинается после раннего родоразрешения. В случае полной информированности больной о всех возможных осложнениях и при решении немедленно начать лечение, сохранив плод, во II и III триместрах возможно предложить предоперационный курс химиотерапии.

Несмотря на то, что лучевая терапия достаточно часто используется в обычной онкологической практике, у беременных пациенток она, по общепризнанному мнению, не применяется. Пороговой повреждающей дозой для плода в I и II триместрах считается 0,1 Гр. Доза выше 0,1 Гр приводит к дефектам развития, нарушениям ЦНС, доза 0,5-2 Гр приводит к задержке развития, а доза от 1-2,5 Гр к уродствам. В III триместре плод менее чувствителен к лучевым воздействиям. Таким образом, тератогенные свойства лучевой терапии заставляют воздерживаться от ее применения на протяжении всей беременности.

### Сроки родоразрешения

При отказе от беременности и решении начать лечение беременность прерывается на любом сроке. При постановке диагноза в III триместре и решении пролонгировать беременность возможны ранние преждевременные роды, начиная с 32-34 недели.

### Прогноз

Рак молочной железы на фоне беременности имеет худший прогноз, чем в целом РМЖ. Однако это обусловлено только большей распространённостью болезни на момент постановки диагноза. При сравнении в рамках одинаковых стадий и возрастных групп выживаемость у больных с начальными стадиями не отличается от таковой в группе небеременных пациенток. Прерывание беременности при заболевании не влияет на исход и прогноз заболевания. Прерванная беременность не улучшает показатели выживаемости у больных, т.е. доказано отсутствие терапевтического эффекта аборта.

### Профилактика

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. 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 триместр беременности.

### Собственные наблюдения

Нами изучена группа из 245 больных РМЖ, диагностированного на фоне беременности, лактации или в течение 1-го года после завершения беременности, получавших лечение в Российском Онкологическом научном центре в период с 1964 по 2008 год. В качестве контрольной группы использованы 268 наблюдений за пациентками, у которых «связь заболевания с беременностью» не выявлена. В среднем больные прослежены 63 месяца, медиана времени наблюдения составила 48 месяцев. Средний возраст исследованных больных, составил 33 года. Основными жалобами беременных и лактирующих больных явились следующие: в 97% - определяется опухоль в молочной железе, в 54% - увеличение молочной железы в размере. Гиперемия кожи наблюдалась в 21%. В 10% отмечалась деформация молочной железы. 95% больных обнаружили опухолевый узел самостоятельно, при этом 20% из них не обращались далее за врачебной помощью. Отмечена высокая частота врачебных ошибок при диагностике рака во время беременности и лактации – в 28%. Средние размеры опухоли в группе беременных и лактирующих больных в 37% достигали 5 и более сантиметров по сравнению с 15% в контрольной группе. В исследуемой группе в два раза чаще «Опухолевый узел занимал 1/2 объема или весь объем молочной железы», чем в контрольной. В 73% имелось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Над/подключичные лимфатические узлы обнаружены в группе беременных и лактирующих больных в 8%. Частота отечно-инфильтративных форм была в два раза выше в группе беременных и лактирующих больных, чем в контрольной группе. Третья стадия рака наблюдалась в группе беременных и лактирующих больных в 53% в сравнении с 38% из контрольной группы. Случаи с генерализацией процесса – в 7% по сравнению с 1% в контрольной группе. В исследуемой группе повышена частота функционально значимых наследуемых мутаций гена BRCA1 - в 17,5% и полиморфных вариантов гена BRCA2 - в 40,5%, что значительно выше, чем популяционная частота данных мутации при sporadic раке у пациенток моложе 35 лет.

Первичный диагноз, клиническая стадия и степень распространенности процесса в 85% у беременных пациенток были основаны на заключении ультразвукового исследования. Используемый у лактирующих больных метод маммографии позволил установить диагноз «рак молочной железы» в 84,7% наблюдений. Окончательно верифицировать диагноз на основании цитологического исследования удалось в 92,2%. Однако в 1,6% отмече-

ны и «ложноположительные» результаты. При затруднении интерпретации цитологического и УЗ заключений, в 82% верифицировать диагноз «рак» удалось с помощью Core-биопсии. Патоморфологический анализ удаленных опухолей показал, что в исследуемой группе достоверно чаще, чем в контрольной встречается «плохо отграниченный» опухолевый узел, раковые эмболы в сосудах и лимфатических щелях, инвазия опухоли в дерму.

Не обнаружено различий в двух сравниваемых группах по гистологическому варианту, форме роста опухоли, степени злокачественности, и такой патоморфологической характеристике, как «прорастание капсулы метастатических лимфатических узлов». Процент опухолей с гиперэкспрессией гена Her2-neu также не превышает таковой в контрольной группе: 27 и 24,5% соответственно. Различий в частоте гиперэкспрессии гена в зависимости от срока беременности нами не установлено. Медиана индекса пролиферации Ki-67 в группе беременных и лактирующих больных выше в два раза по сравнению с контрольной группой. Со сроком беременности увеличивается уровень индекса Ki-67.

Шесть процентов пациенток составили группу, в которой лечение начиналось, не прерывая беременности. При этом в одном случае проведен 1 курс полихимиотерапии во II триместре. У 8 больных в различных объемах выполнены хирургические вмешательства. Врожденных пороков плода, перинатальной смерти не отмечалось ни в одном наблюдении. Все пациентки живы без признаков прогрессирования заболевания.

У 21% больных лечение начиналось позже установления диагноза на один-два триместра или было отложено до родоразрешения. Из 30 пациенток, которые начали лечение с отсрочкой на 3 и более месяцев, 50% имели рецидивы и метастазы. Умерли в сроки до 10 месяцев от начала лечения 40% больных. Третью группу составили 79% пациенток, у которых лечение начиналось непосредственно в том триместре, в котором был поставлен диагноз. Беременность прерывалась или завершалась преждевременными или срочными родами, и лечение начиналось с учетом стадии, в которой было диагностировано заболевание. Комбинированное или комплексное лечение включало в 65% предоперационную и адъювантную полихимиотерапию. В основном использовались лекарственные режимы, включающие адриамицин или режим CMF, которые имели одинаковую эффективность в исследуемой группе.

Вид применяемого хирургического вмешательства: радикальная мастэктомия или органосохраняющая операция - не влияли на течение и прогноз рака. Так, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в группе органосохраняющего лечения и в группе с мастэктомией при I и II стадиях равны, так же, как и при III стадиях рака молочной железы. Применение адъювантной поли-

химиотерапии не влияло на прогноз заболевания *при начальных стадиях*. При II и III стадиях применение адъювантной полихимиотерапии позволило достичь 64% 5-летней и 55% 10-летней общей выживаемости. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 55%; а 10-летняя - 47%. Наше исследование показало, что у беременных пациенток в 56% случаев выявляются «рецептороотрицательные» опухоли, преимущественно по рецепторам прогестерона.

С увеличением срока беременности растет частота «скрытых» неблагоприятных патоморфологических признаков, влияющих на прогноз заболевания. Так, даже при начальных стадиях с увеличением срока беременности растет число больных с «плохо» отграниченным опухолевым узлом, распространением раковых клеток по протокам и лимфатическим щелям. Однако при местнораспространенном раке проявление этих признаков мало различается по частоте в зависимости от триместра. Наилучшие показатели выживаемости сопровождалась либо ранним сроком прерывания беременности (аборт до 12 недель), либо завершением беременности в срок. Завершение беременности во II триместре и в первой половине III триместра имеет тенденцию к более низким показателям общей и безрецидивной выживаемости. При сравнении показателей выживаемости в двух группах без учета стадии 5-летняя общая выживаемость у беременных и лактирующих больных достоверно ниже общей выживаемости в контрольной группе: несмотря на то, что 5-летняя безрецидивная выживаемость в обеих группах статистически значимо не различаются. 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 исследуемой группе беременных и лактирующих больных возникали в 1,7 раза *раньше*, чем в контрольной; метастазы в печень выявлялись у беременных и лактирующих больных в 19%, а в контрольной группе в 10%. что соответственно влияло на снижение общей выживаемости.

При стратификации материала по стадиям не получено достоверных различий в показателях как общей, так и безрецидивной выживаемости в двух сравниваемых группах. Исключение составили лишь случаи с III стадией, которые характеризовались худшим прогнозом по сравнению с аналогичной стадией из контрольной группы.

Таким образом, проблема рака молочной железы и беременности является в настоящий момент комплексной, требующей коллективного участия врачей различных специальностей: рентгенологов, генетиков, акушеров-гинекологов, онкологов, а также разработки единой программы поэтапного обследования беременных женщин для выявления болезни на максимально ранних сроках.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Albrektsen G, Heuch I, Thoresen S, Kvale G. Family history of breast cancer and short-term effects of childbirths on breast cancer risk // Int. J. Cancer. – 2006. – Vol. 119. – P.1468-1474.

2. Bock K, Hadji P, Ramaswamy A, Schmidt S, Duda VF. Rationale for a diagnostic chain in gestational breast tumor diagnosis // Arch Gynecol Obstet, 2006. – Vol. 273. – P. 337-459.
3. Greskovich JJ, Macklis R. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization // Semin. Oncol., 2000. – Vol. 27. – P. 633-645.
4. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy // Oncology (Huntingt), 2001. – Vol. 15. – P. 39-46.
5. Hoover H.C. Breast cancer during pregnancy and lactation // Surgical Clinics of North America, 1990. – Vol. 70 (5). – P. 1151-1163.
6. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F. et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan // Jpn. J. Cancer Res., 1992. – Vol. 83. – P. 1143-1149.
7. Jonson PH, 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.
8. Junda C, Woo M.D., Taechin Yu. et al. Breast Cancer in Pregnancy // Arch Surg. –2003. – Vol. 138. –P91-98.
9. Mitre B, Kanbour A, Mauser N. Fine needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation // Acta Cytol. – 1997. – Vol. 41. – P. 1121-1130.
10. Nicklas A, Baker M. Imaging strategies in pregnant cancer patients // Semin. Oncol., 2000. – Vol. 27. – P. 623-632.
11. Partridge A, Schapira L. Pregnancy and breast cancer: epidemiology, treatment, and safety issues // Oncology (Williston Park), May 2005. – Vol. 19(6). – P. 693-697.
12. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management // Cans. Treat Reviews. – 2005. – Vol. 31. – P. 439-447.
13. Petrek J, Theriault L. Pregnancy-associated breast cancer and subsequent pregnancy in breast cancer survivors / Diseases of the Breast. Third edition. – 2004. – P. 1035-1046.
14. Woo J.C., Yu T., Hurd T.C. Breast cancer in pregnancy // Arch. Surg., 2003. – Vol. 138. – P. 91-98.