

Рак молочной железы и беременность: риски и возможности профилактики

В.А.Новикова¹, Г.А.Пенжоян^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России,
350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4;

²ГБУЗ Краевая клиническая больница №2 Минздрава Краснодарского края,
350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6/2

Рак молочной железы (РМЖ) в 12% случаев выявляется у женщины в возрасте 20–34 лет. Проблема фертильности и связанных с ней рисков РМЖ сохраняет актуальность для акушеров-гинекологов, онкологов, репродуктологов. Необходимость принятия решения о сохранении беременности при РМЖ, выборе современных методов лечения, улучшении исходов родов для матери и плода требует знаний о современных тенденциях в изучении данной проблемы. В обзоре представлены современные отечественные и зарубежные литературные данные о рисках и возможностях профилактики.

Ключевые слова: рак молочной железы, фертильность, беременность, таргетная профилактика рака молочной железы.

✉ vladislavan@mail.ru

Для цитирования: Новикова В.А., Пенжоян Г.А. Рак молочной железы и беременность: риски и возможности профилактики. Гинекология. 2015; 17 (3): 68–75.

Breast cancer and pregnancy: risks and opportunities for prevention

V.A.Novikova¹, G.A.Penzboyan^{1,2}

¹Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4;

²Regional Clinical Hospital №2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region, 350012, Russian Federation, Krasnodar, ul. Krasnykh partizan, d. 6/2

Breast cancer (BC) in 12% diagnosed in women aged 20–34 years. Fertility problems and associated risk of BC is still valid for obstetricians and gynecologists, oncologists, reproductologists. The need for a decision on prolongation of the pregnancy in BC, the choice of modern methods of treatment, improve delivery outcomes for the mother and the fetus requires knowledge of current trends in the study of this problem. In the review the modern Russian and foreign literature data on the risks and opportunities of BC prevention.

Key words: breast cancer, fertility, pregnancy, targeted prevention for breast cancer.

✉ vladislavan@mail.ru

For citation: Novikova V.A., Penzboyan G.A. Breast cancer and pregnancy: risks and opportunities for prevention. Gynecology. 2015; 17 (3): 68–75.

Терминология

Рак молочной железы (РМЖ), выявленный во время беременности, согласно международной терминологии обозначается как Carcinoma mamma, Pregnancy associated breast cancer, РМЖ, ассоциированный (связанный) с беременностью. РМЖ, ассоциированный с беременностью, диагностируется на фоне существующей беременности, на фоне лактации или в течение 1-го года после завершения беременности [15, 22, 34].

Эпидемиология

РМЖ, ассоциированный с беременностью, выявляется у 1/3000–1/10 000 всех беременных женщин [25]. Среди всех злокачественных новообразований, выявляемых при беременности, РМЖ занимает 2-е место по частоте после рака шейки матки [15]. Одна из 10 женщин на протяжении жизни заболевает РМЖ, при этом смертность от РМЖ составляет 1/2 от заболеваемости. 12% РМЖ выявляется в возрасте 20–34 лет [45], 25% – до 45 лет, однако преимущественный возрастной диапазон для выявления РМЖ – 32–38 лет [18, 34]. У 7,3% женщин в возрасте моложе 45 лет РМЖ выявляется при беременности или лактации [15]. Средний возраст беременных женщин с РМЖ – от 33 лет до 36 лет [34]: у 14% возраст до 35 лет, у 11% – до 40 лет, у 7,3–10% – 40–45 лет [18].

Согласно «Основным показателям деятельности акушерско-гинекологической службы в 2012 г.» в Российской Федерации РМЖ выявлен поздно (III–IV стадия заболевания) в 2008 г. у 36,5% женщин от числа взятых под наблюдение с впервые в жизни установленным диагнозом, 2009 – 36,1%, 2010 – 35,8%, 2011 – 35,2%, 2012 – 34,7% женщин [17]. Число женщин, умерших от РМЖ (из числа учтенных), в РФ составило в 2011 г. 23 008 (29,9 на 100 тыс. женского населения),

в 2012 г. – 22 170 (28,8 на 100 тыс. женского населения). Число женщин, взятых на учет с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ, в 2011 г. составило 55 184, в 2012 г. – 56 154. Доля выявленного РМЖ при профилактических осмотрах в 2011 г. составила только 27,1%, в 2012 г. – 28%. Число больных РМЖ, состоящих на учете с момента установления диагноза 5 лет и более, составило в 2008 г. 56% женщин, 2009 – 56,7%, 2010 – 57%, 2011 – 57,6%, 2012 – 57,9% женщин. Из числа больных РМЖ, впервые взятых на учет, умерли до 1 года с момента установления диагноза в 2008 г. 9,6% женщин, 2009 – 9,5%, 2010 – 8,7%, 2011 – 8,7%, 2012 – 8,3% [17].

«Естественная история»

Согласно «естественной истории» роста РМЖ фактическое время удвоения первичной опухоли составляет около 90–110 дней. В зависимости от скорости удвоения опухолевых клеток выделяют:

- стремительно растущие опухоли с временем удвоения менее 30 дней (20% всех случаев РМЖ);
- опухоли с умеренным темпом роста и временем удвоения 90–100 дней (60%);
- медленно растущие опухоли с временем удвоения более 110 дней (20%) [13].

Потенциальная скорость роста составляет в среднем 6,6–15,3 дня (от 0,8 до 109 дней) [13]. «Естественная история» роста опухоли начинается от «первой» клетки до 40 удвоений объема (10^{13} клеток, 1 кг опухолевой массы), после чего организм гибнет. Около 3/4 жизни опухоль растет на доклиническом этапе, что при современных возможностях требует доклинической диагностики РМЖ, когда опухоль не превышает размеров 10^9 клеток, менее 1 см^3 в объеме [12, 13, 44].

При диагностике РМЖ необходимо учитывать факторы риска, связанные с заболеваниями молочных желез и других органов. Так, при пролиферативной форме фиброзно-кистозной болезни и доброкачественных опухолях молочных желез риск возникновения РМЖ увеличивается многократно [8, 10, 14]. Травмы молочной железы, неоперированные лактационные маститы также увеличивают риск РМЖ. Известны и генитальные факторы риска РМЖ [26]. Рак эндометрия, рак яичников увеличивают вероятность развития РМЖ в 2 раза. Гиперэстрогенные состояния являются доказанным фактором достоверно высокого риска РМЖ. Естественная менопауза в возрасте до 45 лет снижает риск развития РМЖ в 2 раза в сравнении с менструирующими после 54 лет женщинами. Наименьшее число опухолей обнаружено при искусственной менопаузе до 35 лет [2, 14, 15].

Основные факторы риска РМЖ известны [22]. К ним относятся: отягощенная наследственность по РМЖ; наличие мутаций BRCA1 и BRCA2; возраст женщины старше 35 лет и особенно старше 65 лет; высокая плотность ткани молочных желез в постменопаузе; пролиферативные формы доброкачественных дисплазий молочной железы (атипическая гиперплазия и внутрипротоковая папиллома); высокая минеральная плотность костной ткани в постменопаузе; нейроэндокринные расстройства и другие состояния, в том числе стресс, сопровождающиеся умеренной гиперпролактинемией; искусственное прерывание беременности; ожирение, особенно в постменопаузе; поздняя первая беременность (после 30 лет); отсутствие лактации или кратковременная (менее 1 мес) лактация; раннее менархе (до 12 лет); менопауза после 55 лет; эндокринное ановуляторное бесплодие, отсутствие родов по любой причине; нарушения менструального цикла (прогестерондефицитные); гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия), онкологическая патология (рак эндометрия, рак яичника, колоректальный рак); воспалительные заболевания молочных желез (мастит); чрезмерное употребление алкоголя.

Заслуживает внимания роль пролактина в этиопатогенезе РМЖ. Известно, что лактация является мерой защиты молочных желез от онкогенеза. В исследованиях О.И.Кит и соавт. (2013 г.) проводилось сравнение уровней половых гормонов и пролактина в опухолевой ткани у женщин разного возраста и менструального статуса с РМЖ [11]. Выявлена общая тенденция к гиперпролактинемии, абсолютной или относительной гиперэстрогении, гипоандрогении и дефициту прогестерона на фоне высокого, нормального или низкого (в зависимости от возраста) уровня секстероидсвязывающего гормона. Предполагается, что одновременное повышение содержания пролактина и эстрогена и снижение содержания прогестерона и тестостерона является патогномичным, не зависящим от возраста фактором развития РМЖ.

У женщин с РМЖ выделяют 4 клинико-эндокринологические формы данной патологии [25]: надпочечниковая (возраст 50–59 лет), яичниковая (возраст 36–49 лет), тиреоидная (возраст до 35 лет), инволютивная (возраст после 60 лет). Своевременная диагностика и компенсация эндокринопатии являются полноценной мерой профилактики РМЖ [51, 57].

При наличии мутации генов BRC1 и BRC2, которые встречаются у 30–70% женщин с наследственным РМЖ, в 90% случаев опухоль рецептор-отрицательная, гиперэкспрессия HER-2/neu встречается реже в сравнении со спорадическим РМЖ, прогноз менее благоприятный. Профилактическая двусторонняя мастэктомия уменьшает риск РМЖ на 90% и более, двусторонняя овариоэктомия – на 50–70% [28].

Немаловажную роль в риске РМЖ играют факторы окружающей среды и образа жизни: радиация, географические факторы, питание, алкоголь [28].

Факторы риска при беременности

Риски РМЖ неразрывно связаны с репродуктивной функцией женщины. Роль беременности в рисках и исходах РМЖ остается предметом дискуссии до настоящего времени. Согласно одним данным беременность делает

нормальные клетки молочных желез менее уязвимыми к возможной в будущем онкогенной трансформации [43]. Беременность долговременно сохраняет изменения в экспрессии генов, которые связаны со снижением риска РМЖ, и современные исследования сосредоточены на клетках-предшественниках [46].

Защитные свойства беременности относительно РМЖ заключаются в том, что при доношенной беременности уменьшается период времени, когда ткань молочной железы преимущественно представлена 1 и 2-м типом долек, которые наиболее уязвимы для канцерогенного воздействия. *Грудное вскармливание характеризуется максимальным числом долек 4-го типа, имеющих наименьший канцерогенный потенциал.* Также вследствие беременности и лактации уменьшается число менструальных циклов и овуляций. При отсрочке доношенной беременности на 1 год после 20-летнего возраста риск РМЖ в пременопаузе увеличивается на 5% в год и в постменопаузе на 3% в год. Каждая последующая беременность снижает риск РМЖ на 10% [49].

Согласно другим данным беременность *увеличивает краткосрочный риск РМЖ*, стимулируя рост клеток, которые уже подверглись ранним стадиям злокачественного новообразования (чаще у женщин старшего репродуктивного возраста), но ранняя беременность (до 20 лет) обеспечивает долгосрочную защиту за счет дифференцирования нормальных маммарных стволовых эпителиальных клеток, которые потенциально могут подвергнуться неопластическим изменениям [25]. Беременность способствует выживанию и канцерогенезу клеток молочных желез, в которых уже активирован ErbB2, развитию ранних поражений существовавших ранее клеток молочных желез и опухолевому росту и характеризуется суперэкспрессией Wnt1 [43].

Некоторые особенности репродуктивной функции женщины являются доказанными факторами риска РМЖ: отсутствие беременностей в анамнезе, поздняя доношенная беременность, самоаборт во II триместре беременности, преждевременные роды ранее 32 нед беременности, индуцированный аборт. Каждый индуцированный аборт увеличивает риск преждевременных родов в дальнейшем, а преждевременные роды ранее 32 нед вдвое увеличивают риск РМЖ. Самоаборт во II триместре беременности, преждевременные роды ранее 32 нед беременности и индуцированный аборт увеличивают РМЖ, так как уязвимые для рака дольки 1 и 2-го типов не трансформируются в дольки 4-го типа, резистентные к РМЖ. Индуцированный аборт, в сравнении со спонтанным абортom, в большей степени увеличивает риск РМЖ, наибольший риск отмечен через 10–14 лет после 1-го индуцированного аборта [49]. Высокий паритет (5 родов и более) увеличивает риск смертности, специфичной для РМЖ, и общую смертность от РМЖ в пременопаузе и постменопаузе [50].

Диагностика

Диагностика РМЖ при беременности сопряжена с определенными трудностями. Несмотря на то, что в 82% случаев женщины впервые сами выявляют опухоль в I триместре беременности, 1/3 не обращаются за врачебной помощью, при подозрении на злокачественные новообразования отказываются от диагностических мероприятий в 25% случаев [15]. Вследствие запоздалой диагностики и длительного периода наблюдения РМЖ при беременности происходит отсрочка начала лечения в среднем на 2–3,5–7 мес, при том что размеры опухоли могут достигать 5–15 см, частота распространенных форм РМЖ может достигать 72–85%. У беременных женщин с РМЖ в 20% случаев выявляются метастазы во внутренние органы, риск метастазирования в подмышечные лимфатические узлы при задержке лечения на 1 мес возрастает на 0,9%, 6 мес – на 5,1% [15, 18, 19, 40].

Учитывая наличие *мутаций генов BRCA1 и BRCA2* у 5–10% женщин с РМЖ, изучение отягощенной наследственности по РМЖ получает широкое распространение [52]. Вероятность развития РМЖ в течение всей жизни у женщин с мутацией генов BRCA1 и BRCA2 составляет

80–95%, при этом рожавшие женщины – носители данных мутаций в 1,71 раза чаще заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет, чем нерожавшие, а ранний возраст первых родов не снижает риск развития РМЖ [15].

При *физикальном обследовании* своевременная диагностика РМЖ крайне затруднительна и требует высокой квалификации и опыта исследующего молочные железы врача [23]. При беременности своевременная диагностика РМЖ, основанная на осмотре и пальпации молочных желез, практически невозможна. Беременность характеризуется физиологическими изменениями ткани молочных желез, такими как гипертрофия, нагрубание, изменение структуры тканей, значительное усиление васкуляризации [15].

Масса молочных желез увеличивается вдвое, кровоток увеличивается на 180% [40]. Специфичных для РМЖ и беременности изменений в лабораторных показателях крови, мочи при рутинно используемых методиках нет [15].

Маммография является высокоинформативным методом неинвазивной диагностики патологии молочных желез [7, 23]. Однако, например, на фоне фиброзно-кистозной болезни маммографическая визуализация «малых» форм РМЖ может быть затруднительна [4]. Рентгенологическое исследование молочных желез (маммография) при беременности может негативно отразиться на состоянии плода, однако в условиях экранирования плода иногда выполняется [15, 52]. Для развития порока плода необходима доза облучения в 5 Рад, при маммографии лучевая нагрузка на плод составляет около 0,4 мРад. Повышение плотности ткани молочной железы во время беременности сопряжено со снижением чувствительности маммографии. В данном случае предпочтительно выполнять ультразвуковое исследование молочных желез, которое не несет лучевой нагрузки, позволяет отличить солидное образование от кистозного в 97% случаев [15, 52]. Маммография при беременности в 25% случаев дает ложноотрицательную картину, повышенная плотность ткани, васкуляризация, отек ткани затрудняют поиск опухолевой ткани [15, 40].

При *ультразвуковой визуализации* молочных желез существует возможность количественно оценить скорость кровотока в сосудах, цветовую и энергетическую доплерографию [15]. При разной визуализации молочных желез применяется система BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) для определения категории поражения молочных желез (см. таблицу) [12, 28].

При выполнении *магнитно-резонансной томографии* с целью улучшения качества визуализации молочной железы применяют гадолиний, который способен проникать через маточно-плацентарный барьер и приводить к патологическим изменениям у плода. Интерпретация результатов магнитно-резонансной томографии во время беременности также может быть проблематичной [52].

В отличие от неинвазивных методов диагностики *морфологическое исследование* позволяет верифицировать диагноз РМЖ. В клинической практике нашло применение цитологическое и гистологическое исследование ткани молочной железы с применением эксцизионной, тонкоигольной аспирационной биопсии, кор-биопсии (cor-биопсии), биопсии со вспомогательным вакуумом [20, 21, 35]. При сравнительной оценке показателей информативности разных видов биопсии молочной железы выяснилось, что точность диагностики объемного образования с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии составляет 72,73% при размерах образования менее 1 см и 76% – при размерах более 1 см; при кор-биопсии – 92,5%, при био-

псии со вспомогательным вакуумом – 96,88% [20]. Достоинствами кор-биопсии является возможность выполнения иммуногистохимических исследований (эстроген-, прогестерон-рецепторный статус опухоли, экспрессия гена Her2-neu, Ki-67), что имеет существенное значение для выбора схем химиотерапии, оценки прогнозов [15].

При изучении литературных баз данных E-Library, EMBASE, PUBMED, MEDLINE и других глубиной поиска 5 лет аналогичных данных при биопсии объемных образований молочных желез у беременных женщин нет.

При выполнении биопсии в послеродовом периоде рекомендовано предварительно за 1 нед до манипуляции подавить лактацию, что является мерой профилактики развития лактационного свища; после биопсии молочной железы назначить местное холодное воздействие и тугое бинтование [15].

Гистологическое строение РМЖ у беременных и небеременных идентично. При беременности в 70–90% случаев диагностируется инфильтративный протоковый РМЖ с выраженным внутрипротоковым компонентом, метастатически измененными регионарными лимфатическими узлами, характерно распространение раковых эмболов по лимфатическим щелям [15].

В определении рисков РМЖ и возможностей фармакотерапии патологии молочных желез важную роль отводят иммуногистохимическому анализу рецепторов эстрогенов и прогестерона, пролиферации в эпителиоцитах молочной железы [29]. В большинстве случаев РМЖ при беременности эстроген- и прогестерон-отрицательный [15, 40].

Терапия

Тактика ведения беременности у женщин с РМЖ остается дискуссионным вопросом. Основным принципом лечения в данном случае является сохранение жизни матери и плоду, для чего необходима максимальная эффективность выбранного метода и объема лечения с потенциально наибольшей продолжительностью жизни, лучшим качеством жизни [15].

Лечение РМЖ зависит от стадии заболевания, а не от срока беременности [15]. В мире предложены разные подходы к данному вопросу.

При отказе женщины от медицинской помощи лечение проводится после родоразрешения женщины. Данная стратегия сопряжена с неблагоприятным прогнозом для женщины. Возможна иная стратегия – немедленное завершение беременности и проведение лечения, аналогичного терапии у небеременных женщин, соответствующего стадии заболевания, иммуногистохимическим особенностям опухоли.

В мировой практике предпочтение отдают терапии РМЖ (хирургической, лекарственной) без прерывания беременности. Лучевая терапия при беременности противопоказана в связи с высоким рисками тератогенности, развития онкопатологии у ребенка [15, 52].

Вопрос прерывания беременности у женщин с РМЖ до настоящего времени остается предметом спора [40, 52, 38]. Согласно приказу Минздравсоцразвития России от 3 декабря 2007 г. №736 (зарегистрирован Минюстом России 25 декабря 2007 г., №10807) с изменениями, внесенными приказом Минздравсоцразвития России от 27 декабря 2011 г. №1661н (зарегистрирован Минюстом России 3 февраля 2012 г., №23119) в перечне медицинских показаний для искусственного прерывания беременности ко II классу относятся «Новообразования». В качестве заболеваний, подле-

BI-RADS категории поражения молочных желез женщин [12]	
BI-RADS категория	Интерпретация
0	Оценка является неполной. Используется при скрининге РМЖ, когда необходимы дополнительные исследования (повторный вызов)
1	Отрицательные, нет признаков заболевания
2	Benign (доброкачественные). Нет признаков злокачественного процесса. Выявляются доброкачественные объемные образования
3	Вероятны доброкачественные изменения – требуется короткий интервал контроля (6 мес). Вероятность злокачественного процесса менее 2%, по истечении данного срока контрольное исследование однозначно решает вопрос о доброкачественности или злокачественности изменений
4	Подозрительные злокачественные изменения. Вероятность злокачественного процесса от 2 до 95%. Рекомендуется биопсия. Направление в онкологическое учреждение
5	Злокачественные изменения. Вероятность более 95%. Рекомендуется биопсия. Направление в онкологическое учреждение

жащих искусственному прерыванию беременности, в данном приказе указаны злокачественные новообразования, требующие проведения химиотерапии или лучевой терапии на область малого таза (код заболевания по Международной классификации болезней 10-го пересмотра C51–C58). В других случаях вопрос о прерывании беременности решается индивидуально консилиумом врачей. В приказе Минздрава России от 1 ноября 2012 г. №572н (зарегистрирован в Минюсте России 2 апреля 2013 г., регистрационный №27960) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”» указаний на особенности ведения беременности при РМЖ нет.

Согласно современным исследованиям прерывание беременности не улучшает прогноз течения заболевания [9]. Беременность не усугубляет течение РМЖ, но является фактором неблагоприятного прогноза. Прерывание беременности оправдано в I триместре, в случае когда беременность существенно препятствует выполнению лечебных мероприятий в полном объеме [9, 30].

В течение последних десятилетий получило признание проведение полихимиотерапии (ПХТ) при беременности. Химиотерапию рекомендуют проводить после 14–15 нед беременности [40]. ПХТ противопоказана в I триместре беременности в связи с максимальной для данного срока тератогенностью, риском самопроизвольного аборта. Риски пороков развития плода при ПХТ в I триместре беременности выше на 17% в сравнении с III триместром, где аналогичный риск составляет менее 1,5% [30].

В III триместре беременности ПХТ следует проводить не позднее 34 нед беременности, так как необходим 4-недельный интервал от окончания последнего курса химиотерапии до родоразрешения [30]. Согласно рекомендациям Королевского колледжа акушерства и гинекологии (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG, 2011) [38] системная химиотерапия противопоказана в I триместре беременности из-за высокой частоты патологии плода, но безопасна со II триместра и должна быть предложена в соответствии с протоколами, определяющими риск рецидива РМЖ и смертности. Отсутствуют доказательства увеличения частоты самопроизвольного выкидыша или внутриутробной задержки роста плода во II триместре, дисфункции органов или долгосрочного неблагоприятного исхода при использовании химиотерапии [38]. J.Litton и R.Theriault (2010 г.) провели анализ многочисленных исследований, посвященных результатам ПХТ при беременности, и выяснили, что доза препаратов для ПХТ у беременных и небеременных женщин одинакова и зависит от массы и площади поверхности тела, а частота пороков плода составляет 3,8%, что не отличается от общепопуляционной [52].

Существует многолетний отечественный опыт проведения химиотерапии у женщин при беременности и РМЖ [5, 6, 18, 19].

Так, например, за период с 2008 по 2014 г. в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н.Блохина была проведена ПХТ 20 беременным с РМЖ не ранее II триместра беременности (с 12–14-й недели) с использованием адриамицина как базового компонента. Возраст женщин составил от 23 до 41 года. Средний срок проведения ПХТ соответствовал 14–34 нед, количество проведенных курсов варьировало от 1 до 6, последний курс ПХТ проводился не менее чем за 2 нед до срока родоразрешения. Женщины были родоразрешены в сроке беременности от 32 до 38 нед. Грубые врожденные аномалии у плода отсутствовали, и все осложнения со стороны новорожденного были обусловлены недоношенностью [18, 19]. Аналогичные выводы, основанные на 10-летнем опыте ведения беременности у женщин с онкологическими заболеваниями, были изложены М.В.Волочаевой и соавт. (2014 г.) [5, 6]. Основная патология новорожденных детей от женщин с РМЖ независимо от проведения ПХТ или ее отсутствия была обусловлена досрочным родоразрешением, морфофункциональной незрелостью и недоношенностью, но не проведением ПХТ во время настоящей беременности [6].

Гормонотерапия РМЖ в связи с 20% риском тератогенности (высокий риск развития пороков лицевого черепа и мочеполовой системы у плода) у беременных не применяется. В литературе описаны клинические наблюдения за 85 женщинами с беременностью, наступившей на фоне лечения тамоксифеном, и у детей пороки развития не были выявлены [30].

Эффективность хирургического лечения у женщин с ранней стадией РМЖ оценивалась на основании масштабных рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов. Выяснилось, что по частоте выживаемости женщин органосохраняющая терапия и лучевая терапия сопоставимы с мастэктомией [45].

Радикальная мастэктомия, органосохраняющая операция, анестезиологическое пособие не опасны для плода. Хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии с сохранением обеих грудных мышц считается наиболее рациональным при начальных стадиях РМЖ (I, II стадии) в I триместре, если женщина настаивает на сохранении беременности. В отличие от мастэктомии, органосохраняющие операции при сохранении беременности требуют последующего проведения лучевой терапии [15].

Относительные риски и преимущества органосохраняющей операции против мастэктомии у очень молодых женщин остаются не определенными до конца, так как в рандомизированных контролируемых исследованиях когорты женщин данной возрастной группы малочисленна. Кроме того, у 10% очень молодых женщин возможна наследственная предрасположенность к РМЖ, что в ряде случаев требует односторонней или двусторонней мастэктомии [45].

И.Б.Щепотин и соавт. (2012 г.) [30], основываясь на рекомендациях Американской коллегии хирургов, указывают на следующие тактические подходы к хирургическому лечению беременных с РМЖ. При РМЖ в стадии T1abN0M0 рекомендуется модифицированная радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц с отсроченной реконструкцией. В связи со 100% выживаемостью при данной стадии адьювантная химиотерапия при раннем раке (T1abN0M0) и благоприятном прогнозе не рекомендуется. В случае неблагоприятного прогноза (недифференцированные, анапластические опухоли, отрицательные гормональные рецепторы опухоли) рекомендуется после родоразрешения провести адьювантную ПХТ, и при положительной рецептивности опухоли после ПХТ назначают антиэстрогены [30].

При РМЖ во IIa (T1N1M0, T2N0M0) и IIb стадии (T2N1M0, T3N0M0) в любом сроке беременности проводится модифицированная радикальная мастэктомия с отсроченной пластикой. В случае прерывания беременности после хирургического лечения немедленно проводят химиотерапию [30].

При местно-распространенном РМЖ в стадии IIIa (T1-2N2M0; T3N1-2M0), IIIb (T4N любое M0), IIIc (T любое N3M0) и при отечно-инфильтративных формах РМЖ на первом этапе лечения рекомендовано прерывание беременности. Если же РМЖ диагностирован в III триместре беременности, но женщина и ее семья настаивают на донашивании беременности, лечение начинают незамедлительно после раннего родоразрешения [30].

Большинству женщин после мастэктомии должна быть предложена реконструктивная хирургия с применением имплантатов под кожу и грудные мышцы или с использованием мышечно-кожных трансплантатов, которые не будут препятствовать диагностике рецидива заболевания [45].

Предпочтительным методом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути как оптимальная возможность минимизации интервала между родами и последующим курсом химиотерапии [15]. Женщинам с РМЖ рекомендовано подавлять лактацию [15].

В связи с тем, что около 2,7% случаев РМЖ выявляется у женщин в возрасте 25–35 лет (пик фертильности), отмечается смещение возраста первых родов в более поздние сроки у социально активных, работающих женщин, перспективы сохранения фертильности у женщин с РМЖ являются предметом исследования [45].

После перенесенного лечения РМЖ у 3–11% женщин в возрасте 35–40 лет наступает запланированная или неза-

планированная беременность, у 70% женщин – в период первых 5 лет после лечения [16].

Возможности сохранения фертильности

Учитывая риски разных методов терапии РМЖ, в мире внедряется стратегия потенциального сохранения фертильности женщин с данной проблемой. Адыювантная химиотерапия при РМЖ, выявленном даже на ранней стадии, может привести к значительному снижению овариальной функции [62].

Экстракорпоральное оплодотворение и криоконсервация эмбриона эффективны для наступления беременности, но существует риск генетического наследования плодом РМЖ. Стимуляция овуляции и криопрезервация ооцита сопровождаются повышением уровня эстрогенов в крови женщины, что неблагоприятно при эстроген-позитивном РМЖ. Криопрезервация ткани яичника и ксенотрансплантация не требует стимуляции овуляции, соответственно, не повышает уровень эстрогенов в крови женщины, тем не менее является хирургической манипуляцией, несет потенциальный риск реимплантации ткани яичника с микрометастазами РМЖ [36, 45].

Восстановление фертильности после проведенной химиотерапии значительно ограничено вследствие потери овариального резерва женщины. Стимуляция овуляции в программе экстракорпорального оплодотворения теоретически сопряжена с риском гиперэстрогенного состояния. У женщин с менопаузой, вызванной химиотерапией, беременность может наступить с использованием донорской яйцеклетки. Однако необходимость кратковременной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) несет теоретические риски РМЖ [36, 38].

До настоящего времени обсуждается степень влияния препаратов, восстанавливающих фертильность (fertility drugs), на риски рака яичника [48] и РМЖ [33, 59, 66]. Вопрос о степени влияния индукции овуляции на РМЖ остается нерешенным, несмотря на многолетние исследования [59, 60, 61]. У женщин, беременность которых наступила при стимуляции овуляции, прогрессировала до 10 нед и более, риск РМЖ выше, чем у женщин с безуспешной стимуляцией овуляции, но аналогичный в сравнении с женщинами без стимуляции овуляции [41].

S.Riskin-Mashiah (2013 г.) провел анализ современных исследований о влиянии препаратов, восстанавливающих фертильность, на риск развития РМЖ. В большинстве исследований данный риск не подтвержден. Некоторые исследователи указывают на возможное увеличение риска РМЖ при использовании препаратов, восстанавливающих фертильность, и гиперстимуляции яичников [60].

Беременность у женщины, прошедшей лечение РМЖ, остается нерешенной проблемой. К сожалению, успешное лечение злокачественных новообразований в ряде случаев полностью исключает наступление будущей беременности. В международных и отечественных научных базах данных отсутствуют проспективные исследования, изучающие влияние последующей беременности на риск РМЖ. Несмотря на то что большинство рецидивов выявляется в течение 2 лет, возможны и более поздние рецидивы. Описаны случаи, когда у женщины с наступившей после лечения РМЖ беременностью отмечалась тенденция к улучшению прогноза по сравнению с небеременными женщинами. Аборт не повышает выживаемость, поэтому женщинам рекомендуется контрацепция в течение 2–3 лет после лечения [36, 40].

Контрацепция и ЗГТ у женщин, перенесших РМЖ

При выборе метода контрацепции предпочтение отдается негормональным методам. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения РМЖ, перенесенный в недавнем прошлом или в настоящем, как гормон-положительный, так и гормон-отрицательный, является противопоказанием для гормональной контрацепции. Однако гормональный метод контрацепции может быть рассмотрен при безрецидивном промежутке не менее 5 лет. Современные исследования позволяют снизить опасения,

что длительное использование оральных контрацептивов увеличивает риск РМЖ. Применение прогестагенсодержащих контрацептивов не имеет достаточной доказательной базы для оправдания применения у женщин, перенесших РМЖ [36, 38].

Необходимо отметить, что применение фолиевой кислоты при беременности связано с рисками РМЖ. Согласно исследованиям D.Manshadi и соавт. (2014 г.) фолиевая кислота может предотвратить развитие рака в нормальных тканях, но может способствовать прогрессии возникшего (пре)неопластического процесса [53]. Данный результат требует дальнейшего изучения, особенно с учетом рутинного применения фолиевой кислоты у женщин в периконцепционном периоде для профилактики spina bifida у плода, гипергомоцистеинемии у женщин с нарушением фолатного цикла.

Дискуссионным вопросом является не только применение гормональных контрацептивов, но и ЗГТ у женщин с РМЖ [28, 55].

Имеются исследования, указывающие на увеличение данного риска при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в пременопаузе, который уменьшался со временем после завершения приема КОК, с минимальным риском спустя 10 лет после завершения приема КОК. Тем не менее прием КОК женщинами с отягощенной по РМЖ наследственностью не сопряжен с увеличением частоты РМЖ. Риск рака шейки матки (invasive и in situ) пропорционален длительности приема КОК [55].

При оценке рисков РМЖ у женщин, получавших ЗГТ, также много дискуссионных вопросов. Исландским онкологическим обществом проведено популяционное когортное обследование 16 928 женщин в возрасте 48 лет и старше, которым выполнялось скрининговое обследование РМЖ или рака шейки матки за период 1979–2006 гг. (в течение 28 лет). У 654 (3,9%) женщин, вошедших в исследование, развился инвазивный РМЖ со средней частотой выявляемости 4,7 случая в год. Оказалось, что риск РМЖ значительно выше среди женщин, когда-либо получавших комбинацию эстрогена с прогестином, но не среди женщин с монотерапией эстрогенами. Женщины, принимавшие когда-либо КОК, а затем ЗГТ, имели более высокий риск РМЖ, в отличие от женщин, принимавших когда-либо только КОК или только ЗГТ. Выяснилось, что среди женщин с выявленным в настоящем исследовании РМЖ, 25,7% женщин никогда не принимали ни КОК, ни ЗГТ; 26,1% женщин когда-либо принимали КОК, но не принимали ЗГТ; 13,8% женщин никогда не принимали КОК, но когда-либо принимали ЗГТ; 34,4% женщин когда-либо принимали и КОК, и ЗГТ. Однако в исследовании подчеркивается, что риск РМЖ зависит от индивидуальной рецепторной восприимчивости женщины к экзогенным женским половым гормонам [64].

Согласно исследованиям Ningqi Hou и соавт. (2013 г.) влияние ЗГТ на риск РМЖ варьирует в зависимости от расы/этнической принадлежности, индекса массы тела, плотности ткани молочной железы [58]. Прием ЗГТ ассоциирован с увеличением риска на 20% у белых женщин, мексиканок и азиаток, но не у чернокожих женщин. У женщин с низким/нормальным индексом массы тела и очень высокой плотностью ткани молочной железы применение ЗГТ значительно увеличивает риск РМЖ. У женщин с избыточной массой тела/ожирением с меньшей плотностью ткани молочной железы при ЗГТ отсутствует повышенный риск РМЖ [58].

На XI Всемирном конгрессе по гинекологической эндокринологии (Флоренция, Италия, февраль 2008 г.) были доложены результаты исследования A.Fourni и F.Berrino (Италия), в которое за период 1990–2002 гг. были включены 80 377 женщин с возрастом менопаузы 8,1 года. РМЖ выявлен у 2354 женщин. Относительный риск РМЖ у женщин, принимающих ЗГТ, зависел от комбинации гормонов: для комбинации эстроген + прогестерон он составил 1,00 (0,83–1,22), эстроген + дидрогестерон – 1,16 (0,94–1,43), эстроген + прогестаген – 1,69 (1,5–1,91).

При эпидемиологических исследованиях по оценке влияния ЗГТ на риски РМЖ выявлено, что относительный

риск РМЖ увеличивается на 1,023 с каждым годом ЗГТ, при ЗГТ продолжительностью более 5 лет относительный риск РМЖ составляет 1,35. Риск РМЖ вследствие ЗГТ приравнивается к рискам РМЖ с каждым годом отсроченной менопаузы после 50 лет у женщин без ЗГТ [28].

Применение тамоксифена в течение 5 лет способствует снижению риска РМЖ на 49% и более даже у женщин старше 60 лет, однако увеличивает риски рака эндометрия [28].

Применение гормонотерапии (КОК, ЗГТ) в 16–32% случаях может сопровождаться в первые 2–3 мес приема препаратов мастодинией [68].

Симптоматическая терапия

Применение некоторых фитопрепаратов, например препарата Лакзенова, может рассматриваться как симптоматическая терапия в данном случае.

В состав препарата Лакзенова входят: экстракты семян пажитника сенного, сухой экстракт плодов фенхеля обыкновенного, цветков ромашки аптечной, травы козлятника лекарственного, травы мелиссы лекарственной, порошок лиофилизированного маточного молочка. Пажитник сенной как источник сапонинов обладает прогестагенной активностью, применяется для лечения и профилактики мастопатий. Один из основных сапонинов пажитника, диосгенин, в организме трансформируется в прогестерон. В эксперименте на культуре клеток рака предстательной железы и рака толстого кишечника было установлено, что диосгенин пажитника уменьшает пролиферацию и вызывает апоптоз раковых клеток, не оказывая негативного влияния на жизнедеятельность здоровых клеток. Растительные компоненты препарата Лакзенова выравнивают соотношение концентрации эстрадиола и прогестерона, обладают обезболивающим эффектом при масталгии и мастодинии. В состав препарата Лакзенова входит лиофилизированное маточное молочко, обладающее онкопротективным эффектом на РМЖ. Маточное молочко обладает способностью ингибировать фермент печени ариламин-N-ацетилтрансферазу, который переносит ацетильную группу с ацетилкофермента А на ариламин, вследствие чего часть ариламинов становится канцерогенами и может вызывать РМЖ и рак других органов [70].

Профилактика РМЖ

Несмотря на фундаментальные исследования, посвященные изучению механизмов канцерогенеза, новым методам доклинической диагностики, таргетной терапии РМЖ, данная патология занимает стабильную позицию в структуре заболеваемости и смертности женщин. Поиск эффективных мер профилактики до настоящих дней занимает умы ведущих специалистов в разных областях медицины: онкология, генетика, иммунология, фармакология, эндокринология, акушерство и гинекология, психосоматическая патология и др. [37, 42, 51].

Доказанными мерами профилактики РМЖ являются нормализация массы тела, физическая активность не менее 30 мин в день, здоровое питание (фрукты, цельные злаки), ограничение в приеме алкоголя, лактация не менее 1 года с каждым ребенком [42].

Недосыпание потенциально увеличивает риск РМЖ [47, 56, 63]. Уменьшение продолжительности ночного сна в зависимости от возраста, физической активности, курения, индекса массы тела оказывает разную степень влияния на риск РМЖ [63].

N.Mulcahy (2012 г.) представил результаты обследования 101 женщины с эстроген-рецептор-положительным РМЖ на ранней стадии. Наибольшие риски РМЖ выявлены у женщин с продолжительностью сна менее 7 ч в последние 2 года, особенно у женщин в постменопаузальном периоде [56].

Особую значимость для профилактики РМЖ имеет формирование женщиной позитивной модели поведения [28]. Так, психогенные факторы оказывают влияние на патогенез дисгормональных очаговых заболеваний молочной железы [27]. У женщин с данной патологией выделяют 4 наиболее часто встречающихся личностных профиля:

- 1) *тревожно-депрессивный* (определяется у 24,2% женщин) – характеризуется депрессивными реакциями, чувством необоснованной тревоги, ожиданием неизбежной опасности, неверием в будущее, хороший исход заболевания;
- 2) *тревожно-ригидный* (18,2%) – свойственны повышенная тревожность, настороженность, ригидность мышления в сочетании с упрямством и тенденцией к агрессии, склонность к паранойальному реагированию, отрешенности;
- 3) *двухфазный* (40,9%) – характеризуется сочетанием первых двух типов;
- 4) *линейный* (16,7%) – отражает состояние больных с устойчивой психикой [27].

Для больных РМЖ характерны общее снижение фрустрационной толерантности и адаптируемости личности [1, 24].

Роль воспаления в генезе и стимуляции канцерогенеза

Роль воспаления в генезе и стимуляции онкологического процесса подчеркивают в течение последних десятилетий как отечественные [3], так и зарубежные ученые [31, 32, 39, 54, 65].

Клеточные медиаторы и цитокины воспаления являются важными составляющими местной окружающей среды опухолей. Для некоторых видов рака свойственны воспалительные процессы в тканях до возникновения злокачественных изменений. При других типах рака онкогенные изменения вызывают воспалительные изменения в микро-среде, которые способствуют развитию опухолей. Независимо от своего происхождения, тлеющее воспаление в опухолевой среде обладает эффектами промоции опухолевого процесса, способствует пролиферации и выживанию злокачественных клеток, стимулирует ангиогенез и метастазирование, снижает адаптивный иммунный ответ, нарушает ответную реакцию на воздействие гормонов и химиотерапевтических средств. Молекулярные основы воспаления, обусловленного опухолевым ростом, изучены достаточно глубоко, что позволяет вести поиск новых целевых молекул для улучшения диагностики и лечения [54].

Тлеющее воспаление является составной частью опухолевой среды и отличительным признаком рака. Ключевыми участниками молекулярного пути онкогенного воспаления, как внутреннего, так и внешнего, являются транскрипционные факторы (например, ядерный фактор κВ), которые модулируют воспалительную реакцию через растворимые медиаторы (цитокины, хемокины) и клеточные компоненты (например, опухолеассоциированные макрофаги), стимулируют туморогенез [39].

Учитывая сложный, до конца не изученный этиопатогенез РМЖ, немедленное и долгосрочное влияние беременности и лактации на течение и исходы РМЖ, перед акушерами гинекологами стоит задача своевременной оценки факторов риска, диагностики и полноценной профилактики РМЖ.

Согласно «естественной истории» роста опухоли, фактическая скорость роста РМЖ в 22,9 раза ниже, чем могла бы быть с учетом пролиферативной активности. Данный феномен объясняется потерей 95,5% опухолевых клеток вследствие их некроза, метастазирования или перехода клеток в непролиферативную фазу G0 [13].

Член-корреспондент РАН профессор Лев Андреевич Ашрафян на XV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (сентябрь 2014 г., Москва) в докладе «Метастазирование рака молочной железы как часть раннего канцерогенеза» особо подчеркнул [67], что основная парадигма терапии при злокачественном процессе заключается не только в лечении первичного опухолевого очага, но и профилактике и лечении метастатической болезни. Для этого требуется проводить мероприятия, направленные на супрессию воспаления, деметилирование, подавление ангиогенеза. С этой целью необходимо применять препараты, направленные на супрессию воспаления, подавление ангиогенеза, стимуляцию апоптоза, подавление воспаления и неоангиогенеза, управление дифференцировки опухолевой стволовой клетки, деметилирование генов-онкосупрессоров.

