

Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: клинический случай

Ю.Э.Доброхотова¹, С.Э.Араkelов², С.Ж.Данелян², Е.И.Боровкова^{✉1}, А.Е.Зыков², С.А.Залесская¹, Е.А.Нагайцева²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы. 129301, Россия, Москва, ул. Касаткина, д. 7

Ассоциированным с беременностью является рак молочной железы, который впервые выявлен во время беременности, в течение первого года после родов или в любое время на фоне лактации. Диагностика заболевания в I триместре является показанием для прерывания беременности. Выявление болезни после 20 нед и желание женщины сохранить беременность являются основанием для проведения тотальной мастэктомии с последующей полихимиотерапией доxorубицином с циклофосфамидом или фторурацилом. Лучевая терапия во время беременности не применяется. Сроки и метод родоразрешения определяются индивидуально и зависят от стадии процесса и срока беременности, когда он был выявлен. Представлен клинический случай ведения пациентки с отчетно-инфильтративной формой рака молочной железы IV стадии, впервые диагностированной в 22 нед беременности.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, химиотерапия, метастаз, рак яичника.

✉katyanikitina@mail.ru

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Араkelов С.Э., Данелян С.Ж. и др. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: клинический случай. Гинекология. 2018; 20 (1): 102–108. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.102-108

Breast cancer associated with pregnancy: a clinical case

Yu.E.Dobrokhotova¹, S.E.Arakelov², S.Zh.Danelyan², E.I.Borovkova^{✉1}, A.E.Zykov², S.A.Zallesskaya¹, E.A.Nagaytseva²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²City Clinical Hospital №40 of the Department of Health of Moscow. 129301, Russian Federation, Moscow, ul. Kasatkina, d. 7

Associated with pregnancy is breast cancer, which was first detected during pregnancy, during the first year after childbirth or at any time against lactation. Diagnosis of the disease in the first trimester is an indication for abortion. The detection of the disease after 20 weeks and the desire of the woman to maintain pregnancy is the basis for conducting a total mastectomy followed by polychemotherapy with doxorubicin with cyclophosphamide or with fluorouracil. Radiation therapy during pregnancy is not applied. The timing and method of delivery are determined individually and depend on the stage of the process and the period of pregnancy, when it was identified. A clinical case of a patient with edematous-infiltrative form of breast cancer of the IV stage, diagnosed for the first time in 22 weeks of pregnancy, is presented.

Key words: breast cancer, pregnancy, chemotherapy, metastasis, ovarian cancer.

✉katyanikitina@mail.ru

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Arakelov S.E., Danelyan S.Zh. et al. Breast cancer associated with pregnancy: a clinical case. Gynecology. 2018; 20 (1): 102–108. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.102-108

Ассоциированным с беременностью называется рак молочной железы (РМЖ), который впервые диагностирован во время беременности, в течение первого года после родов или в любое время на фоне лактации [1]. Суммарная распространенность заболевания составляет от 15 до 35% на 100 тыс. родов [1–5].

Большинство случаев гестационного РМЖ выявляется на поздней стадии, процент распространенных форм достигает 85, а в 20% имеются отдаленные метастазы [6–9]. По гистологическому строению РМЖ у беременных чаще всего представлен протоковой аденокарциномой, преимущественно низкодифференцированной и без экспрессии рецепторов к эстрогенам (РЭ) и прогестерону – РП (неоплазматический HER2+ или базальноподобный трипл-негативный тип) [5, 10–13].

Диагностика РМЖ у беременных затруднена в связи с физиологическими изменениями, происходящими в структуре железы [1]. Но при выявлении у пациентки любых образований молочной железы, а также при указании на изменение ее плотности и симметричности врач акушер-гинеколог должен проявлять онкологическую настороженность [7, 14]. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с фиброаденомой, фиброзно-кистозной болезнью, очаговой гиперплазией, ретенционными кистами (галактоцеле), абсцессом, липомой, гамартомой и значительно реже с лейкозом, лимфомой, саркомой или невриномой [5].

Наиболее доступным методом диагностики РМЖ является ультразвуковое исследование (УЗИ) [15, 16]. Для уточнения диагноза возможно проведение маммографии, которая безопасна при условии дополнительного экранирования живота, однако чувствительность метода снижается во время беременности из-за увеличения concentra-

ции внеклеточной жидкости и уменьшения контрастности жировой ткани [16, 17]. Магнитно-резонансная томография без контрастирования разрешена со II триместра, но окончательный диагноз формулируется только на основании результатов гистологического исследования материалов, полученных путем Core-биопсии, или интраоперационно [18].

Самым сложным во время беременности являются стадирование процесса и оценка наличия отдаленных метастазов в легкие, печень, кости и головной мозг. Для этих целей возможно проведение УЗИ, рентгеновского исследования (с экранированием живота) и магнитно-резонансной томографии без контрастирования. Компьютерная томография (КТ) противопоказана во время беременности [19, 20].

В табл. 1 представлены расчетные дозы облучения для плода в зависимости от применяемого диагностического метода и зоны исследования [20].

Доказано, что при внешнем облучении в 50 Гр в I триместре к плоду проникает от 0,04 до 0,15 Гр, в III триместре – до 2 Гр [21, 22]. До 16 нед беременности порог условно безопасного пренатального воздействия радиации составляет от 0,1 до 0,2 Гр (10–20 рад). После 16 нед он увеличивается до 0,5–0,7 Гр (50–70 рад) [23].

Выбор тактики ведения пациенток с гестационным РМЖ определяется сроком беременности, формой и стадией опухолевого процесса. В I триместре при местно-распространенном и отчетно-инфильтративных формах, когда необходимо проведение системной химиотерапии, показано прерывание беременности [14, 24, 25]. Со II триместра (при желании пациентки сохранить беременность) проводится тотальная мастэктомия с последующей химиотерапией [5]. Реконструкция молочной железы должна быть отложена до послеродового периода. Удаление подмышечных лим-

Таблица 1. Расчетные дозы облучения для плода	
Процедура	Плодовая доза, мрад
Рентген грудной клетки (прямые и боковые проекции)	<1
Пиелограмма внутривенная	400–900
Бариевая клизма	700–1600
Рентген шейного отдела позвоночника	<1
Рентген грудного отдела позвоночника	<1
Рентген поясничного отдела позвоночника	400–600
Рентген пояснично-крестцовой области	200–600
Рентген бедра	100–400
Рентген зубов	0,01
Маммография	Ничтожно мало
Церебральная ангиография	<10
КТ груди	30
КТ брюшной полости	250
Перфузионное сканирование легких с ⁹⁹ Tc	6–12
Сканирование легочной вентиляции	1–19
Ангиография легких через бедренную вену	221–374
Ангиография легких через плечевую вену	<50

фатических узлов с биопсией контрлатеральных узлов является обязательным и позволяет оценить прогноз эффективности терапии [26].

Системная химиотерапия

Проведение системной химиотерапии возможно со II триместра [27, 28]. Дозы препаратов во время беременности не отличаются от стандартных, несмотря на происходящее увеличение объема циркулирующей крови, ускорение скорости клубочковой фильтрации (увеличение клиренса и снижение концентрации лекарств в плазме), замедление моторики желудочно-кишечного тракта (снижение всасывания препаратов), снижение концентрации альбумина в плазме (увеличение концентрации несвязанного активного препарата), появление «третьего пространства» амниотической жидкости и развитие множественной лекарственной устойчивости (появление р-гликопротеина fetalного происхождения) [29].

Назначение химиопрепаратов противопоказано в I триместре, особенно в сроки от 5 до 10 нед в связи с 15–20% увеличением частоты развития врожденных и хромосомных аномалий, мертворождений и выкидышей [30, 31]. Во II или III триместрах химиотерапия допустима, но ассоциирована с развитием задержки роста плода, преждевременными родами и низкой массой новорожденных в 50% [5, 28, 29]. В связи с этим сроки и длительность проведения лечения определяются индивидуально, но промедление в начале терапии от 3 до 6 мес приводит к увеличению риска метастазирования до 10% [29].

Наиболее часто используемой схемой лечения беременных с РМЖ является назначение доксорубицина с циклофосфамидом или с фторурацилом [29, 32]. Опыт применения производных антрациклина во время беременности указывает на их относительную безопасность и эффективность, но количество наблюдений пока недостаточно [33]. В 2010 г. было сообщено о 40 случаях эффективного использования таксанов во время беременности (паклитаксел – в 21, доцетаксел – 16 и оба препарата – в 3 случаях) [34]. Использование трастузумаба во время беременности противопоказано, так как приводит к развитию гипоплазии легких, скелетным дисплазиям и увеличивает показатель неонатальной смертности [35]. Лапатиниб – обратимый ингибитор тирозинкиназы, применяется при ErbB2 (HER2-позитивном) распространенном РМЖ, достоверно и значимо снижает риск прогрессирования заболевания, а также метастазирования в головной мозг. Однако информации о возможности его использования во время беременности недостаточно [36]. Селективные модуляторы

эстрогеновых рецепторов, такие как тамоксифен, на фоне гестации не используются, так как ассоциированы с кровотечением, невынашиванием, врожденными пороками развития и антенатальной гибелью плода [37].

Установление диагноза гестационного РМЖ всегда сопряжено с необходимостью принятия решения о возможности прерывания беременности или целесообразности ее прерывания. В настоящее время имеется достаточно данных о том, что прерывание беременности не улучшает отдаленных результатов терапии. Имеющиеся публикации, свидетельствующие об улучшении показателей 5-летней выживаемости пациенток, которым было проведено прерывание беременности, основываются на результатах ретроспективных исследований и не учитывают погрешности в связи с различными стадиями процесса [21]. По данным последних исследований, наличие беременности не влияет на прогноз заболевания [38, 39]. По данным FAmant и соавт., при сравнении 300 беременных с РМЖ и 870 небеременных с РМЖ не было выявлено существенных различий в показателях прогрессирования заболевания (отношение шансов 1,34; 95% доверительный интервал – ДИ 0,93–1,91) или общей выживаемости (отношение шансов 1,19, 95% ДИ 0,73–1,93) [38]. В когортном исследовании, проведенном J.Litton и соавт., 75 женщин с РМЖ получали стандартную химиотерапию во II и III триместрах. Были продемонстрированы лучшие показатели 5-летнего безрецидивного течения (72% против 57%) по сравнению с небеременными пациентками того же возраста и с той же стадией заболевания [39]. Результаты метаанализа, опубликованного в 2012 г. и включившего более 3 тыс. пациенток с гестационным РМЖ и 37 100 женщин с РМЖ вне беременности, свидетельствуют о том, что выявление заболевания на фоне лактации ассоциировано с более высокими показателями смертности (отношение рисков 1,84; 95% ДИ 1,28–2,65), чем в группе пациенток с РМЖ, выявленным во время беременности (отношение рисков 1,29; 95% ДИ 0,72–2,24) [19].

Химиотерапию заканчивают за 3–4 нед до родов с целью исключения лейкопении у плода. Многие цитостатические препараты, особенно алкилирующие агенты, экскретируются с грудным молоком и могут вызывать развитие нейтропении новорожденных [40–42]. Как правило, грудное вскармливание не рекомендовано пациенткам, проходящим системную химиотерапию, но допустимо сохранение грудного вскармливания контрлатеральной молочной железой на фоне лучевой терапии [25, 40, 43].

В родильном доме при ГКБ №40 за 2017 г. были родоразрешены 4 пациентки с верифицированным диагнозом РМЖ, ассоциированным с беременностью.

Клинический случай 1

В родильный дом при ГКБ №40 была госпитализирована пациентка А. 22 лет с диагнозом: беременность 26–27 нед, ассоциированная с РМЖ. Головное предлежание. Плацентарная недостаточность, компенсированная форма. РМЖ IV стадии. T4bN3M1. Метастазы в яичник, лимфатические узлы шеи справа. Правосторонний метастатический плеврит. Состояние после 1-го курса полихимиотерапии (ПХТ).

Anamnesis vitae. Хронических заболеваний, операций и переломов в анамнезе нет. Наследственность по женской линии не отягощена.

Anamnesis morbi. Данная беременность первая, на учете в женской консультации состояла с 7 нед. В 9 нед пациентка самостоятельно обнаружила безболезненное уплотнение в правой молочной железе, но за медицинской помощью не обращалась. По данным УЗИ в 12–13 нед патологических изменений органов малого таза не обнаружено.

С 22 нед пациентка отмечает появление уплотнения, припухлости и болезненности в области шеи справа. С описанными жалобами беременная была госпитализирована в отделение общей онкологии Центросоюза России, где 22.09.2017 по данным УЗИ диагностированы опухоль правой молочной железы (инфильтративно-отечная форма), метастазы в аксиллярные, под-, надключичные и шейные лимфатические узлы справа, метастазы в яичники, асцит. С целью верификации диагноза выполнена трепанобиопсия опухоли правой молочной железы, под-

Рис. 1. Опухоль правой молочной железы при беременности 26–27 нед.



Рис. 2. Опухоль правой молочной железы.

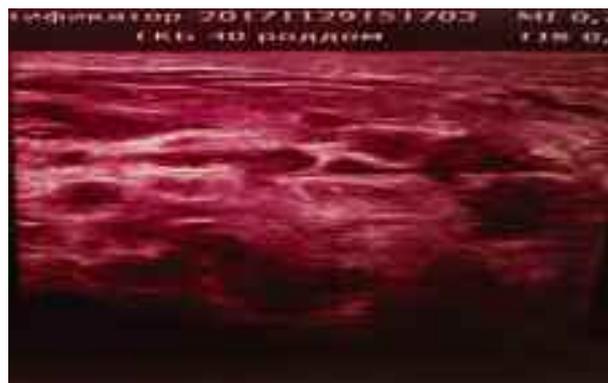


Рис. 3. Опухоль левого яичника.



мышечного лимфатического узла справа, опухоли левого яичника.

Результат **гистологического исследования**: инвазивный рак правой молочной железы, специальный тип, светлоклеточная карцинома, богатая гликогеном, grade 3, метастазы в подмышечный лимфоузел и левый яичник. Молекулярно-биологический подтип метастатической карциномы молочной железы в яичник. Тройной негативный базальноподобный тип опухоли.

Рентгенографическое исследование органов грудной клетки подтвердило увеличение бронхопульмональных лимфатических узлов справа до 2,5 см и слева до 1,5 см, плеврит.

Пациентка 09.10.2017 самостоятельно обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр радиологии в Обнинске и была госпитализирована. Проведен пересмотр стекол от трепанобиопсии образования правой молочной железы, подмышечного лимфатического узла справа, опухоли яичника. **Гистологическое заключение**: инвазивный РМЖ, специальный тип, светлоклеточная карцинома, богатая гликогеном, РЭ отр., РП отр., HER2/neu отр., Ki65 – 35% (трипл-негативный рак).

По данным КТ органов грудной клетки были выявлены увеличение лимфатических узлов средостения, корней легких, правой подмышечной области, двусторонний экссудативный плеврит. Выполнен торакоцентез справа, эвакуировано 650 мл серозной жидкости.

Учитывая стадию и распространенность процесса, пациентке 10.10.2017 проведен 1-й курс ПХТ по схеме: доксорубин 80 мг + циклофосфан 80 мг. С целью профилактики тромботических осложнений введен фрагмин 500 ЕД №3. Повторный курс рекомендовано провести через 3 нед.

Для проведения повторного курса терапии пациентка госпитализирована в родильный дом при КГБ №40 27.10.2017. При поступлении состояние относительно удовлетворительное, жалобы на умеренную слабость.

Status localis: молочные железы асимметричны, правая железа увеличена, болезненна, кожа в правых наружных квадрантах гиперемирована, отечна, симптом «лимонной корки», при пальпации четкие границы образования не определяются. Сосок не изменен, выделений нет. Правые аксиальные, над- и подключичные лимфатические узлы увеличены до 2 см, в области шеи – пальпируется болезненный конгломерат лимфатических узлов диаметром до 4 см (рис. 1). Матка увеличена соответственно сроку беременности, смещена вправо образованием диаметром до 10 см плотной консистенции, локализованным в левой подвздошной области.

В условиях стационара проведено дополнительное обследование.

УЗИ молочных желез: структура левой молочной железы в пределах физиологической нормы, патологических образований не выявлено. В правой молочной железе на фоне расширенных млечных протоков визуализируется

образование размером 43×30 мм неоднородной эхоструктуры пониженной эхогенности, занимающее весь верхний наружный квадрант, без четких контуров, неопределенной пространственной ориентации, с акустической тенью, инфильтрацией по периферии до подкожного слоя. В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) визуализируются интранодулярные сосуды с радиальным ходом. Справа регионарные лимфатические узлы (аксиллярные, шейные, над-, подключичные) представлены единичными увеличенными образованиями и конгломератом с кистозной дегенерацией и усиленным кровотоком при ЦДК (рис. 2).

УЗИ органов малого таза: в проекции левого яичника визуализируется образование с неровными бугристыми контурами 137×90×116 мм гетерогенной эхоструктуры с анехогенными включениями, радиально пронизывающими сосудами с высокоскоростными (22 см/с) и низкорезистентными (индекс резистентности 0,25) характеристиками кровотока (рис. 3). Область правых придатков не доступна осмотру. Свободной жидкости в малом тазу и брюшной полости не выявлено.

Ультразвуковая фетометрия 27.10.2017: плод соответствует 24–25 нед (5-й перцентиль). Предполагаемая масса тела – 730 г. Анатомия плода в норме. Плацента расположена по задней стенке, толщина 29 мм, структура однородная. Степень зрелости – 0. Индекс амниотической жидкости – 15 см. Допплерометрия: показатели гемодинамики маточно-плацентарного и плодового кровотока в норме.

30.10.2017 проведен междисциплинарный онкологический **консилиум**, который постановил: принимая во внимание распространенность процесса у беременной с BRCA1-ассоциированным РМЖ отечно-инфильтративной формы, трипл-негативным с множественными метастазами в лимфатические узлы средостения, над-, подключичные, шейные, яичники, плевру, после проведенного 1-го курса ПХТ показано паллиативное лечение с последующим родоразрешением в 32–33 нед беременности.

Рис. 4. Опухоль левого яичника.



Рис. 5. Макропрепарат опухоли левого яичника.



Был проведен 2-й курс ПХТ: доксорубин 60 мг/м² – 80 мг, циклофосфан 600 мг/м² – 80 мг. 30.10.2017, учитывая тяжелую анемию, перелито 646 мл эритроцитарной взвеси. На фоне ПХТ проводился динамический контроль за состоянием плода и показателями маточно-плацентарного кровотока, нарушений выявлено не было. Через 7 дней от начала 2-го курса ПХТ пациентка была выписана. Результаты лабораторного обследования после 2-го курса ПХТ представлены в табл. 2.

Повторная госпитализация была проведена через 3 нед после 2-го курса ПХТ. При поступлении **ультразвуковая фетометрия** 20.11.2017: плод соответствует 28 нед беременности (5-й перцентиль), предполагаемая масса плода – 1200 г, плацента 1-й степени зрелости, индекс амниотической жидкости – 14 см. Допплерометрия: индекс резистентности в правой маточной артерии – 0,67 (повышен), в левой маточной артерии – 0,61 (норма), в артериях пуповины – 0,69 (норма). Заключение: беременность 28 нед. Нарушение маточно-плацентарного кровотока 1А степени.

Контрольное УЗИ молочных желез 21.11.2017: в левой молочной железе визуализируется образование в верхнем наружном квадранте 35×27 мм с гипоэхогенными включениями и усиленным кровотоком при ЦДК. Определяется группа увеличенных аксиальных лимфатических узлов 17×10 и 26×10 мм. В правой молочной железе сохраняется образование 43×30 мм, конгломераты увеличенных регионарных лимфатических узлов. **Заключение:** прогрессирование заболевания, метастазы в левую молочную железу, аксиальные и надключичные лимфатические узлы слева.

При **УЗИ** органов брюшной полости и малого таза в области печени, желчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы, надпочечников, почек опухолевой патологии не обнаружено, отмечается расширение чашечно-лоханочной системы левой почки. В проекции левого яичника сохраняется образование с неровными бугристыми контурами 137×94×116 мм равномерно гетерогенной структуры с кистозными включениями с радиально пронизываю-

Таблица 2. Результаты лабораторного обследования	
07.11.2017	Результат
<i>Клинический анализ крови</i>	
WBC	5,3×10 ⁹ /л
RBC	3,84×10 ¹² /л
HGB	10 ² г/л
HCT	31%
PLT	209×10 ⁹ /л
LYMPH	23×10 ⁹ /л
<i>Биохимический анализ крови</i>	
Белок общий	60,6 г/л
Глюкоза	3,5 ммоль/л
Креатинин	27 ммоль/л
Азот мочевины	1,8 ммоль/л
Билирубин общий	7,3 мкмоль/л
Аспаратаминотрансфераза	23 ед/л
Аланинаминотрансфераза	12,2 ед/л
<i>Коагулограмма</i>	
Активированное частичное тромбопластиновое время	25,1 с
Протромбиновое время	10,4 с
Фибриноген	5,1 г/л
Международное нормализованное отношение	0,93

щими сосудами с высокоскоростными и низкорезистентными характеристиками кровотока. Область правых придатков осмотру не доступна. При обзорном осмотре в брюшной полости и полости малого таза свободной жидкости не выявлено. Увеличения парааортальных лимфатических узлов не выявлено.

Проведен повторный общебольничный консилиум 22.11.2017.

Диагноз: рак правой молочной железы cT4bN3M1 (метастазы в плевру, лимфоузлы шеи справа, яичники); 2 курса ПХТ. Прогрессирование (метастазы в левую молочную железу). Беременность 30 нед. Иммуногистохимическое исследование: Pgr – 0 баллов, HER2/neu – 0, Ki65 – 35%. Трипленегативный тип. T4bN2M1. Стадия IV. **Заключение** консилиума: учитывая прогрессирующее заболевание на фоне ПХТ в виде метастазирования в левую молочную железу, в аксиллярные и надключичные лимфатические узлы с обеих сторон и срок беременности, показано досрочное родоразрешение путем операции кесарево сечение с двухсторонней аднексэктомией.

Пациентка подготовлена к оперативному родоразрешению, проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (дексаметазон 24 мг). В плановом порядке бригадой, состоящей из акушеров-гинекологов и онкологов, выполнена **операция:** нижнесрединная лапаротомия, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте, двусторонняя аднексэктомия, субтотальная резекция сальника, резекция брюшины.

Интраоперационно обнаружено: яичник слева представлен кистозно-бугристой опухолью с преобладанием солидного строения размером 20×15×10 см, богато васкуляризированной, легко травмируется при контакте (рис. 4, 5). Левая маточная труба отдельно от опухоли не определяется. Справа яичник аналогичного макроскопического строения размером 6×4×4 см. Интактная яичниковая ткань не визуализируется (рис. 6), маточная труба укорочена, утолщена, серозная оболочка отечная. Общая кровопотеря составила 1600 мл, 2,9% от массы тела.

На патогистологическое и цитологическое исследование направлены: плацента, опухоль левого и правого яичника, сальник, брюшина мезогастральной и гипогастральной области, асцитическая жидкость.

Заключение гистологического исследования: правая маточная труба извитая 4×0,5 см, правый яичник 5×5×2 см

неправильной формы (16–17 м/т), на разрезе с множественными очагами бело-желтого цвета разного размера (18–21). Левая маточная труба 7×0,5 см, левый яичник 18×15×7 см с бугристой поверхностью и кистами 0,1–2 см, на разрезе дольчатого строения, бело-желтого цвета, с очаговыми кровоизлияниями.

Микроскопическая картина. Плацента: базальная дородовая оболочка неравномерной толщины с дистрофией клеток, слабоинфильтрирована лимфоцитами. В базальном хорионе фиброз, амнион отсутствует, сосуды спавшиеся. Ворсинчатый хорион представлен зрелыми промежуточными ворсинами с избыточным ветвлением типичных терминальных ворсин с участками ветвления мезенхимальных ворсин и мелких гиповаскулярных ворсин, кальцинаты отсутствуют. **Правая маточная труба** без патологических изменений. **Правый яичник** представлен опухолевой тканью, построенной из полиморфных клеток с анизохромными ядрами, формирующими альвеолярные, трабекулярные структуры и солидные поля. Инвазии в сосудах нет. **Левая маточная труба** без патологических изменений. В паратубарной клетчатке очаговое разрастание опухоли. **Левый яичник** представлен опухолевой тканью, построенной из полиморфных клеток с анизохромными ядрами, формирующими альвеолярные, трабекулярные структуры и солидные поля. В сосудах определяются опухолевые эмболы.

Послеоперационный период у роженицы протекал без осложнений, лактация была подавлена медикаментозно, а на 7-е сутки пациентка переведена в Обнинскую онкологическую больницу для продолжения химиотерапии.

Новорожденный недоношенный гипотрофичный мальчик массой тела 1320 г, ростом 44 см с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов был переведен на II этап выхаживания через 7 сут.

Клинический случай 2

Пациентка Я. 44 лет была госпитализирована в родильный дом при ГКБ №40 с диагнозом: беременность 37–38 нед, ассоциированная с онкопатологией. Головное предлежание. Рак левой молочной железы cT1N0M0.

Anamnesis vitae. Хронических заболеваний, операций и переломов в анамнезе нет. Наследственность по женской линии не отягощена. Настоящая беременность четвертая, предыдущие три закончились своевременными родами в 2000, 2013 и 2015 гг. Грудью кормила суммарно 4 года.

Anamnesis morbi. На фоне последней беременности в сроки 33 нед пациентка упала с лестницы и ушиблась областью левой молочной железы. После травмы образовалось болезненное уплотнение, с жалобами на которое она обратилась к врачу акушеру-гинекологу. При осмотре выявлена гематома 15×10 мм, локализованная в верхне-внутреннем квадранте левой молочной железы. Пациентка направлена на консультацию в ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена».

По данным **УЗИ:** в левой молочной железе железистая ткань и явления железисто-кистозной мастопатии. В верхне-внутреннем квадранте определяется зона слабопониженной эхогенности с неровным контуром 13,5×12×17 мм (участок мастопатии?, выполнена биопсия). В нижне-наружном квадранте визуализируется локальная зона мастопатии с множественным скоплением кистозных зон 21×13×22 мм. Кисты анэхогенные, максимальным размером до 12×7 мм. В регионарных лимфоузлах – без очаговой патологии.

Результаты **патоморфологического исследования:** в ткани молочной железы определяются комплексы внутрипротоковой карциномы (carcinoma in situ ductale) угревидного типа строения с участками, подозрительными по инвазивному компоненту. Результаты **иммуногистохимического исследования:** P9 – отрицательное окрашивание, P11 – отрицательное окрашивание, P63 – отрицательное окрашивание, Ki67 – 7%.

Заключение онколога: рекомендовано проведение комбинированного лечения. Учитывая срок беременности и начальную стадию опухолевого процесса с благоприятным течением, отложить проведение специфической терапии на послеродовой период.

Рис. 6. Макропрепарат опухоли правого яичника.

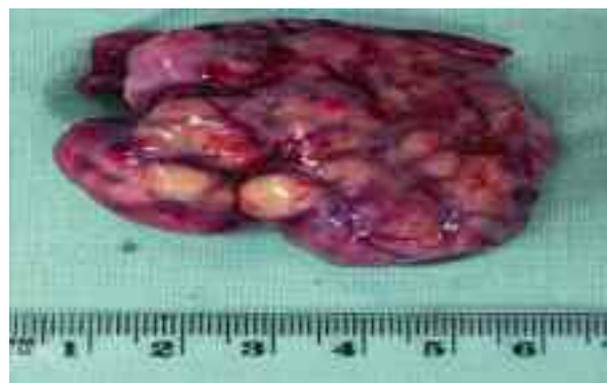
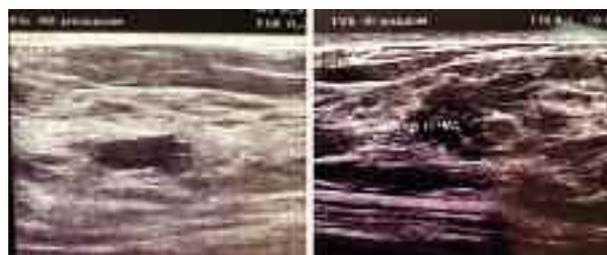


Рис. 7. УЗИ левой молочной железы.



В 37–28 нед пациентка была госпитализирована в родильный дом при ГКБ №40. При поступлении состояние удовлетворительное, жалоб нет.

Status localis: молочные железы симметричны, в верхне-внутреннем квадранте левой молочной железы определяется образование 2×2,5 см с четкими ровными контурами, плотной консистенции. Кожа над образованием не изменена, выделений из сосков нет. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

УЗИ молочных желез: молочные железы одинаковых размеров, их структура представлена смешанным компонентом, железистый слой умеренно повышенной эхогенности. Млечные протоки расширены в пределах физиологической нормы. В левой молочной железе в верхне-внутреннем квадранте на 11 часах определяется образование 16×12×14 мм с нечеткими контурами и вертикальной пространственной ориентацией с единичными локусами ЦДК, на 15 часах образование гипоэхогенной структуры 14×7 мм с четкими контурами с горизонтальной пространственной ориентацией, мелкозернистой структурой и отсутствием локусов кровотока при ЦДК. На 17 часах группа кистозных образований анэхогенной структуры, аваскулярных, размерами до 10 мм (рис. 7).

Согласно заключению онкологического консилиума было принято решение о проведении родов через естественные родовые пути в 38 нед с подавлением лактации в раннем послеродовом периоде.

Программированные роды произошли в срок, протекали без осложнений. Родилась живая доношенная девочка массой тела 4090 г, ростом 54 см, с оценкой по шкале Апгар 9/10 баллов. На 3-и сутки пациентка с ребенком были выписаны домой. Рекомендовано проведение комбинированного лечения через 2 мес после родов.

Клинический случай 3

Пациентка Г. 36 лет госпитализирована в родильный дом при ГКБ №40 с диагнозом: беременность 37–38 нед. Головное предлежание. Плацентарная недостаточность субкомпенсированная форма. Задержка роста плода 2-й степени. Нарушение маточно-плацентарного кровотока 1А степени. Гипотиреоз. РМЖ в анамнезе.

Anamnesis vitae. Хронические заболевания: хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз (медикаментозно компенсирован), хронический пиелонефрит. Наследственность по женской линии не отягощена. Настоящая беременность вторая, предыдущая закончилась своевременными родами в 2011 г. Грудью кормила около 6 мес.

Anamnesis morbi. В 2004 г. при самообследовании пациентка обнаружила уплотнение в правой молочной железе. В ГКБ №33 поставлен диагноз cT1N2M0 IIIa стадия, выполнена радикальная резекция. По данным гистологического исследования: инфильтративно-протоковый РМЖ, метастазы в 5 регионарных лимфатических узлах. Иммуногистохимическое исследование: PЭ – 190 баллов ++, PП – 210 баллов +++, HER2/neu+. Проведен курс дистанционной лучевой терапии на правую молочную железу и зоны регионарного оттока, включая парастермальную, 2 Гр/44 Гр. Проведено 4 курса ПХТ по схеме САФ (циклофосфан – 500 мг/м², доксорубин – 50 мг/м², 2,5-фторурацил – 500 мг/м²), последующая терапия Золадексом 3,6 мг в течение 2 лет. После окончания курса терапии пациентка к онкологу не обращалась. В 2014 г. обратилась в РОНЦ им. Н.Н.Блохина с жалобами на наличие уплотнения в области послеоперационного рубца в правой молочной железе. Опухоль определялась в верхненаружном квадранте справа, размером 5 см. Проведена Core-биопсия. Гистологическое заключение: инвазивный рак неспецифического типа, 2-й степени злокачественности, с наличием раковых эмболов в просветах лимфатических сосудов. Иммуногистохимическое исследование: PЭ – 6 баллов, PП – 6 баллов, HER2/neu – 1+, Ki 67 – 45%. Выполнена маммография: правая молочная железа деформирована за счет операции, кожа, сосок и ореола справа отечны. В зоне послеоперационного рубца определяется образование 4,5×3,5 см с наличием микрокальцинатов.

Генетическое исследование подтвердило наличие мутации BRCA1. Проведено 6 курсов ПХТ доцетаксел 75 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м², после чего выполнена мастэктомия справа с сохранением грудных мышц одномоментной реконструкцией торакодорзальным лоскутом и экспандером 550. Профилактическая мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией экспандером Mentor 550. Морфологическое исследование послеоперационного материала: уплотнение в правой молочной железе размером 2,5 см имеет строение фиброзной ткани с очаговой воспалительной инфильтрацией, микрокальцинатами, скоплением макрофагов и редкими рассеянными элементами резидуальной опухоли (лечебный патоморфоз 3-й степени). В ткани левой молочной железы элементов опухоли не выявлено.

После операции назначен тамоксифен по 20 мг/сут в течение 5 лет. Пациентка в 2017 г. самостоятельно отменила использование тамоксифена в связи с планированием беременности. Беременность наступила спонтанно. Протекала с развитием плацентарной недостаточности и задержки роста плода с 30 нед.

После госпитализации в родильный дом при ГКБ №40 был собран междисциплинарный консилиум, который постановил: учитывая плацентарную недостаточность субкомпенсированной формы, задержку роста плода 2-й степени и повторно беременной с доношенным сроком гестации и достаточной биологической готовностью организма к родам, провести индукцию родов путем амниотомии. Роды вести консервативно. В случае пересмотра тактики родов в пользу операции кесарево сечение расширить объем операции до двухсторонней аднексэктомии.

После проведения индукции родов путем амниотомии развилась регулярная родовая деятельность. Роды закончились через 9 ч 35 мин рождением доношенного гипотрофичного мальчика массой тела 2170 г, ростом 47 см с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. В раннем неонатальном периоде у новорожденного был выявлен дефект межпредсердной перегородки, ребенок переведен в детскую больницу.

Пациентка была выписана на 3-и сутки после родов в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано наблюдение у онколога, продолжить прием тамоксифена по 20 мг/сут.

Заключение

В последние годы отмечается неуклонный рост частоты встречаемости онкологических заболеваний, ассоциированных с беременностью. Это привело к пересмотру ряда постулатов, неопровержимость которых еще недавно была абсолютной. Прежде всего это осознание возможности сохранения беременности у пациенток с диагностированными злокачественными новообразованиями и допустимости проведения ПХТ на фоне гестации. Накопленный опыт и знания позволяют без ухудшения прогноза для пациентки пролонгировать беременность до периода жизнеспособности плода.

Смещение среднего возраста рождения ребенка в интервал 35–40 лет и увеличение доли соматически нездоровых женщин повышает частоту выявления опухолевых процессов, ассоциированных с беременностью, но право женщины иметь ребенка должно и может быть реализовано. Взвешенный междисциплинарный подход с оценкой прогноза и рисков позволяет сохранить надежду на рождение детей женщинам с онкологическими заболеваниями.

Литература/References

1. Пароконая АА. Рак молочной железы и беременность. Современное состояние проблемы. Практическая онкология. 2009; 10 (4): 179–83. / Parokonnaia AA. Rak molochnoi zhelezy i beremennost'. Sovremennoe sostoiante problemy. Prakticheskaia onkologiya. 2009; 10 (4): 179–83. [in Russian]
2. Andersson TM, Jobansson AL, Hsieh CC et al. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 568.
3. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1128.
4. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 45.
5. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138: 91.
6. Cullinane CA, Lubinski J, Neubausen SL et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005; 117: 988.
7. Collins JC, Liao S, Wile AG. Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med* 1995; 40: 785.
8. De Bree E, Makrigiannakis A, Askoxylakis J et al. Pregnancy after breast cancer. A comprehensive review. *J Surg Oncol* 2010; 101: 534.
9. Dominici L, Kuerer H, Babiera G et al. Wound complications from surgery in pregnancy-associated breast cancer. *American Society of Breast Surgeons Annual Meeting* 2009.
10. Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, McGuire WL. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71: 2499.
11. Middleton LP, Amin M, Guyn K et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003; 98: 1055.
12. Reed W, Hannisdal E, Skovlund E et al. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. *Virchows Arch* 2003; 443: 44.
13. Woblfabrt J, Andersen PK, Mouridsen HT, Melbye M. Risk of late-stage breast cancer after a childbirth. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1079.
14. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011; 47: 74.
15. Abn BY, Kim HH, Moon WK et al. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 491.
16. Yang WT, Dryden MJ, Guyn K et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006; 239: 52.
17. Bebrman RH, Homer MJ, Yang WT, Whitman GJ. Mammography and fetal dose. *Radiology* 2007; 243: 605.
18. Shellock FG, Cruess JV. MR procedures: biologic effects, safety, and patient care. *Radiology* 2004; 232: 635.
19. Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 834.
20. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 623.

21. Gemignani ML, Petrek JA, Borgen PI. Breast cancer and pregnancy. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 1157.
22. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6: 328.
23. www.bt.cdc.gov/radiation/prenatalphysician.asp
24. Amrane K, Bellocq JP, Brettes JP, Matbelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 442.
25. Azim HA, Belletini G, Liptrott SJ. Breastfeeding in breast cancer survivors: pattern, behavior and effect on breast cancer outcome. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl 8): viii89 (251P).
26. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3158.
27. Cardonick E, Gilmandyar D, Somer RA. Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1267.
28. Ring AE, Smith IE, Jones A et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4192.
29. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283.
30. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 146.
31. Largillier R, Savignoni A, Gligorov J et al. Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged <35 years: a GET(N)A Working Group analysis. *Cancer* 2009; 115: 5155.
32. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107: 1219.
33. Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988; 61: 435.
34. Mir O, Berveiller P, Goffinet F et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010; 21: 425.
35. Zagouri F, Sergeantanis TN, Chrysikos D et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137: 349.
36. Kelly H, Grabam M, Humes E et al. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin Breast Cancer* 2006; 7: 339.
37. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy – case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 405.
38. Amant F, von Minckwitz G, Han SN et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2532.
39. Litton JK, Warneke CL, Hahn KM et al. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. *Oncologist* 2013; 18: 369.
40. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG et al. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J* 2005; 11: 399.
41. National Library of Medicine drug and lactation database, *LactMed*. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>
42. Talele AC, Slanetz PJ, Edmister WB et al. The lactating breast: MRI findings and literature review. *Breast J* 2003; 9: 237.
43. Helewa M, LOvesque P, Provencher D et al. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 164.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Аракелов Сергей Эрнестович – глав. врач ГБУЗ ГКБ №40

Данелян Соня Жоровна – зам. глав. врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ ГКБ №40

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

E-mail: katyanikitina@mail.ru

Зыков Аркадий Евгеньевич – врач-онкогинеколог ГБУЗ ГКБ №40

Залеская Софья Алексеевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Нагайцева Елена Анатольевна – зав. отд-нием ультразвуковой диагностики в родильном доме при ГБУЗ ГКБ №40