

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

О. А. Снежко

Аннотация. В публикации представлена информация о методах диагностики и лечения рака молочной железы на фоне беременности.

Ключевые слова: рак, онкология, молочная железа, беременность, диагностика, химиотерапия.

BREAST CANCER AND PREGNANCY

O. Snezhko

Annotation. The publication provides information on methods of diagnosis and treatment of breast cancer in pregnancy.

Keywords: cancer, oncology, mammary gland, pregnancy, diagnostics, chemotherapy.

По определению ВОЗ, рак молочной железы (РМЖ), ассоциированный с беременностью, предполагает возникновение злокачественной опухоли на фоне беременности или лактации в течение одного года после завершения беременности. Среди онкологической патологии беременных РМЖ занимает первое место, составляя 5—17%. Развитию такой ситуации способствует ряд факторов: с одной стороны, отмечается неуклонный рост заболеваемости, в том числе и за счет женщин фертильного возраста, рак «молодеет», а с другой — социальные аспекты современной жизни не всегда позволяют планировать беременность в молодом возрасте, поэтому все чаще женщины рожают в 30—40 лет, что приближает их к группе риска по раку молочной железы. Динамика исследований рака молочной железы в последние годы показала, что он является наиболее частой формой опухоли у женщин во время беременности. По данным международных статистических институтов, на эту форму опухоли у женщин моложе 45 лет приходится до 8% всех случаев. Частота выявляемости РМЖ во время беременности колеблется от 1 на 3000 беременных женщин до 1 на 10000 случаев беременности. Причина того, что ранее достаточно редкое сочетание РМЖ и беременности в настоящее время уже не является редкостью, заключается в более позднем возрасте деторождения, а также в том, что когорта больных расширяется за счет включения в нее и тех женщин, у которых РМЖ обнаружен в течение года после родов. Исследования, проведенные шведским национальным реестром здравоохранения, показали, что частота РМЖ у беременных увеличилась в период между 1963 и 2002 годами с 16,0 до 37,4 на 100 тысяч беременных. Если же включить в оценку не только всех женщин, которые заболели РМЖ во время беременности, но и выполнивших аборт, то частота РМЖ, ассоциированного с беременностью, возрастает более чем в 7 раз и приближается к соотношению 215,8 на 100 тысяч беременностей.

Отличительными чертами РМЖ, связанного с беременностью, как правило, являются агрессивность течения, поздняя диагностика и плохой прогноз. От появления первых симптомов до постановки диагноза «РМЖ» проходит в среднем от 2 до 15 месяцев, что является фактором, предопределяющим запущенность процесса. Трудности диагностики вполне объективны и обусловлены

физиологическими процессами, протекающими в ткани молочной железы на фоне беременности: увеличением размеров, изменением плотности, консистенции органа. Нередки ошибки при проведении дифференциальной диагностики опухоли с маститами, галактоцеле. Однако не менее важным фактором является низкая онкологическая настороженность акушеров-гинекологов.

Возраст первых родов — хорошо известный фактор, влияющий на заболеваемость РМЖ. Так, у женщин, имевших поздние первые роды (в возрасте старше 30 лет) или не имевших родов вообще, риск заболеть РМЖ в 2—3 раза выше, чем у рожавших до 20 лет. Каждые последующие роды в возрасте до 30 лет сопровождаются дальнейшим снижением риска развития РМЖ. Риск возникновения РМЖ в возрасте до 40 лет в 5,3 раза выше у женщин, рожавших в возрасте старше 30 лет по сравнению с рожавшими до 20 лет. Рожавшие женщины — носительницы мутаций BRCA1 или BRCA2 существенно чаще (в 1,71 раза) заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет, чем нерожавшие. Каждая беременность у них ассоциируется с возрастанием риска возникновения РМЖ. Ранняя беременность не оказывает защитного действия у женщин, имеющих мутации BRCA1 или BRCA2.

Отсутствие лактации сопровождается повышением риска возникновения РМЖ в 1,5 раза. Позитивный защитный эффект лактации реализуется как у женщин репродуктивного периода, так и у находящихся в менопаузе, причем прослеживается обратная зависимость между общей длительностью лактации и риском развития РМЖ.

Алгоритм обследования молочных желез у беременной женщины мало чем отличается от такового у небеременной и основан на принципе безопасности для плода. Обязательными являются осмотр и пальпация органа. При обнаружении уплотнения целесообразно проведение сонографии молочных желез, которая позволяет оценить характер новообразования (солидное или кистозное) и состояние регионарных лимфоузлов. Необходимым условием является выполнение совершенно безопасной тонкоигольной пункционной биопсии опухоли. По показаниям выполняется маммография, однако следует помнить о том, что она не всегда информативна из-за рентгенплотного фона, обусловленного активными пролиферативными процессами в железистой ткани,

и может привести к высокой частоте ложноотрицательных результатов. Кроме этого, в I триместре беременности маммография возможна только на низкодозных аппаратах с обязательным экранированием плода. Стандартное для получения гистологического заключения выполнение диагностической трепан-биопсии может в ряде случаев закончиться образованием молочного свища, что может осложнить проведение неoadъювантного лечения. МРТ молочной железы с контрастированием небезопасно для плода, так как контрастное вещество проникает через плаценту и, как показал эксперимент с животными, вызывает аномалии развития плода.

Анализ гистологических форм РМЖ показал, что при сочетании РМЖ и беременности более часто, чем в общей популяции, встречаются агрессивные формы опухоли: так, низкая дифференцировка опухоли встречается в 74% случаев, инвазия лимфатических сосудов и опухолевые эмболы в них — в 88%, ЭР- и ПР-негативные опухоли — в 42%. Чаще отмечается метастатическое поражение периферических лимфоузлов. Значительно чаще, чем в общей популяции больных, встречаются воспалительные формы РМЖ. Изучение онкомаркеров показало, что уровень СА 15—3 был достоверно выше при РМЖ в сочетании с беременностью, чем у остальных больных. При этом стадия и гистологический тип опухоли были идентичными в обеих группах.

Интересны сведения о зависимости частоты развития РМЖ от пола ребенка. Развитие РМЖ в случае, когда рождаются девочки, встречается чаще (63%), чем при рождении мальчиков (37%). Авторы исследования делают вывод, что пол ребенка (мальчики) оказывает некоторое протективное действие, хотя причина такого воздействия неизвестна. Рожденные в срок дети имели при появлении на свет более низкую массу тела (2,5 кг — средний вес доношенных детей в этой группе), в то время как дети, рожденные от здоровых матерей, имели массу тела не менее 3,1 кг.

В случае выявления РМЖ, ассоциированного с беременностью, ключевым моментом при выборе тактики лечения является вопрос о сохранении плода, который определяется стадией и сроком беременности. Если пациентка настаивает на сохранении беременности, то безопасность плода является главной задачей при выборе лечебной тактики. Обязательное прерывание беременности перед началом лечения является в настоящее время весьма дискуссионным и не носит безальтернативного характера. Как правило, в I триместре аборт практически неизбежен, поскольку даже при небольших опухолях проведение полноценного обследования и лечения может оказать тератогенное влияние на плод, а при распространенных процессах значительно увеличивается риск прогрессирования заболевания. Во II и III триместрах возможен выбор с учетом желания пациентки. Показанием к прерыванию беременности является высокая агрессивность опухоли. При более благоприятном течении РМЖ и непосредственно перед родами плод сохраняется, и тактика лечения складывается с учетом тератогенности воздействующих факторов.

Оперативное лечение показано независимо от сроков беременности, поскольку современные возможности анестезиологического пособия позволяют исключить

токсическое влияние наркозных препаратов на плод. Объем операции, как и у небеременной женщины, определяется распространенностью процесса. Однако и на ранних стадиях РМЖ целесообразно выполнение радикальной мастэктомии, что позволит исключить проведение обязательной лучевой терапии на оставшуюся часть молочной железы после выполнения органосохранной операции.

Химиотерапия не проводится лишь в I триместре, так как практически все препараты проникают через плаценту и оказывают негативное влияние на плод. Плод наиболее восприимчив к цитостатикам, и поэтому возрастает вероятность спонтанных абортов и пороков развития. Во II—III триместрах беременности использование цитостатических препаратов не повышает частоты развития пороков по сравнению с общей популяцией детей, рожденных от здоровых женщин. Применение таксанов во II—III триместре беременности обладает низкой токсичностью для плода. Ряд препаратов, например, метотрексат, обладает abortивным действием, поэтому его применение противопоказано и во II—III триместрах. Применяемый для лечения HER2-neu положительных опухолей молочной железы трастузумаб вызывает маловодие и осложнения у плода. Введение цитостатических препаратов отменяется за 1 месяц до родоразрешения из-за существующего риска возникновения у новорожденного панцитопении и токсического гепатита. Поскольку химиопрепараты поступают в молоко, после родов целесообразно прекращение лактации.

В связи с высоким тератогенным эффектом и риском возникновения злокачественных заболеваний у новорожденного лучевая терапия на фоне беременности не проводится. В послеродовом периоде показания к ее назначению стандартны.

Гормональная терапия также противопоказана на протяжении всей беременности в связи с частыми случаями костных анаплазий у новорожденных, после родов она назначается в соответствии с рецепторным статусом опухоли. Гормонотерапию рекомендуется проводить после родоразрешения из-за тератогенного эффекта в виде гермафродитизма и тромбозов.

При постановке на учет по беременности каждой женщине в обязательном порядке должна проводиться пальпация молочных желез. В случае обнаружения уплотнения необходима консультация онколога-маммолога с проведением полного комплекса диагностических мероприятий. При выявлении РМЖ показано лечение в специализированном онкологическом стационаре.

Существует еще одна, не менее важная проблема: беременность после радикально пролеченного РМЖ. И она предполагает ответ на два основных вопроса — возможна ли беременность, и не увеличится ли при этом риск прогрессирования основного онкологического заболевания? Анализ литературных данных и собственный опыт свидетельствуют о том, что развитие аменореи на фоне проводимого лечения по поводу РМЖ определяется, в первую очередь, возрастом пациентки. У молодых женщин менструальный цикл, как правило, сохраняется независимо от объема лечения. В интервале от 30 до 40 лет аменорея наступает только по достижении

большой кумулятивной дозы химиопрепаратов — через 2–4 месяца, и чаще бывает обратимой. В связи с этим у молодых пациенток, перенесших лечение по поводу РМЖ и сохранивших фертильность, может возникнуть желание родить ребенка. В этом случае необходимо оценить риск развития рецидива опухоли. Имеются данные, свидетельствующие об отсутствии неблагоприятного воздействия беременности на прогноз заболевания у больных, получавших лечение по поводу раннего РМЖ.

Так, по данным Gelber et al. (2001), опубликовавших результаты исследования International Breast Cancer Study Group (IBCSG), 5-летняя и 10-летняя выживаемость в группе больных, родивших после лечения РМЖ T1–2N0M0, составляла 92 и 86% соответственно, тогда как в контрольной группе (небеременных) эти показатели составили соответственно 86 и 74%. Однако не все онкологи согласны с таким утверждением, поскольку количество пациенток, включенных в исследование,

не столь велико (94), и более вероятно, что имела место селекция более здорового контингента больных с последующей беременностью. Безусловно, этот вопрос требует дальнейшего изучения. В настоящее время принято считать, что беременность крайне нежелательна в течение первых 6 месяцев после проведения химиотерапии, что связано с ее выраженным тератогенным эффектом, 3–5 лет по окончании лечения по поводу даже раннего РМЖ, поскольку прогноз неясен, а также в любые сроки у больных, пролеченных по поводу местнораспространенного опухолевого процесса.

Не существует официальных международных протоколов относительно времени планирования беременности после лечения по поводу РМЖ. Но большинство экспертов в этой области рекомендуют срок не менее двух лет после установления диагноза, не ранее шести месяцев после окончания химиотерапии, не ранее трех месяцев после окончания гормональной терапии.

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

Снежко Оксана Андреевна — кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующая поликлиникой ГБУ РО «Онкодиспансер», e-mail: rostovoncopol@mail.ru.

УДК 618.3—06:616.988—006.52

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ПРИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ю. А. Петров, А. Г. Алехина, А. Е. Блесманович

Аннотация. Показано, что патология, вызываемая вирусом папилломы человека, является одной из часто встречаемых половых инфекций. Пик заболеваемости приходится на женщин в репродуктивном периоде. Доказано, что наличие вируса папилломы человека в генитальном тракте женщины снижает ее репродуктивный потенциал. Упомянутый вирус поражает также сперматозоиды, вызывая снижение их подвижности, что усугубляет проблему зачатия. Отмечено, что некоторые типы вируса способны вызывать онкологические заболевания шейки матки. Вероятность злокачественных новообразований повышается при сочетании с хламидиозом и гиперэстрогемией. Показано, что папилломавирусная инфекция обладает способностью к трансплацентарной и интранатальной

передаче. Риск заражения плода повышается при развитии манифестной формы инфекции, протекающей с появлением кондилом. Подчеркнуто, что применение противовирусных препаратов во время прегравидарной подготовки и во время беременности, искусственный способ родоразрешения снижают вероятность трансмиссии вируса. Установлено, что вакцинопрофилактика вносит большой вклад в предупреждение возникновения онкологической патологии, вызываемой вирусом папилломы человека, и распространения инфекции.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека, беременность, невынашивание, роды, респираторный папилломатоз, вакцинопрофилактика.

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMEN WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION

Yu. Petrov, A. Alekhina, A. Blesmanovich

Annotation. It is shown that the pathology caused by the human papillomavirus is one of the most common sexual infections. The peak incidence is among women in the reproductive period. It is proved that the presence of human papillomavirus in the genital tract of women reduces its reproductive potential. The said virus also affects sperm, causing a decrease in their mobility, which exacerbates the problem of conception. It is noted that some types of the virus can cause cervical cancer. The probability of malignant tumors increases when combined with chlamydia and hyperestrogenemia. It is shown that papillomavirus infection has the ability to transplacental and

intranatal transmission. The risk of infection of the fetus increases with the development of a manifest form of infection that occurs with the appearance of warts. It is emphasized that the use of antiviral drugs during pregravid preparation and during pregnancy, an artificial method of delivery reduces the likelihood of transmission of the virus. It is established that vaccine prophylaxis makes a great contribution to the prevention of cancer pathology caused by the human papillomavirus and the spread of infection.

Keywords: papillomavirus infection, human papillomavirus, pregnancy, miscarriage, labor, respiratory papillomatosis, vaccine prophylaxis.

Инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека (ВПЧ), относится к заболеваниям, передаваемым преимущественно половым путем. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) занимает ведущее положение

по частоте встречаемости среди этой группы патологий [1]. Подвергаются инфицированию ПВИ женщины репродуктивного периода [2]. У 20% пациенток в возрасте от 18 до 30 лет при посещении гинеколога и заборе