

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

ЛУД Л.Н., ЛУД Н.Г.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Статья содержит информацию о диагностике и лечении рака молочной железы у беременных. Описаны особенности лечебных мероприятий (хирургический метод, химио-, гормоно- и лучевая терапия) в зависимости от срока беременности. Уделено внимание вопросу возможности беременности после лечения по поводу рака молочной железы. Подчеркнуто, что план лечения определяется индивидуально, с учетом стадии заболевания, срока беременности, факторов прогноза, желаний пациентки сохранить данную беременность.

Актуальность данной проблемы обусловлена ростом заболеваемости раком молочной железы, в том числе и у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: беременность, рак молочной железы, лечение (хирургическое, комбинированное, комплексное).

Abstract. The article contains the information about the diagnostics and treatment of breast cancer in pregnant women. The peculiarities of treatment (surgical method, chemotherapy, hormonal and radiation therapy) in the dependence on the term of pregnancy are described.

The author paid much attention to the problem of getting pregnancy opportunity after the breast cancer treatment .

The treatment plan is defined individually taking into consideration the stage of disease, term of pregnancy, prognostic factors, wish of patient to keep this pregnancy is emphasized in this article.

The actuality of this problem is caused by the growth of morbidity of breast cancer including reproductive age women.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра онкологии. - Луд Л.Н.

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) ежегодно увеличивается как в нашей стране, так и во всем мире.

Несмотря на то, что пик заболеваемости РМЖ отмечается у женщин старше 50 лет, около одной четверти случаев болезни диагностируется у женщин в репродуктивном возрасте, что обуславливает возможность ее сочетания с беременностью. Вопросам, касающимся диагностики и лечения РМЖ у беременных, в последние годы уделяется большое внимание [1-6].

Под определением «рак молочной железы», ассоциированный с беременностью, понимают возникновение РМЖ во время беременности, на фоне лактации и в течение одного года после завершения беременности.

Рак молочной железы – наиболее частая форма опухолей, диагностируемых во время беременности [5], на это новообразование приходится 17,8% среди разнообразных сочетаний злокачественных опухолей и беременности [3].

По различным данным, рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, встречается с частотой от 1 клинического случая на 1360 женщин до 1 на 3200.

До 7,3% женщин моложе 45 лет, страдающих раком молочной железы, являются беременными или кормящими [9].

По данным зарубежных ученых, на 3 000 беременностей приходится 1 случай заболевания раком молочной железы. По данным Т. White, основанным на наблюдении за 45 881 женщиной, заболевание развивается на фоне беременности или вскоре после родов у 2,8% обследованных.

Особенности диагностики рака молочной железы у беременных

РМЖ на фоне беременности характеризуется высокой частотой предшествующих гиперпластических процессов в ткани железы, хронической гиперэстрогенией, поздними (после 30 лет) первыми родами и прерванными последними беременностями, либо большим числом родов, но отсутствием беременности в сроки не менее 5 лет до последней беременности, сочетающейся с опухолью.

Считается, что беременность усугубляет течение рака молочной железы и особенно у больных с гормоночувствительными формами опухоли.

Для выбора тактики лечения необходимо тщательное обследование пациентки и плода, уточнение степени распространенности опухолевого процесса. Сложность патологии обуславливает необходимость участия в лечении врачей различных специальностей.

Приблизительно 70-80% беременных женщин, страдающих раком молочной железы, имеют узловую форму новообразования.

Поздняя диагностика РМЖ в период беременности является типичной ситуацией. Трудность постановки диагноза рака молочной железы во время беременности обусловлена рядом клинических признаков и особенностей физиологических изменений молочной железы. Гипертрофия, набухание молочных желез, изменение консистенции, усиленная васкуляризация в ответ на гормональную стимуляцию, а также ряд возможных осложнений (мастит,

галактоцеле) затрудняют осмотр и маскируют развивающуюся опухоль. Резкое увеличение массы молочной железы во время беременности и лактации не всегда принимается в расчет врачом, наблюдающим беременность, и может быть расценено как нормальное физиологическое явление.

Особенно много ошибок допускают врачи при ведении больных с диффузными формами РМЖ, которые могут симулировать острые и хронические маститы.

Л.Ю. Дымарский приводит следующие причины поздней диагностики:

1) ошибочное мнение врачей, что рак молочной железы характерен главным образом для женщин в пре- и постменопаузе, а не для беременных и кормящих;

2) физиологическая гиперплазия долек и увеличение железы во время беременности маскирует опухоль; железа у кормящих упруга и напряжена, а дифференциальный диагноз между галактостазом, маститом и опухолью не всегда прост. Он может быть уточнен при маммографии и пункционной биопсии, но к этим методам у кормящих женщин прибегают редко.

Приблизительно 50% опухолей и опухолевидных образований, выявляемых в молочной железе на фоне беременности и лактации, составляет рак молочной железы. Затем по частоте поражения диагностируются галактоцеле и хронический лактационный мастит. В последние годы чаще встречаются стертые формы воспалительных поражений молочной железы, характеризующиеся если не полным отсутствием, то, по крайней мере, слабой выраженностью типичных клинических проявлений. Безусловно, с увеличением подобных форм воспалительных заболеваний значительно усложняется дифференциальная диагностика между ними и злокачественным поражением молочной железы. Соответственно возрастает число случаев недостаточно обоснованного и неадекватного проведения лечебных мероприятий. Кроме того, нередко отмечается нежелание пациенток выполнять определенные диагностические процедуры, в частности, биопсию опухоли молочной железы. Все это может приводить к тому, что у беременной женщины с момента появления первых симптомов до установления диагноза проходит гораздо больше времени, чем в обычной ситуации, а лечение таких пациенток начинается, в среднем, на несколько месяцев позже, чем в общей группе больных раком молочной железы.

Диагностика базируется на наличии пальпируемой опухоли и данных пункционной биопсии. Физикальное обследование должно быть тщательным, включать пальпацию лимфатических узлов, определение изменений в молочной железе.

С учетом нередко получаемой ложноположительной цитологической картины при раке данной локализации в период беременности и лактации, обусловленной гиперпластическими процессами молочной железы, достоверным методом диагностики остается морфологическое исследование биоптата, полученного в результате трепанбиопсии опухоли, либо эксцизионной биопсии, выполняемой под местной анестезией. Биопсия позволяет получить морфологическое подтверждение диагноза, а также дает

информацию о прогностических факторах (рецепторный статус, ploидность опухоли, экспрессия HER-2/неu, факторов апоптоза, ангиогенеза и т.д.).

Определение уровней рецепторов к стероидным гормонам в опухоли на фоне беременности обычно дает отрицательный результат. Это обусловлено зачастую блокированием рецепторов эстрогенами, присутствующими в этот период в повышенных концентрациях.

Наиболее информативным методом оценки состояния молочных желез является ультразвуковое исследование, особенно с доплерографией. При необходимости выполняется маммография. С целью исключения отдаленных метастазов проводится обследование пациентки по органам и системам.

Диагностическое обследование беременных женщин, больных раком молочной железы, должно максимально ограничивать воздействие ионизирующего излучения. Необходимо выполнять процедуры, не подвергающие опасности плод.

Во время первого триместра беременности приемлемым является выполнение только необходимого рентгенологического исследования. Выполняется рентгенография органов грудной клетки с обязательным использованием свинцового передника. Для оценки состояния органов брюшной полости и малого таза выполняется ультразвуковое исследование. Изотопное и компьютерно-томографическое сканирование выполнять не рекомендуется. Магнитно-резонансное исследование также не является безопасным для плода.

Лечение больных раком молочной железы во время беременности

Сам по себе факт сочетания рака молочной железы и беременности не может служить противопоказанием к лечению. С середины 50-х годов прошлого столетия появились оптимистические прогнозы относительно течения и отдаленных исходов заболевания у больных данной группы.

Высказываемое рядом онкологов и гинекологов утверждение об обязательном и немедленном прерывании беременности при установлении диагноза рак на сегодняшний день не является абсолютным. Считается, что прогноз при сочетании РМЖ с беременностью в целом хуже, тем не менее, несмотря на чувствительность опухолевой ткани к гормональной стимуляции в период беременности и лактации, при сравнении равнозначных по возрасту и стадии заболевания групп больных выживаемость среди беременных и небеременных женщин одинакова (Barnovan Y., 1990). Прерывание беременности с последующим проведением химиотерапии не улучшает прогноза (Bush H., 1986).

При ранних стадиях заболевания наиболее предпочтительным является хирургический метод лечения. Хирургическое вмешательство под общим обезболиванием возможно, начиная с конца I триместра. Оперативное вмешательство и наркоз к развитию выкидыша не приводят, ощутимого вреда больной и ребенку не приносят.

Прерывание беременности показано у женщин в I триместре беременности. Во II и III триместрах при желании больной допустимо

сохранение беременности до естественного родоразрешения, после чего проводится химио- и гормонотерапия по индивидуальному плану, с учетом содержания в опухоли рецепторов эстрадиола и прогестерона. Кесарево сечение во II и III триместрах выполняется при значительном местно-региональном распространении процесса. Профилактическая овариэктомия у больных РМЖ в сочетании с беременностью нецелесообразна.

При локализованном опухолевом процессе показано прерывание беременности, если речь идет о раннем сроке с последующим лечением РМЖ. Возможно применение модифицированной радикальной мастэктомии с сохранением обеих грудных мышц с отсроченной маммопластикой (после родов). Органосохраняющие операции, во всех случаях требующие адъювантного облучения, целесообразнее использовать в конце II - начале III триместра, когда начало лучевой терапии можно отсрочить. Адъювантная химиотерапия при благоприятных прогностических факторах не показана; при неблагоприятных критериях прогноза возможно использование адъювантной химиотерапии сразу после родов. Гормонотерапия при положительном рецепторном статусе опухоли - прерогатива послеродового периода.

При местнораспространенном раке молочной железы показано прерывание беременности и лечение рака молочной железы по стандартным протоколам в зависимости от критериев прогноза. При абсолютном желании женщины сохранить беременность возможно назначение химиотерапии с последующим хирургическим вмешательством (радикальная мастэктомия, радикальная резекция), лучевая и гормонотерапия в этом случае откладывается на послеродовой период.

Лучевая терапия, в силу своей опасности для плода, во время беременности не проводится. Если лучевая терапия все-таки проводилась в I триместре, следует рекомендовать пациентке искусственное прерывание беременности.

Побочные эффекты облучения определяются соотношением срока беременности и величиной повреждающей дозы:

- эмбрион (1-2 недели) более подвержен воздействиям лучевой терапии;
- на стадии органогенеза (2-8 недели) более всего выражено тератогенное действие облучения;
- пороговая повреждающая доза – 0,1 Грей (Гр);
- доза 0,1-0,15 Гр приводит к дефектам развития, нарушениям ЦНС плода;
- 0,5-2 Гр задерживает развитие;
- 0,25 и более Гр приводит к уродствам.

Приблизительно у 70% больных РМЖ определяются положительные рецепторы к эстрадиолу и прогестерону в клетках опухоли. Взаимодействие этих рецепторов со стероидными гормонами приводит к развитию пролиферативных процессов в патологически измененной ткани молочной железы. Более ста лет назад было доказано, что удаление яичников, являющихся основным источником эстрогенов у женщин в менопаузе, оказывает противоопухолевый эффект у больных с распространенными

формами заболевания. Выключение функции яичников хирургическим, лучевым либо лекарственным способом приводит к снижению уровней эстрадиола, эстрогена сульфата практически в 10 раз по сравнению с нормой. При этом определенное количество эстрогенов и прогестерона синтезируется за счет функции коры надпочечников путем реакции ароматизации андрогенов. Биосинтез стероидных гормонов в этом случае происходит в жировой, мышечной, костной и других тканях. Этот путь синтеза является основным в период менопаузы. Таким образом, угнетение функции яичников не обеспечивает полностью прекращения синтеза стероидных гормонов, что приводит к необходимости дополнительного лекарственного воздействия с целью прекращения стимуляции роста опухоли. Эффективной стратегией лечения больных с гормоночувствительными опухолями молочной железы явилась блокада гормональных рецепторов. Для этого используются различные антигормональные препараты.

Тамоксифен, обладающий выраженной тератогенностью, при беременности не применяется. Он может быть использован при рецептор-положительных опухолях у больных раком молочной железы, ассоциированным с беременностью, после родов.

Анальгетики, нестероидные противовоспалительные агенты безопасны для использования во время беременности при минимальном тератогенном риске.

Лекарственные средства группы бисфосфонатов не рекомендуется назначать больным раком молочной железы в период беременности, так как эти препараты могут вызывать различного рода отклонения в развитии костной системы у плода ввиду проникновения через плаценту. Описаны случаи обратимой неонатальной гипокальциемии при приеме памидроната.

Противорвотные препараты – ондал, метоклопрамид, применяемые во время беременности, не оказывают неблагоприятного воздействия на плод, что было подтверждено двумя международными рандомизированными исследованиями.

Спорными вопросами являются безопасность и возможные побочные реакции, возникающие вследствие проводимой полихимиотерапии в период беременности.

Установлено, что цитостатические воздействия вызывают генетические повреждения в соматических клетках, включая перестройки в хромосомах, транслокации, делеции, мутации генов, анеуплоидию и нарушения клеточного цикла. В эксперименте на животных показано, что полихимиотерапия дает мутагенные, тератогенные и канцерогенные эффекты, может повреждаться плацента. Доказано, что большинство химиотерапевтических препаратов имеют молекулярный вес менее 600 килодальтон, вследствие чего они проникают через плаценту и включаются в эмбриональный кровоток, не связываясь с белками плазмы.

У беременных женщин замедлена моторная функция желудочно-кишечного тракта, задерживается жидкость во внутриклеточных пространствах и сосудах, снижена концентрация альбумина в плазме и повышены уровни перекисного окисления липидов в печени, повышен клиренс креатинина почек.

Эти физиологические изменения в организме беременной женщины осложняют фармакокинетическое действие лекарств. Увеличивается вероятность развития различных неблагоприятных эффектов.

Влияние химиотерапии на здоровье плода зависит от типа, длительности и дозы назначаемых лекарственных средств, а также от срока беременности.

Поскольку организм плода чрезвычайно чувствителен к повреждающим воздействиям цитостатиков, назначать этот вид лечения в начале беременности не рекомендуется. При необходимости начало проведения полихимиотерапии переносится на II-III триместры беременности, когда препараты не смогут оказать повреждающего действия на плод. В случае абсолютной необходимости незамедлительного начала лечения, но при раннем сроке беременности, необходимо убедить пациентку в неизбежности прерывания протекающей беременности.

Наименьшим повреждающим действием обладают винкаалколоиды (винкристин, винбластин), антрациклины (доксорубицин) и циклофосфамид. Химиотерапия комбинацией препаратов по схеме AC (адриамицин, циклофосфан) не приводит к аномалиям развития плода, если лечение проводится во II или III триместрах беременности.

Побочные эффекты таксанов в настоящее время изучаются. Антиметаболиты обладают высоким тератогенным потенциалом. Эпирубицин не рекомендуется назначать в связи с его возможностью проникать через плацентарный барьер. Препараты платины также следует назначать с большой осторожностью, поскольку описаны случаи потери слуха, развития сердечных и церебральных врожденных пороков у плода при введении этих лекарств.

После родов грудное вскармливание ребенка нежелательно из-за возможного проникновения химиопрепаратов в грудное молоко и риска токсического действия на ребенка.

Благодаря ранней диагностике у части больных молодого возраста лечение может быть ограничено только хирургическим вмешательством, что не отразится на фертильности женщины. У больных раком молочной железы ранних стадий с неблагоприятными прогностическими факторами, получающих адъювантную химиотерапию в сочетании или без лучевой терапии, возможно развитие временной или постоянной аменореи (преждевременной менопаузы). Развитие аменореи зависит от возраста женщины, получающей адъювантную химиотерапию. У женщин старше 40 лет аменорея развивается в течение 2-4 мес. от начала химиотерапии, у женщин в возрасте от 30 до 39 лет необходима большая кумулятивная доза препаратов для индукции овариальной дисфункции, а у женщин моложе 30 лет, несмотря на гонадотоксическое действие цитостатиков, менструальный цикл сохраняется.

По гонадотоксическому действию химиотерапевтические препараты могут быть подразделены на следующие группы:

– препараты с доказанной гонадотоксичностью (циклофосфамид, мелфалан, эмбихин);

- предположительно гонадотоксичные (доксорубин, блеомицин, винкристин, винбластин, цисплатин, цитозин, таксаны);
- относительно гонадотоксичные (метотрексат, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин).

Продолжительность химической кастрации зависит от режима химиотерапии и возраста пациентки. Стандартом адъювантного цитостатического воздействия является проведение 6 курсов полихимиотерапии по схеме CMF (циклофосфамид, 5-фторурацил, метотрексат). Данная схема лечения приводит к развитию аменореи у 20-75% больных раком молочной железы в пременопаузе. Применение только циклофосфамида в монорежиме и других алкилирующих агентов блокирует функцию яичников у 9% пациенток.

Цитостатические воздействия, в основе которых — антрациклин-содержащие производные, также назначаются для адъювантной химиотерапии. Так, схема CAF (циклофосфамид, доксорубин, 5-фторурацил) приводит к развитию искусственной менопаузы у 60% больных. Схема, включающая применение 6 курсов эпирубина в сочетании с циклофосфамидом и 5-фторурацилом вызывает аменорею в 51% случаев. Меньшее количество курсов (4) и более низкие дозы химиопрепаратов угнетают функцию яичников приблизительно у 34% пациенток [11, 12].

Таксан-содержащие режимы (доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид) значительно сильнее (в 62% случаев) подавляют овариальную функцию в сравнении с антрациклин-содержащими режимами.

Частота индуцированной химической кастрации зависит от возраста пациентки. Установлено, что у больных моложе 40 лет она развивается в 22-61% случаев, у женщин старше 40 лет – в 61-97% случаев [13, 17].

Было проведено 2 клинических испытания III фазы [14, 15, 16], предполагавших изучение вероятности развития химической кастрации у больных раком молочной железы. В исследованиях приняли участие 423 пациентки пременопаузального возраста.

Лечение проводилось по схеме – 6 курсов полихимиотерапии по схеме: эпирубин, циклофосфамид, 5-фторурацил. Уровень аменореи составлял: 24%, 38% и 67% у пациенток в возрасте моложе 35 лет, 35-40 лет и старше 40 лет соответственно (рис. 1). Хотя отмечается выраженная тенденция к росту частоты аменореи с увеличением возраста, существует небольшое количество пациенток, у которых развивается химическая кастрация вследствие проведения цитостатического лечения, несмотря на очень молодой возраст. Это свидетельствует о том, что существует много различных факторов, которые могут приводить к химической кастрации у больных раком молочной железы.

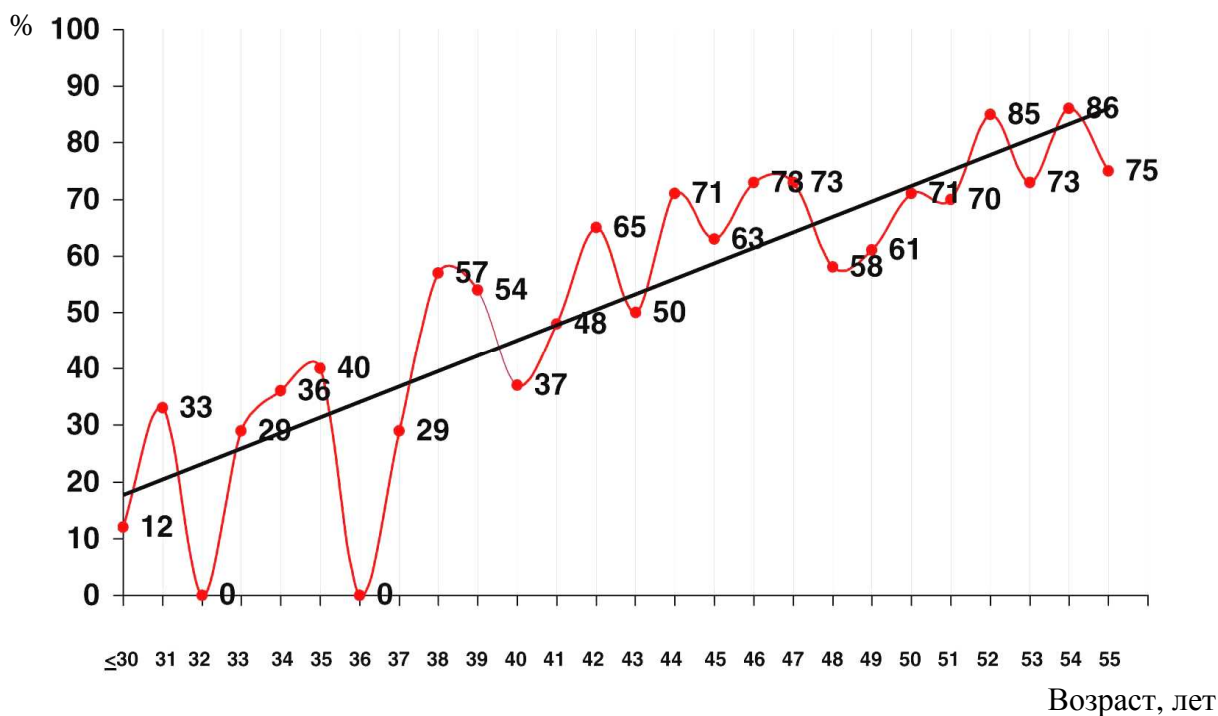


Рис. 1. Развитие химической кастрации у больных раком молочной железы в зависимости от возраста [10].

Адьювантная гормонотерапия тамоксифеном увеличивает частоту развития искусственной менопаузы у небольшого числа пациенток, преимущественно у женщин старше 40 лет. Риск возникновения менопаузы после приема тамоксифена возрастает на 10% в сравнении с применением только химиотерапии. Гонадотропные рилизинг-факторы приводят к обратимому угнетению функции яичников. Обратимость этого эффекта также зависит от возраста больных. Установлено, что у 90% пациенток моложе 40 лет после 2-летней фармакологической кастрации овариальная функция восстанавливается спустя 1 год после окончания лечения. У больных старше 40 лет функция яичников восстанавливается только в 70% случаев [18].

В результате проведенных исследований было установлено, что отсутствие ежемесячной функции яичников не обязательно указывает на ее недостаточность. Предклимактерические уровни эстрадиола были обнаружены у больных с аменореей на фоне проводимой химиотерапии. Различные тесты: определение концентрации фолликулостимулирующего гормона, ультразвуковое исследование органов малого таза и др., могут помочь в диагностике недостаточности функции яичников и, соответственно, прогнозировать уменьшенную вероятность развития беременности.

В настоящее время пока нет никаких стандартных методов терапии, способных предотвратить блокаду яичниковой функции вследствие проводимого химиогормонального лечения по поводу рака молочной железы. В странах Западной Европы и Америки рассматриваются стратегии [20], предполагающие использование медикаментозных агентов с целью стимуляции овуляции. Эти методики применимы у больных с гормонозависимыми формами

рака молочной железы. Для больных в пременопаузе, пролеченных по поводу рака молочной железы, наиболее приемлемым является оплодотворение *in vitro* и криосохранение эмбрионов после предшествующей гормональной стимуляции яичников. Многообещающими препаратами являются фолликулостимулирующий гормон и летрозол. Вместе с тем, недавно появились сообщения о патологии развития плода (со стороны сердечно-сосудистой, двигательной систем) при использовании летрозола с целью яичниковой стимуляции. Это ставит дополнительные вопросы о возможности использования данного препарата [7]. Другим потенциально важным подходом к тому, чтобы защитить функцию яичников от токсического действия цитостатической терапии, является применение аналогов гонадотропных релизинг-гормонов до и во время проведения химиотерапии. Постоянное введение аналогов-релизинг гормонов уменьшает выработку естественного фолликулостимулирующего гормона и блокирует функцию яичников, защищая их, таким образом, от токсического воздействия цитостатиков. Поскольку цитостатики оказывают наибольшее повреждающее действие на быстро делящиеся клетки, было сделано предположение о том, что состояние индуцированного ингибирования гонад во время введения химиопрепаратов может защитить яичники [8].

Этот подход был предложен как возможный метод защиты гонад [21] от повреждающего действия химиотерапии. Есть убедительные доказательства, полученные на самках крыс и резус макаках, что лечение аналогами гонадотропного релизинг-фактора может снизить овариотоксичность химиотерапии, а также имеются предварительные клинические данные, предполагающие, что этот подход применим и у пациенток с лимфомой.

Различные клинические испытания II фазы оценили роль данного метода у молодых больных раком молочной железы. Возобновление функции яичников в основном оценивалось по менструальной функции или по уровням гормонов (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий, эстрадиол).

Отсутствие возможности оценки «резерва» яичников в этих исследованиях II фазы не позволяет предсказать ни длительность функции яичников, ни «родовой» потенциал женщин, у которых лечение аналогами гонадотропного релизинг-фактора имело успех. Более того, отклонения от протокола при отборе могли приводить к включению очень молодых пациенток, у которых и так низкий риск развития химиоиндуцированной менопаузы. Анализ уровня успешных случаев использования метода с применением аналогов гонадотропного релизинг-фактора в зависимости от возраста показал, что в 94-100% происходит возврат месячных у пациенток моложе 40 лет в сравнении с 42-56% у больных старше 40 лет. Это свидетельствует о том, что возраст не может быть единственным определяющим фактором восстановления функции яичников.

Учеными Юго-Западной онкологической группы (SWOG) [19] проводится два проспективных рандомизированных исследования III фазы. В протоколы включены пациентки с позитивным и негативным гормонорецепторным статусом опухоли в пременопаузе. После лечения по

поводу рака молочной железы в соответствии с рандомизацией, одной группе больных проводится адъювантная полихимиотерапия, другой группе – адъювантная полихимиотерапия и фармакологическая кастрация рилизинг-гормонами. Аналогичное по дизайну исследование проводится итальянскими учеными (PROMISE) [22]. Предполагается, что у больных с гормоночувствительными опухолями молочной железы аналоги гонадотропного рилизинг фактора оказывают протективный эффект на яичники и не приводят к развитию химиоиндуцированной менопаузы.

Считается, что искусственная кастрация ассоциируется с улучшением общего прогноза при раке молочной железы. Но данный факт никак не может свидетельствовать о том, что восстановление функции яичников и последующая продукция эстрогенов может оказывать обратный эффект на выживаемость больных с гормоночувствительным раком молочной железы.

Лечение аналогами рилизинг-гормонов в этих исследованиях проводится в течение 2-х лет, обеспечивая, таким образом, обычно принятое время терапевтического подавления функции яичников.

Тесты, позволяющие оценить резервы функции яичников вследствие проводимой полихимиотерапии, проводятся до и после цитостатического воздействия с целью лучшей оценки роли такой стратегии.

Возможность беременности у женщин, перенесших лечение по поводу рака молочной железы

У молодых пациенток, перенесших лечение по поводу рака молочной железы ранних стадий и сохранивших фертильность, может возникнуть желание родить ребенка.

Беременность крайне нежелательна в течение первых 6 мес. после окончания химиотерапии в связи с тератогенным эффектом цитостатиков, кроме того, в течение первых 3-5 лет после лечения, из-за остающегося неясным прогноза для будущей матери. Беременность может способствовать рецидиву заболевания и проявлению скрытых метастазов [9]. Вместе с тем, после хирургического лечения значительному числу больных проводится адъювантное химиолучевое лечение, что может неблагоприятно сказаться на развитии плода. При решении вопроса о беременности у молодой пациентки желательно провести обследование на наличие мутации генов BRCA-1 и BRCA-2 ввиду высокого риска передачи потомству наследственной формы рака молочной железы и яичников.

Вопрос о возможности беременности после лечения по поводу рака молочной железы до сих пор не решен. Наряду с мнением о необходимости категорического запрещения последующих беременностей, в литературе можно встретить данные о возможном минимальном безопасном интервале между окончанием лечения и развитием беременности от 6 мес. до 5 лет (Anderson, 1979; Schwerpe, 1979). Вместе с тем нельзя не считаться с нередкой возможностью поздних метастазов РМЖ. Поэтому, взвешивая медицинские и этические аспекты, врач не имеет оснований запрещать, но и не должен сам рекомендовать новую беременность после лечения по поводу РМЖ.

В связи с нежелательностью беременности в ближайшие годы после лечения злокачественных опухолей, в комплекс мер по реабилитации этих больных должна входить контрацепция. Стероидные препараты, содержащие эстрогены и прогестероны, онкологическим больным (за исключением хорионкарциномы матки) не рекомендуется. У женщин репродуктивного возраста оправдано применение внутриматочной контрацепции.

Идеальный интервал между окончанием лечения по поводу рака молочной железы и развитием беременности неизвестен. Пациенткам рекомендуют планировать беременность не ранее чем через два года после завершения терапии по поводу рака молочной железы, поскольку прогрессирование заболевания происходит чаще всего в течение этого периода времени. Такие советы могут быть даны женщинам с благоприятным прогнозом. Пациенткам более молодого возраста желательно отложить беременность по крайней мере на 3 года, а больным с III стадией заболевания отсрочка беременности должна планироваться как минимум на 5 лет.

Заключение

Таким образом, лечение больных раком молочной железы во время беременности представляет в настоящее время серьезную проблему для клинических онкологов.

План лечения беременных, у которых диагностирован РМЖ, определяется индивидуально, с учетом стадии заболевания, сроков беременности, факторов прогноза, желания пациентки сохранить данную беременность.

Сохранение беременности у больных РМЖ – это всегда трудное решение, базирующееся на оценке степени распространенности процесса, срока протекающей беременности и биологических особенностей опухоли в каждом конкретном случае.

Литература

1. Бохман, Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант». – 2002. – 542 с.
2. Вишневская, Е. Е. Рак и беременность / Е. Е. Вишневская. – Мн.: Выш. шк. – 2000. – 320 с.
3. Вишневская, Е. Е. Ошибки в онкогинекологической практике: справочное пособие / Е. Е. Вишневская, Я. В. Бохман. – Мн.: Выш.шк., 1994. – 228 с.
4. Дымарский, Л. Ю. Рак молочной железы и беременность / Л. Ю. Дымарский // Злокачественные опухоли и беременность. – Л., 1981. – С. 122-134.
5. Практическое руководство по клинической маммологии / под ред. М. И. Давыдова, В. П. Летягина. – М., 2004. – 128 с.
6. Редкие случаи злокачественных заболеваний молочных желез / Л. А. Путырский [и др.]. – Гомель: РНИУП «Институт радиологии», 2004. – 96 с.

7. Biljan, M. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins / M. Biljan, R. Hemming, N. Brassard // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 84. – Suppl. 1. – P. S 95.
8. Bines, J. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer / J. Bines, D. M. Oleske, M. A. Cobleigh // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 1718–1729.
9. Blakely, L. J. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence / L. J. Blakely [et al.] // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100. – P. 465–469.
10. Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications / L. Del Mastro [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 1997. – Vol. 43. – P. 183–190.
11. Fornier, M. N. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane / M. N. Fornier // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104, N 8. – P. 1575–1579.
12. Breast cancer in young women: reproductive and late health effects of treatment / P. A. Ganz [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 4184–4193.
13. Henderson, I. C. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer / I. C. Henderson // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 976–983.
14. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the Zoladex early breast cancer research association study / W. Jonat [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 4628–4635.
15. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer / M. N. Levine [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 2651–2658.
16. Li, C. I. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998 / C. I. Li, J. R. Daling, K. E. Malone // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 28–34.
17. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer / M. Martin [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2302–2313.
18. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young early breast cancer patients / L. Mastro [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 74–78.
19. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women / B. A. Mueller [et al.] // *Cancer.* – 2003. – Vol. 98. – P. 1131–1140.
20. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma / F. Recchia [et al.] // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106. – P. 514–523.

21. Ovarian function protection with goserelin during adjuvant chemotherapy in premenopausal women with early breast cancer / A. Urriticoechea [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2004. – Vol. 88. – Suppl. 1. – Abst. 6028. – P. S 229.

22. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial / M. Venturini [et al.] // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2005. – Vol. 97. – P. 1724–1733.