

Рак молочной железы и беременность

ПАРОКОННАЯ АНАСТАСИЯ АНАТОЛЬЕВНА

За последние 10 лет заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) выросла на 32,5%, при этом с каждым годом растет число женщин, заболевших в более молодом возрасте. Одновременно увеличивается и число женщин, которые планируют беременность после 30-35 лет. Следовательно, можно ожидать, что сближение этих возрастных групп может привести в ближайшие годы к росту заболеваемости РМЖ у беременных и лактирующих женщин. Трудности диагностики объективного (увеличение объема и изменение консистенции молочных желез, осложнение лактации) и субъективного (психологическая «неготовность» к диагнозу злокачественной опухоли и у больной, и у врача) характера приводят к позднему выявлению опухоли у беременных женщин; лечение начинается при более распространенных стадиях болезни, чем в общей популяции пациентов. В лекции рассматриваются вопросы диагностики и лечения этой категории больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, диагностика, лечение
Malign Tumours 2012;2:7–14. © 2012 RUSSCO

ВВЕДЕНИЕ

За последние 10 лет заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) выросла на 32,5%, при этом с каждым годом растет число женщин, заболевших в более молодом возрасте. Одновременно увеличивается и число женщин, которые планируют беременность после 30-35 лет. Следовательно, можно ожидать, что сближение этих возрастных групп может привести в ближайшие годы к росту заболеваемости РМЖ у беременных и лактирующих женщин. Трудности диагностики объективного (увеличение объема и изменение консистенции молочных желез, осложнение лактации) и субъективного (психологическая «неготовность» к диагнозу злокачественной опухоли и у больной, и у врача) характера приводят к позднему выявлению опухоли у беременных женщин; лечение начинается при более распространенных стадиях болезни, чем в общей популяции больных. Набор диагностических мероприятий при подозрении на рак молочной железы на фоне беременности ограничен. Лечебная тактика не определена и зависит от ряда факторов: от

желания пациентки сохранить беременность, от сроков беременности, от стадии и распространенности заболевания. Нет единого мнения при обсуждении вопроса об объеме и сроках проведения оперативного вмешательства у беременных пациенток, отсутствует единство взглядов на целесообразность и безопасность проведения лекарственной терапии. В связи со сравнительно нечастым наблюдением заболевания на фоне беременности, данные исследования немногочисленны, насчитывают от нескольких десятков до нескольких сотен наблюдений. Лишь в последние годы появились инициативные группы ученых из различных стран, целью которых является объединение полученных разрозненных наблюдений в «единую информационную базу данных» [1]

Дискуссии ученых продолжаются, что, однако, не помешало появлению рекомендаций, определяющих последовательность диагностических и лечебных мероприятий по диагностике и лечению рака молочной железы на фоне беременности [2].

Определение

В современной литературе группа больных раком молочной железы, у которых заболевание возникло на фоне беременности, лактации, либо в течение 1-го года после завершения беременности, объединена термином «Pregnancy associated breast cancer» (РАВС) - «Рак молочной железы, ассоциированный (связанный) с бере-

Место работы автора: Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

Контактная информация: Пароконная Анастасия Анатольевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Каширское шоссе 24, Москва 115478, Россия, E-mail: ANAPAR1@yandex.ru

Статья получена 01 мая 2012; утверждена в печать 06 августа 2012

менностью».

Код по МКБ-10. С50.- Злокачественное новообразование молочной железы. В зависимости от анатомической локализации опухоли заболеванию присваивается статистический шифр по МКБ-10: сосок (С50.0), центральная зона (С50.1), верхне-внутренний (С50.2) и нижне-внутренний (С50.3) квадранты, верхне-наружный (С50.4) и нижне-наружный (С50.5) квадранты, добавочная доля (С50.6).

Классификация. Классификация РМЖ, связанного с беременностью, не отличается от таковой у небеременных и основана на клинических проявлениях заболевания. В ее основу положены восемь признаков: анатомическая локализация и размер опухоли, объем метастатического поражения лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов, стадия опухоли (как вариант комбинации ее размера и объема метастатического поражения), а также клеточный тип, гистопатологический уровень дифференцировки и тип экспрессируемых рецепторов клеток опухоли.

Эпидемиология. Злокачественные опухоли являются второй по частоте причиной смерти среди женщин репродуктивного возраста и в 0,02–0,1 % случаев сочетаются с беременностью. В большинстве ранних публикаций лидирующее место по частоте выявления на фоне беременности отдается раку шейки матки и меланоме, однако последние статистические данные позволяют говорить о значительном увеличении частоты рака молочной железы у беременных. Рак молочной железы встречается с частотой: 1 случай на 3.000-10.000 беременностей [1].

Жалобы. Анамнез. Наиболее характерными жалобами у беременных пациенток являются:

- увеличение молочной железы в размерах;
- определение болезненных неоформленных опухолевидных масс в ткани молочной железы; асимметричные набухания и уплотнения в ткани молочной железы;
- дискомфорт в области соска (болезненность, покалывание, отечность);
- боль (в покое) в пораженной молочной железе (в ряде случаев болезненные ощущения связаны с явлениями распада опухоли либо с сопутствующим элементом воспаления);
- одностороннее увеличение лимфатических узлов.

Втяжение соска, наличие кожных симптомов (например, «симптом площадки»), как правило, не отмечаются.

Средний возраст беременных больных коле-

блется по данным различных авторов от 32,5 до 34 лет (от 32 до 38 лет). В возрасте до 35 лет на фоне беременности РМЖ заболевают 14% женщин, в возрасте до 40 лет - 11%, а в возрасте от 40 до 45 лет - от 7,3% до 10% [7].

Срок беременности на момент постановки диагноза составляет от 17 до 25 недель [8, 9].

При сборе анамнеза женщины указывают на достаточно длительный период наблюдения опухоли. В исследованиях 60-х годов прошлого столетия интервал от момента обнаружения опухоли пациенткой и началом лечения составлял по данным различных авторов от 6 до 13,5 месяцев (в среднем 8-8,6 месяцев) [10,11]. Исследователи 80-90-х годов сообщают об интервале равном 2,5 месяцам во время существующей беременности, и 6 месяцам во время лактации [12]. При этом установлено, что 1 месяц «задержки» в лечении повышает риск метастазирования в аксиллярные лимфатические узлы на 0,9%, а «задержка» в лечении на 6 месяцев увеличивает риск на 5,1% [13]. Однако в последние годы отмечена тенденция к уменьшению интервала от момента появления жалоб до начала лечения [15].

Клиническая картина заболевания

Беременные пациентки чаще имеют опухоль больших размеров и метастатически измененные регионарные лимфатические узлы. К моменту установления диагноза средние размеры опухоли колеблются от 5-6см до 15см, процент распространенных форм составляет от 72 до 85%, в 20 % случаев выявляются метастазы во внутренние органы [9,14].

Лабораторные исследования. Клинический и биохимический анализы крови беременных пациенток с РМЖ не отличаются от таковых у здоровых беременных женщин. Изменение биохимических показателей крови, косвенно указывающих на возможное метастазирование РМЖ в кости или в печень, при беременности не характерно. Так щелочная фосфатаза при беременности физиологически может увеличиваться в 2 - 4 раза; АЛТ, АСТ, ЛДГ не изменяются и обычно находятся на уровне, соответствующем сроку беременности. Уровень половых гормонов и пролактина у больных РМЖ также соответствует срокам беременности.

Физикальное исследование.

Физиологическая гипертрофия (средний вес молочных желез, равный приблизительно 200г, удваивается во время беременности до 400г), изменение консистенции, отек, усиленная васкуляризация затрудняют осмотр. Стандартное

пальпаторное исследование малоэффективно, и в большинстве случаев, особенно на поздних сроках беременности, не позволяет дифференцировать опухоль [1, 4].

Инструментальные исследования.

Рентгенологическое исследование (маммография) ассоциируется с негативным влиянием на плод. Однако исследования показали, что рентгенография в передней и боковой проекции воздействует на плод в дозе только 0,4-0,5 мрад (0,004 -0,005 Гр) при доказанной повреждающей дозе, равной 0,05-0,1Гр, соответственно при адекватном экранировании и защите плода может выполняться. Однако маммография при беременности существенного диагностического значения не имеет, т.к. в 25% случаев дает ложноотрицательную картину [15, 16,17].

Ультразвуковое исследование (ультрасонография) является методом, наиболее рекомендуемым для диагностики рака у беременных и лактирующих пациенток. С помощью стандартного УЗИ возможно выполнить цветовую и энергетическую доплерографию, дать количественную оценку скорости кровотока в визуализируемых сосудах. В 97% случаев метод УЗИ позволяет провести дифференциальный диагноз между кистозными и солидными образованиями [9,16]. При сонографии РМЖ представляет гипоехогенное образование (темно-серые оттенки на экране) неправильной формы, без четких контуров, неоднородной структуры с гиперваскуляризацией.

Цитологическое и гистологическое исследования пунктатов и биоптатов молочной железы являются самыми достоверными методами диагностики. Если в ранних сообщениях указывалась высокая частота ложноположительной цитологической картины РМЖ у беременных и лактирующих женщин, исследователи последних лет указывают 99,8%-ю верификацию диагноза [18,19]. Результат цитологического исследования у пациенток с существующей беременностью во многом зависит от опыта работы цитолога с аналогичными случаями.

«Core»-биопсия опухолевого узла позволяет не только получить достаточное количество материала для верификации диагноза, но и выполнить целый набор иммуногистохимических исследований для определения прогноза и тактики лечения пациентки (рецепторный статус опухоли, амплификацию гена Her2-neu, определение уровня индекса пролиферации Ki-67 и т. д) [19]. Морфологу, выполняющему исследование удаленного препарата, необходимо сообщить о наличии беременности у пациентки.

Эксцизионная биопсия, выполняемая под местной анестезией, в случае неясного диагноза при проведенной «Core» - биопсии и клинических и рентгенологических признаках злокачественного образования является «золотым стандартом» [19]. При завершённой беременности для снижения риска развития лактационного свища рекомендуется прекратить лактацию приблизительно за неделю до проведения манипуляции. После выполнения биопсии рекомендуется использование холода и тугое бинтование молочных желез.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время применяется в акушерской практике. Данный метод «не несет» радиоактивного компонента. Тем не менее, контрастный препарат «Гадовист», не рекомендуется использовать при беременности за исключением случаев крайней необходимости. Неопределенное воздействие МРТ в пренатальный период, теоретический риск нагревания, кавитации эмбриона требуют использования данного метода у беременных с осторожностью, особенно в I-м триместре [20,21].

Для уточнения локализации отдаленных метастазов метод МРТ может быть использован лишь в качестве дополнительного. В настоящее время в России метод МРТ молочных желез находится на этапе исследования и используется у беременных при диагностике случаев, неоднозначно интерпретируемых при ММГ и УЗИ.

Выявление отдаленных метастазов в печени может быть произведено с помощью ультразвуковой, а при необходимости уточнения диагноза, и магнитно-резонансной томографии.

Несмотря на то, что радиоизотопное исследование костей скелета для выявления метастазов, несет 0,00194-0,0008 Гр лучевой нагрузки на плод (порог дозы 0,01) [6], скенирование костей не рекомендовано у беременных.

В течение длительного времени использование метода лимфосцинтиграфии у беременных пациенток эмпирически считалось небезопасным. Однако на сегодняшний день опыт применения биопсии «сторожевого» лимфатического узла с использованием ^{99m}Tc более чем у 50 пациенток продемонстрировал низкий уровень лучевой экспозиции на плод (0.00043 Гр) [6]. Тем не менее, несмотря на «упоминание» метода биопсии сторожевого лимфатического узла с использованием ^{99m}Tc в клинических рекомендациях ESMO (2010) по диагностике и лечению рака у беременных пациенток, метод продолжает исследоваться в эксперименте и в рутинной клинической практике у беременных не применяется [22].

Позитронно - эмиссионная томография (ПЭТ) не применяется для диагностики первичной опухоли и отдаленных метастазов во время беременности. На сегодняшний день имеются данные о безопасном использовании ПЭТ лишь у одной беременной больной при сроке гестации 8 недель [23].

Патоморфологические особенности РМЖ во время беременности.

Рак молочной железы у беременных женщин имеет тоже гистологическое строение, что и в группе небеременных пациенток [2]. От 70% до 90% опухолей соответствует инфильтративному протоковому раку молочной железы. Как правило, у беременных больных определяются опухоли, отрицательные по рецепторам эстрогенов (ER) и прогестерона (RP) [9, 18].

Молекулярные и генетические особенности РМЖ у беременных и лактирующих пациенток.

В 20-30% случаев инвазивного рака молочной железы у беременных пациенток отмечается амплификация гена HER-2/neu [5, 9, 24, 25].

Исследование p53 показало повышение этого показателя в половине случаев рака у беременных больных. Процессы неоангиогенеза (фактор VEGF) в опухолях беременных и лактирующих больных не изучены

До настоящего времени не существует единой концепции, позволяющей однозначно ответить на вопрос: как беременность и роды влияют на риск развития РМЖ у носительниц мутаций генов BRCA1/2. Ранние роды, которые являются общепризнанным фактором защиты от возникновения рака молочной железы, не оказывают защитного действия у женщин, имеющих мутации BRCA1/2. Рожавшие женщины-носительницы мутаций существенно чаще (в 1,71 раза) заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет, чем нерожавшие. Каждая беременность у них ассоциируется с возрастанием риска заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет. Семейная история рака молочной железы встречается в 2,5-3 раза чаще в группе беременных и лактирующих пациенток, чем в группе небеременных больных [26,27].

Дифференциальная диагностика.

Дифференциальный диагноз рака молочной железы у беременных и лактирующих женщин следует проводить с маститом, фибroadеномой, листовидной опухолью молочной железы, галактоцеле, липомой, лимфомой, гамартомой, саркомой, туберкулезом.

Показания к консультации других специалистов.

При обнаружении опухоли и ее цитологической верификации требуется коллегиальное обсуждение полученных диагностических данных с участием онколога и акушера. Консультация специалиста акушерско-гинекологического профиля необходима для установки точного срока беременности. В крупных медицинских центрах возможно привлечение медицинского генетика на этапе постановки диагноза.

Прерывание беременности для проведения диагностических мероприятий по установлению диагноза является неоправданным действием даже в случаях, крайне подозрительных на рак.

Пример формулировки диагноза.

Диагноз формируется на основании полученных жалоб, данных осмотра, пальпации, объективных инструментальных методов. В диагнозе указывается локализация опухоли (правая/левая молочная железа) и соответствие стадии по классификации TNM. Необходимо указать наличие беременности и срок гестации в неделях. Например: Рак правой молочной железы T2N0M0 (IIA стадия). Беременность 23-24 недели.

Показания к госпитализации.

Госпитализация в онкологический стационар показана в случае согласия больной на тот или иной вид лечения. При госпитализации необходимо заключение акушера о сроке беременности, объективная инструментальная оценка жизнеспособности плода, наличия или отсутствия его патологии. Акушер представляет заключение о противопоказании к тому или иному виду планируемого лечения.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ.

Выбор метода лечения у беременных пациенток следует определять индивидуально, с учетом данных о распространенности опухоли и сроке беременности, предпочтительно консилиумом с привлечением хирурга, акушера, химиотерапевта, радиолога, психолога. Определение лечебной тактики зависит от стадии заболевания и от срока беременности.

В том случае, когда пациентка отказывается от медицинской помощи на ранних сроках беременности и приоритетом для нее и семьи является защита плода, всякое лечение откладывается до момента родов. Как правило, прогноз у пациенток, выбравших этот вариант, крайне неблагоприятен.

При постановке диагноза в III триместре и решении пролонгировать беременность, когда больная (семья больной) считают приоритетом здоровье плода, рекомендованы ранние преждевременные роды с немедленным началом лечения.

При отказе от беременности, ее прерывании лечение проводится в объеме, адекватном стадии опухолевого процесса и не отличается от такового у небеременных женщин. На сегодняшний день нет убедительных данных, подтверждающих, что прерванная беременность улучшает выживаемость больных. Факт прерывания беременности не влияет на исход и не определяет прогноз заболевания, т.е. доказано отсутствие «лечебного» эффекта аборта.

Прерывание беременности рекомендуется в случае плохого прогноза заболевания для матери, необходимости проведения химио-лучевого лечения в I-м триместре.

Вариантом, который все чаще применяется в мировой практике последние 20 лет, является начало лечения, без прерывания беременности.

Лечение рака молочной железы на фоне существующей беременности. При решении пациентки и ее семьи сохранить беременность и немедленно начать лечение рассматриваются следующие варианты.

Хирургическое лечение. Операция является основным методом при выявлении рака во время беременности при решении ее сохранения. При начальных стадиях заболевания возможно выполнение хирургического вмешательства в качестве первого этапа лечения. Радикальная мастэктомия или органосохранная операция, и сопровождающее их анестезиологическое пособие, не являются опасными для плода, и, как правило, не приводят к самопроизвольному аборту [8].

Радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц является наиболее рациональным хирургическим объемом при начальных стадиях рака молочной железы в I триместре. Больные, перенесшие мастэктомию, не нуждаются в лучевой терапии. Органосохранные операции (радикальная резекция) при сохранении беременности нежелательны, так как требуют дополнительной лучевой терапии. Необходимость выполнения аксиллярной диссекции определяется высокой частотой выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах у беременных больных.

Химиотерапия. Спорными вопросами являются безопасность и возможные побочные эффекты противоопухолевых препаратов в период беременности.

Наибольшей тератогенностью обладает химиотерапия, проводимая в I триместре: частота врожденных уродств составляет 10-20%, возрастает частота спонтанных абортов [28, 29]. В период органогенеза (2-8 неделя), когда эмбрион наиболее уязвим, лекарственное лечение противопоказано [30]. После 8 недели, после органогенеза, некоторые органы (глаза, половые органы, органы ЦНС, органы кроветворения) остаются уязвимыми для химиотерапии [3].

Однако и во II-м и III-м триместрах химиотерапия также может осложниться преждевременными родами, миелосупрессией у матери и плода, кровотечением и инфекцией, задержкой роста, малым весом, рождением мертвого плода. Тем не менее, в соответствии с Клиническими рекомендациями ESMO по диагностике, лечению и наблюдению онкологических заболеваний у беременных (2010), применение антинеопластических препаратов возможно и оправдано, начиная со II-го триместра [22]. Рекомендуется начинать химиотерапию у беременных не ранее 14 недели гестации [3].

Режим, включающий циклофосфамид и доксорубицин совместно или без 5-фторурацила, может быть использован у беременных пациенток [14, 30]. Преимущество использования эпирубицина вместо доксорубицина для снижения кардиотоксичности обсуждается [30, 31].

Тератогенный эффект таксанов и трастузумаба на сегодняшний день убедительно не доказан, но и не опровергнут [32, 33].

Отдаленные результаты проведения химиотерапии во время беременности неизвестны. Вопрос о безопасности применения полихимиотерапии на фоне беременности продолжает обсуждаться, и решение его будет зависеть как от числа наблюдений, так и сроков прослеженности.

Очевидно, что предложение о проведении химиотерапии возможно лишь после решения пациентки сохранить беременность «во что бы то ни стало» и после разъяснения как ожидаемой пользы в отношении ее здоровья, так и потенциального вреда для плода от планируемой химиотерапии. В случае полной информированности больной обо всех возможных осложнениях и при решении немедленно начать лечение, сохранив плод, начиная со II-го триместра до хирургического вмешательства, можно предложить неоадьювантную полихимиотерапию. При распространенных стадиях заболевания адьювантное лечение может быть проведено после выполнения радикальной операции также на фоне существующей беременности.

Гормональное лечение. Одним из наиболее действенных методов терапии рецепторопозитивного рака молочной железы является гормональное лечение. Однако тамоксифен в целом ряде наблюдений проявил тератогенные свойства, и не рекомендован к использованию во время беременности [34].

Учитывая, что в основном опухоли, возникшие на фоне беременности и лактации, являются рецептороотрицательными, овариоэктомия во время родоразрешения (кесарево сечение) или выключение функции яичников после завершения полихимиотерапии с последующей гормональной терапией у таких больных не оправдано.

Лечебная тактика с учетом стадии и срока беременности

В каждом случае женщина должна быть полностью ориентирована в диагнозе и стадии процесса. Перед началом лечения необходимо информированное согласие на предлагаемое лечение.

При выявлении РМЖ в I триместре при любой стадии заболевания рекомендовано прерывание беременности, учитывая тератогенность диагностических и лечебных мероприятий.

В конце II и начале III триместра возможно пролонгирование беременности до 36-й недели при условии немедленного начала лечения после раннего родоразрешения.

При распространенных стадиях заболевания и необходимости применения химиотерапии при сохранении беременности лечение начинается не ранее 14 недели гестации и завершается не позже 3-х недель до планируемого родоразрешения. Рекомендуются режим химиотерапии: АС. Количество курсов: от 1 до 4-х в зависимости от триместра, в котором начинается лечение.

Радикальная мастэктомия является оптимальным вариантом хирургического вмешательства. При отказе больной от полного удаления молочной железы, органосохранная операция может быть дополнена полихимиотерапией, начиная со II-го триместра и лучевой терапией после раннего родоразрешения. Если диагноз поставлен в III триместре, органосохранная операция с последующей дистанционной лучевой терапией после завершения беременности является вариантом выбора.

В конце III триместра при любых стадиях заболевания как хирургическое вмешательство, так и химиотерапия могут быть отложены до раннего родоразрешения.

ПРОГНОЗ

При сравнении в рамках одинаковых стадий и возрастных групп выживаемость у больных с диагностированным раком молочной железы на фоне беременности и лактации не отличается от таковой в группе небеременных пациенток [24,35].

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Последующий материал и приводимые данные основаны на изучении 245 случаев РМЖ, диагностированного на фоне беременности, на фоне лактации, и в течение 1-го года после завершения беременности. Исследование ретроспективное (материал 1964-2009 года), нерандомизированное, основанное на изучении архивных материалов (историй болезни) ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН. Время наблюдения за всеми больными составило от 1 до 410 месяцев (в среднем 62,7 месяца). Контрольную группу составили 268 больных РМЖ молодого возраста, у которых заболевание не было выявлено ни во время беременности, ни в течение лактации, ни в течение 1-го года после завершения беременности, т.е. без связи заболевания с беременностью [9]. Исследование показало, что:

Основными жалобами беременных и лактирующих больных являлись: опухоль в молочной железе, увеличение молочной железы в размере.

95% больных обнаружили опухолевый узел самостоятельно, при этом 20% из них не обращались за врачебной помощью до завершения беременности. В 28% наблюдений отмечены ошибки при проведении диагностических мероприятий. Позднее обращение пациенток за врачебной помощью, а также отсрочка в лечении на один-два триместра, привели к тому, что беременные и лактирующие больные наблюдали опухоль в среднем в 2 раза дольше, чем пациентки из контрольной группы.

Средние размеры опухоли в группе беременных и лактирующих больных в 37% случаев составляли 5 и более сантиметров, по сравнению с 15% случаев в контрольной группе. Опухолевый узел в исследуемой группе занимал ½ объема и весь объем молочной железы в два раза чаще, чем в контрольной. В 73% случаев имелось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (59,7% - в контрольной группе). Наличие метастазов в аксиллярные лимфатические узлы в группе беременных и лактирующих больных снижало показатели общей выживаемости.

мости. При увеличении размеров опухоли ухудшался прогноз заболевания, увеличивалось число умерших больных и больных с рецидивами и метастазами. При увеличении размеров опухоли увеличивалась частота обнаружения метастазов в регионарных лимфатических узлах. Частота отечно-инфильтративных форм в два раза выше в группе беременных и лактирующих больных, чем в контрольной группе. Генерализация процесса отмечена в 7,4% наблюдений в группе беременных больных, 1,1% - в контрольной группе.

У беременных и лактирующих пациенток в 56% наблюдений выявляются «рецептороотрицательные» опухоли, преимущественно по рецепторам прогестерона. Отмечено снижение безрецидивной выживаемости, начиная с первых месяцев наблюдения, при рецептороотрицательных опухолях. Для прогноза риска прогрессирования существенным является отрицательный статус рецепторов по обоим видам: и прогестерону, и эстрогенам.

Процент опухолей с амплификацией гена Her2-neu не превышает таковой в контрольной группе: 27% и 24,5% случаев соответственно. Различий в частоте амплификации гена в зависимости от срока беременности не установлено. При этом наличие амплификации гена Her-2/neu в группе беременных больных является более значимым фактором плохого прогноза, чем в контрольной группе, и влияет на безрецидивную выживаемость, снижая ее (5-летняя выживаемость в группе беременных больных с амплификацией гена $57,1 \pm 12,0\%$, без амплификации - $71,9 \pm 7,9\%$ ($p=0,010$)).

Медиана индекса пролиферации Ki-67 в группе беременных и лактирующих больных выше в два раза по сравнению с контрольной группой. Со сроком беременности увеличивается уровень индекса Ki-67. Наибольшие значения наблюдаются в группе беременных больных во II и III триместрах.

Срок беременности, в котором начато лечение, влияет на прогноз: общая и безрецидивная выживаемость ниже в группах больных раком, диагностированным во II и III триместрах

Срок прерывания беременности влияет на прогноз. Наилучшие показатели выживаемости отмечены либо при ранних сроках прерывания беременности (аборт до 12 недель), либо при завершении беременности в срок. При завершении беременности во II триместре и в первой половине III триместра выявлены низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Показатели выживаемости в группе беременных и лактирующих больных в целом ниже, чем

в контрольной группе. При одинаковой частоте локальных рецидивов и отдаленных метастазов в группах локализация метастазов и скорость их появления достоверно чаще приводят беременных и лактирующих больных к смерти (отдаленные метастазы в основной группе возникали в два раза быстрее, чем в контрольной группе).

При стратификации исследуемого материала по стадиям заболевания не получено достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости в двух сравниваемых группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Decker S., Amant F. Breast cancer in pregnancy: a literature review // FV& V in ObGyn . – 2009. – Vol. 1 (2). – P.130-141.
2. Loibl S, Von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, Keller M, Harder S, Theriault RL, Crivellari D. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting // Cancer. – 2006. – Vol.106. – P.237-46.
3. Amant F, Van Calsteren K, Vergote I, Ottevanger N. Gynecologic oncology in pregnancy // Critical Reviews in Oncology Hematology. – 2008. – Vol.67. –P.187-195.
4. Garcia-Monego M., Royo M., Espinos J. Pregnancy associated breast cancer // Eur J Surg Oncol. – 2008. – P. 1-4.
5. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options // Eur J Surg Oncol. –2005. –Vol. 31(3) . – P. 232–6.
6. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy // Oncology (Huntingt) . – 2001. – Vol.15. –P.39-46.
7. Holleb A.I., Farrow J.H. The relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patients // Surg. Gynecol. Obstet. – 1962. – Vol. 115. – P. 65.
8. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, Dousias V, Zervoudis S, Stathopoulos EN, Zoras O, Paraskevaidis E. Breast cancer during pregnancy: a mini-review // Eur J Surg Oncol. – 2008. –Vol.34. –P.837-843.
9. Пароконная А.А. Рак молочной железы и беременность (особенности клиники, диагностики и лечения, прогноз). Дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2009.
10. Rosemond G. Carcinoma of the breast during pregnancy // Clin. Obstet. Cynecol., 1963. – Vol. 6. – P. 994-1001.
11. Rissanen P. Carcinoma of the breast during pregnancy and lactation // Brit. J.Cancer, 1968. – Vol. 22. – P. 663-668.
12. Guinee VF, Olsson H, Moller T, Hess KR, Taylor SH, Fahey T, et al. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer // Lancet – 1994. – Vol.343(8913) . – P.1587–9.
13. Nettleton J., Long J., Kuban D., Wu R., Shaeffer J., El-Mahdi A. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay // Obstet Gynecol., 1996. – Vol. 87. – P. 414-418.

14. Pavlidis N. Cancer and pregnancy: what should we know about the management with systemic treatment of pregnant women with cancer ? // *Eur J Cancer.* . – 2011. – Vol. 47 Suppl 3: S348-52.
15. Ahn BY, Kim HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, et al. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings // *J Ultrasound Med.* – 2003. – Vol. 22. – P. 491–7.
16. Liberman L, Gliess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer // *Radiology.* – 1994. – Vol. 191. – P. 245–8.
17. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez A, Guerrero R, de las Heras P, et al. Radiological evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation // *Radiographics.* – 2007. – Vol. 27. – P. 101–24.
18. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, Hunt KK, Stelling CB, Singletary SE, et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy // *J Am Coll Surg.* – 2002. – Vol. 194. – P. 54–64.
19. Woo J.C, Taechin Y., Hurd TC. Breast cancer in pregnancy. A literature review // *Arch Surg.* – 2003. – Vol. 138. – P. 91-98.
20. Oto A, Ernst R, Jesse MK, Chaljub G, Saade G. Magnetic resonance imaging of the chest, abdomen and pelvis in the evaluation of pregnant patients with neoplasms // *Am J Perinatol.* – 2007. – Vol. 24. – P. 243-250.
21. Ayyappan A., Kulkarni S, Cristal P. Pregnancy-associated breast cancer: spectrum of imaging appearances // *The British Institute of Radiology.* – Vol. 2010. – P. 1-6.
22. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* – 2010 May. – 21 Suppl 5: v 266-73.
23. Zanotti-Fregonara P, Champion Ch, Trebossen R, Marroy R, Devaux JY, Hindie E. Estimation of the .+ dose to the embryo resulting from 18F-FDG administration during early pregnancy // *J Nucl Med.* – 2008. – Vol. 49. – P. 679-682.
24. Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, Thoresen S, Lil-leng P, Nesland JM. Pregnancy and breast cancer: a population-based study // *Virchows Arch.* – 2003. – Vol. 443(1) . – P. 44–50.
25. Ishida T, Yokoe T., Kasumi F. et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan // *Jpn. J. Cancer Res.*, 1992. – Vol. 83. – P. 1143-1149.
26. Johannsson O., Borg A., Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers // *Lancet.* – 1998. – P. 1359-1360.
27. Shen T., Vortmeyer A.O., Zhuang Z., Tavassoli F.A. High frequency of allelic loss of BRCA2 gene in pregnancy-associated breast carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 1686-1687.
28. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbo JW. Antineoplastic agents and pregnancy // *Semin Onc.* – 1989. – Vol. 16. – P. 337-45.
29. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy // *Arch Intern Med.* – 1992. – Vol. 152. – P. 573-6.
30. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy // *Lancet Oncol.* – 2004. – Vol. 5. – P. 283-91.
31. Peccatori F, Martinelli G, Gentilini O, Goldhirsch A. Chemotherapy during pregnancy: what is really safe? // *Lancet Oncol.* – 2004. – Vol. 5. – P. 398.
32. Lenhard MS, Bauerfeind I, Untch M. Breast cancer and pregnancy: challenges of chemotherapy // *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* – 2008. – Vol. 67. – P. 196-203.
33. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, Farine D, Koren G. Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin®) use during pregnancy – Case report and updated literature review // *Reprod Toxicol.* – 2007. – Vol. 23. – P. 611-613.
34. Berger JC, Clericuzio CL. Clinical report: Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifen exposure // *Am J Med Genet Part A.* – 2008. – Vol. 146A. – P. 2141-2144.
35. Stensheim H, Moller B, Van Dijk T, Fossa S. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 45-51.