

Рак молочной железы и репродуктивная функция женщины (обзор литературы)

К. П. Лактионов¹, Л. О. Николаенко², А. И. Беришвили¹

¹ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Лилия Олеговна Николаенко plushik@bk.ru

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре заболеваемости женского населения России занимает первое место, почти четверть больных находится в репродуктивном возрасте. В 2009 г. среди всех женщин моложе 45 лет, у которых впервые диагностировано злокачественное новообразование, РМЖ выявлен в 23 % случаев. Полихимиотерапия обладает гонадотоксичным эффектом, степень повреждения функции яичников может варьировать от транзиторной аменореи до развития преждевременной менопаузы. В статье оценивается состояние репродуктивной функции женщин, больных РМЖ: возможность наступления беременности во время и после химиотерапии, на фоне гормонотерапии, безопасные интервалы наступления беременности. Представлены результаты исследований, в которых изучали беременность и роды у пациенток, больных РМЖ. Оперативное лечение РМЖ I и II стадий может быть выполнено в любом триместре беременности. Предпочтительнее выполнение модифицированной радикальной мастэктомии. Рекомендовано отказаться от выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств, поскольку у беременных следует отложить лучевую терапию до окончания беременности. При наличии показаний полихимиотерапия может быть проведена начиная со II триместра беременности. Последний курс химиотерапии должен быть завершён не позднее чем за 4 нед до родоразрешения. Химиотерапия противопоказана в I триместре беременности, так как тератогенный эффект противоопухолевых препаратов очень высок именно в этот период. Гормонотерапия сегодня не рекомендована для лечения РМЖ у беременных. Тамоксифен обладает высокой тератогенной активностью и в 20 % случаев приводит к порокам развития лицевого черепа и мочеполовой системы. Приводятся результаты наблюдений детей пациенток, получавших химиотерапию в период беременности. Применение методов вспомогательной репродукции позволяет сохранять генетический материал у больных РМЖ. Неоднозначным остаётся вопрос проведения стимуляции суперовуляции у больных с гормонально-зависимым РМЖ, которая может привести к потенциальному риску рецидива заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, репродуктивная функция, гормонотерапия, полихимиотерапия, фертильность, прогноз заболевания, менопауза, функция яичников, пороки развития

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-8-11

Breast cancer and woman's reproductive function (literature review)

K. P. Laktionov¹, L. O. Nikolaenko², A. I. Berishvili¹

¹N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia;

²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;
 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Breast cancer (BC) heads a list of diseases of women in Russia, almost one fourth of all patients are in reproductive age. In 2009 BC was diagnosed in 23 % of all women younger than 45 y. o., who were diagnosed the malignant neoplasm for the first time. Polychemotherapy has a gonadotoxic effect, when the disturbance of ovarian function may vary from transient amenorrhea to development of premature menopause. The article considers the condition of reproductive function in women with BC: possibility of pregnancy during and after chemotherapy at the background of hormone therapy and intervals safe for pregnancy. It sets out the results of research of pregnancy and birth in the BC patients. Operative treatment of phase I and phase II of BC may be carried out during any trimester of pregnancy. Modified radical mastectomy is more preferable. It is advisable to refrain from organ-preserving surgical interventions as the radiotherapy of pregnant women shall be suspended till the end of pregnancy. In case of relevant indications, the polychemotherapy may be carried out beginning from trimester II of the pregnancy. The last course of chemotherapy shall be completed at least 4 weeks before the delivery. The chemotherapy is contraindicative during trimester I of the pregnancy, as the teratogenic effect of antineoplastic drugs is very high especially during this period. Hormone therapy is not recommended today for BC treatment in pregnant women. Tamoxifen exerts strong teratogenic effect and in 20 % of cases leads to impaired development of facial bones and genitourinary system. The article sets out the results of observations children of patients treated by chemotherapy during the pregnancy. Using of assisted reproduction helps to preserve the genetic material in BC patients. Multifollicular ovarian stimulation in patients with hormone-dependent breast cancer, which may entail the potential risk of recurrence, is still quite controversial matter.

Key words: breast cancer, pregnancy, reproductive function, hormone therapy, polychemotherapy, fertility, disease prognosis, menopause, ovarian function, impaired development

Ежегодно в мире регистрируется 12,7 млн случаев заболевания злокачественными новообразованиями и 7,6 млн человек умирают от них. Рак молочной железы (РМЖ) в структуре заболеваемости женского населения России занимает первое место и составляет 20,1 %. В 2009 г. зарегистрированы 54 315 новых больных РМЖ, при этом среди всех женщин моложе 45 лет, впервые заболевших злокачественными новообразованиями, РМЖ выявлен у 23 % [1]. Следовательно, почти четверть больных РМЖ находится в репродуктивном возрасте.

Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) опубликовало руководство по решению проблемы бесплодия у онкологических больных. Судить о репродуктивной функции пациенток возможно только по косвенным признакам, за исключением аменореи, которую можно использовать в качестве маркера бесплодия. Однако этот показатель нестабилен, поскольку у женщин могут продолжаться или возобновляться менструации через несколько месяцев после получения химиотерапии. Существуют данные о том, что у молодых женщин, получающих химиотерапию, может возникать преждевременное угасание функции яичников [2].

Полихимиотерапия, используемая при лечении РМЖ, обладает гонадотоксичным эффектом и приводит к снижению или к полной потере фертильности. Степень повреждения функции яичников может варьировать от транзиторной аменореи до развития преждевременной менопаузы в зависимости от возраста женщины, вида и дозы используемого препарата, а также исходного состояния репродуктивной системы. Частота развития бесплодия колеблется от 21 до 71 % [3].

J. Walshe et al. оценили риск угасания функции яичников в зависимости от типа химиотерапии. По их данным, циклофосфамид повышает риск аменореи на 18–61 %, антрациклины – на 30–60 %; роль таксанов самостоятельно оценить не представлялось возможным, так как их назначают в комплексе с циклофосфамидами и антрациклинами [4].

A. Reh et al. проанализировали влияние доксорубина, циклофосфамида и таксанов на темпы возникновения аменореи. Ими установлено, что таксаны не вызывают преждевременного наступления аменореи, а также не влияют на уровни эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона [5].

Проводимая в ряде случаев гормональная терапия РМЖ, длительность которой составляет не менее 5 лет, приводит к дополнительному риску снижения фертильности. Длительность необходимого лечения онкологического заболевания снижает качество жизни больных и уровень социальной адаптации пациенток, планирующих беременность.

A. Azim et al. сообщают об успехе применения летрозола для стимуляции яичников за счет предотвращения больших скачков уровня эстрадиола [6].

Проблема РМЖ и беременности существует не одно столетие. Еще в 1880 г. С. Гросс высказал мнение, что РМЖ, развивающийся на фоне беременности и лактации, характеризуется быстрым ростом и более злокачественным течением. На основании этого положения С. Наагensen и А. Стаут при определении в 1943 г. критериев операбельности больных РМЖ выделили в группу неоперабельных беременных и женщин в период кормления грудью, считая попытки их лечения заведомо обреченными на неудачу.

По данным L. Smith et al., РМЖ в период беременности диагностируется в 1,3 на 10 000 случаев [7]. Как установили T. White et al. при наблюдении 45 881 женщины, РМЖ развивался на фоне беременности или вскоре после родов у 2,8 % обследованных, а согласно данным А.А. Пароконной и соавт., до 7,3 % женщин в возрасте моложе 45 лет, больных РМЖ, беременны или кормят грудью [8].

Принято считать, что при сочетании беременности и рака прогноз заболевания хуже. РМЖ относится к гормонозависимым онкологическим заболеваниям, и повышение уровня эстрогена, гормонов желтого тела и плаценты может стимулировать рост опухоли. Однако при сравнении показателей выживаемости пациенток, у которых РМЖ был ассоциирован с беременностью, и у остальных женщин, которым был поставлен диагноз РМЖ, В. Anderson et al. и R. Noyes et al. существенных различий не выявили [9, 10]. В исследовании А.А. Пароконной, в котором были изучены 45 пациенток в возрасте от 21 до 41 года, имевших беременность после лечения РМЖ, проведено сравнение исследуемой группы с контрольной, состоящей из 90 пациенток, сходных по возрасту, стадии и сроку наблюдения, не имевших в анамнезе последующей беременности. Не отмечены статистически значимые различия в показателях безрецидивной и общей выживаемости. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе больных, имевших последующую беременность, составила $68 \pm 8,0$ %, а не имевших ее – $72 \pm 5,1$ %. Общая выживаемость в двух сравниваемых группах составила $81 \pm 6,6$ % и $89 \pm 3,7$ % соответственно [11].

По результатам исследования, в которое были включены 797 больных с впервые диагностированным РМЖ во время беременности или в первый год после родов и 4177 пациенток с РМЖ, не связанным с беременностью, в 1-й группе чаще отмечали рецептороотрицательные опухоли и незначительное повышение уровня смертности (39,2 и 33,4 % соответственно) [12]. В исследовании 438 женщин в возрасте моложе 45 лет, которые на момент установления диагноза родили ребенка 10 мес назад и более, было отмечено снижение риска смертности по сравнению с нерожавшими женщинами. По мнению

V. Mueller et al., это свидетельствует о том, что роды, предшествующие РМЖ, не усугубляют течение болезни и не повышают уровень смертности [12].

Оперативное лечение РМЖ I и II стадий может быть выполнено в любом триместре беременности. Предпочтительнее выполнение модифицированной радикальной мастэктомии. Рекомендовано отказаться от выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств, поскольку у беременных следует отложить лучевую терапию до окончания беременности [13].

При наличии показаний полихимиотерапия может быть проведена начиная со II триместра беременности. Последний курс химиотерапии должен быть завершен не позднее чем за 4 нед до родоразрешения. Химиотерапия противопоказана в I триместре беременности, так как тератогенный эффект противоопухолевых препаратов очень высок именно в этот период. При проведении химиотерапии в I триместре риск самопроизвольного аборта и/или пороков развития выше на 17%. В III триместре этот риск составляет < 1,5% [14].

Согласно исследованию, проведенному при Техасском университете (MD Anderson Cancer Center), начиная со II триместра беременности возможно назначение полихимиотерапии по схеме FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфамид). В исследование были включены 57 беременных, из них 43% получали неоадьювантную химиотерапию и 85% прошли три курса по схеме FAC во II и III триместрах беременности. У 40 из 57 пациенток не отмечено прогрессирования заболевания, у 3 возник рецидив, 12 умерли от прогрессирования, 1 женщина погибла по другим причинам и 1 выбыла из исследования. У всех пациенток родились живые дети при среднем сроке беременности 37 нед. Масса новорожденных колебалась от 1389 до 4176 г (средний вес 2964,5 г). У 1 ребенка было выявлено субарахноидальное кровоизлияние с остаточными явлениями пареза правой ноги; 1 родился с синдромом Дауна. Состояние остальных детей по показателям не отличалось от нормы [15].

A. Aviles и N. Neri сообщают о результатах 84 наблюдений детей пациенток, получавших химиотерапию в период беременности. Возраст детей колеблется от 6 до 29 лет, некоторые из них имеют уже свое потомство, которое также включено в исследование. По результатам обследования двух поколений не отмечено ни одного случая нарушений развития [16].

Гормонотерапия на сегодняшний день не рекомендована для лечения РМЖ у беременных. Тамоксифен обладает высокой тератогенной активностью и в 20% случаев приводит к порокам развития лицевого черепа и мочеполовой системы. Хотя следует отметить, что существует наблюдение 85 пациенток, у которых беременность наступила на фоне лечения тамоксифеном и у детей не выявлены пороки развития [17]. Применение ингибиторов ароматазы на моделях животных

обладает тератогенным эффектом. Кроме того, применение ингибиторов ароматазы не оправданно при беременности, так как эта группа препаратов наиболее эффективна у женщин менопаузального возраста [18].

Вопрос о возможности и сроках наступления беременности после лечения по поводу РМЖ остается открытым. В литературе встречаются рекомендации от категорического запрещения последующих беременностей до минимально допустимого безопасного интервала от 6 мес до 5 лет [8]. В одном из источников сказано, что последующая беременность возможна не ранее 2 лет от окончания лечения по поводу РМЖ при начальных стадиях, а при распространенных — не ранее 5 лет. При этом необходимо контрольное обследование больной для исключения прогрессирования основного заболевания [11]. В Австралии было проведено исследование влияния беременности у женщин моложе 45 лет, у которых в анамнезе РМЖ, на прогноз заболевания [19]. В исследование включены 62 женщины с диагнозом РМЖ, которые забеременели менее чем через 2 года после постановки диагноза: 29 из них сделали аборт, 27 имели роды и 6 — выкидыш. Установлено, что наступление беременности менее чем через 2 года было ассоциировано с улучшением выживаемости женщин. Исследователи пришли к выводу, что женщинам с диагнозом РМЖ целесообразно откладывать наступление беременности на срок более 2 лет после окончания лечения.

Применение методов вспомогательной репродукции (криоконсервации эмбрионов, ооцитов, ткани яичника) позволяет сохранять генетический материал у больных РМЖ, однако метод его забора не всегда прост. Неоднозначным остается вопрос проведения стимуляции суперовуляции у больных с гормонально-зависимым РМЖ, которая может приводить к выраженному повышению уровней половых стероидов в крови и потенциальному риску рецидива заболевания.

В настоящее время продолжается поиск схем стимуляции суперовуляции у больных РМЖ, обеспечивающих получение достаточного количества генетического материала с учетом течения и прогноза заболевания. На сегодняшний день нет четких рекомендаций по отбору пациенток для проведения программы экстракорпорального оплодотворения с последующей криоконсервацией полученного материала, не оценено влияние проводимых мероприятий на течение и прогноз основного заболевания [20].

Выводы

1. Вопрос сохранения фертильности у молодых женщин, проходивших лечение по поводу РМЖ, стоит остро, однако на сегодняшний день не существует единых стандартизированных способов его решения.

2. Прерывание беременности не улучшает прогноз течения заболевания. Оно оправданно в I триместре и если беременность является фактором, существенно

ограничивающим спектр необходимых врачебных мероприятий.

3. При наличии показаний полихимиотерапия может быть проведена начиная со II триместра беремен-

ности. Последний курс химиотерапии должен быть завершен не позднее чем за 4 нед до родоразрешения. Гормоно- и лучевую терапию следует отложить до разрешения беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010;22(3):172. [Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2009. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS 2010;22(3):172. (In Russ.)].
2. Partridge A.H., Gelber S., Peppercorn J. et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. J Clin Oncol 2004;22(20):4174–83.
3. Oktay K., Sönmezer M., Oktem O. et al. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. Oncologist 2007;12(9):1055–66.
4. Walshe J.M., Denduluri N., Swain S.M. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2006;24(36):5769–79.
5. Reh A., Oktem O., Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. Fertil Steril 2008;90(5):1635–9.
6. Azim A.A., Costantini-Ferrando M., Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. J Clin Oncol 2008;26(16):2630–5.
7. Smith L.N., Dalrymple J.L., Leiserowitz G.S. et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through. Am J Obstet Gynecol 1997; 184(7):1504–12.
8. Пароконная А.А., Нечушкин М.И., Кампова-Полевая Е.Б. Рак молочной железы и беременность: диагностика, лечение, прогноз. Маммология 2005;1:33–6. [Parokonnaya A.A., Nechushkin M.I., Kamпова-Polevaya E.B. Breast cancer and pregnancy: diagnostics, treatment, prognosis. Mammologiya = Mammology 2005;1:33–6. (In Russ.)].
9. Anderson B.O., Petrek J.A., Byrd D.R. et al. Pregnancy influences breast cancer stage at diagnosis in women 30 years of age or younger. Ann Surg Oncol 1996;3(2):204–11.
10. Noyes R.D., Spanos W.J. Jr., Montague E.D. Breast cancer in women aged 30 and under. Cancer 1982;49(6):1302–7.
11. Пароконная А.А. Рак молочной железы и беременность (особенности клиники, диагностики и лечения, прогноз). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. [Parokonnaya A.A. Breast cancer and pregnancy (peculiarities of clinical image, diagnostics and treatment, prognosis). Thesis of ... Dr. scient. med. Moscow, 2009. (In Russ.)].
12. Mueller B.A., Simon M.S., Deapen D. et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. Cancer 2003;98(6):1131–40.
13. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Лебедева О.И. Рак грудной железы и репродуктивная функция женщины: рак грудной железы у беременных и вопросы сохранения фертильности после лечения. Клиническая онкология 2012;5:59–63. [Schepotin I.B., Zotov A.S., Lebedeva O.I. Breast cancer and woman's reproductive function: mamma cancer in pregnant women and considerations of fertility preservation after treatment. Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology 2012;5:59–63. (In Russ.)].
14. Чайка В.К., Гольмамедова И.Д., Ласочко С.А. и др. Рак молочной железы и беременность. Обзор литературы. Маммология 2009;1:289. [Chayka V.K., Gyulmamedova I.D., Lasochko S.A. et al. Breast cancer and pregnancy. Literature review. Mammologiya = Mammology 2009;1:289. (In Russ.)].
15. Hahn K.M., Johnson P.H., Gordon N. et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. Cancer 2006;107(6):1219–26.
16. Aviles A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. Clin Lymphoma 2001;2(3): 173–7.
17. Bartelmes L., Gateley C.A. Tamoxifen and pregnancy. Breast 2004;13(6):446–51.
18. Tiboni G.M. Aromatase inhibitors and teratogenesis. Fertil Steril 2004;81(4):1158–9.
19. Ives A., Saunders C., Bulsara M., Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. BMJ 2007; 334(7586):194.
20. Шарипова Н.Ю. Возможности сохранения репродуктивной функции у женщин, больных раком молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Sharipova N.Yu. Possibilities of reproductive function preservation in women with breast cancer. Thesis ... of Ph.D. in Medicine. Moscow, 2012. (In Russ.)].