

сокращения количества CD4⁺-клеток не отмечено у больных с трофобластической опухолью, получавших ХТ. У этих пациенток мы наблюдали в процессе лечения снижение пропорции В-лимфоцитов, но оно не сопровождалось уменьшением концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови. Таким образом, в результате анализа проведенной исследовательской работы вытекают следующие выводы:

1) у больных с трофобластической болезнью имеются некоторые повреждения количественных показателей иммунитета, однако они мало различаются среди больных с доброкачественным и злокачественным течением заболевания и не могут служить прогностическими факторами;

2) в обеих группах пациенток существенно повышено число (пропорция) активированных лим-

фоцитов, что свидетельствует об активном иммунном ответе на присутствие антигенно чужеродных клеток, экспрессирующих наряду с антигенами большой отцовские антигены;

3) у больных с пузырным заносом — доброкачественным заболеванием — имеется признак, требующий его дальнейшего изучения — снижение в процессе протекания доброкачественного процесса количества CD25-позитивных Т-лимфоцитов, возможно клеток-супрессоров.

Таким образом, полученные данные не дают оснований судить о типичных изменениях иммунного статуса в какой-либо из обследуемых групп больных. В связи с этим не представляется возможным решить вопрос о целесообразности проведения иммунокоррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорова Т.М. Трофобластическая болезнь. М.: Медицина, 1985.
2. Nagymanyoki Z., Callahan M.J., Parast M.M. et al. Immune cell Profiling in normal pregnancy, partial and complet molar pregnancy. Gynecol Oncol 2007;107(2):292—7.
3. Wang X., Fu S., Freedman R.S. et al. Immunobiology of gestational trophoblastic diseases. Int J Gynecol Cancer 2006;16(4):1500—15.
4. Krishnan L., Kinsky B., Chaounat G. et al. Suppression of local and systemic GvHR by supernatants from choriocarcinoma cell lines. Cell Immunol 1993;150(2):376—84.
5. Krishnan L., Sads S., Raghupathy R. Characterization of an immunosuppressive factor secreted by a human trophoblast-derived choriocarcinoma cell line. Cell Immunol 1995;162(2):295—308.
6. Boyum A. Separation of blood leucocytes. Granulocytes and lymphocytes. Tissue antigen 1974;4:269—74.
7. Mossman T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxic assay. J Immunol Method 1983;65(1):55—60.

БЕРЕМЕННОСТЬ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Пароконная, М.И. Нечушкин, Л.Н. Любченко, Е.Б. Кампова-Полевая

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; МНИОИ им. П.А. Герцена; ГКБ № 33 им. А.А. Остроумова, Москва

PREGNANCY IN WOMEN WITH A HISTORY OF BREAST CANCER

A.A. Parokonnaya, M.I. Nechushkin, L.N. Lyubchenko, E.B. Kampova-Polevaya

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute; A.A. Ostroumov City Clinical Hospital Thirty-Three, Moscow

The study has demonstrated that medical abortion in women with a history of breast cancer is not justified as a medical intervention in further pregnancy. After 2 years of the termination of treatment, there may be procreation in a patient with early cancer, a good prognosis, and an active wish to have a baby. At the same time, the patient should undergo a complete examination, involving a geneticist's counseling.

Key words: pregnancy, reproduction, breast cancer, prognosis

Введение

Вопросу безопасности беременности и родов после перенесенного рака молочной железы (РМЖ) в последние годы уделяется чрезвычайно пристальное внимание. До недавнего времени пациентки, состоящие на учете в онкологическом учреждении, формально были лишены возможности иметь детей после лечения. Тем не менее известно, что как минимум 7% женщин после лечения РМЖ с сохраненной менструальной функцией в последующем имеют одного ребенка или более [1].

По данным R. Sutton и соавт. [2], адъювантная химиотерапия (ХТ) уменьшает число фертильных пациенток, однако от 3 до 11% женщин после перенесенного лечения в возрасте от 35 до 40 лет имели запланированную или незапланированную беременность. 70% этих беременностей приходится на первые 5 лет после лечения по поводу рака [3].

Риск развития рецидива и прогрессирования

В большинстве существующих литературных источников, посвященных данному вопросу, ука-

зано, что больные РМЖ с последующей беременностью имеют выживаемость, равную, а в ряде наблюдений даже лучшую по сравнению с пациентками без последующих беременностей. Эффект равной, а порой и лучшей выживаемости в этой группе больных был назван в 1994 г. R. Sankila и соавт. [4] «healthy mother effect», что в буквальном переводе означает «эффект здоровой матери». Действительно, только при длительном отсутствии рецидива и прогрессирования женщина начинает ощущать себя здоровой, пропадает страх за возможный возврат болезни и возникает желание иметь ребенка. Таким образом, идет как бы «естественный отбор» здоровых пациенток, которые имеют более благоприятный прогноз заболевания. Соответственно процент выживаемости у этой группы будет достаточно высоким. На сегодняшний день существует несколько ретроспективных исследований с числом наблюдений <100 в каждом. Череду подобных исследований открыл в 1954 г. T.T. White [5]. По его данным, 8 (67%) больных, забеременевших после лечения по поводу РМЖ, прожили как минимум 5 лет. Десятилетняя выживаемость составила 58%. В 1962 г. изучение 52 историй болезни подобных пациенток из Memorial Hospital (США) также показало 10-летнюю выживаемость, равную 52% [6]. P.M. Rissanen [7] в 1969 г. опубликовал данные о 53 больных с 5- и 10-летней выживаемостью, равной 77 и 69% соответственно.

В последние годы в различных европейских странах появились результаты общенациональных исследований, изучающих течение РМЖ с учетом последующей беременности. Так, в Финляндии известен 91 случай. Больные с последующей беременностью имели лучшую выживаемость, чем пациентки из контрольной группы [4]. В Шведском национальном исследовании 1995 г. (Stockholm Breast Cancer Group), в которое вошли 2119 женщин с операбельным РМЖ, рассматривались истории болезни 50 пациенток с последующими беременностями. Особенно noteworthy наблюдением явилось выявление зависимости анализа выживаемости от рецепторного статуса опухоли. При положительных рецепторах опухоли выживаемость после последующей беременности была выше [8]. Национальное исследование в Дании было основано на изучении базы данных 5725 женщин, больных РМЖ, в возрасте до 45 лет. Было оценено влияние завершенной беременности, закончившейся родами, на выживаемость в группе. 173 пациентки имели беременность после лечения. При завершенных беременностях (срочные роды) у пациенток отмечено незначительное снижение риска смертности по сравнению с женщинами, которые сделали аборт на начальных сроках [9].

Наиболее перспективным исследованием, посвященным проблеме последующей беременности после РМЖ, представляется совместная работа, начатая в 1999 г. несколькими американскими центрами: Anderson Cancer Center, Bowman Gray University и Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Исследование финансируется из федерального бюджета и бюджета армии США. Долгосрочной целью ученых является сбор наиболее полной информации по случаям беременности после лечения по поводу РМЖ. Окончание исследования запланировано на 2009 г. Авторы надеются, что совместными усилиями удастся создать базу данных, на основании которой можно будет сделать достоверные выводы о течении болезни и прогнозе РМЖ у женщин, впоследствии забеременевших [10]. Таким образом, на основании изученной литературы можно говорить о 5-летней выживаемости в группе больных с последующей беременностью, равной 71–80%, и 10-летней выживаемости у пациенток с отсутствием метастазов в аксиллярных ЛУ, составившей 90%.

«Безопасный» интервал для наступления беременности

«Минимальный безопасный» интервал между лечением РМЖ и наступлением беременности колеблется от 6 мес до 5 лет. R. Clark и T. Chua отмечают, что 72% пациенток имели беременность спустя 2 года после лечения. У пациенток, забеременевших спустя 6 мес, наблюдался сравнительно плохой прогноз. 5-летняя выживаемость составила 53,8% по сравнению с 78% у тех больных, которые «ждали» от полугода до 24 мес после лечения. Пациентки, у которых беременность наступала через 5 лет и более, имели 5-летнюю выживаемость, не отличавшуюся от выживаемости в группе больных без беременности. Так появился первый предлагаемый «минимальный интервал», равный 6 мес [11].

Позднее сложился «эмпирический», основанный исключительно на предположениях, интервал, равный 2 годам [2, 12, 13]. Умозрительно можно предположить, что именно за этот срок, с одной стороны, выявляются скрытые метастазы, с другой — заканчивается адъювантное лечение [14]. Современные исследования, в частности данные французских и австралийских ученых, опубликованные в 2006 г., не подтверждают необходимости увеличения «безопасного интервала» до 2 лет. 62 (54%) пациентки забеременели в период до 2 лет. Анализ выживаемости не показал статистически достоверной разницы в группах с различным «интервалом ожидания». У 32% пациенток с последующей беременностью имела место I, а у 53% II стадия заболевания. У 47% из них опухоль была <2 см в диаметре. 5- и 10-летняя выживаемость составила 92 и 86% соответственно [1].

Материалы и методы

В исследование включены 46 пациенток в возрасте от 21 до 41 года, имевших последующую беременность после лечения РМЖ. Средний возраст составил $32,6 \pm 4,8$ года (95% доверительный интервал — ДИ 31,2—34,1).

Лечение по поводу основного заболевания 43 больных получили в Онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН, 2 — в Московском научно-исследовательском институте онкологии им. П.А. Герцена, 1 — в ГКБ № 33 им. А.А. Остроумова в период с 1973 по 2008 г. Время наблюдения за больными составило от 6 до 252 мес. Медиана времени наблюдения — 61 мес (индекс резистентности — ИР от 28 до 87).

В 100% диагноз «рак» был верифицирован при цитологическом исследовании до начала лечения. Пациентки имели преимущественно ПА стадию — 17 (37%) случаев заболевания.

В 49% наблюдений опухоль имела размеры от 2 до 5 см. У 31 (68,9%) пациентки определен инфильтративный протоковый рак. В 20 (44,4%) из 45 случаев в удаленном препарате метастатических ЛУ не обнаружено, у 18 (40%) из 45 больных определено от 1 до 3 регионарных метастазов. Из 33 изученных случаев 12 (36,4%) больных имели положительные рецепторы опухоли по рецепторам либо эстрогена, либо прогестерона. У 21 (63,6%) пациентки рецепторы опухоли отрицательные.

9 (20%) больных получили предоперационную, 32 (71,1%) — адъювантную ХТ. В предоперационном периоде 4 (44,4%) пациенткам проведена ХТ с использованием модифицированной схемы Купера; 2 (22,2%) с использованием схемы CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил); 3 (33,3%) больных получали тиофосфамид (наблюдения относятся к периоду 1968—1973 гг.). Число курсов ХТ в неоадъювантном режиме варьировало от 1 до 4 (в среднем $0,41 \pm 0,88$), в адъювантном режиме — от 1 до 8 (в среднем $3,1 \pm 2,5$ курса; 95% ДИ 2,3—3,8). Ни у одной пациентки после проведенной поли-ХТ не отмечено нарушения менструального цикла. Шесть больных с положительными рецепторами опухоли отказались от двусторонней овариэктомии. Золадекс ни в одном случае рекомендован не был.

В исследованной группе оперативному лечению подверглись все больные. Аксилярная лимфаденэктомия выполнена в 100% случаев. Предоперационная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) проводилась у 4 (8,9%) пациенток (суммарная очаговая доза — 20 Гр). Послеоперационную ДЛТ применяли

при всех органосохраняющих операциях — $n=18$ (40%). В 3 (6,7%) случаях осуществляли ДЛТ послеоперационного рубца.

Метастазы в печень наблюдались у 7 (15,5%) пациенток, в кости — у 8 (17,8%), в легкие — у 7 (15,5%). Локальные рецидивы отмечены у 5 (11,1%) больных. Рак второй молочной железы диагностирован у 9 (20%) женщин.

В анамнезе (учитываются также беременности до болезни) все 45 (100%) пациенток имели от 1 до 10 беременностей (в среднем $4,1 \pm 2,3$; 95% ДИ 3,4—4,8). Срочные роды в анамнезе у 43 больных, имевших от 1 до 5 беременностей, отмечены у 1 пациентки (в среднем $1,5 \pm 1,0$; 95% ДИ 1,2—1,8), медицинские аборт — у 37 (82,2%). Среднее число прерванных беременностей $2,8 \pm 2,4$ — от 1 до 11 (95% ДИ 2,1—3,6). Самопроизвольный аборт (от 1 до 2) наблюдался у 6 (16,2%) больных ($1,16 \pm 0,40$).

В качестве контрольной группы нами были отобраны 90 (16,1%) больных РМЖ, сходных по возрасту, стадиям и срокам наблюдения с исследуемой группой, однако не имевших в анамнезе последующей беременности. Возраст пациенток составил $33,7 \pm 4,7$ (от 25 до 41) года (95% ДИ 32,7—35,2). Распределение по стадиям в контрольной группе пропорционально (1×2) стадиям в группе больных с последующей беременностью (рис. 1).

Результаты. Определение «безопасного» временного интервала для возможной последующей беременности у больных РМЖ

Временные параметры для расчета «безопасного» интервала определялись сроком от даты окончания лечения (оперативного либо последней ХТ) до даты наступления беременности. Медиана срока наступления беременности после лечения по поводу РМЖ в группе составила 10 (от 1 до 108) мес (ИР от 4 до 36). Преимущественно в 30 (65,2%) случаях беременность наступала в течение первых 2 лет (включительно) после окончания лечения. В период проведения основного адъювантного лечения, т.е. в первые 6 мес после постановки диагноза, имели беременность 20 (43,5%) больных (рис. 2).

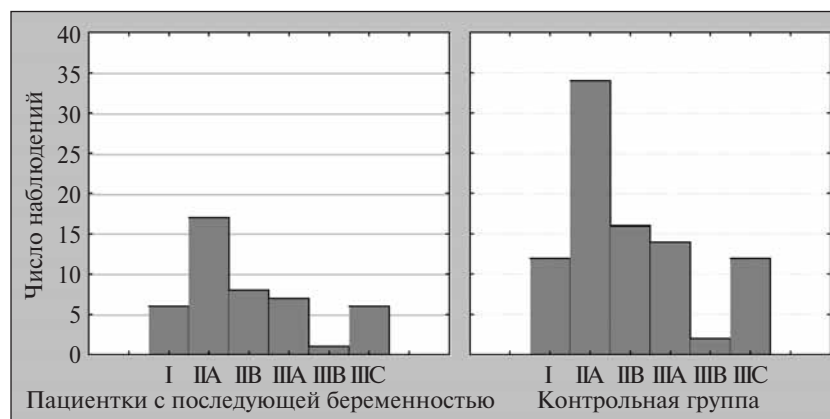


Рис. 1. Распределение по стадиям заболевания

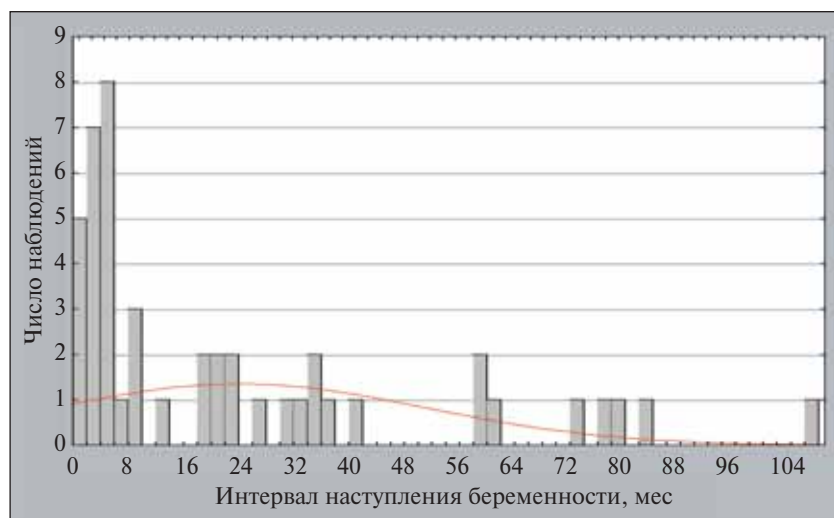


Рис. 2. Частота наступления беременности в исследуемой группе

В результате установлено, что из 46 пациенток за время наблюдения умерли 13 (28,3%). Метастазы и рецидивы выявлены у 17 (37%) больных. Общая выживаемость (ОВ) в группе составила: 3-летняя $85 \pm 5,6\%$; 5-летняя $76,2 \pm 7,0\%$; 10-летняя $55,1 \pm 10,6\%$, безрецидивная (БРВ) $74 \pm 6,8$, $64,1 \pm 7,9$ и $52,2 \pm 9,0\%$ соответственно.

С учетом того что пациентки имели беременность преимущественно в сроки до 2 лет, и число больных, у которых беременность наступала в последующие интервалы (от 2 до 3, от 3 до 4 лет и т.д.), крайне мало, мы рассмотрели 2 временных интервала наступления беременности: до 2 лет и после 2 лет от даты завершения лечения. В интервале от 0 до 2 лет (включительно) после окончания лечения забеременели 30 (65,2%) больных, а после 2 лет — 16 (34,8%) больных.

В результате отмечено, что ОВ и БРВ выше в группе больных, имевших беременность после 2 лет с момента окончания лечения. В случае БРВ различия статистически незначимы, однако показатели ОВ достоверно выше — $p=0,254$ и $0,011$ (рис. 3, 4).

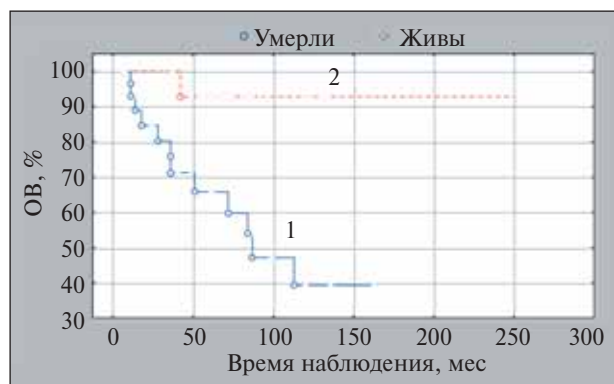


Рис. 3. ОВ в группе больных РМЖ в зависимости от временного интервала наступления последующей беременности. Здесь и на рис. 4: 1 — интервал до 2 лет; 2 — интервал >2 лет

Анализ корреляционной зависимости срока наступления последующей беременности и срока жизни больных показал умеренную прямую положительную корреляционную связь: чем позже от даты окончания лечения наступает последующая беременность, тем дольше живут больные: $r=0,43$, $p=0,019$.

Сравнение выживаемости больных РМЖ с последующей беременностью с контрольной группой пациенток

За время наблюдения от 6 до 324 (медиана — 60,5) мес (ИР от 42 до 120) в контрольной группе умерла 21 (23,9%) пациентка, рецидивы и метастазы выявлены у 31 (35,2%) больной. Результаты сравнения ОВ и БРВ в исследуемой и контрольной группах представлены в таблице.

Не отмечено статистически значимых различий ОВ и БРВ в 2 сравниваемых группах. При оценке прогноза заболевания обращает на себя внимание тот факт, что в группе больных, имевших беременность после лечения по поводу РМЖ, высок процент развития рака в другой молочной железе. Развитие рака в контралатеральной молочной железе определялось у 9 (19,6%) пациенток, в контрольной группе — лишь у 4 (4,4%, $p=0,004$). Можно предположить, что в группе больных с последующей беременностью более высока доля пациенток — носительниц мутации гена *BRCA1*, что позволило бы объяснить столь высокую частоту развития рака второй молочной железы. Однако исследуемые случаи чрезвычайно вариабельны по срокам наблюдения (60-е, 70-е, 90-е годы), и многие гистологические материалы оказались утеряны.

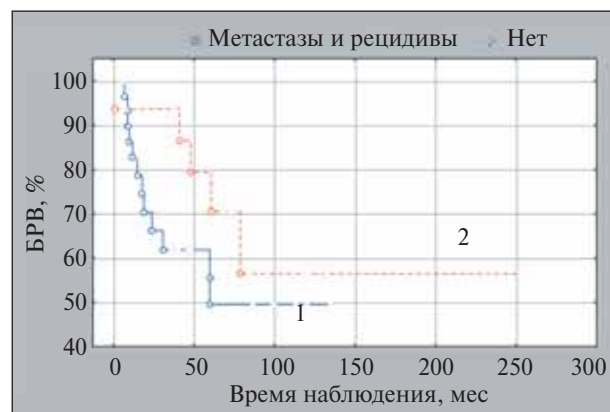


Рис. 4. БРВ в группе больных РМЖ в зависимости от временного интервала наступления последующей беременности

ОВ и БРВ в группе больных РМЖ с последующей беременностью и контрольной группе $\pm$ стандартная ошибка

Временной интервал	3-летняя	ОВ, % 5-летняя	10-летняя	3-летняя	БРВ, % 5-летняя	10-летняя
Больные с последующей беременностью (n=46)	85 $\pm$ 5,6	76 $\pm$ 7,0	55 $\pm$ 10	74 $\pm$ 6,8	64,1 $\pm$ 8	52,2 $\pm$ 9
Контрольная группа (n=90)	94 $\pm$ 2,7	89 $\pm$ 3,7	72 $\pm$ 6,3	80 $\pm$ 4,4	72 $\pm$ 5,1	69 $\pm$ 5,4
p	0,232			0,439		

Прогноз заболевания не зависел от рецепторного статуса больных. Из 33 исследованных случаев положительные рецепторы опухоли определены у 13 (39,4%) больных, отрицательные — у 20 (60,4%). Достоверной разницы в показателях БРВ и ОВ на протяжении всего срока наблюдения в группах с положительными и отрицательными рецепторами не наблюдается ($p=0,696$ и $0,175$). Так, 10-летняя ОВ у больных с положительными рецепторами равна $66,7 \pm 20,7\%$, в группе с отрицательными рецепторами $78,6 \pm 11,5\%$, 10-летняя БРВ $45 \pm 18,8$ и $34,4 \pm 13,5\%$ соответственно.

Лактация в группе больных РМЖ с последующей беременностью

В анамнезе 16 пациенток, имевших полную завершённую беременность, радикальная мастэктомия выполнена в 9 случаях. Нам известно о 5 больных этой группы, прервавших лактацию сразу после родов, и 1 пациентке (рис. 5), сохранившей лактацию в оставшейся молочной железе. 3 пациентки после выполненных ранее радикальных резекций молочной железы имели полноценную лактацию в течение 3—6 мес. Осложнений не



Рис. 5. Пациентка Ч., 33 года. Состояние после радикальной мастэктомии. Беременность 24 нед. После рождения ребенка лактация 4 мес

наблюдалось. Тем не менее отмечено недостаточное количество молока, вследствие чего в 2 случаях лактация была прервана. Одна пациентка с диагностированной III стадией рака левой молочной железы, закончившая лечение за 42 мес до беременности и перенесшая ранее радикальную резекцию по поводу рака правой молочной железы, отказалась от любого вида терапии при обнаружении второй опухоли во время беременности. В течение беременности отмечено прогрессирование процесса, и пациентка умерла спустя 3 мес после родов, имея лактацию до момента смерти.

Таким образом, проведенное исследование показало, что выполнение медицинского

аборта при последующей беременности в качестве лечебного мероприятия не оправдано. При начальных стадиях рака, благоприятном прогнозе и активном желании больной иметь ребенка по прошествии 2 лет с момента окончания лечения возможно наступление последующей беременности. При этом необходимо проведение полного обследования пациентки, включающего консультацию генетика.

ЛИТЕРАТУРА

- Ives A., Saunders C., Bulsara M., Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007;334:194.
- Sutton R., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990;65:847—50.
- Donegan W.L. Breast cancer and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977;50:244—52.
- Sankila R., Heinavaara S., Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: «healthy mother effect». *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:818—23.
- White T.T. Carcinoma of the breast and pregnancy. *Ann Surg* 1954;139:9.
- Holleb A.I., Farrow J.H. Breast cancer and pregnancy. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1964;20:1480.
- Rissanen P.M. Pregnancy following treatment of mammary carcinoma. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1969;8:415—22.
- Von Schoultz E., Johansson H., Wilking N. et al. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995;13:430—4.
- Kroman N., Jensen M.B., Melby M. et al. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997;350:319—22.
- Gemignani M.L., Petrek J.A. Pregnancy after breast cancer. *Cancer Control* 1999;6(3):272—6.
- Clark R., Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin Oncol* 1998;1:11—8.
- Partridge A., Schapira L. Pregnancy and breast cancer: epidemiology, treatment, and safety issues. *Oncology* 2005;19(6):693—7.
- Verentgas P., Dailing J.R., Malone K.E. et al. Pregnancy after breast carcinoma outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999;85:2424—32.
- Walshe J., Denduluri N., Swain S. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5769—79.