

Оригинальные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 618.3-06:618.19-006.04-089.168

Зикиряходжаев А.Д.^{1,2,3}, Новикова О.В.¹, Рассказова Е.А.¹

ВОЗМОЖНОСТЬ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И РОДОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 6, стр. 1;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Для корреспонденции: Рассказова Елена Александровна, канд. мед. наук, науч. сотр. отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, e-mail: rasskaz2@yandex.ru

В статье приведены сведения о 9 пациентках молодого возраста, проходивших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена по поводу злокачественных новообразований молочной железы, родивших ребёнка после лечения. Подробно проанализированы онкологические аспекты лечения у пациенток, данные о последующей беременности и лактации. Длительность периода наблюдения за пациентками и детьми составила 12–84 мес. Только у одной (11,1%) из девяти пациенток установлено прогрессирование рака молочной железы после родов в виде метастатического поражения яичников. Проводится динамическое наблюдение за данной группой больных.

Ключевые слова: рак молочной железы; комплексное лечение; реконструктивно-пластические операции; беременность; лактация после хирургических вмешательств.

Для цитирования: Зикиряходжаев А.Д., Новикова О.В., Рассказова Е.А. Возможность беременностей и родов после лечения рака молочной железы. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2017; 4(3): 149–153. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-3-149-153>

Zikiryakhodzhaev A.D.^{1,2,3}, Novikova O.V.¹, Rasskazova E.A.¹

POSSIBILITIES FOR PREGNANCIES AND DELIVERIES IN SUCCESSION TO THE TREATMENT OF BREAST CANCER

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, branch of the National Medical Radiological Center, Moscow, 125284, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation;

³Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklay str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

In the article there is presented information about 9 patients of young age who delivered a child after the treatment in the P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute for malignant breast neoplasms. Oncological aspects of the treatment in patients, data on subsequent pregnancy and lactation were analyzed in detail. The length of the follow-up period for patients and children amounted to 12 to 84 months. Only one (11.1%) of the nine patients had breast cancer progression after delivery in the form of a metastatic ovarian lesion. Dynamic following up this group of patients is carried out.

Keywords: breast cancer; complex treatment; reconstructive-plastic surgery; pregnancy; lactation after surgical interventions.

For citation: Zikiryakhodzhaev A.D., Novikova O.V., Rasskazova E.A. Possibilities for pregnancies and deliveries in succession to the treatment of breast cancer. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2017; 4(3): 149–153. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-3-149-153>

For correspondence: Elena A. Rasskazova, MD, PhD, researcher of the Department of Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery for breast and skin of the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, branch of the National Medical Radiological Center, Moscow, 125284, Russian Federation; e-mail: rasskaz2@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 14.06.2017

Accepted 29.06.2017

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин в России и во всём мире. В 2016 г. РМЖ выявлен у 63 456 жен-

щин в РФ, что составляет 439,0 на 100 тыс. населения. Несмотря на то что РМЖ чаще выявляют у больных в возрасте старше 50 лет, в последние годы наблюдает-

ся тенденция к возрастанию доли молодых (моложе 40 лет) женщин по отношению к общему числу больных РМЖ от 6 до 16% [1].

Во всём мире и в России женщины все чаще откладывают реализацию репродуктивной функции на более поздний возраст, поэтому часть пациенток к моменту появления РМЖ не имеют детей. Таким образом, возможность беременностей и родов после лечения РМЖ является важной составляющей качества жизни для данной группы пациенток [2].

Материал и методы

Проведён ретроспективный анализ историй болезни 9 пациенток молодого возраста, проходивших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена по поводу злокачественных новообразований молочной железы, родивших ребёнка после лечения.

Пациентки, включённые в исследование, получали противоопухолевое лечение в 2000—2013 гг. Возраст больных на момент начала лечения составлял 17—37 лет, медиана — 32,5 года. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Патоморфологическое исследование выявило у 8 пациенток РМЖ и у одной пациентки — высокодифференцированную лейомиосаркому. Стадии заболевания распределялись следующим образом: 0 стадия у 1 пациентки, I стадия у 3, IIА стадия у 4 и IIВ стадия у 1. Метастатическое поражение лимфатических узлов аксиллярной области выявлено у 4 из 9 больных. У одной пациентки диагностирован первично-множественный метакронный РМЖ — рак левой молочной железы в 2005 г., правой молочной железы в 2008 г.

Иммуногистохимическое исследование ткани опухоли выполнено только у 3 пациенток — люминальный тип А рака молочной железы.

Генетическое определение мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* выполнено у одной пациентки и результат отрицательный, мутаций не выявлено.

Результаты

В 4 случаях проведено хирургическое лечение, а именно радикальная резекция (1 пациентка) и подкожная мастэктомия с реконструкцией (3 пациентки).

Адъювантная полихимиотерапия по схеме CAF (циклофосфамид, доксорубин, 5-фторурацил) проводилась 4 пациенткам с I и IIА стадией РМЖ. Две пациентки получали гормонотерапию тамоксифеном и за год до наступления беременности самостоятельно прекратили лекарственное лечение.

Сложный план лечения был у пациентки 26 лет со IIВ стадией РМЖ. Узловое образование в молочной железе диагностировано на фоне кормления грудью после первых родов, при обследовании диагностирован РМЖ. Проведено 2 курса неoadъювантной полихимиотерапии, хирургическое лечение в объеме подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией, 4 курса адъювантной полихимиотерапии и лучевая терапия.

Таблица 1

Общая характеристика пациенток

Показатель	Число больных
Локализация опухолевого узла в молочной железе:	
правая	5
левая	4
Квадрант:	
верхненаружный	5
нижненаружный	2
граница верхних	1
граница наружных	1
Стадии:	
0	1
I	3
IIА	4
IIВ	1
Первично-множественный метакронный рак	1
Патоморфология:	
внутрипротоковый рак	1
инвазивный протоковый рак	4
инвазивный дольковый рак	2
сочетание инвазивного протокового и инвазивного долькового рака	1
лейомиосаркома молочной железы G1	1
Метастатические лимфатические узлы в аксиллярной области:	
нет	5
да	4
Размеры опухолевого узла:	
до 1 см	3
1—2 см	4
2—3 см	2
Экспрессия гена <i>Her-2/neu</i> :	
(1 +), (0)	3
нет данных	6
Рецепторный статус:	
положительный	3
нет данных	6

После завершения онкологического этапа лечения пациентки находились под динамическим наблюдением. Интервал от окончания лечения до наступления беременности колебался в пределах 20—48 мес (медиана 30 мес) и лишь в одном случае оказался менее 2 лет.

Средний возраст пациенток на момент наступления беременности составил 32,1 года (21—39 лет). Все беременности наступили самостоятельно без применения вспомогательных репродуктивных технологий и у 8 из 9 пациенток завершились срочными родами

в 38—40 нед живыми доношенными детьми. В одном случае пациентка была родоразрешена на сроке 32 нед путём кесарева сечения в связи с преждевременным излитием околоплодных вод, ребёнок жив. Только в двух наблюдениях роды после лечения РМЖ были первыми, у остальных 7 женщин — повторными, т. е. пациентки уже имели детей до установления диагноза РМЖ.

Длительность лактации у 4 женщин составила 1—6 мес, остальные 5 пациенток грудью не кормили.

Период наблюдения после родов варьирует в интервале 12—84 мес (медиана 65 мес). Местного рецидива в молочной железе и регионарных зонах до настоящего времени не выявлено. У одной (11,1%) из девяти пациенток установлено прогрессирование РМЖ после родов в виде метастатического поражения яичников. В 2005 г. этой больной было проведено хирургическое лечение по поводу рака левой молочной железы. Через 3 года, в 2008 г., диагностирован рак второй молочной железы I стадии, выполнена мастэктомия с реконструкцией и рекомендована гормонотерапия тамоксифеном. Через год пациентка самостоятельно прекратила прием тамоксифена, и через 20 мес наступила беременность, завершившаяся срочными родами, лактации не было. Через 38 мес после родов установлено прогрессирование РМЖ в виде метастатического поражения яичников, проведено 6 курсов полихимиотерапии, пациентка жива в течение 36 мес после окончания лечения без признаков рецидива. Онкологические и репродуктивные результаты лечения 9 пациенток представлены в табл. 2.

Все пациентки остаются под динамическим наблюдением для оценки отдалённых результатов.

Обсуждение

Приведённые результаты обследования всего 9 пациенток, родивших после лечения РМЖ, не позволяют

на основании только собственных данных сделать вывод о безопасности реализации репродуктивной функции у данной группы больных. Тем не менее наш опыт и анализ научных публикаций показали сложность решения проблемы и необходимость обсуждения ряда вопросов, как, например, оптимальный интервал от лечения до родов, а также возможность применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Основной вопрос — это влияние последующих беременностей и родов на частоту рецидивов и смертность пациенток от РМЖ.

Первые публикации о случаях беременностей и родов после лечения РМЖ появились в 60-х годах XX века. В 1954 г. доктор Т.Т. White сообщил о 208 пациентках с показателем 5-летней выживаемости 49% при лимфоузлах без метастазов и 16,8% при лимфоузлах с метастазами [3]. Аналогичные результаты получил Р.М. Rissanen (1969 г.), в исследовании которого 5-летняя выживаемость у 53 пациенток составила 77%, а 10-летняя выживаемость — 69% [4].

Опубликованные в последующем результаты исследований не выявили отрицательного влияния последующих беременностей и родов на прогноз РМЖ.

В 1994 г. R. Sankila и соавт. ввели термин «эффект здоровой матери» для объяснения более высоких показателей выживаемости у пациенток с РМЖ и последующими родами. По их мнению, имели беременности после РМЖ именно те женщины, которые оказывались более здоровыми, в целом лучше себя чувствовали и не имели рецидивов [5].

Наиболее крупным исследованием является метаанализ Н. Azim и соавт., опубликованный в 2011 г. Авторы включили данные 14 исследований, проведённых в 1970—2009 гг., общее число наблюдений 1244 больных, имевших беременность после РМЖ, и 18

Таблица 2

Онкологические и репродуктивные результаты лечения больных РМЖ с последующей беременностью

Пациентка	Возраст при выявлении РМЖ, годы	Стадия РМЖ	Лечение	Интервал до беременности, мес	Исход беременности	Лактация	Длительность наблюдения после родов, мес	Рецидивы
1	31	0	О	47	Роды в 39 нед	1 мес	24	—
2	35	I	О + ПХТ	25	Роды в 40 нед	Нет	70	—
3	36	I	О	25	Кесарево сечение в 32 нед	3 мес	70	—
4	34	I*	О + ГТ	20	Роды в 39 нед	Нет	38	Метастазы в яичники***
5	17	IIA**	О	48	Роды в 39 нед	Нет	84	—
6	21	IIA	О	35	Роды в 38 нед	5 мес	72	—
7	37	IIA	О + ПХТ	25	Роды в 38 нед	6 мес	60	—
8	26	IIB	ПХТ + О + ПХТ + ЛТ	48	Роды в 38 нед	Нет	12	—
9	37	IIA	О + ПХТ + ГТ	36	Роды в 39 нед	Нет	12	—

Примечание. * — первично-множественный метакронный рак молочных желез; ** — лейомиосаркома молочной железы; *** — пациентка жива в течение 30 мес после лечения по поводу рецидива без признаков прогрессирования РМЖ; О — операция; ПХТ — полихимиотерапия; ГТ — гормонотерапия; ЛТ — лучевая терапия.

145 контрольных случаев. Статистический анализ показал, что риск смерти у женщин, имевших беременность, снижается на 41% по сравнению с контрольной группой [6].

В 2015 г. М.Б. Нурбердыев исследовал 71 пациентку с беременностью после РМЖ, при этом лишь 31 женщина родила, у остальных беременность закончилась прерыванием. Контрольную группу составили 268 больных РМЖ без беременностей. При анализе показателей общей и безрецидивной выживаемости различий между группами установлено не было [7].

В настоящее время можно заключить, что последующие беременности и роды не оказывают отрицательного влияния на прогноз РМЖ и возможно даже улучшение показателей выживаемости.

Вторым вопросом является оптимальный интервал после лечения РМЖ до наступления беременности.

С онкологической точки зрения, чем больше времени прошло от лечения РМЖ, тем меньше вероятность рецидива и безопаснее планирование беременности. Мнение репродуктологов противоположно: чем старше становится женщина, тем меньше вероятность наступления у неё беременности в силу прогрессирующего снижения овариального резерва [8].

Большинство экспертов-онкологов считают интервал 2 года после лечения РМЖ до планирования беременности оптимальным, чтобы беременность не наступила в период наибольшего риска прогрессирования РМЖ [9].

В исследовании М.Б. Нурбердыева [7] рассмотрены два интервала наступления беременности: до двух лет после постановки диагноза (39 человек) и после двух лет после постановки диагноза (28 человек). По результатам статистического анализа установлено, что как безрецидивная, так и общая выживаемость оказались достоверно выше в группе больных, у которых беременность наступила в сроки более 2 лет после постановки диагноза.

A. Ives и соавт. в 2007 г. опубликовали результаты популяционного исследования, проведенного в Австралии. Общая выживаемость при беременности после РМЖ оказалась достоверно выше, чем без беременности (ОР 0,59; 95% ДИ 0,37—0,95). При этом если период до беременности составлял не менее 24 мес, показатели выживаемости улучшались (ОР 0,48; 95% ДИ 0,27—0,83), а при интервале до беременности более 6 мес имелся недостоверный положительный эффект беременности. Авторы делают вывод об отсутствии отрицательного влияния беременности, наступившей через 6 мес, у пациенток с локализованной формой заболевания и хорошим прогнозом [10].

В нашем исследовании лишь у одной пациентки беременность наступила менее чем через 2 года после окончания лечения, и именно у неё зарегистрирован единственный случай прогрессирования РМЖ.

Интервал времени после лечения РМЖ до планирования беременности определяется не только онкологической безопасностью, но возможным токсическим

действием проведённого лекарственного лечения.

Известно, что тамоксифен обладает тератогенным эффектом и в 20% случаев приводит к порокам развития лицевого черепа и мочеполовой системы. Из-за риска тератогенного действия тамоксифена планировать зачатие необходимо не ранее чем через 3—6 мес после завершения гормонотерапии [9].

Вариант лекарственного лечения РМЖ, бесспорно, определяется онкологическим заболеванием, у пациенток репродуктивного возраста нам представляется важным рассмотреть альтернативные схемы, а также возможность «резервного» сохранения генетического материала до начала ПХТ. С этой целью можно использовать криоконсервацию эмбрионов, ооцитов, ткани яичников [8, 11—13].

В настоящее время обсуждается вопрос о возможности временного прекращения гормонотерапии тамоксифеном, рассчитанной на 5 лет, для реализации репродуктивной функции и последующем продолжении гормонотерапии. В Европе и США начато проспективное многоцентровое исследование POSITIVE. В основную группу включены пациентки с гормонозависимым РМЖ, которые будут делать перерыв в использовании гормонотерапии тамоксифеном (спустя 18—30 мес от начала лечения) с целью родить ребёнка, а затем возобновлять и завершать полный курс гормональной терапии [14].

У наших пациенток все беременности наступили самостоятельно, без применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

В РФ все более широкое распространение приобретает генетическое обследование женщин с целью выявления носителей мутаций в генах *BRCA1/2*. Среди 9 женщин, включённых в настоящее исследование, генетическое исследование выполнено лишь в одном случае и мутации обнаружено не было.

В работе М.Б. Нурбердыева лишь 12,9% пациенток имели семейный анамнез по РМЖ, однако при проведении генетического обследования у 9 (56,3%) из 16 пациенток выявлены мутации в гене *BRCA1* [7].

Планирование женщиной беременности после РМЖ может являться дополнительным показанием к генетическому обследованию. Пациентки — носители мутаций в генах *BRCA1/2* нуждаются в особом генетическом консультировании, информировании о возможностях предимплантационной диагностики и связанных с этим этических проблемах.

Следовательно, беременности с последующими родами после лечения РМЖ не ухудшают прогноз онкологического заболевания, но сложность проблемы и отсутствие стандартов требуют индивидуального подхода к ведению каждой пациентки и кооперации онкологов, репродуктологов и акушеров-гинекологов. В качестве практической рекомендации безопасным с точки зрения онкологов является интервал более двух лет после лечения РМЖ, но необходимо учитывать, что у части больных снижается овариальный резерв.

В связи с этим представляется важным использование современных возможностей ВРТ, а также необходимо полное информирование пациентки о возможных рисках и перспективах сохранения фертильности после лечения РМЖ, а также онкологических рисков основного заболевания.

Выводы

1. Пациенткам после лечения рака молочной железы с благоприятным прогнозом можно использовать ВРТ или спонтанные беременности для реализации репродуктивной функции.

2. Необходимо тщательный отбор пациенток после лечения рака молочной железы, планирующих беременности и роды.

3. В нашем исследовании только у 1(11,1%) из 9 пациенток установлено прогрессирование рака молочной железы после родов.

Практические рекомендации:

- безопасный интервал после лечения рака молочной железы до наступления беременности должен составлять не менее 2 лет;
- в случае гормонотерапии основного заболевания за 6 мес до наступления беременности нужна отмена гормонотерапии, а после родов и кормления — продолжение приема тамоксифена;
- необходимо индивидуальное решение вопроса о сохранении фертильности с каждой пациенткой до начала химиотерапии, а также обсуждение применения ВРТ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году*. М.; 2017.
2. Зикиряходжаев А.Д., Новикова О.В., Рассказова Е.А. Роды после лечения рака молочной железы: опыт МНИОИ им. П.А. Герцена. *Вопросы онкологии*. 2016; 62(4): 457—64.
3. White T.T. Carcinoma of the breast and pregnancy. *Ann. Surg.* 1954; 139: 9—18.
4. Rissanen P.M. Pregnancy following treatment of the mammary carcinoma. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 1969; 8: 415—22.
5. 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.
6. Azim H.A., Santoro L., Pavlidis N. et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur.*

J. Cancer. 2011; 47(1): 74—83.

7. Нурбердыев М.Б. *Течение и прогноз рака молочной железы при наступлении беременности после лечения основного заболевания: Дисс. ... канд. мед. наук*. М.; 2015.
8. Киселёва М.В., Комарова Е.В., Малинова И.В., Карлейкина М.М., Денисов М.С. Восстановление фертильности у онкологических больных методом ретрансплантации витрифицированной ткани яичника. *Репродуктивная медицина*. 2013; (3—4/16): 33—5.
9. Surbone A., Peccatori F., Pavlidis N. *Cancer and Pregnancy*. Springer; 2008.
10. Ives A., Saunders C., Buslara M., Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *Br. Med. J.* 2007; 334(7586): 194.
11. Muñoz E., González N., Muñoz L. et al. Ovarian stimulation in patients with breast cancer. *Ecancer Med. Sci.* 2015; 9: 504.
12. Dabrosin C. An overview of pregnancy and fertility issues in breast cancer patients. *Ann. Med.* 2015; 47(8): 673—8.
13. Tomasi-Cont N., Lambertini M., Hulsbosch S. et al. Strategies for fertility preservation in young early breast cancer patients. *Breast.* 2014; 23(5): 503—10.
14. Pagani O., Ruggeri M., Manunta S. et al. Pregnancy after breast cancer: are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast.* 2015; 24(3): 201—7.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (Eds). *The State of Cancer Care in Russia in 2016. [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu]*. Moscow; 2017. (in Russian)
2. Zikiryakhodjaev A.D., Novikova O.V., Rasskazova E.A. Birth after treatment of breast cancer: the experience of the MNIIOI them. P.A. Herzen. *Voprosy onkologii*. 2016; 62(4): 457—64. (in Russian)
3. White T.T. Carcinoma of the breast and pregnancy. *Ann. Surg.* 1954; 139: 9—18.
4. Rissanen P.M. Pregnancy following treatment of the mammary carcinoma. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 1969; 8: 415—22.
5. 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.
6. Azim H.A., Santoro L., Pavlidis N. et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur. J. Cancer.* 2011; 47: 74.
7. Nurberdiev M.B. *The Course and Prognosis of Breast Cancer During Pregnancy after Treatment of the Underlying Disease: Diss.* Moscow; 2015. (in Russian)
8. Kiseleva M.V., Komarova E.V., Malinova I.V., Karleykina M.M., Denisov M.S. Restoring fertility in cancer patients by the method of retransplantation vitrified ovarian tissue. *Reproduktivnaya meditsina*. 2013; (3—4/16): 33—5. (in Russian)
9. Surbone A., Peccatori F., Pavlidis N. *Cancer and Pregnancy*. Springer; 2008.
10. Ives A., Saunders C., Buslara M., Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *Br. Med. J.* 2007; 334(7586): 194.
11. Muñoz E., González N., Muñoz L. et al. Ovarian stimulation in patients with breast cancer. *Ecancer Med. Sci.* 2015; 9: 504.
12. Dabrosin C. An overview of pregnancy and fertility issues in breast cancer patients. *Ann. Med.* 2015; 47(8): 673—8.
13. Tomasi-Cont N., Lambertini M., Hulsbosch S. et al. Strategies for fertility preservation in young early breast cancer patients. *Breast.* 2014; 23(5): 503—10.
14. Pagani O., Ruggeri M., Manunta S. et al. Pregnancy after breast cancer: are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast.* 2015; 24: 201—7.

Поступила 14.06.2017

Принята к печати 29.06.2017