

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно – Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

Кафедральный руководитель ординатора:

к.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Реферат на тему:

«Рак молочной железы и беременность»

Выполнила:

Клинический ординатор 2 года обучения

по специальности онкология

Оюн Айлана Олеговна

Красноярск 2022 г.

Содержание

1. Введение	2
2. Эпидемиология	2
3. Врачебная тактика	6
4. Системная химиотерапия	6
5. Грудное вскармливание	9
6. Беременность после рака молочной железы	9
7. Заключение	9
8. Список литературы	10

Введение

Гестационный рак молочной железы (или связанный с беременностью рак молочной железы) – это рак молочной железы, впервые диагностируемый во время беременности, или в первый год после родов, или в любое время на фоне лактации.

Ведение беременных с онкопатологией молочной железы должно осуществляться в соответствии с разработанными принципами для небеременных женщин, но с учетом возможного тератогенного и эмбриотоксического действия системной химиотерапии и с исключением лучевой терапии. Вопрос о прерывании беременности при выявлении рака молочной железы возможен только в I триместре.

Эпидемиология

Рак молочной железы – один из самых распространенных видов рака у небеременных женщин и у беременных. До 20% случаев заболевания раком молочной железы у женщин связаны с беременностью, но выявляются до 50 лет менее чем в 5% случаев. Связанный с беременностью, или гестационный, рак молочной железы является относительно редким событием. Заболеваемость составляет от 15 до 35% на 100 000 родов, меньшее количество случаев рака молочной железы диагностируется во время беременности, а не в первый год после родов. Установлено, что чем больше возраст первобеременной, тем выше вероятность развития заболевания, связанного с беременностью. Для женщин с генетической предрасположенностью к раку груди, носительниц мутаций BRCA2 (но не с BRCA1), нивелирован защитный эффект от наличия в анамнезе беременностей и кормления грудью. Беременность сама по себе может временно повысить риск развития рака молочной железы, несмотря на ее долгосрочное протективное действие в отношении данного заболевания.

Большинство случаев рака молочной железы у беременных представлены протоковой аденокарциномой. Связанный с беременностью рак груди является преимущественно низкодифференцированным, и диагноз чаще всего устанавливается на поздней стадии заболеваний. Кроме того, у больных раком молочной железы, связанным с беременностью, чаще развивается инфильтративный процесс.

Большинство ученых отмечают, что для гестационного рака молочной железы характерна более низкая экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов по сравнению с онкопатологией молочной железы вне беременности (около 25% по сравнению с 55–60%). Кроме того, была выявлена повышенная экспрессия человеческого рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER2).

Диагностика рака молочной железы во время беременности затруднена в связи с происходящими гестационными физиологическими изменениями ее структуры. Физиологические изменения, сопутствующие беременности (такие, как нагрубание и отечность молочных желез), могут затруднять интерпретацию полученных результатов исследования и ограничивать информативность маммографии.

Онкологическая настороженность должна быть всегда при выявлении у беременной или кормящей женщины образований молочных желез. Если локальное уплотнение молочной железы сохраняется более 2 недель, необходимо проведение биопсии, хотя большинство из них (80%) подтвердит доброкачественный характер образования. Дифференциальный диагноз рака молочной железы у беременных или кормящих женщин проводится между эпителиальным раком, аденомой, фиброаденомой, фиброзно-кистозной болезнью, очаговой гиперплазией, ретенционными кистами (галактоцеле), абсцессом, липомой, гамартомой и значительно реже с лейкозом, лимфомой, саркомой, невриномой или очагами туберкулеза.

Проведение маммографии не противопоказано во время беременности, поскольку средняя доза облучения составляет от 200 до 400 мрад, что безопасно при проведении дополнительного экранирования живота. Чувствительность метода снижается во время беременности, что связано с большей концентрацией жидкости в тканях и снижением контрастности жировой ткани при беременности или лактации. Тем не менее данные показывают, что маммография достаточно чувствительный метод для диагностики рака молочной железы в период беременности и лактации.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез – первый метод диагностики и дифференциальной диагностики потенциально доброкачественного или злокачественного процесса; оно также важно для уточнения структуры жидкостного или солидного образования без риска облучения для плода.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) недостаточно изучена в диагностике рака молочной железы у беременных или кормящих женщин. Каких-либо вредных последствий от проведения МРТ во время беременности не зарегистрировано, но, согласно рекомендациям радиологов (National Radiological Protection Board), МРТ следует избегать в I триместре беременности, если это возможно, поскольку существует ограниченный опыт оценки безопасности в период органогенеза.

Проведение МРТ с контрастом более информативно, чем маммография, для обнаружения инвазивного рака молочной железы, особенно у женщин с плотной тканью железы. Но применение гадолиния ограничено из-за длительного периода его полувыведения у плода и отсутствия информации о его безопасности.

При выявлении клинически подозрительного образования молочной железы показано проведение биопсии для установления окончательного диагноза, независимо от того, беременна ли женщина, или кормит грудью и каковы результаты маммографии или УЗИ. При выявлении увеличенных лимфатических узлов также показано проведение УЗИ и пункционной биопсии.

Связанный с беременностью рак молочной железы, как правило, диагностируется на поздних стадиях. Вне беременности, при подозрении на III или IV стадии заболевания необходимо проводить полное рентгенографическое обследование для исключения отдаленных метастазов. При локализованном процессе или ранней стадии заболевания не требуется оценка отдаленных метастазов в легкие, печень, кости и головной мозг, поскольку вероятность их на ранней стадии заболевания крайне низка.

Во время беременности проведение рентгена грудной клетки необходимо для исключения метастазов в легкие. Обязательно экранирование живота, хотя нет сравнительных клинических данных о безопасности проведения данной процедуры с экранированием и без него. Расчетные дозы для плода при рентгене грудной клетки составляют 0,06 мрад.

Проведение компьютерной томографии (КТ) грудной клетки следует избегать во время беременности в связи с большой общей дозой облучения. Если необходимо проведение дальнейшего обследования, предпочтение следует отдавать МРТ без контрастирования.

УЗИ органов брюшной полости проводится для исключения метастазов в печень. Процедура абсолютно безопасна для беременных, но метод менее чувствительный, чем КТ или МРТ. КТ-сканирование брюшной полости или таза, как правило, не проводится во время беременности в связи с дозой облучения (табл. 1). По данным National Radiological Protection Board, МРТ следует избегать в I триместре беременности, если это возможно, поскольку существует ограниченный опыт оценки его безопасности в период органогенеза. Для исключения метастазов в головной мозг «золотым стандартом» является также проведение МРТ без контрастирования.

Таблица 1. Расчетные дозы облучения для плода

Процедура	Доза для плода, мрад
Рентген грудной клетки (прямые и боковые проекции)	<1
Пиелограмма в/в	400-900
Бариевая клизма	700-1600
Рентген шейного отдела позвоночника	<1
Рентген грудного отдела позвоночника	<1

Рентген поясничного отдела позвоночника	400-600
Рентген пояснично-крестцовой области	200-600
Рентген бедра	100-400
Рентген зубов	0,01
Маммография	Ничтожно мало
Церебральная ангиография	<10
КТ груди	30
КТ брюшной области	250
Перфузионное сканирование легких с ^{99}Tc	6-12
Сканирование легочной вентиляции	1-19
Ангиография легких через бедренную вену	221-374
Ангиография легких через плечевую вену	<50

Для выявления метастазов в кости проводится радионуклидное сканирование костей малыми дозами, которое безопасно во время беременности, так как уровень облучения для плода не превышает 0,08 рад. Однако проведение сканирования костей возможно только при подозрении на метастатический процесс. В качестве альтернативы со-стояние опорно-двигательного аппарата может быть оценено с помощью МРТ без контрастирования. Поскольку метастазы рака груди распространяются преимущественно в красный костный мозг, визуализация осевого скелета (позвоночник, кости таза, ребра, грудина) включает около 80% всех метастатических узлов.

Безопасность проведения рентгенограмм скелета во время беременности до конца не определена. Раньше рентгенологическое исследование костей таза проводилось в конце беременности в качестве пельвиометрии и сопровождалось общей дозой облучения для плода в пределах 1 рад. Установлено, что даже низкие уровни ионизирующего излучения могут увеличить риск развития лейкемии у новорожденных (см. табл. 1). Одним из возможных маркеров метастатического процесса в костях является уровень щелочной фосфатазы в крови. Однако на фоне беременности отмечается физиологическое повышение этого показателя в связи с его плацентарным синтезом.

Ведение беременности у пациенток с онкопатологией молочной железы требует тщательного и постоянного контроля и совместной работы врача акушера-гинеколога и врача-онколога. Подтверждение срока беременности и расчет предполагаемой даты родов крайне важны, так как эти показатели определяют лечебную тактику.

Онкологическая настороженность должна быть всегда при выявлении образований молочной железы у беременных и кормящих. УЗИ молочных желез и маммография должны быть произведены при выявлении любых подозрительных образований в молочной железе. Для постановки окончательного диагноза в обязательном порядке проводится биопсия образования независимо от того, какой срок беременности и какие данные были получены по УЗИ и маммографии.

Врачебная тактика

При выявлении рака молочных желез во время беременности и лактации показано проведение оперативного лечения. Мастэктомия – метод выбора в случае пролонгации беременности, даже для женщин с I и II стадиями заболевания. Реконструкция молочной железы должна быть отложена до послеродового периода. Удаление подмышечных лимфатических узлов с биопсией контрлатеральных узлов обязательно, оно позволяет оценить прогноз эффективности терапии.

Операция с сохранением молочной железы может быть эффективной при последующем проведении адъювантной или неоадъювантной химиотерапии и лучевой терапии после родов. Проведение лучевой терапии во время беременности следует избегать в связи с потенциальным риском для плода. Существует 4 категории радиационных последствий для плода: потери беременности (выкидыш или мертворождение); пороки развития; нарушения роста и развития; развитие мутагенных и канцерогенных эффектов. Стандартные дозы облучения, используемые в терапии рака молочной железы, составляют от 46 до 60 Гр. Было подсчитано, что применение 50 Гр внешнего облучения сопровождается проникновением к плоду в I триместре от 0,04 до 0,15 Гр, а в III триместре до 2 Гр. Для плода до 16 нед беременности порог возможного пренатального воздействия радиации составляет от 0,10 до 0,20 Гр (10–20 рад). После 16 нед беременности этот порог достигает 0,50– 0,70 Гр (50–70 рад).

Системная химиотерапия

Согласно последним данным, проведение системной химиотерапии относительно безопасно со II триместра беременности. Дозы применяемых препаратов не отличаются от схем вне беременности, однако отмечено, что на фоне беременности меняется характер распределения лекарственного средства. Специфика фармакокинетики и фармакодинамики связана:

- с увеличением объема циркулирующей крови, функции почек (гиперфилтрация почек) и печени, что приводит к увеличению клиренса препарата и снижению его концентрации в плазме;

- снижением моторики ЖКТ, что приводит к снижению всасывания препаратов при пероральном приеме;
- снижением концентрации альбумина в плазме, что приводит к увеличению концентрации несвязанного активного препарата;
- появлением «третьего пространства» – амниотической жидкости;
- развитием множественной лекарственной устойчивости в связи с появлением р-гликопротеина фетального происхождения, который вырабатывается для защиты плода.

Проведение химиотерапии ограничено в I триместре беременности, особенно в период органогенеза (от 5 до 10 недель), в связи с потенциальным 15–20%-ным увеличением риска развития врожденных и хромосомных аномалий, мертворождений и выкидышей (по сравнению с 2–3% в популяции). Частота врожденных пороков незначительна при назначении химиотерапии во II или III триместре, однако ассоциируется с развитием задержки роста плода, риском преждевременных родов и низкой массой при рождении примерно у 50% детей. В связи с этим проведение системной химиотерапии должно быть максимально отложено. У женщин с плохим прогнозом рака молочной железы необходимо начинать химиотерапию незамедлительно. В ряде исследований было показано, что промедление в начале химиотерапии от 3 до 6 месяцев приводит к увеличению риска возникновения метастазов от 5 до 10%.

Химиотерапию не следует назначать за 3–4 недели до родов, чтобы не вызвать развитие миелосупрессии у плода и, как следствие, сепсис и перинатальную смертность. При выявлении рака молочной железы у беременной показана пролонгация беременности до периода жизнеспособности плода в 34 недель с последующим родоразрешением.

Многие цитостатические препараты, особенно алкилирующие агенты, экскретируются с грудным молоком. При использовании циклофосамида на фоне грудного вскармливания у детей может развиться неонатальная нейтропения. Как правило, грудное вскармливание не рекомендовано пациенткам, проходящим системную химиотерапию.

Большинство химиотерапевтических препаратов, используемых в лечении рака молочной железы, по классификации FDA относятся к категории D, а это означает, что препараты противопоказаны во время беременности в связи с доказанным тератогенным действием. Риски для невынашивания беременности, внутриутробной гибели плода и формирования серьезных пороков развития максимальны при проведении химиотерапии в I триместре. Вне этого периода большинство агентов обладают низким уровнем риска.

Наиболее часто используемыми схемами лечения беременных с онкопатологией молочной железы является назначение доксорубицина с циклофосфамидом или с фторурацилом, доксорубицином и

циклофосфамидом. Хотя опыт применения производных антрациклина во время беременности указывает на их относительную безопасность и эффективность, количество наблюдений пока недостаточно [37]. Циклофосфамид и доксорубин проникают в грудное молоко, поэтому кормление грудью противопоказано при их применении в схеме химиотерапии.

Применение трастузумаба во время беременности противопоказано по данным FDA, так как может привести к развитию маловодия, гипоплазии легких, скелетных дисплазий и неонатальной смертности.

Лапатиниб – обратимый ингибитор тирозинкиназы, применяется при ErbB2/HER2-позитивном распространенном раке молочной железы, достоверно и значимо снижает риск прогрессирования заболевания, а также риск метастазирования в головной мозг. Однако информации о применении препарата во время беременности пока недостаточно.

Применение метотрексата следует избегать на всех сроках беременности из-за его абортивного и тератогенного эффекта. Хотя нет доказательств того, что цисплатин (и карбоплатин) опасен для применения во время беременности, более высокие его уровни в организме матери и плода, возникающие на фоне физиологической гипоальбуминемии, могут увеличить риск развития токсического действия.

Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERMs), таких как тамоксифен, в течение беременности не рекомендовано. Их использование ассоциируется с вагинальными кровотечениями, невынашиванием беременности, врожденными пороками развития и смертью плода. Кроме того, отсутствуют сведения об отдаленных эффектах препарата тамоксифен на риск развития гинекологических опухолей у девочек. В эксперименте применение тамоксифена у беременных крыс приводило к увеличению частоты развития рака молочной железы у женского потомства. Применение ингибиторов ароматазы противопоказано при беременности (FDA, категория X). Кроме того, применение тамоксифена противопоказано и на фоне лактации.

Вопрос о возможности пролонгирования беременности необходимо решать индивидуально. Прерывание беременности на ранних сроках не улучшает отдаленных результатов терапии гестационного рака молочной железы. Имеется ограниченное количество публикаций, свидетельствующих об улучшении показателей 5-летней выживаемости для пациенток, которым было проведено прерывание беременности при выявлении рака молочной железы. Однако эти исследования ретроспективны и не учитывают возможной погрешности в связи с различными стадиями заболевания.

При решении вопроса о возможном пролонгировании или прерывании беременности пациентка должна быть осведомлена о возможном токсическом воздействии на плод химиотерапевтических препаратов,

прогнозе средней продолжительности жизни у пациенток с онкопатологией молочной железы и о возможностях сохранения репродуктивной функции.

Грудное вскармливание

Допустимо сохранение грудного вскармливания контралатеральной молочной железой, но в случае отсутствия приема химиопрепаратов. При этом процесс лактации не влияет на эффективность лучевой терапии, хотя отмечается значительное снижение количества секретируемого молока. Кормление из облученной груди не рекомендуется в связи с высоким риском развития мастита.

Беременность после рака молочной железы

Перспектива наступления будущей беременности важна для молодых женщин, больных раком молочной железы. Большинство исследователей, в том числе на основании 4 крупных рандомизированных исследований, пришли к выводу, что наступление беременности у женщин, прошедших курс успешного лечения рака молочной железы, не ухудшает прогноз в отношении риска рецидива рака. Метаанализ этих исследований (1244 беременных с онкопатологией груди в анамнезе и 18 000 пациенток с онкопатологией груди в анамнезе и без беременности) показал, что беременность у женщин, перенесших рак груди, не существенно влияет на выживание и, возможно, оказывает защитный эффект. У 42% женщин, которые забеременели после проведенного курса терапии рака молочной железы, отмечено снижение риска смерти ($OR=0,58$) по сравнению с женщинами, у которых не наступала беременность. Однако это пока не позволяет рекомендовать пациенткам планировать беременность для улучшения прогноза по продолжительности жизни после перенесенного заболевания. Необходимо учитывать, что большинство рецидивов рака молочной железы происходит в течение первых 2 лет после первоначального диагноза и лечения.

Заключение

Обобщенные нами точки зрения на проблему РМЖСБ показывают необходимость междисциплинарного подхода врачей различных специальностей (онкологи, акушеры-гинекологи, генетики, психологи). Проводимое лечение РМЖСБ должно быть максимально приближено к стандартизированным протоколам для небеременных пациенток, учитывая определенные особенности в связи с наличием беременности, возможного тератогенного воздействия на плод. Своевременная диагностика, начало и адекватный объем лечения увеличивают общую выживаемость при выявлении РМЖ во время беременности.

Список литературы:

1. S. A. Levakov, E. I. Borovkova "Features breast cancer state combined with pregnancy (literature review)"
2. M.V. Volochayeva, R.G. Shmakov , A. A. Parokonnaya "Management of pregnant women with breast cancer"
3. Рак молочной железы и беременность // Рак и репродукция / Под ред. А. А. Пароконной. – 2011. – С. 40–45.
4. Пароконная А. А. Рак молочной железы и беременность. Современное состояние проблемы. – М.: Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – 179–183.