



Russian Association of Oncological Mammology

<http://www.breastcancersociety.ru/>

[http://breastcancergroup.net /](http://breastcancergroup.net/)

<http://www.bcguidelines.ru/>



Клинические рекомендации ROOM по неоадъювантной и адъювантной терапии РМЖ. (электронная версия).

<http://www.abcguidelines.ru/> Клинические рекомендации ROOM по лечению метастатического РМЖ. (электронная версия).

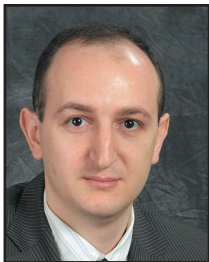
Рак молочной железы и беременность

Д.м.н. Г.А. Дашян, д.м.н. А.А. Пароконная,
д.м.н. Т.Ю. Семиглазова

© Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов».

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами без письменного разрешения правообладателя.

Рак молочной железы и беременность



Гарик Альбертович Дашян

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. Член правления Российского общества онкомаммологов



Анастасия Анатольевна Пароконная

Д.м.н., онколог-маммолог, хирург высшей категории, старший научный сотрудник отделения радиохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Член Российского общества онкомаммологов



Татьяна Юрьевна Семиглазова

Д.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, врач высшей категории. Член правления Российского общества онкомаммологов

Совет Экспертов ROOM



Семиглазов Владимир Федорович

Президент ROOM

Академик РАЕН, член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России,



Манихас Георгий Моисеевич

Вице-Президент ROOM

Академик РАЕН, д.м.н., проф. заслуженный врач РФ, член правления Ассоциации онкологов России, Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Совета главных врачей, правления Санкт-Петербургского отделения Российской медицинской ассоциации, главный врач СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», заведующий кафедрой онкологии факультета последиplomного образования ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России



Артамонова Елена Владимировна

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Бесова Наталия Сергеевна

К.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Божок Алла Александровна

Д.м.н., онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург



Владимиров Владимир Иванович

Д.м.н., проф., заместитель главного врача по высокотехнологичным видам медицинской помощи ГБУЗ Ставропольского края «Пятигорский онкологический диспансер»



Возный Эдуард Кузьмич

Д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ГКБ № 57 г. Москвы



Горбунова Вера Андреевна

Д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Дашян Гарик Альбертович**

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Демидов Сергей Михайлович**

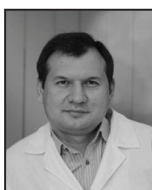
Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. отделением онкоммаммологии ГKB № 40 г. Екатеринбурга, зав. кафедрой онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский ГМУ»

**Захарова Наталья Александровна**

Д.м.н., доцент кафедры онкологии и хирургии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская ГМА», врач-онколог (маммолог) Онкологического центра Окружной больницы г. Ханты-Мансийска

**Зикиряходжаев Азиз Дильшодович**

Д.м.н., исполняющий обязанности руководителя отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России

**Исмагилов Артур Халитович**

Д.м.н., проф., ведущий реконструктивный хирург Приволжского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, врач онколог-маммолог отделения маммологии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», президент Международной ассоциации пластических хирургов и онкологов

**Константинова Мария Михайловна**

Д.м.н., проф., заместитель директора по лечебной работе, главный врач ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского»

**Корытова Луиза Ибрагимовна**

Д.м.н., проф., заслуженный деятель науки, руководитель отделения гарантии качества лучевой терапии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России

**Лазарев Александр Федорович**

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», директор Алтайского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, зав. кафедрой онкологии ГОУ ВПО «Алтайский ГМА», главный внештатный онколог Алтайского края, председатель Комитета Алтайского краевого законодательного Собрания по здравоохранению и науке

**Манихас Алексей Георгиевич**

Вице-Президент ROOM

Д.м.н., врач первой категории, хирург, онколог, зав. онкохирургическим (маммологическим) отделением СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

**Манзюк Людмила Валентиновна**

Д.м.н., проф., зав. отделением изучения новых противоопухолевых лекарств с дневным стационаром амбулаторной химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Орлова Рашида Вахидовна**

Д.м.н., проф., профессор медицинского факультета СПбГУ

**Палтуев Руслан Маликович**

Исполнительный Директор ROOM

К.м.н., заместитель главного врача по специализированной медицинской помощи НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД»,

**Переводчикова Наталия Иннокентьевна**

Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Пожариский Казимир Марианович**

Академик РАЕН, д.м.н., проф., научный руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России

**Портной Сергей Михайлович**

Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Семиглазов Владислав Владимирович**

Д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Семиглазова Татьяна Юрьевна**

К.м.н., доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Слонимская Елена Михайловна**

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, руководитель отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Строяковский Даниил Львович**

К.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением МГОБ № 62

**Топузов Эльдар Эскендерович**

Д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

**Хайленко Виктор Алексеевич**

Академик РАЕН, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии Факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 2 НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Чагунава Олег Леонтьевич**

К.м.н., врач-хирург, онколог-маммолог, главный врач ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН

**Шинкарев Сергей Алексеевич**

Д.м.н., врач онколог-хирург, главный врач ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер»

Глубокоуважаемые коллеги!

Одна из первоочередных задач Российского общества онкомаммологов (РООМ) – **создать клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы (РМЖ)**, учитывая международный опыт и в то же время доступные к использованию во всех регионах Российской Федерации.

В Европе и Америке врачи опираются на клинические рекомендации, издаваемые профессиональными сообществами. Рекомендации – **это обобщенный опыт авторитетных экспертов, основанный на доказательной медицине.**

Представленные клинические рекомендации основаны на согласительных документах

- Панели экспертов Сан-Галлена 2011, 2013,
- Международного консенсуса по лечению метастатического рака молочной железы ABC 1,
- Практическом руководстве NCCN (США) 2014, ESMO 2011,
- Крупных международных рандомизированных исследованиях, проходящих при участии российских онкологических центров,
- Совета экспертов IX Международной конференции «Белые ночи 2012»,
- Совета экспертов РООМ 2013.

При этом учтены результаты анализа кумулятивной базы данных по методам лечения РМЖ

- ФБГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»,
- СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

Сейчас много говорится о необходимости введения единых стандартов лечения онкологических заболеваний.

Мы хотим, чтобы все российские специалисты были в курсе самых последних диагностических и лечебных стратегий. При этом в основе наших рекомендаций лежат методики, доступные к использованию на всей территории Российской Федерации; схемы лечения и препараты размещены в соответствии с регистрационными удостоверениями Минздрава России. Таблицы лекарственной терапии составлены с учетом биологических подтипов РМЖ, различных вариантов течения заболевания, а также принимая во внимание неодинаковую ситуацию с лекарственным обеспечением в различных регионах РФ.

Конечно, подобные материалы не могут быть прямым руководством к действию, болезнь каждой пациентки имеет свои особенности. Но они могут быть хорошим подспорьем в работе врача, стремящегося лечить пациентов согласно самым последним достижениям современной онкологии.

Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов» (РООМ)

Президент Общества – член-корр. РАМН, проф. В.Ф. Семиглазов

Вице-президент Общества – член-корр. РАН, проф. Г.М. Манихас

Исполнительный директор Общества – к. м. н. Р.М. Палтуев

Рак молочной железы (РМЖ) лидирует в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин в Российской Федерации и практически во всех остальных странах мира.

По данным Европейского регистра, удельный вес РМЖ в структуре онкологических заболеваний у беременных достигает 42 % (рисунок).

Около 0,2–2,6 % всех случаев РМЖ возникает в период беременности.

По данным P. Velentgas (1999) и A. Surbone (2002), РМЖ, ассоциированный с беременностью (во время беременности, на фоне лактации или в течение первого года после родов), выявляется, как правило, уже в крайне запущенных стадиях. К моменту установления диагноза у 72,7–85 % больных определяются метастазы опухоли в регионарные лимфатические узлы, а у 22,6 % — отдаленные метастазы в различные органы.

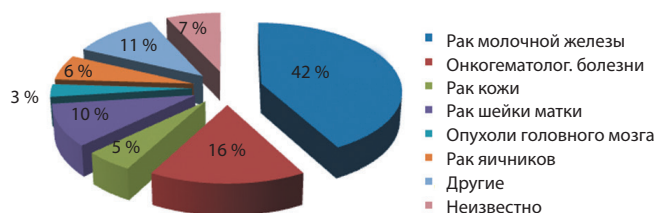
Значительный удельный вес (53,2–58,2 %) местно-распространенных и метастатических форм РМЖ, ассоциированного с беременностью, обусловлен:

- отсутствием должной онкологической настороженности у акушеров-гинекологов;
- повышенной плотностью ткани молочной железы на фоне повышенной секреции эстрогенов и прогестина (по данным J. Petrek, у более чем 50 % пациентов с диагностированным РМЖ в послеродовом периоде опухоль пальпировалась во время беременности);
- неполным обследованием (без ультразвукового исследования (УЗИ) и биопсии) беременных женщин с подозрительным образованием в молочной железе;
- зачастую — психологической неподготовленностью врача либо пациентки к подобному диагнозу и в отношении необходимых диагностических мероприятий.

Все вышеперечисленное приводит к запоздалой диагностике, которая в среднем составляет 8,2 мес (от 2 до 15 мес), в связи с чем распространенные формы выявляются в 2,5 раза чаще.

Диагностика рака молочной железы на фоне беременности

Врачи первичного звена играют важнейшую роль в диагностике РМЖ, ассоциированного с беременностью.



Удельный вес РМЖ в структуре онкологических заболеваний

стью, так как начало лечения заболевания при ранних стадиях сопровождается более высокой частотой излечения.

Тщательный осмотр, пальпация и УЗИ молочных желез должны обязательно выполняться при первом посещении акушера-гинеколога на ранних сроках беременности прежде, чем железа станет увеличенной и «неудобной» для обследования. Во время беременности обязательно выполняются регулярные осмотры, пальпация молочных желез. При подозрении на опухолевый характер образования выполняется УЗИ молочных желез, затем больная в обязательном порядке направляется на консультацию к врачу-онкологу (*cito!*). Онкологом выполняется core-биопсия новообразования с последующими патоморфологическим и иммуногистохимическим исследованиями для определения биологических характеристик опухоли: уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), эпидермального фактора роста 2-го типа (HER-2) и маркера пролиферации Ki-67. При минимальных размерах образования или в случае непальпируемой опухоли core-биопсия выполняется под контролем УЗИ.

Лишь 39,8 % опухолей больных РМЖ на фоне беременности были признаны первично операбельными (I, IIa, IIb стадии) после комплексного обследования, включая УЗИ-биопсию (тонкоигольную и трепанно-биопсию).

Имеется 2 существенных отличия в диагностике РМЖ у беременных женщин по сравнению с небеременными. В связи с наблюдаемой во время беременности гормонально-зависимой клеточной атипией при проведении тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) высока вероятность получения ложноположительного результата. ТАБ является клинически значимой в дифференциальной диагностике между кистами, галактоцеле и солидными образованиями. Так, по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, цитологический диагноз РМЖ был ошибочно поставлен 4 (1,6 %) больным РМЖ на фоне беременности.

Поэтому при наличии подозрения на опухоль выполняется core-биопсия. Важно, что нет никаких свидетельств об угрозе анестезии для плода и/или матери при биопсии (на всех сроках беременности). В сообщении В. Byrd о 134 биопсиях, выполненных беременным женщинам под общей анестезией, зарегистрирован только 1 случай эмбриональной потери. Очевидно, что биопсия под контролем УЗИ во время беременности безопасна и позволяет достоверно диагностировать РМЖ.

По данным НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, в группу РМЖ, ассоциированного с беременностью, вошли 93 больных, у которых заболевание было диагностировано на фоне беременности (26 (27,9 %) наблюдений), на фоне лактации (56 (60,2 %) случаев)

и не позднее одного года после завершения беременности (11 (9,7 %) пациенток). Высокая общая рентгеновская плотность ткани молочной железы у молодых пациенток затрудняла маммографическую диагностику (удельный вес ложноотрицательных заключений составлял 11,6 %).

По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, при изучении 245 случаев рака, ассоциированного с беременностью, в 144 (58,8 %) из них заболевание диагностировано непосредственно на фоне беременности, в 66 (27 %) — на фоне лактации и в 35 (14,2 %) — в течение одного года после завершения беременности пациенток, при маммографическом исследовании диагноз РМЖ был подтвержден у 84,7 % больных. В 15,3 % врач при описании рентгенологических снимков затруднялся в постановке диагноза. В ряде наблюдений опухоль была представлена в виде инфильтрата без четких границ, отмечались участки скопления микрокальцинатов без четко определяемой опухолевой массы. В 73,3 % потребовалось дополнительное проведение сонографии с доплеросонографией и core-биопсии.

По данным М.Н. Мах и Т.В. Klammer, у 6 из 8 беременных женщин с пальпируемыми очагами в молочных железах, расцененными при маммографии как нормальные, позже был диагностирован РМЖ. Тогда как УЗИ молочных желез беременных женщин (помимо полной безопасности) имеет преимущество перед рентгеномаммографией — чувствительность 91,75 % против 89,3 %. Причиной тому является высокая плотность молочной железы во время беременности, затеняющая типичное просвечивание опухолевого образования, что ведет в свою очередь к высокой частоте ложноотрицательных заключений. Как известно, облучение менее 5 рад не ассоциируется с повышением фетальных аномалий или самопроизвольными абортами (American College of Obstetrics and Gynecology), поэтому выполнение цифровой маммографии (0,05–0,08 рад в одной проекции) с абдоминальной защитой вполне безопасно.

Выполнение магнитно-резонансной маммографии на фоне беременности не рекомендуется, так как затруднена позиция беременной на животе, а также имеются данные о тератогенном воздействии гадолиния на животных моделях.

Диагностическая ценность методов диагностики во время беременности представлена в табл. 1.

В отдельных случаях, особенно при выявлении опухоли вскоре после родов, приходится прибегать к более сложным методам лучевой диагностики, включая компьютерную и магнитно-резонансную томографию молочных желез. Эти методы характеризуются большей чувствительностью при выявлении опухолей, в том числе непальпируемых, и при оценке мультицентричности роста опухоли, имеющей решающее значение при планировании типа хирургического вмешательства — радикальной мастэктомии или органосохраняющей операции.

Для оценки распространения заболевания также рекомендуется выполнение рентгенографии грудной клетки с абдоминальной защитой, УЗИ органов брюшной полости и бесконтрастная магнитно-резонансная томография грудного и поясничного отделов позвоночника для исключения костных метастазов.

Лечение рака молочной железы, ассоциированного с беременностью

Не так давно терапевтический аборт считался единственным вариантом лечения РМЖ на фоне беременности. Однако исследователям не удалось доказать, что преждевременное прекращение беременности статистически достоверно улучшает выживаемость больных. Бытующее мнение, что сама беременность стимулирует агрессивный и безудержный рост опухоли, также не получило подтверждения в клинических исследованиях. По данным различных авторов, не было зарегистрировано влияния беременности на показатели выживаемости. Поскольку стало очевидным, что РМЖ, ассоциированный с беременностью, — это

Таблица 1. Диагностическая ценность методов диагностики во время беременности

Диагностический тест	I	II	III
Осмотр	+	+	+
Пальпация	+	+	+
УЗИ	+	+	+
Маммография	—	—	—
ТАБ	—	—	—
Core-биопсия под контролем УЗИ молочных желез	+	+	+
Магнитно-резонансная томография молочных желез	—	—	—
Компьютерная томография молочных желез	—	—	—

такое же заболевание, как и РМЖ у небеременных женщин, роль терапевтического аборта в лечении РМЖ резко снизилась.

Хирургическое лечение

Во время беременности возникает необходимость хирургических вмешательств в 0,75–2 % случаев. Самыми частыми показаниями являются холецистит, аппендицит и кисты яичника. Согласно литературным данным, анестезия безопасна во время беременности. Эмбриональные эффекты анестезии в основном связаны с материнской гипотонией или гипоксией, измененным метаболизмом глюкозы или гипотермией, а не использованием анестезиологических препаратов.

R. Cohen-Kerem et al. (2005) рассмотрели больше чем 12 000 случаев хирургических вмешательств во время беременности. Эти данные позволяют предполагать, что хирургические вмешательства не увеличивают риск выкидышей и частоту врожденных аномалий. Преждевременные роды наблюдались в 3,5 % случаев, но это произошло главным образом после абдоминальных операций и перитонита в III триместре. Адекватное обезболивание в послеоперационном периоде считается важным, так как боль может стимулировать преждевременные роды.

Основным методом лечения больных РМЖ, ассоциированным с беременностью, на ранних (оперативных) стадиях является модифицированная радикальная мастэктомия. Для больных с воспалительной формой РМЖ или с большой опухолью возможно проведение неоадьювантной химиотерапии. Так как риск спонтанного выкидыша во время мастэктомии достаточно низкий, беременность не является противопоказанием к оперативному лечению. Модифицированная радикальная мастэктомия — единственный метод лечения, который позволяет сохранить беременность с минимальным риском для матери и плода. Задержка хирургического лечения у беременных женщин с РМЖ столь же опасна, как и в случае небеременных пациенток.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина выполнено 10 оперативных вмешательств у беременных больных РМЖ в различных объемах. Органосохраняющие операции выполнялись у пациенток начиная со второй половины II триместра. Лишь в одном случае отмечен самопроизвольный аборт, когда оперативное вмешательство выполнено на сроке 5 нед.

В последнее время появились сообщения о проведении биопсии сигнальных лимфоузлов во время беременности. Однако имеются сомнения относительно безопасности и точности процедуры у беременных больных. Безопасность биопсии сигнальных лимфоузлов во время беременности не была полностью оценена. Синий краситель изосульфат нельзя вводить во время беременности. Самыми безопасными счита-

ются меченые коллоиды. Последние данные демонстрируют, что доза облучения для плода во время биопсии сигнальных лимфоузлов минимальна, что, однако, не позволяет рассматривать данную процедуру как рутинную во время беременности.

В последнее время увеличивается количество женщин, настаивающих на органосохраняющих операциях как альтернативе модифицированной радикальной мастэктомии. Однако у этой группы больных лучевая терапия, показанная после органосохраняющих операций, представляет существенную проблему для развивающегося плода.

Лучевая терапия

Стандартный курс лучевой терапии состоит из облучения оставшейся ткани молочной железы, сопровождаемого boost-дозой на ложе опухоли (суммарная доза составляет 50 Гр). Доза радиации, достигающей плода, зависит от расстояния плода до центра поля облучения. В I триместре беременности плод, расположенный на максимальном расстоянии от центра поля облучения, может быть подвергнут радиации 0,1–0,15 Гр, что может привести к серьезным аномалиям развития плода. Однако к концу беременности, когда дно матки приближается к ксифоиду, эта радиация может составить целых 2 Гр.

Однако последние исследования показали возможность проведения радиотерапии во время беременности при строгом соблюдении определенных условий. Радиотерапия должна быть запланирована и проведена с большой осторожностью, так как утечка радиации и коллиматорный разброс могут повредить плод. Однако по рекомендациям ESMO (2013) и NCCN (2014) лучевая терапия с адьювантной целью как этап комбинированного/комплексного лечения может быть проведена больным РМЖ только после родоразрешения.

Женщины, которые настаивают на органосохраняющей операции, должны знать, что это лечение небезопасно и не эквивалентно модифицированной радикальной мастэктомии. При выявлении РМЖ в I триместре беременности не рекомендуется выполнение органосохраняющих операций, так как невозможно проведение лучевой терапии с адьювантной терапией в пределах 6 мес после хирургического лечения. Больным РМЖ, диагностированным на поздних сроках беременности, органосохраняющие операции могут быть выполнены с отсрочкой лучевой терапии после родоразрешения.

Таким образом, при относительно раннем выявлении опухоли (I, IIА, IIВ стадии) у больных РМЖ на фоне беременности выполнение адекватного местного (операция ± лучевая терапия) и системного лечения (химиотерапия) обеспечивает такие же высокие результаты, как и у больных РМЖ из общей популя-

ции (показатели 5-летней общей выживаемости 86,0 % против 78,3 %; $p > 0,5$).

Системная терапия

Основные принципы лечения РМЖ на фоне беременности строятся на:

- выборе метода лечения в зависимости от стадии заболевания, биологического подтипа опухоли, гестационного возраста плода и решения матери о сохранении беременности;
- комплексном подходе, важнейшим этапом которого является хирургическое лечение;
- планировании лечения с учетом мнения онколога, химиотерапевта, акушера, неонатолога, психиатра и ее супруга.

РМЖ, являясь патогенетически гетерогенным заболеванием, отличается по ответу на различное лекарственное лечение. Согласно системной гипотезе Бернарда Фишера, принципиальная возможность отдаленного метастазирования уже существует с начала ангиогенеза в опухоли, после превышения количества опухолевых клеток более 10^3 и диаметра опухоли более 0,5 мм. Лекарственная терапия становится все более широко применяемым методом системной терапии РМЖ. Обоснованием для назначения первичной терапии (таргетной, химио-, гормонотерапии) РМЖ являются следующие соображения: высокая вероятность скрытого (микростатического) распространения и возможность выполнить хирургическое вмешательство (мастэктомию) у больных с местно-распространенными и первично неоперабельными опухолями (T3–4N0–3) или сократить объем операции до органосохраняющего вмешательства у больных РМЖ (T2N1–2), которым ранее планировалась радикальная мастэктомия. Дальнейший прогресс молекулярной генетики позволил детализировать биологические характеристики РМЖ и выделить ряд основных генетических подтипов РМЖ: люминальный А и В, HER-2-экспрессирующий, базальноподобный; для каждого из этих подтипов имеются иммуногистохимические суррогатные аналоги. Суррогатные подтипы РМЖ:

- люминальный А (ER+/PR ≥ 20 %/HER-2–/Ki-67 < 20 %);
- люминальный В (ER+/PR ≥ 20 %/HER-2–/Ki-67 > 20 %);
- люминальный В (ER+/PR+/HER-2+);
- трижды-негативный (ER–/PR–/HER-2–);
- HER-2-позитивный (ER–/PR–/HER-2+).

По данным НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, опухоли больных РМЖ, возникшие на фоне беременности, относительно редко (40,5 %) экспрессируют ER и/или PR. При этом показатели общей 5-летней выживаемости при ER/PR-положительных опухолях значительно выше, чем при ER/PR-отрицательных

(87,9 % против 66,2 %; $p = 0,008$). Экспрессия или амплификация HER-2, выявленная у 24,6 % больных РМЖ, ассоциированным с беременностью, оказывала особенно неблагоприятное прогностическое влияние на больных, не получавших анти-HER-2-терапию (показатель 5-летней общей выживаемости составлял 38 % против 89 % в группе с HER-2-отрицательными опухолями, $p = 0,05$).

Открытие РМЖ-ассоциированных супрессорных генов *BRCA1* и *BRCA2* – главное достижение молекулярной биологии 90-х годов прошлого века. На долю этих мутаций приходится до 5–10 % РМЖ. Гены *BRCA1* или *BRCA2* кодируют белки, играющие ключевую роль в репарации двухцепочечных разрывов ДНК посредством механизма гомологичных рекомбинаций. Предполагается выраженная уязвимость *BRCA*-ассоциированного РМЖ по отношению к ДНК-повреждающим агентам. При этом детекция мутаций *BRCA1* и *BRCA2* все еще остается трудоемким процессом, требующим секвенирования всей кодирующей последовательности упомянутых генов, а лечение больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ по-прежнему вызывает много вопросов. Г.А. Дашян, В.Ф. Семиглазов (2012) не выявили отличий частоты мутации генов *BRCA1* (2,9 %) и *BRCA2* (2,9 %) у больных РМЖ, возникшим на фоне беременности, в сравнении с молодыми (< 45 лет) больными РМЖ общей популяции.

В работе А.А. Пароконной (2009) проведен генетический анализ 74 пациенток с РМЖ, ассоциированным с беременностью. Было обнаружено 13 (17,5 %) функционально значимых наследуемых мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* (40,5 %), что значительно выше популяционной частоты данных мутаций при спорадическом РМЖ; 12 (92,3 %) из 13 случаев составила мутация 5382insC в 20-м экзоне, в 1 (7,7 %) – C61G в 5-м экзоне гена *BRCA1*, у 3 (23 %) из 13 пациенток – миссенс-мутация S1040N в 11-м экзоне *BRCA1*. Отмечен также высокий процент наследуемых в семье случаев РМЖ (10,6 %).

Основные положения лекарственного лечения при выявлении РМЖ на фоне беременности должны быть такими же, как у небеременных. В табл. 2 представлено адаптированное руководство ESMO (2013) по системному лечению больных в зависимости от гестационного возраста плода и биологического подтипа РМЖ при желании сохранить беременность и завершить деторождение.

Предпочтение в лекарственном лечении РМЖ на фоне беременности отдается антрациклинсодержащим режимам, тогда как гормонотерапия (LHRH, антиэстрогены) и таргетная анти-HER-2-терапия трастузумабом противопоказаны до родоразрешения.

При этом проведение лекарственного лечения (таргетная, химио-, гормонотерапия) после родов воз-

Таблица 2. Системное лекарственное лечение больных РМЖ в зависимости от срока гестации (триместра) и биологического подтипа опухоли при желании сохранить беременность и завершить деторождение (адаптированные рекомендации ESMO, 2013)

Подтип РМЖ	Рекомендации по лекарственному лечению РМЖ в зависимости от срока гестации		
	три-местр	ранний РМЖ (нео-, адьювантная)	метастатический РМЖ
Гормоночувствительный люминальный А (ER+/PR > 20 %/HER-2–/Ki-67 < 20 %)	I	Гормонотерапия противопоказана	
	II	Гормонотерапия после родоразрешения, наблюдение	Наблюдение до II триместра
	III		Антрациклинсодержащая химиотерапия
Люминальный В (ER+/PR ≥ 20 %/HER-2–/Ki-67 > 20 %)	I	Наблюдение до II триместра	Наблюдение до II триместра
	II	Антрациклинсодержащая химиотерапия	Антрациклинсодержащая химиотерапия
	III	Антрациклинсодержащая химиотерапия	Антрациклинсодержащая химиотерапия
Люминальный В (ER+/PR > 20 %/HER-2+/Ki-67 > 20 %); HER-2+ (HER-2+/ER–/PR–)	I	Таргетная анти-HER-2-терапия трастузумабом противопоказана	
	II	Наблюдение до II триместра	Если необходима химиотерапия и/или анти-HER-2-терапия, то обсуждение медицинского аборта
	III	Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости; трастузумаб после родоразрешения	Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости; трастузумаб после родоразрешения
Трижды негативный (ER–/PR–/HER-2–)	I	Химиотерапия до 34 нед (предпочтение родам в срок)	Если необходима химиотерапия, то обсуждение медицинского аборта
	II	Наблюдение до II триместра	Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости
	III	Антрациклинсодержащая химиотерапия, таксаны по необходимости	

можно только при условии полного выключения лактации.

Химиотерапия

Химиотерапия оказывает побочное влияние как на беременную пациентку, так и на развивающийся плод в I триместре. Ранние угрозы для плода включают самопроизвольный аборт, тератогенез, преждевременные роды, внутриутробную задержку роста плода и низкий вес при рождении. Возможные поздние угрозы — онкогенез, дисфункция половых желез, бесплодие, задержка физического и нервно-психического развития, повреждение органов, мутация зародышевых клеток, тератогенез и онкогенез в последующих поколениях.

При выявлении РМЖ в I триместре и желании матери сохранить беременность с завершением деторождения, учитывая повреждающее действие цитоста-

тиков на плод и опасность для матери при задержке начала адьювантной химиотерапии, рассматривается возможность динамического наблюдения за беременной до II триместра с последующим началом химиотерапии. Если же заболевание выявлено в III триместре, то химиотерапия на основе антрациклиновых антибиотиков проводится до 34–35-й недели с последующим родоразрешением, которое рекомендовано спустя не менее 2 нед от окончания последнего курса полихимиотерапии.

В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 2008 по 2014 г. 20 беременным больным проведена полихимиотерапия с использованием адриамицина как базового компонента (режимы AC, FAC). Лечение началось не ранее II триместра беременности (12–14 нед). Средний срок проведения полихимиотерапии составил 23,6 нед (14–34 нед). Среднее количество проведенных курсов полихимиотерапии в исследуемой

группе — 3,2 (1–6). Максимальный срок наблюдения за пациентками и рожденными детьми составил 5 лет и 4 мес. Ни в одном случае при проведении полихимиотерапии на фоне существующей беременности не отмечено грубых врожденных аномалий у плода. Средний вес плода при рождении в группе составил 2643,2 г (1496–3600 г). В одном случае у плода отмечен двусторонний крипторхизм (паховая форма), у второго ребенка диагностирована фистула сердечной межжелудочковой перегородки, гипертонус и адгезия слезных каналов. Ближайшие послеродовые осложнения: желудочное кровотечение (1 случай), анемия (1 случай), а также респираторный дистресс-синдром и врожденная пневмония новорожденного (10 наблюдений) связаны с ранним сроком родоразрешения и недоношенностью плода. Полученные результаты исследования подтверждают, что проведение полихимиотерапии у беременных больных не приводит к грубым врожденным аномалиям плода и позволяет проводить лечение, адекватное стадии заболевания.

По мнению ряда авторов, антрациклинсодержащие режимы (FAC, AC), не вызвавшие осложнений в развитии плода, могут быть рекомендованы для лекарственного лечения РМЖ во II–III триместрах. Потенциальная проблема — отсроченные сердечные нарушения, вызванные доксорубицином, зарегистрированы не были ни в одном наблюдении.

Режимы на основе метотрексата (CMF, CMFV), широко используемые ранее для адъювантной терапии РМЖ, противопоказаны во время беременности из-за существенного риска тератогенеза.

В преклинических исследованиях на моделях лабораторных животных было показано, что таксаны (доцетаксел и паклитаксел) практически не проникают через трансплацентарный барьер. Этот феномен может быть связан с повышенной секрецией плацентой р-гликопротеина — белка, обуславливающего множественную лекарственную устойчивость. В 2013 г. F. Zagouri et al. опубликовали данные об успешном применении таксанов у 50 больных РМЖ на фоне беременности без каких-либо осложнений в неонатальном периоде. Аналогичные результаты были получены в 15 и 12 наблюдениях, согласно данным европейского и американского регистров соответственно. Таким образом, таксаны могут быть назначены во II–III триместрах, когда они показаны или невозможно применение антрациклиновых антибиотиков.

При этом наиболее рекомендуемыми режимами для таксанов в целях лечения больных РМЖ без беременности являются еженедельное введение паклитаксела в дозе 80 мг/м² и 1 раз в 3 нед введение доцетаксела в дозе 100 мг/м². Назначение паклитаксела 1 раз в 7 дней не требует введения высоких доз дексаметазона в целях пре- и постмедикации, а также гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF)

для профилактики или лечения фебрильных нейтропений. Поэтому во время беременности предпочтение отдается еженедельному введению паклитаксела, так как данный режим характеризуется мягким токсическим профилем (ESMO, 2013).

Такой агрессивный подход в назначении химиотерапии больным РМЖ на фоне беременности во II–III триместрах может быть объяснен тем, что задержка на несколько месяцев в назначении системного лечения может ухудшить показатели общей и безрецидивной выживаемости. Имеющиеся математические модели позволили предсказать, что ежедневный риск появления подмышечных метастазов для опухолей с умеренным ростом (время удвоения 130 дней) составляет 0,028 %, а для опухолей с быстрым ростом (время удвоения 65 дней) — 0,057 %. Это означает, что для РМЖ с быстрым ростом задержка на 1 мес увеличивает риск поражения подмышечных лимфатических узлов на 1,8 %; задержка на 3 мес — на 5,2 %; а задержка на 6 мес — на 10,2 %. Поскольку риск поражения лимфатических узлов коррелирует с увеличением частоты рецидива заболевания, возможно ухудшение показателей общей выживаемости.

При диагностировании РМЖ в III триместре беременности, возможно, разумно отложить начало адъювантной химиотерапии до родов, чтобы минимизировать опасное воздействие на плод, или провести раннее родоразрешение.

По данным НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, проведение адъювантной химиотерапии (схемы FAC, FEC, таксансодержащие режимы) больным РМЖ, возникшим на фоне лактации или на протяжении следующего после родов года, обеспечивает такие же высокие показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости, какие наблюдаются в общей популяции больных РМЖ соответствующего возраста.

Гормонотерапия

При рассмотрении возможной эндокринотерапии тамоксифеном необходимо помнить, что он может вызвать аборт и в целом противопоказан во время беременности. Описаны случаи аномального развития гениталий вследствие внутриутробного воздействия тамоксифена. Однако по крайней мере 85 женщин забеременели на фоне приема тамоксифена с последующим рождением здорового ребенка. Несмотря на это, эндокринотерапия тамоксифеном не рекомендуется больным РМЖ на фоне беременности из-за его тератогенного эффекта.

Таргетная терапия

Биологически направленная терапия на основе трастузумаба (рекомбинантного моноклонального гуманизированного антитела) является стандартом лечения больных ранним и метастатическим РМЖ с ги-

Таблица 3. Алгоритм выбора лекарственной терапии больных РМЖ, ассоциированным с беременностью

Триместр	Хирургическое лечение	Адьювантная лекарственная терапия
I	При желании сохранения беременности – мастэктомия	Адьювантная химиотерапия во II триместре ± адьювантная лучевая терапия после р/р ± адьювантная гормонотерапия после р/р
II/III ранний	Мастэктомия, или органосохраняющая операция, или неоадьювантная химиотерапия	Адьювантная химиотерапия + адьювантная лучевая терапия после р/р ± адьювантная анти-HER-2-терапия после р/р + адьювантная гормонотерапия после р/р
III поздний	Мастэктомия или органосохраняющая операция	Адьювантная химиотерапия + адьювантная лучевая терапия после р/р ± адьювантная анти-HER-2-терапия после р/р ± адьювантная гормонотерапия после р/р

Примечание. р/р – родоразрешение (вагинальные или абдоминальные роды по показаниям).

перэкспрессией и/или амплификацией HER-2. Способность трастузумаба увеличивать общую и безрецидивную выживаемость больных HER-2+ РМЖ доказана в клинических рандомизированных исследованиях. На данный момент у беременных из таргетных препаратов в единичных наблюдениях использовался только трастузумаб при лечении HER-2+ РМЖ. Трастузумаб направлен против внеклеточной части трансмембранного гликопротеина рецепторов HER-2. Препарат проникает в высоких концентрациях через плацентарный барьер начиная со II триместра. Описаны случаи развития почечной недостаточности у но-

ворожденных с маловодием. Возможно, это связано с присутствием рецепторов HER-2 в эпителиальных клетках почечных канальцев эмбриона (но не у матери). Учитывая нарушение почечной функции плода и отсутствие данных об отдаленных результатах, трастузумаб не рекомендован к применению во время беременности.

В целом на основании собственных результатов и литературных сведений нами разработан алгоритм выбора лекарственной терапии больных РМЖ, выявленным во время беременности, на фоне лактации или на протяжении следующего после родов года (табл. 3).

