

А. Д. Зикиряходжаев, О. В. Новикова, Е. А. Рассказова

Роды после лечения рака молочной железы: опыт МНИОИ им. П. А. Герцена

МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва

В статье представлен анализ случаев родов после лечения рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста. Описана группа таких пациенток на основе ретроспективного анализа историй болезни. Восемь пациенток, включенных в исследование, получали противоопухолевое лечение в период с 2000 по 2009 гг. Все беременности наступили самостоятельно без применения вспомогательных репродуктивных технологий. Подробно представлены онкологические и репродуктивные результаты лечения. В обсуждении приведены данные литературы о возможности беременности после лечения рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, противоопухолевое лечение, беременность

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин в мире и в РФ. В 2014 г. РМЖ выявлен у 65088 женщин в РФ, что составляет 21,2% в структуре заболеваемости злокачественными опухолями. Несмотря на то, что РМЖ чаще выявляют в возрасте старше 50 лет, в последние годы наблюдается тенденция к возрастанию доли молодых женщин (моложе 40 лет) по отношению ко всем больным РМЖ. В РФ в 2014 году число женщин моложе 40 лет, у которых выявлен РМЖ, в абсолютных цифрах составило 3432 случая [1].

В Европе, США, а теперь уже и в России женщины все чаще откладывают реализацию репродуктивной функции на более поздний возраст, в результате этого значительная часть пациенток к моменту установления диагноза РМЖ не имеют даже одного ребенка. Таким образом, возможность беременностей и родов после лечения РМЖ является важной составляющей качества жизни для этого контингента больных [2,3].

С одной стороны, частота РМЖ у молодых растет, с другой стороны, улучшение методов диагностики и лечения РМЖ закономерно способствует увеличению числа выживших молодых

пациенток, которые ставят перед онкологами и акушерами-гинекологами вопрос о безопасности реализации репродуктивной функции [8,10].

Гормонозависимость немалого числа случаев РМЖ не вызывает сомнений и подтверждается известными факторами риска (раннее менархе, поздняя менопауза, гиперэстрогения и др.), а также эффективностью антиэстрогенной гормонотерапии. Во время беременности уровни половых гормонов в сыворотке крови женщин, включая эстрогены, в течение длительного периода времени остаются значительно повышенными. Из этого должен логично последовать вывод, что беременность после РМЖ опасна и будет увеличивать частоту рецидивов, по крайней мере, гормонозависимого варианта РМЖ. Однако к настоящему времени как в мире, так и в нашей стране накоплен клинический опыт, не подтвердивший отрицательного влияния беременностей и родов после РМЖ на прогноз онкологического заболевания [13,14,36,48].

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 8 пациенток молодого возраста, проходивших лечение в отделении общей онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена по поводу злокачественных новообразований молочной железы, родивших после окончания лечения и обследованных после реализации репродуктивной функции.

Пациентки, включенные в исследование, получали противоопухолевое лечение в период с 2000 по 2009 год. Возраст больных на момент начала лечения составлял от 17 до 37 лет, медиана – 32,5 года. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

В 7 случаях при патоморфологическом исследовании установлен диагноз РМЖ и у одной пациентки выявлена высокодифференцированная лейомиосаркома. Стадии заболевания были распределены следующим образом: 0 стадия – 1 чел., I стадия – 3 чел., IIА стадия – 3 чел. и IIВ стадия – 1 чел. В одном наблюдении установлена мультицентричность роста опухоли. Метастатическое поражение лимфатических узлов аксиллярной области выявлено у 3/8 больных. В одном случае диагностирован первично-множественный метакхронный РМЖ – рак левой молочной железы в 2005 году, правой молочной железы в 2008 году.

Иммуногистохимическое исследование ткани опухоли было выполнено только у 2 пациенток и в обоих случаях

Таблица 1.

Общая характеристика пациенток

Характеристика пациенток (расчетное число больных)	Абсолютное число (n)
Локализация опухолевого узла в молочной железе - правая - левая	4 4
Квадрант - верхне-наружный - нижне-наружный - граница верхних - граница наружных	4 2 1 1
Стадии 0 I IIA IIB	1 3 3 1
Мультицентричность опухоли	1
Первично-множественный метакронный рак	1
Патоморфология: - внутрипротоковый рак - инвазивный протоковый рак - инвазивный дольковый рак - сочетание инвазивного протокового и инвазивного долькового рака - лейомиосаркома молочной железы G1	1 3 2 1 1
Метастатические лимфатические узлы в аксиллярной области - нет - да	5 3
Размеры опухолевого узла - до 1 см - от 1 до 2 см - от 2 до 3 см	2 4 2
Экспрессия гена Her-2\neu: - (1+), (0) - нет данных	2 6
Рецепторный статус - положительный - нет данных	2 6

установлен люминальный А тип, подразумевающий высокую экспрессию как эстрогеновых, так и прогестероновых рецепторов.

Генетическое определение мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 проводилось только у одной пациентки и мутаций обнаружено не было.

Результаты и обсуждение

В соответствии со стадией и гистологической формой опухоли в 4 случаях лечение заключалось только в оперативном вмешательстве в объеме радикальной резекции (1 пациентка) или подкожной мастэктомии с реконструкцией (3 пациентки).

Адьювантная полихимиотерапия по схеме CAF (циклофосфамид, доксорубин, 5-фторурацил) проводилась двум пациенткам с I и IIA стадией РМЖ. Пациентке 34 лет с первично-множественным метакронным раком молочных желез I стадии после хирургического этапа была назначена гормонотерапия тамоксифеном, однако через 1 год пациентка самостоятельно прекратила лекарственное лечение.

Наиболее сложный план комбинированного лечения реализован у пациентки 26 лет со IIB

стадией РМЖ. Узловое образование в молочной железе появилось на фоне кормления грудью после первых родов, при обследовании диагностирован РМЖ. Проведены 2 курса неоадьювантной полихимиотерапии, хирургическое лечение в объеме подкожной мастэктомии с реконструкцией, 4 курса адьювантной полихимиотерапии и лучевая терапия.

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

Средний возраст больных на момент наступления беременности составил 32,1 года (от 21 до 39 лет). Все беременности наступили самостоятельно без применения вспомогательных репродуктивных технологий и у 7/8 пациенток завершились срочными родами в 38-40 недель живыми доношенными детьми. В одном случае пациентка была родоразрешена на сроке 32 недели путем операции кесарева сечения в связи с преждевременным излитием околоплодных вод, ребенок жив. Только в двух наблюдениях роды после лечения РМЖ были первыми, у остальных 6 женщин – повторными, то есть пациентки уже имели детей до установления диагноза РМЖ.

Длительность лактации у 4 женщин составила от 1 до 6 месяцев, остальные 4 пациентки грудью не кормили.

Период наблюдения после родов на сегодняшний день варьирует в интервале от 12 до 84 мес. (медиана 65 мес). Местного рецидива в молочной железе и регионарных зонах до настоящего времени не выявлено. У одной из восьми пациенток (12,5%) установлено прогрессирование РМЖ после родов в виде метастатического поражения яичников. В 2005 году этой больной было проведено хирургическое лечение по поводу рака левой молочной железы. Через 3 года в 2008 году 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 30 мес. после окончания лечения без признаков рецидива. Онкологические и репродуктивные результаты лечения 8 пациенток представлены в табл. 2.

Все пациентки, включенные в исследование, остаются под динамическим наблюдением, что

Таблица 2.

Онкологические и репродуктивные результаты лечения

Пациентки	Возраст при выявлении РМЖ	Стадия	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	-

* первично-множественный метатхронный рак молочных желез

** лейомиосаркома молочной железы

*** пациентка жива в течение 30 мес после лечения по поводу рецидива без признаков прогрессирования

позволит в последующем оценить более отдаленные результаты.

Представленные результаты обследования всего 8 пациенток, родивших после лечения РМЖ, не позволяют на основании только собственных данных сделать однозначный вывод о безопасности реализации репродуктивной функции у данного контингента больных. Тем не менее, накопленный нами опыт и анализ публикаций других авторов показали сложность решения проблемы и необходимость обсуждения ряда вопросов, как, например, оптимального интервала от лечения до родов, возможности применения вспомогательных репродуктивных технологий, особенностей лактации, не только с онкологами, но и с репродуктологами и акушерами-гинекологами [26,30,39,45].

Первый и самый важный вопрос, требующий ответа, это влияние последующих беременностей и родов на частоту рецидивов и смертность пациенток от РМЖ.

В публикациях по данной теме можно проследить постепенную эволюцию от описания отдельных клинических случаев к исследованиям типа «случай-контроль», где выживаемость женщин с беременностью после РМЖ сравнивали с контрольной группой, сопоставимой по прогностическим факторам онкологического заболевания, но без беременностей. Далее, с середины 90-х годов стали появляться крупные популяционные исследования, представляющие результаты в виде относительного риска (ОР) смерти пациенток с беременностями после РМЖ в сравнении с контрольной группой [4-7,12].

Первые публикации о случаях беременностей и родов после лечения РМЖ появились в 60-х

годах XX века. В 1954 году Т. Т. White сообщил о 208 пациентках с показателем 5-летней выживаемости 49% при отрицательных лимфоузлах и 16,8% при положительных лимфоузлах [48]. Аналогичные результаты получили Р. М. Rissanen et al., у которых число пациенток составило 53, при этом 5-летняя выживаемость равнялась 77%, а 10-летняя выживаемость 69% [36].

D. R. Cooper и J. Butterfield в 1970 г. представили результаты первого исследования с контрольной группой, где выживаемость женщин с беременностью после РМЖ сравнивали с пациентками, сходными по стадии болезни, но без последующей беременности в анамнезе. Показатель 5-летней выживаемости оказался выше для женщин с беременностью (94%) в сравнении с контрольной группой (71%) [14]. Опубликованные в последующем исследования также не выявили отрицательного влияния последующих беременностей и родов на прогноз РМЖ. Напротив, в значительной части работ было показано улучшение показателей выживаемости женщин, родивших после РМЖ [11,17,42,43].

В 1994 году R. Sankila et al. 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 [39]. В 2010 году A. Valachis et al. провели мета-анализ 9 исследований, включавших 1089 пациенток с беременностью после РМЖ и 13051 пациенток без беременностей.

Контрольная группа подбиралась с учетом возможного «эффекта здоровой матери», но при этом результаты оказались для женщин с беременностью после РМЖ все равно лучше. Беременность, наступавшая не ранее 10 мес после установления диагноза РМЖ, достоверно повышала показатели общей выживаемости [45].

Наиболее крупным и наиболее цитируемым на сегодняшний день является мета-анализ Н. Azim et al., опубликованный в 2011 году. Авторы включили данные 14 исследований, проведенных в период с 1970 по 2009 год, где было собрано 1 244 больных, имевших беременность после РМЖ, и 18 145 контрольных случаев. Статистический анализ показал, что риск смерти снижается на 41% у женщин, имевших беременность, по сравнению с контрольной группой [10].

В 2013 году Н. Azim et al. в дополнение провели оценку показателей выживаемости специально для гормонозависимого РМЖ. Численность группы с беременностью составила 333 пациентки, контрольной группы – 874 человека, при этом гормонозависимый РМЖ имели 686 пациенток. Различий в безрецидивной выживаемости между группами установлено не было. При этом пациентки с последующей беременностью имели лучшую общую выживаемость вне зависимости от рецепторного статуса опухоли [12].

В нашей стране бесспорным лидером в изучении проблемы сочетания РМЖ и беременности является Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина [5,6]. В 2015 году М. Б. Нурбердыевым под руководством А. А. Параконной была защищена кандидатская диссертация на тему «Течение и прогноз РМЖ при наступлении беременности после лечения основного заболевания». Исследование носило ретроспективный характер и включало 71 пациентку с беременностью после РМЖ; при этом лишь 31 женщина родила, у остальных беременность закончилась ее прерыванием. Контрольную группу составили 268 больных РМЖ без беременностей. При анализе показателей общей и безрецидивной выживаемости различий между группами установлено не было. Однако, при сравнении выживаемости в контрольной группе без беременности, группе с родами и группе с прерванной беременностью отмечено достоверное увеличение общей выживаемости в группе с родами. Прерывание беременности не влияло на выживаемость, не уменьшая и не увеличивая ее по сравнению с контрольной группой [4].

Таким образом, по имеющимся на настоящий момент данным можно заключить, что последующие беременности и роды не оказывают отрицательного влияния на прогноз РМЖ и воз-

можно даже приводят к улучшению показателей выживаемости.

Второй по значимости и сложности вопрос касается оптимального интервала после лечения РМЖ до наступления беременности. С позиций онкологов, чем больше времени прошло от лечения РМЖ, тем меньше вероятность рецидива и безопаснее планирование беременности. Однако, существует и точка зрения репродуктологов, что чем старше становится женщина, тем меньше вероятность наступления у нее беременности в силу прогрессирующего снижения овариального резерва уже после 35 лет даже у здоровых женщин, не говоря уже о пациентках, получавших цитотоксическую химиотерапию [7, 15,27,31,34,35,47].

Большинство экспертов-онкологов считают необходимым подождать 2 года после лечения РМЖ до планирования беременности, чтобы беременность не наступила в период наибольшего риска прогрессирования [42]. Общество акушеров-гинекологов Канады рекомендует интервал 3 года до беременности после лечения РМЖ, а в случае вовлечения лимфоузлов увеличение этого периода до 5 лет [17].

В исследовании М. Б. Нурбердыева были рассмотрены два интервала наступления беременности «до 2-х лет после постановки диагноза» (39 чел.) и «после 2-х лет после постановки диагноза» (28 чел.). По результатам статистического анализа установлено, что как безрецидивная, так и общая выживаемость оказалась достоверно выше в группе больных, у которых беременность наступила в сроки более 2-х лет после постановки диагноза [4].

А. Ives et al. в 2007 г. опубликовали результаты популяционного исследования, проведенного в Австралии. Общая выживаемость при беременности после РМЖ оказалась достоверно выше, чем без беременности. При этом, если период до беременности составлял не менее 24 мес, показатели выживаемости улучшались, 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 [22]. Схожие данные о безопасности беременности с интервалом менее 2 лет после РМЖ имеются и в публикациях других авторов [11,24,28,30,33,40,44,45].

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

Интервал времени после лечения РМЖ до планирования беременности определяется не только онкологической безопасностью, но возможным токсическим действием проведенного лекарственного лечения. Большинство экспертов рекомендуют срок не менее 6 месяцев после окончания химиотерапии [42]. По данным R. Sutton et al. предшествующее лечение РМЖ с включением ПХТ (схем с доксорубицином) не приводило к увеличению частоты врожденных аномалий у детей [43].

Тамоксифен обладает тератогенным эффектом и в 20% случаев приводит к порокам развития лицевого черепа и мочеполовой системы. Из-за риска тератогенного действия тамоксифена следует планировать зачатие не ранее 3-6 мес после завершения гормонотерапии. Контрацепция необходима в течение 7 мес после окончания таргетной терапии трастузумабом, поскольку возможно развитие маловодия, гипоплазии легких и антенатальной гибели плода. Применение ингибиторов ароматазы на животных также подтвердило тератогенный эффект, однако эта группа препаратов практически не используется у женщин репродуктивного возраста [42].

Лекарственное лечение РМЖ — фактор, существенно нарушающий фертильность, особенно у женщин старше 30 лет. Частота включения функции яичников зависит как от варианта ПХТ, так и от возраста пациентки и исходного состояния органов репродуктивной системы [7,16,19,21,23,25,34,38,41,47]. Влияние различных схем ПХТ на фертильность в настоящее время достаточно хорошо изучено и позволяет определять индивидуальный прогноз для пациентки (табл. 3).

В нашем исследовании ПХТ проводилась трем пациенткам в возрасте 26, 35 и 37 лет по схеме CAF, что позволяет отнести одну из них к группе низкого риска преждевременного включения функции яичников, а двух других — к промежуточному риску. Несмотря на проведение ПХТ, овариальный резерв во всех случаях оказался достаточным для наступления самостоятельных беременностей без применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Вариант лекарственного лечения РМЖ бесспорно определяется прежде всего онкологическим заболеванием, однако у пациенток репродуктивного возраста нам представляется важным рассмотреть альтернативные схемы, а также возможность «резервного» сохранения генетического материала до начала ПХТ. С этой целью в настоящее время можно использовать криоконсервацию эмбрионов, ооцитов, ткани яичников [15,31,35,44,46].

Снижение фертильности у женщин с РМЖ в анамнезе может быть обусловлено не только

Таблица 3.

Риск развития стойкой аменореи у пациенток с РМЖ, получающих лекарственное лечение [27]

Высокий риск > 80%	Лучевая терапия на область малого таза CMF, CEF, CAF × 6 циклов; возраст > 40 лет
Средний риск	CMF, CEF, CAF × 6 циклов; возраст 30-39 лет AC × 4 цикла; возраст > 40 лет
Низкий риск < 20%	CMF, CEF, CAF × 6 циклов; возраст < 30 лет AC × 4 цикла; возраст < 40 лет
Крайне низкий риск или отсутствие риска	винкристин метотрексат фторурацил
Неизвестный риск	таксаны оксалиплатин иринотекан моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб) ингибиторы тирозин-киназы (иматиниб)

CMF — циклофосфамид, метотрексат, фторурацил; CEF — циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил; CAF — циклофосфамид, доксорубицин, фторурацил; AC — доксорубицин, циклофосфамид.

гонадотоксичным действием химиотерапии, но также и потерей «репродуктивного времени» в результате необходимости проведения длительной адъювантной гормонотерапии.

В настоящее время обсуждается вопрос о возможности временного прекращения гормонотерапии тамоксифеном, рассчитанной на 5 лет, для реализации репродуктивной функции и в последующем — продолжения гормонотерапии. В Европе и США начато проспективное многоцентровое исследование POSITIVE. Основную группу составят пациентки с гормонозависимым РМЖ, которые будут делать перерыв в использовании гормонотерапии тамоксифеном (спустя 18-30 мес от начала лечения) с целью родить ребенка, а затем возобновлять и завершать полный курс гормональной терапии [33].

В представленном нами исследовании все беременности у пациенток наступили самостоятельно, поэтому мы пока не располагаем собственным опытом применения ВРТ после лечения РМЖ, однако этот вопрос, на наш взгляд, заслуживает особого обсуждения.

В 2015 году авторы из Израиля (R. Kessous et al.) опубликовали результаты крупного популяционного исследования, включавшего 106 031 женщину, где оценивали риск развития рака эндометрия, яичников, шейки матки и молочной железы в течение 25 лет после применения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или индукции суперовуляции. В когорте у 528 женщин был диагностирован РМЖ. Статистически достоверной связи между применением ЭКО и индукцией овуляции и последующим развитием РМЖ установлено не было [24].

Данные R. Kessous et al. согласуются с ранее опубликованным мета-анализом T. N. Sergentanis et al., включавшим 8 когортных исследований с общим числом 1 554 332 женщины и 14 961 случай РМЖ. Применение ЭКО не влияло на частоту РМЖ [40].

Таким образом, на сегодняшний день можно заключить, что у здоровых женщин ВРТ не увеличивает риск развития в будущем РМЖ, однако вопрос о безопасности применения ВРТ после лечения РМЖ пока изучен мало.

В США в 2016 году представлены результаты крупного популяционного исследования, посвященного оценке репродуктивных результатов ВРТ у женщин со злокачественными опухолями в анамнезе. Было включено 53 426 женщин, из них 441 пациентка имела в анамнезе рак в течение 5 лет до применения ВРТ. Женщины с РМЖ составили около трети этой когорты. По результатам исследования частота наступления у них беременности и родов при использовании ВРТ с собственными яйцеклетками оказалась статистически достоверно существенно ниже в сравнении с популяционными показателями – 47,7% без рака против 14,3% с РМЖ. В то же время частота наступления беременностей и родов при использовании ВРТ и донорских яйцеклеток у женщин без рака и с РМЖ в анамнезе практически не отличалась – 64,5% без рака и 57,9% с РМЖ. В случае наступления беременности после ВРТ частота родов у женщин с раком и без рака в анамнезе не различалась (85,8% и 86,7% для собственных яйцеклеток и 85,3% и 86,9% для донорских клеток). К сожалению, оценка онкологических результатов применения ВРТ в данном исследовании не проводилась [28].

Существует гипотеза, что относительно короткий период повышения уровня эстрогенов в крови во время ЭКО является недостаточным, чтобы увеличить риск последующего развития РМЖ [36,37]. До недавнего времени в литературе имелось всего 5 сообщений о 5 случаях применения ВРТ после лечения РМЖ, однако без отдаленных результатов [16,21,25,38,41]. В 2015 г. O. Goldrat et al. опубликовали данные о 25 пациентках, у которых беременность после РМЖ наступила с применением ВРТ. В сравнении со 180 пациентками с РМЖ и последующими спонтанными беременностями различий в выживаемости получено не было [19].

В последние годы в нашей стране все более широкое распространение приобретает генетическое обследование женщин с целью выявления носителей мутаций в генах BRCA 1/2. Среди 8 женщин, включенных в настоящее исследование, генетическое исследование было 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 из 16 пациенток выявлены мутации в гене BRCA1, что составило 56,3% [4].

Многоцентровое исследование A. Valentini et al. включало 12 084 женщины-носителей мутаций BRCA 1/2. Среди них было отобрано 128 пациенток, имевших РМЖ, ассоциированный с беременностью (75 чел.), и родивших после лечения РМЖ (53 чел.). В контрольную группу вошли 269 женщин с РМЖ без беременности, сопоставимых по возрасту и прогностическим факторам. Показатели 5-летней выживаемости составили 91,5% при наличии беременности и 88,6% в контрольной группе без статистически достоверных различий [46].

Представленные данные позволяют заключить, что беременности и роды не противопоказаны при наследственном РМЖ. Планирование женщиной беременности после РМЖ может являться дополнительным показанием к генетическому обследованию. Пациентки-носители мутаций в генах BRCA 1/2 нуждаются в особом генетическом консультировании, информировании о возможностях предимплантационной диагностики и связанных с этим этических проблемах.

Преимущества грудного вскармливания для ребенка не вызывают сомнений, однако осуществимость и безопасность грудного вскармливания после РМЖ остаются открытым вопросом [37]. Исследований, изучавших непосредственно влияние лактации на прогноз РМЖ пока не опубликовано. В работе S. Gelber et al. примерно 30% женщин после родов кормили грудью, при этом общая выживаемость при РМЖ и беременности оказалась выше, чем у женщин с РМЖ без родов (ОР 0,44; 95% ДИ 0,21-0,96) [18].

Существует мнение, что длительная лактация может отложить радиологическое обследование молочных желез; тем не менее, исследования показали, что достаточно информативным методом диагностики в этот период времени является УЗИ, а после сцеживания молока возможно выполнение маммографии и МРТ [32].

В нашем исследовании из 8 родивших кормили грудью только 4 пациентки с продолжительностью от 1 до 6 мес. По данным М. Б. Нурбердыева лактация после комбинированного и комплексного лечения РМЖ возможна, но длительность ее составляет в среднем 3,4 мес. [4].

По мнению ряда экспертов в настоящее время нет убедительных доводов против кормления грудью после лечения РМЖ [20]. Лактация возможна после консервативного хирургического лечения и облучения, но леченная молочная железа не подвергается гипертрофии во время

беременности, в 40% случаев молока может не быть; при этом лактация из второй молочной железы не нарушается [9].

Таким образом, беременности, роды и последующая лактация после лечения РМЖ не ухудшают прогноз онкологического заболевания, однако сложность проблемы и отсутствие стандартов требуют индивидуального подхода к ведению каждой пациентки и кооперации онкологов, репродуктологов и акушеров-гинекологов. Принимая в качестве практической рекомендации безопасный с точки зрения онкологов интервал более двух лет после лечения РМЖ, необходимо учитывать, что у части больных к этому сроку ожидается клинически значимое снижение овариального резерва как из-за возраста, так и в силу токсического влияния ПХТ на яичники. В связи с этим, представляется важным использование современных возможностей ВРТ, а также полное информирование пациентки о возможных рисках и перспективах сохранения фертильности после лечения РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М. – 2016. – 250 с.
- Лактионов К. П., Николаенко Л. О., Бериашвили А. И. Рак молочной железы и репродуктивная функция женщины (обзор литературы) // Опухоли женской репродуктивной системы – 2015. № 1. – С. 8-11.
- Луд Л. Н., Луд Н. Г. Рак молочной железы и беременность // Вестник ВГМУ. – 2008. – Т. 7. № 2. – С. 50-59.
- Нурбердыев М. Б. Течение и прогноз рака молочной железы при наступлении беременности после лечения основного заболевания. Дисс. к. м. н. – М., 2015. – 104 с.
- Параконная А. А. Рак молочной железы и беременность (особенности клиники, диагностики и лечения, прогноз). Дисс. д. м. н. – М., 2009. – 292 с.
- Параконная А. А. Рак и репродукция. М. – 2012. – 208 с.
- Пылова И. В., Шамаков Р. Г., Демина Е. А. и др. Эффективность защиты яичников при проведении химиотерапии у женщин с лимфомами Ходжкина // Акушерство и гинекология. – 2011. №7-1. – С. 40-45.
- Рассказова Е. А., Зикиряходжаев А. Д. Беременность после лечения рака молочной железы // Исследования и практика в медицине. – 2015. Т. 1. №1. – С. 68.
- Azim HA, Belletini G, Gelber S, Peccatori FA. Breast-feeding after breast cancer: if you wish, madam // Breast Cancer Res Treat. – 2009. – Vol. 114. – P. 7-12.
- Azim HA, Santoro L, Pavlidis N. et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies // Eur J Cancer. – 2011. – Vol. 47. – P. 74.
- Azim H. Pregnancy following estrogen receptor-positive breast cancer is safe- results from a large multi-center case-control study. Presented at the Eight Annual European Breast Cancer Conference, Vienna, Austria. 3/21/2012. (Abstr 21).
- Azim HA, Kroman N, Paesmans M. et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: multicenter retrospective study// J Clin Oncol. 2013. – Vol. 31. – P. 73-79.
- Calhoun K, Hansen N. The effect of pregnancy on survival in women with a history of breast cancer // Breast Dis. 2005-2006. – Vol. 23. – P. 81.
- Cooper DR, Butterfield J. Pregnancy subsequent to mastectomy for cancer of the breast // Ann Surg. – 1970. – Vol. 17. – P. 429-433.
- Dabrosin C. An overview of pregnancy and fertility issues in breast cancer patients // Annals of Medicine. – 2015. – Vol. 47 (8). – P. 673-678.
- Das M, Shehata F, Son WY, et al. Ovarian reserve and response to IVF and in vitro maturation treatment following chemotherapy // Hum Reprod. – 2012. – Vol. 27. – P. 2509-2514.
- Davies GA, Wolfe LA, Mottola MF, MacKinnon C. Society of Obstetricians and gynecologists of Canada, SOGC Clinical Practice Obstetrics Committee (2003) Joint SOGC/CSEP clinical practice guideline: exercise in pregnancy and the postpartum period // Can J Appl Physiol. – Vol. 28. – P. 330-341.
- Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A. et al. International Breast Cancer Study Group (2001) Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early stage breast cancer // J Clin Oncol. – 2001. -Vol. 19. – P. 1671-1675.
- Goldrat O, Kroman N, Peccatori FA. et al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome // Eur J Cancer. – 2015. – Vol. 51. – P. 1490-1496.
- Helewa M, Levesque P, Provencher D. et al. Breast Disease Committee, Executive Committee and Council, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (2002) Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding // J Obstet Gynaecol Can. – 2002. – Vol. 24. – P. 164-180.
- Hussein E, Tan SL. Successful in vitro fertilization and embryo transfer after treatment of invasive carcinoma of the breast // Fertil Steril. – 1992. – Vol. 58. – P. 194-196.
- Ives A., Saunders C., Buslara M., Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study // BMJ. – 2007. – Vol. 334 (7586) – C. 194.
- Joo BS, Park SH, An BM. et al. Serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentration-dependent manner // Fertil Steril. – 2010. – Vol. 93. – P. 442 – 446.
- Kessous R, Davidson E, Meirovitz M. et al. The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up // J Cancer Res Clin Oncol. – 2016. Vol. 142. – P. 287-293.
- Kim SS, Lee WS, Chung MK. et al. Long-term ovarian function and fertility after heterotopic autotransplantation of cryobanked human ovarian tissue: 8-year experience in cancer patients // Fertil Steril. – 2009. – Vol. 91. – P. 2349-2354.
- Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Pregnancy after treatment of breast cancer—a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group // Acta Oncol. – 2008. – Vol. 47. – P. 545-549.
- Lee S. Jetal. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients // J Clin Oncol. – 2006. – Vol. 24. 2917-2931.

28. Luke B, Brown MB, Missmer SA, et al. Assisted reproductive technology use and outcomes among women with a history of cancer // *Human Reproduction*. – 2016. Vol. 31. No. 1. – P. 183 – 189.
29. MacLachlan V, Besanko M, O'Shea F. et al. A controlled study of luteinizing hormone-releasing hormone agonist (buserelin) for the induction of folliculogenesis before in vitro fertilization // *N Engl J Med*. – 1989. – Vol. 320. – P. 1233–1237.
30. Mueller BA, Simon MS, Deapen D. et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women // *Cancer*. – 2003. – Vol. 98. – P. 1131–1140.
31. Muñoz E, González N, Muñoz L. et al. Ovarian stimulation in patients with breast cancer // *Ecancer*. – 2015/ Vol. 9. – P. 504.
32. Obenauer S, Dammert S. Palpable masses in breast during lactation // *Clin Imaging*. – 2007. – Vol. 31. – P. 1–5.
33. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S. et al. Pregnancy after breast cancer: are young patients willing to participate in clinical studies? // *Breast*. – 2015. – Vol. 24. – P. 201–207.
34. Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer // *Breast*. – 2007. – Vol. 16. Suppl 2. – P. 175.
35. Pedro M, Otero B, Martín B. Fertility preservation and breast cancer: a review // *Ecancer*. – 2015. – Vol. 9. – P. 503.
36. Rissanen PM. Pregnancy following treatment of the mammary carcinoma // *Acta Radiol Ther Phys Biol*. – 1969. – Vol. 8. – P. 415–422.
37. Pistilli B, Bellettini G, Giovannetti E. et al. Chemotherapy, targeted agents, antiemetics and growth-factors in human milk: how should we counsel cancer patients about breastfeeding? // *Cancer Treat Rev*. – 2013. – Vol. 39 (3). – P. 207–211.
38. Sanchez-Serrano M, Crespo J, Mirabet V. et al. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification // *Fertil Steril*. – 2010. – Vol. 93 (268). – P. 211–263.
39. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect" // *Am J Obstet Gynecol*. – 1994. – Vol. 170. – P. 818–823.
40. Sergeantanis TN, Diamantaras AA, Perlepe C. et al. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis *Hum Reprod Update*. – 2014. – Vol. 20. – P. 106–123.
41. Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E. et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience // *Fertil Steril*. – 2011. – Vol. 95. – P. 695–701.
42. Surbone A., Peccatori F., Pavlidis N. Cancer and pregnancy // *Springer*. – 2008. – 258 p.
43. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients // *Cancer*. – 1990. – Vol. 65. – P. 847.
44. Tomasi-Cont N, Lambertini M, Hulsbosch S. et al. Strategies for fertility preservation in young early breast cancer patients // *The Breast*. – 2014. – Vol. 23. – P. 503–510.
45. Valachis A, Tsali L, Pesce LL. et al. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies // *Obstet Gynecol Surv*. – 2010. – Vol. 65. – P. 786.
46. Valentini A, Lubinski J, Byrski T. et al. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation // *Breast Cancer Res Treat*. – 2013. – Vol. 142. – P. 177–185.
47. Walshe J. M., Denduluri N., Swain S. M. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer // *J. Clin. Oncol*. – 2006. – № 24. – P. 5769–5779.
48. White TT. Carcinoma of the breast and pregnancy // *Ann Surg*. – 1954. – Vol. 139. – P. 9–18.

Поступила в редакцию 29. 02. 2016 г.

*A. D. Zakiryakhodzhaev, O. V. Novikova,
E. A. Rasskazova*

Childbirth after treatment for breast cancer: experience of the P. A. Herzen Moscow Research Oncology Institute

P. A. Herzen Moscow Research Oncology Institute –
branch of
the National Medical Research Radiological Center
Moscow

The article presents an analysis of births after treatment for breast cancer in women of reproductive age. In details there is described this group of patients based on a retrospective analysis of case histories. Eight patients, included in this study, received anti-cancer treatment between 2000 and 2009. All pregnancies appeared on their own without the use of supporting reproductive technologies. There are presented oncological and reproductive outcomes. The discussion includes data of literature on the possibility of pregnancy after breast cancer treatment. Key words: breast cancer, anti-cancer treatment, pregnancy