

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»

Минздрава России

Институт онкогинекологии и маммологии



Рак молочной железы и беременность

Родионов Валерий Витальевич

Заведующий отделением
патологии молочной железы

БОРЬБА ЖИЗНИ И СМЕРТИ



Терминология, эпидемиология

Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью (РМЖАБ) – рак диагностированный во время беременности или в течение 1 года после родов:

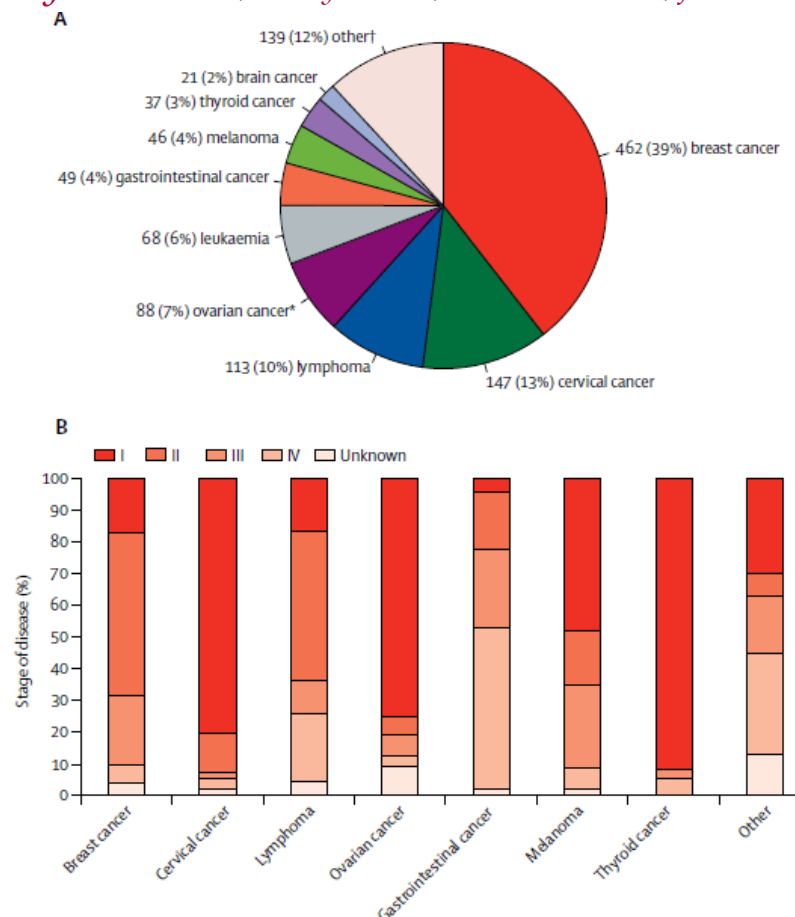
- **1-4 на 10.000 беременностей**
- 1,3-7,9 случаев на 100 000 родов
- 46.000 новых случаев в год
- 2,6%-6,9% всех случаев РМЖ среди женщин моложе 45 лет
- 15,6% всех случаев РМЖ среди женщин моложе 35 лет

Частота рака ассоциированного с беременностью (1 случай на 1000 беременностей)

Author	More Frequent Types of Cancer (NR Cases) From Studies on PAC Overall		
	1st Cancer	2nd Cancer	3rd Cancer
EU			
Andersson et al., 2015 [18]	Breast (1486)	Melanoma (1035)	Cervix (912)
Eibye et al., 2013 [20]	Melanoma (507)	Cervix (493)	Breast (489)
Lambe et al., 1995 [21]	Breast (248)	Cervix (278)	Melanoma (271)
Lu et al., 2017 [22]	Breast (707)	Melanoma (692)	Cervix (500)
Murgia et al., 2019 [23]	Breast (257)	Thyroid (152)	Skin ex melanoma (89)
Parazzini et al., 2017 [24]	Breast (479)	Thyroid (186)	Lymphoma (157)
USA			
Cottreau et al., 2019 [14]	Breast (208)	Thyroid (168)	Melanoma (93)
Smith et al., 2001 [4]	Breast (423)	Thyroid (389)	Cervix (266)
Smith et al., 2003 [5]	Breast (935)	Thyroid (699)	Cervix (580)
AU			
Lee et al., 2012 [2]	Melanoma (599)	Breast (377)	Thyroid & endocrine (228)
Lee et al., 2013 [3]	Melanoma (322)	Breast (218)	Thyroid & endocrine (133)

Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients

Jorine de Haan, Magali Verheecke, Kristel Van Calsteren, Ben Van Calster, **Roman G Shmakov**, Mina Mhallem Gziri, Michael J Halaska, Robert Fruscio, Christianne A R Lok, Ingrid A Boere, Paolo Zola, Petronella B Ottevanger, Christianne J M de Groot, Fedro A Peccatori, Karina Dahl Steffensen, Elyce H Cardonick, **Evgeniya Polushkina**, Lukas Rob, Lorenzo Ceppi, **Gennady T Sukhikh**, Sileny N Han, Früdëric Amant, for the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP)



*Lancet Oncol 2018;
19:337-46 IF 41.316*

Увеличение частоты случаев РМЖ в группе женщин молодого возраста

Возрастная группа	Удельный вес заболевших	
	2002 г.	2015 г.
20-29 лет	6,6%	10,5%
30-39 лет	18%	24,1%

Показатель заболеваемости РМЖ в возрасте 20-39 за 14 лет вырос на 42,2%

Средний возраст первородящих (2015 г.)

Страна	Средний возраст, лет
Болгария	25,7
Латвия	26,1
Эстония	26,5
Литва	26,7
Словакия	26,9
Греция	29,9
Испания	30,4
Италия	30,6
Россия	27,2 (1980 – 23 года)

Клинические особенности РМЖАБ

Признак	РМЖАБ	Спорадический РМЖ
Средний возраст, лет	36-38	60-62
II-III стадии, %	65-90	45-66
Средний размер опухоли, см	3,5	2
Метастазы в регионарные л/узлы, %	56-89	38-54
Носительство мутаций BRCA1,2, %	9-29	5-10

Биологические особенности РМЖАБ

Показатель	Беременные n=65
РЭ-статус	
• позитивный	43 (66,1%)
• негативный	22 (33,9%)
РП-статус	
• позитивный	42 (64,6%)
• негативный	23 (35,4%)
Степень злокачественности	
• 1	4 (6,2%)
• 2	21 (32,3%)
• 3	36 (55,3%)
• нет данных	4 (6,2%)
Ki-67	
<30%	30 (46,1%)
≥30%	35 (53,9%)
HER2-статус	
• отрицательный	54 (83,1%)
• положительный	11 (16,9%)

Биологические особенности РМЖАБ

Показатель	Беременные n=65	Контроль n=130	p
РЭ-статус			
• позитивный	43 (66,1%)	96 (73,8%)	0,263
• негативный	22 (33,9%)	34 (26,2%)	
РП-статус			
• позитивный	42 (64,6%)	85 (65,4%)	0,915
• негативный	23 (35,4%)	45 (34,6%)	
Степень злокачественности			
• 1	4 (6,2%)	4 (3,1%)	0,604
• 2	21 (32,3%)	43 (33,1%)	
• 3	36 (55,3%)	68 (52,3%)	
• нет данных	4 (6,2%)	15 (11,5%)	
Ki-67			
<30%	30 (46,1%)	62 (47,7%)	0,342
≥30%	35 (53,9%)	68 (52,3%)	
HER2-статус			
• отрицательный	54 (83,1%)	107 (82,3%)	0,792
• положительный	11 (16,9%)	23 (17,7%)	

Трудности диагностики

Задержка в постановке диагноза от месяца до года

Причины:

- **Физиологические** – пролиферативные изменения в ткани молочной железы создают сложности в клинической и инструментальной диагностике
- **Психологические** – «она так молода, для того чтобы у неё был рак; эти изменения в молочной железе наверняка связаны с беременностью»
- **Тактические** – «давайте всё отложим до родов»

Методы диагностики



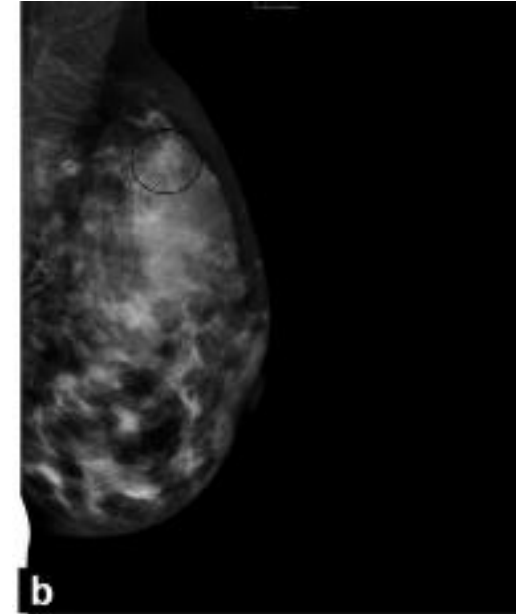
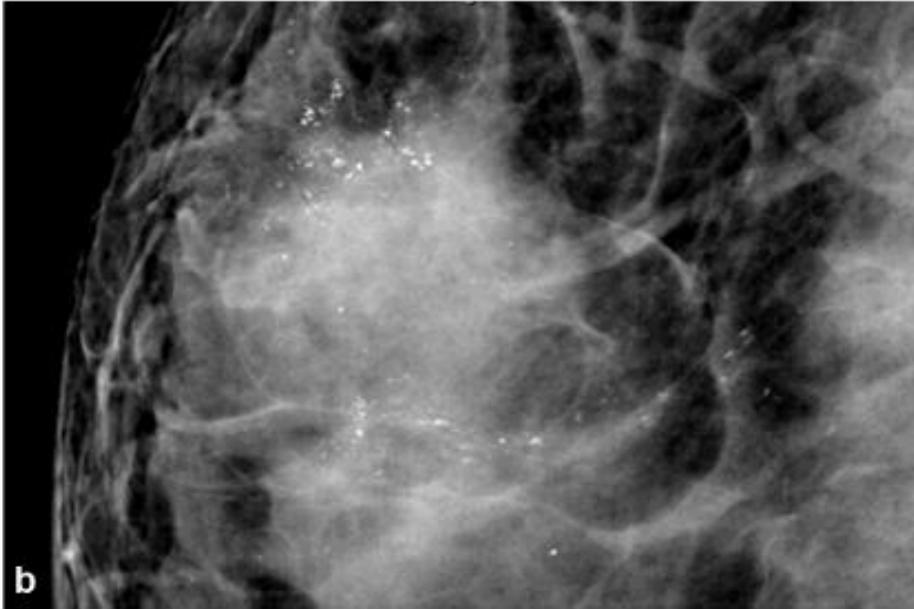
- Физикальный осмотр
- Лучевая диагностика
- Морфологическое исследование

Доза ионизирующего излучения, достигающая плод, при различных методах лучевой диагностики

Вид исследования	Доза излучения, mGy
Рентгенография органов грудной клетки	0,0001-0,43
Маммография	<0,1
Рентгенография костей таза	0,16-22
КТ головы	<0,005
КТ грудной клетки	0,02-0,2
КТ органов брюшной полости	4-60
КТ органов малого таза	6,7-114

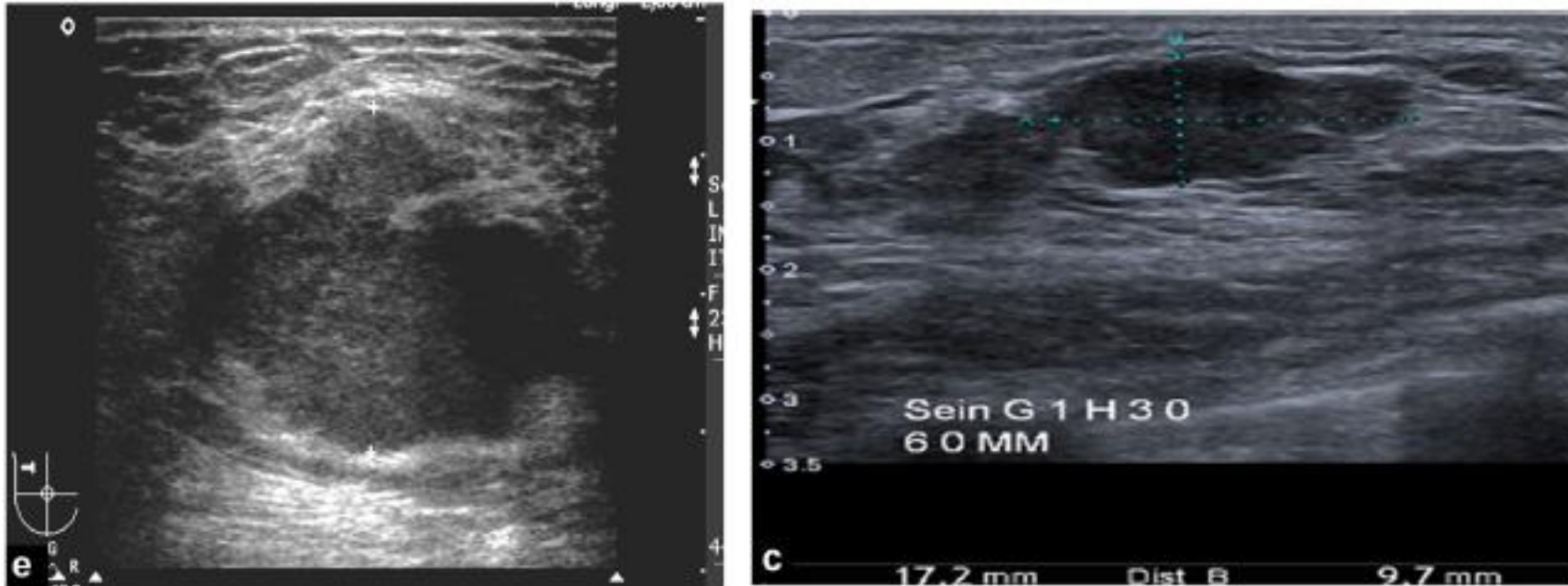
Доза ионизирующего излучения, оказывающая повреждающее воздействие на плод составляет 100 mGy

Маммография



- Маммография при адекватном экранировании и защите плода может безопасно использоваться у беременных женщин
- Чувствительность маммографии в выявлении РМЖАБ не превышает 78% в связи с пролиферативными процессами и задержкой жидкости в ткани молочной железы

Эхография



УЗИ является методом выбора инструментального обследования молочных желез у беременных женщин в виду высокой чувствительности (до 100%) и высокой безопасности

Методы лучевой диагностики



Прибегать к диагностическим методам с использованием ионизирующего излучения необходимо только в тех случаях, когда результаты диагностики могут реально повлиять на тактику лечения

Методы морфологической диагностики



- Тонгоигольная пункционная биопсия образований молочных желез на фоне беременности может давать ложно-положительные результаты



- Core-биопсия образований молочных желез на фоне беременности может давать гистологический вариант РМЖ, но и выполнять ИГХ

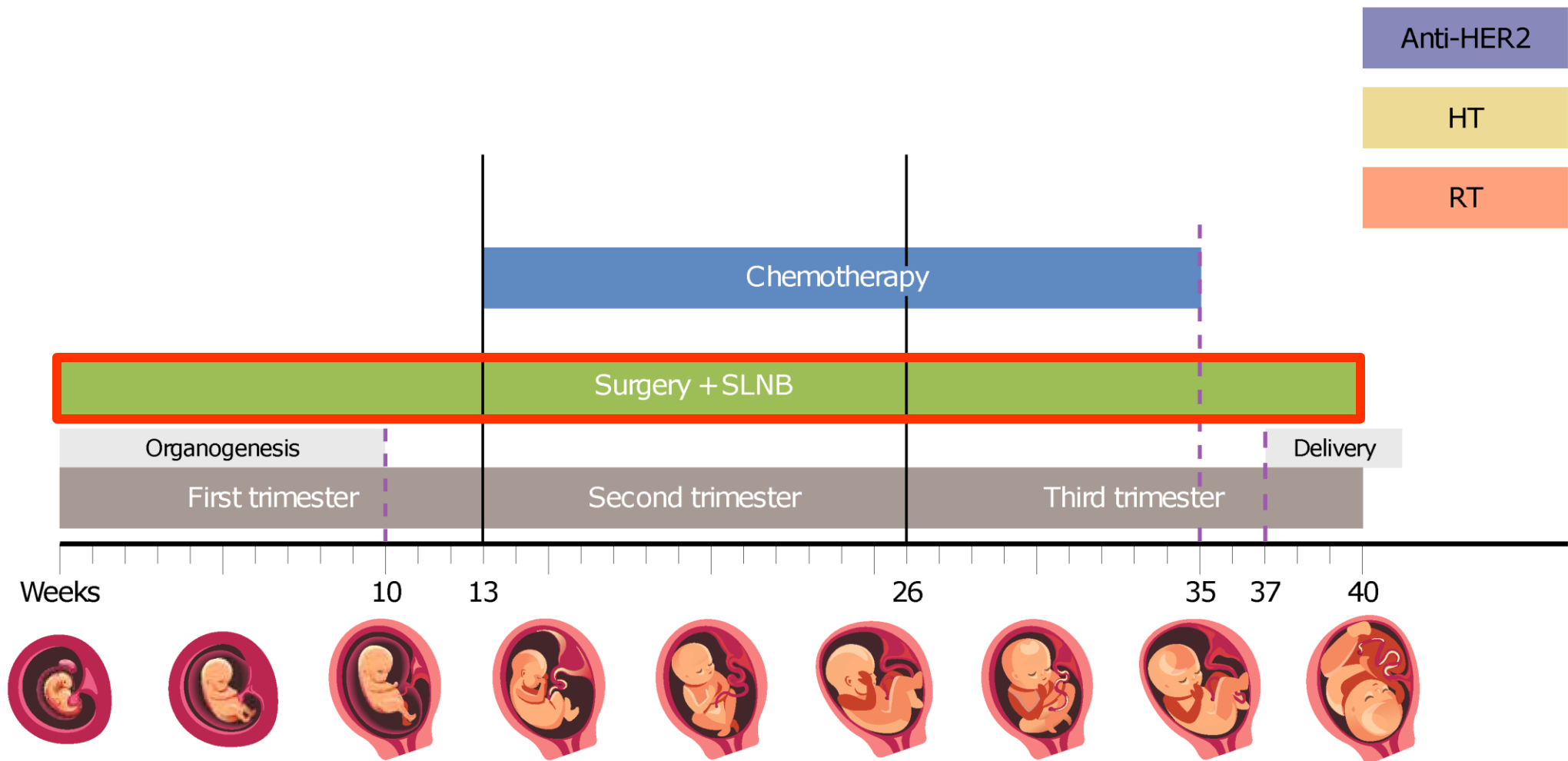
Принципы лечения РМЖАБ

- Лечение должно максимально соответствовать стандартам, принятым для небеременных женщин
- Выбор метода лечения зависит от:
 - клинической стадии
 - биологии опухоли
 - генетического статуса
 - гестационного срока
 - выбора самой пациентки

Варианты лечения РМЖАБ

- Лечение РМЖ после окончания беременности
- Лечение РМЖ после прерывания беременности
- Лечение РМЖ на фоне беременности

Методы лечения РМЖАБ





available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.ejconline.com



Review

Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting ☆

Amant Frédéric ^{a,*s}, Deckers Sarah ^b, Van Calsteren Kristel ^b, Loibl Sibylle ^c,
Halaska Michael ^d, Brepoels Lieselot ^e, Beijnen Jos ^f, Cardoso Fatima ^g, Gentilini Oreste ^h,
Lagae Lieven ^{i,t}, Mir Olivier ^j, Neven Patrick ^a, Ottevanger Nelleke ^k, Pans Steven ^l,
Peccatori Fedro ^m, Rouzier Roman ⁿ, Senn Hans-Jörg ^o, Struikmans Henk ^p,
Christiaens Marie-Rose ^a, Cameron David ^q, Du Bois Andreas ^r

Both radical modified mastectomy and breast conserving surgery with axillary or sentinel lymph node dissection can be carried out.

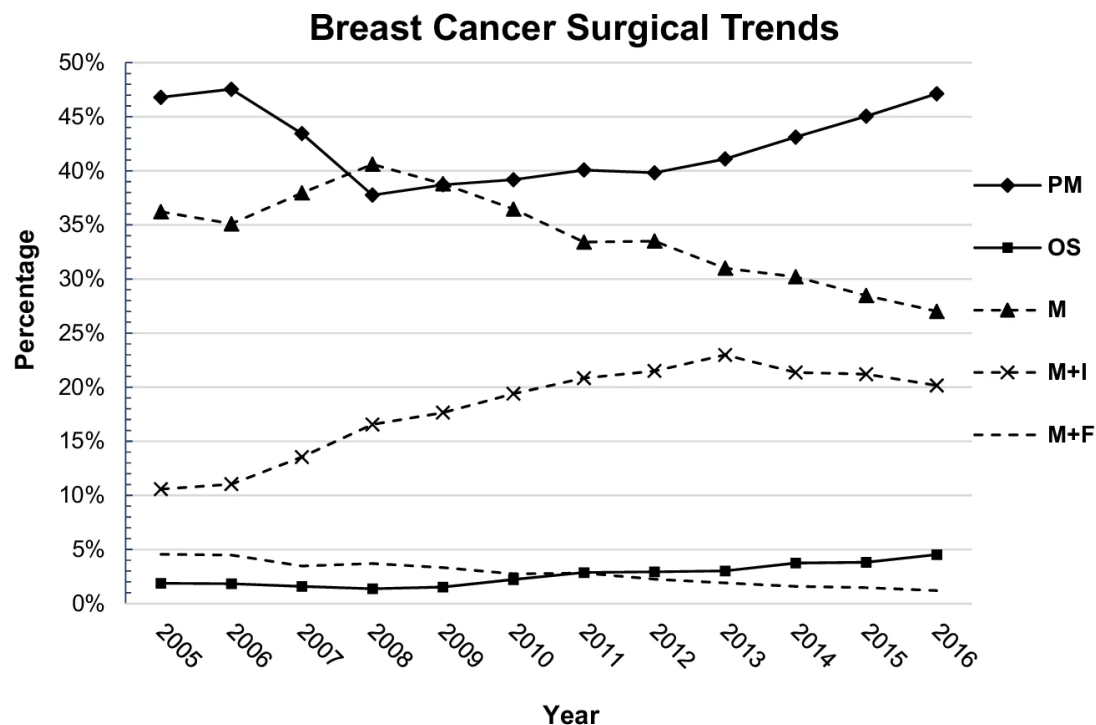
Модифицированная радикальная мастэктомия - операция выбора



- Клинические особенности РМЖАБ
- Возможность избежать лучевой терапии

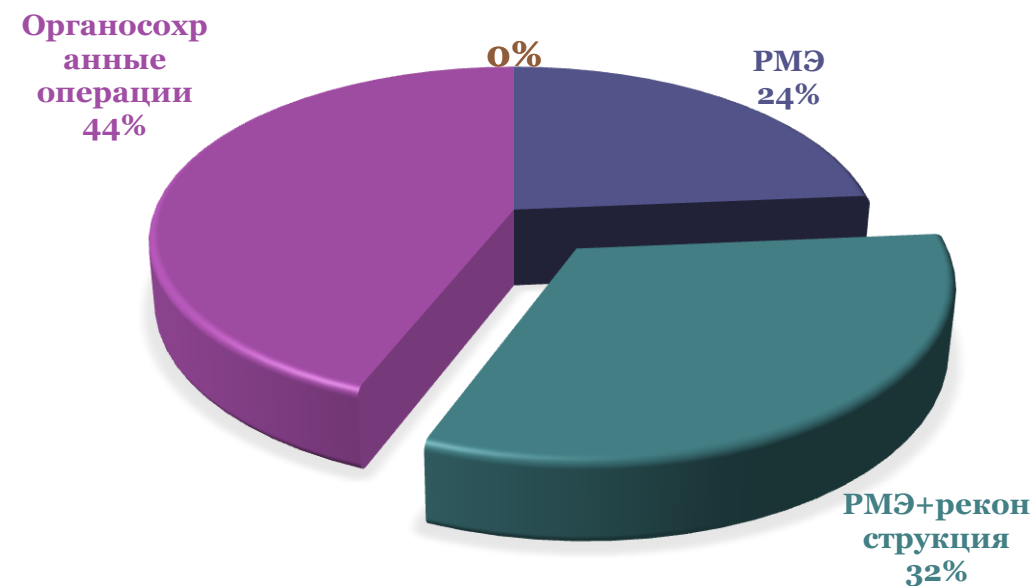
Структура хирургических вмешательств в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова сравнении с мировыми трендами

Мировой тренд



Органосохранные операции – 52%, РМЭ + реконструкция – 22%, РМЭ – 26%

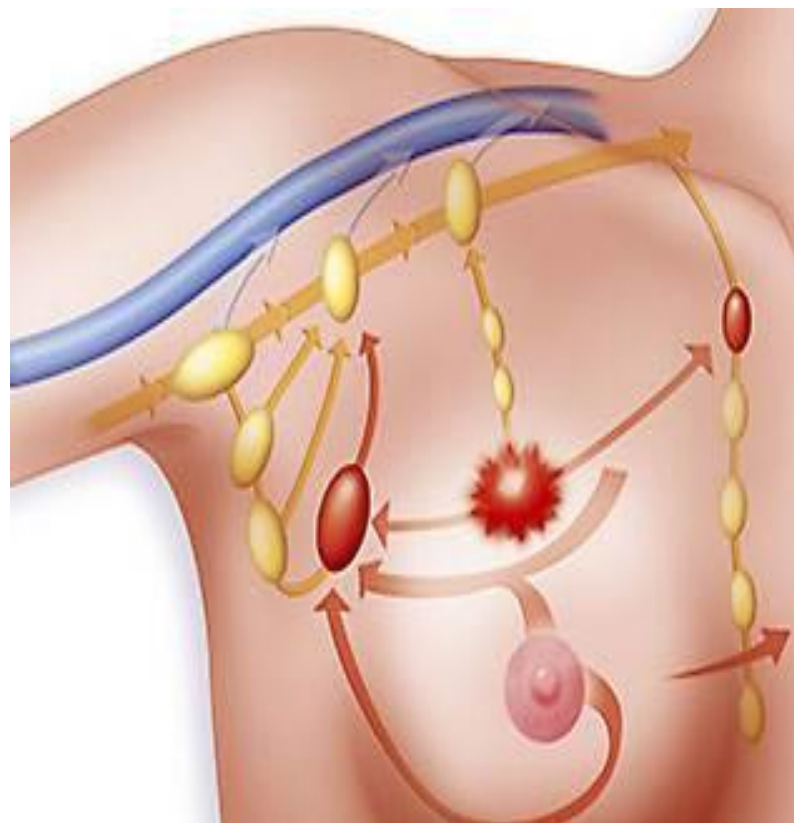
ОПМЖ



У 76% пациенток РМЖ молочная железа сохраняется или реконструируется

«Сторожевой» (сигнальный) лимфоузел (SLN)

Л/узел или группа л/узлов, в которые происходит прямой лимфоотток через дренирующий лимфатический сосуд из области опухоли



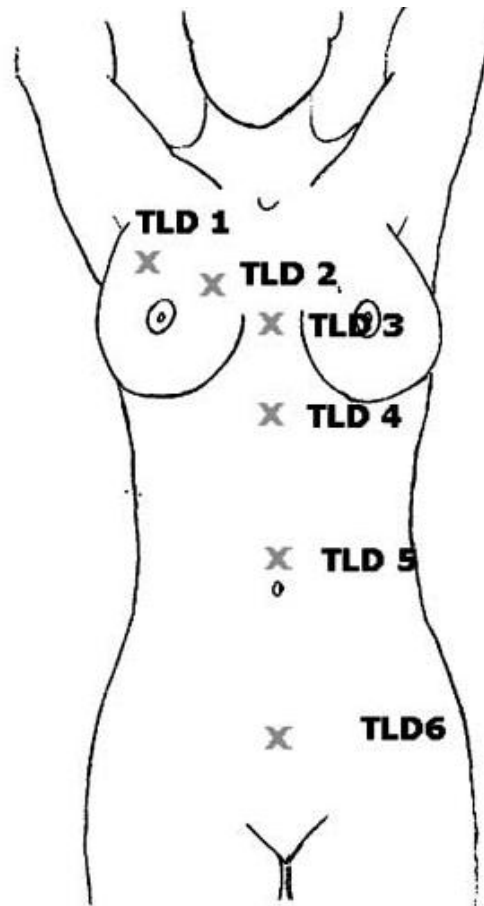
Опыт использования биопсии сигнального лимфоузла у пациенток РМЖАБ (n=145)

Число пациентов (%)	
Средний возраст, лет	38 (1-177)
Метод идентификации сигнального лимфоузла:	
– ^{99m} Tc	96 (66,2%)
– метиленовый синий	14 (9,7%)
– комбинированный	15 (10,3%)
– неизвестно	20 (13,8%)
Среднее число сигнальных лимфоузлов	3,2
Метастатическое поражение сигнальных лимфоузлов	43 (29,7%)
Последующая лимфодиссекция	34 (23,5%)
Средний срок наблюдения, мес.	48 (1-177)
Число локорегионарных рецидивов	11 (7,6%)
Число регионарных рецидивов	1 (0,7%)
Число рожденных детей	132

Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer

O. Gentilini¹, M. Cremonesi², G. Trifirò³, M. Ferrari², S. M. Baio³, M. Caracciolo³, A. Rossi², A. Smeets¹, V. Galimberti¹, A. Luini¹, G. Tosi² & G. Paganelli^{3*}

¹Division of Senology, ²Unit of Medical Physics and ³Division of Nuclear Medicine, European Institute of Oncology, Milan, Italy



- У 23 пациенток ионизирующее излучение не регистрировалось вне молочной железы
- У 3-х пациенток ионизирующее излучение регистрировалось на уровне эпигастрия, гипогастрия и пупка, но доза не превышала 320 μGy

Органосохранные операции с БСЛУ во время беременности



- Предпочтение отдаётся однократному протоколу – внутрикожное введение ^{99m}Tc за 2-3 часа до операции
- Ограничить контакт с другими пациентами, проходящими радионуклидную диагностику

Реконструктивно-пластические операции у больных РМЖ во время беременности

Проблемные вопросы:

- Увеличение времени и травматичности хирургического вмешательства
- Увеличение риска акушерских осложнений
- Изменение размера, плотности и формы молочной железы во время беременности



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.ejconline.com



Review

Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting ☆

Amant Frédéric ^{a,*}, Deckers Sarah ^b, Van Calsteren Kristel ^b, Loibl Sibylle ^c,
Halaska Michael ^d, Brepoels Lieselot ^e, Beijnen Jos ^f, Cardoso Fatima ^g, Gentilini Oreste ^h,
Lagae Lieven ^{i,t}, Mir Olivier ^j, Neven Patrick ^a, Ottevanger Nelleke ^k, Pans Steven ^l,
Peccatori Fedro ^m, Rouzier Roman ⁿ, Senn Hans-Jörg ^o, Struikmans Henk ^p,
Christiaens Marie-Rose ^a, Cameron David ^q, Du Bois Andreas ^r

Since physiological alterations should be taken into consideration, reconstruction – of needed – is best restricted to a prosthetic implant or it is better, to be carried out post partum.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

The Breast

journal homepage: www.elsevier.com/brst



Original article

Immediate breast reconstruction with expander in pregnant breast cancer patients



Visnu Lohsiriwat^{a,b,1,2}, Fedro Alessandro Peccatori^{c,*,1,3}, Stefano Martella^{a,3}, Hatem A. Azim Jr.^{c,2}, Maria Anna Sarno^{c,2}, Viviana Galimberti^{d,3}, Francesca De Lorenzi^{a,3}, Mattia Intra^{d,3}, Claudia Sangalli^{e,3}, Nicole Rotmensch^{f,2}, Giancarlo Pruneri^{g,h,2}, Giuseppe Renne^{g,2}, Mario Casales Schorr^{a,3}, Luiz Felipe Nevola Teixeira^{i,3}, Mario Rietjens^{a,3}, Massimo Giroda^{j,3}, Oreste Gentilini^{d,3}

Характеристика пациентов (n=13)	Число
Средний гестационный возраст на момент операции	16 нед.
Средний гестационный возраст на момент родоразрешения	35 нед. (32-40)
Средняя продолжительность операции	141 мин. (99-173)
Средний срок замены экспандера	15 мес. (10-32)

Подкожная мастэктомия с одномоментной маммопластикой у беременной



Подкожная мастэктомия с одномоментной маммопластикой у беременной



Хирургическое лечение РМЖАБ

Хирургическое лечения РМЖАБ может безопасно проводится при любых сроках гестации

НО:

- хирургическое вмешательство нежелательно проводить в течение I триместра, когда ещё не завершён органогенез и существует потенциальный риск токсического воздействия на плод
- во время III триместра существует реальная опасность преждевременных родов, что может быть инициировано стрессом на хирургическое вмешательство

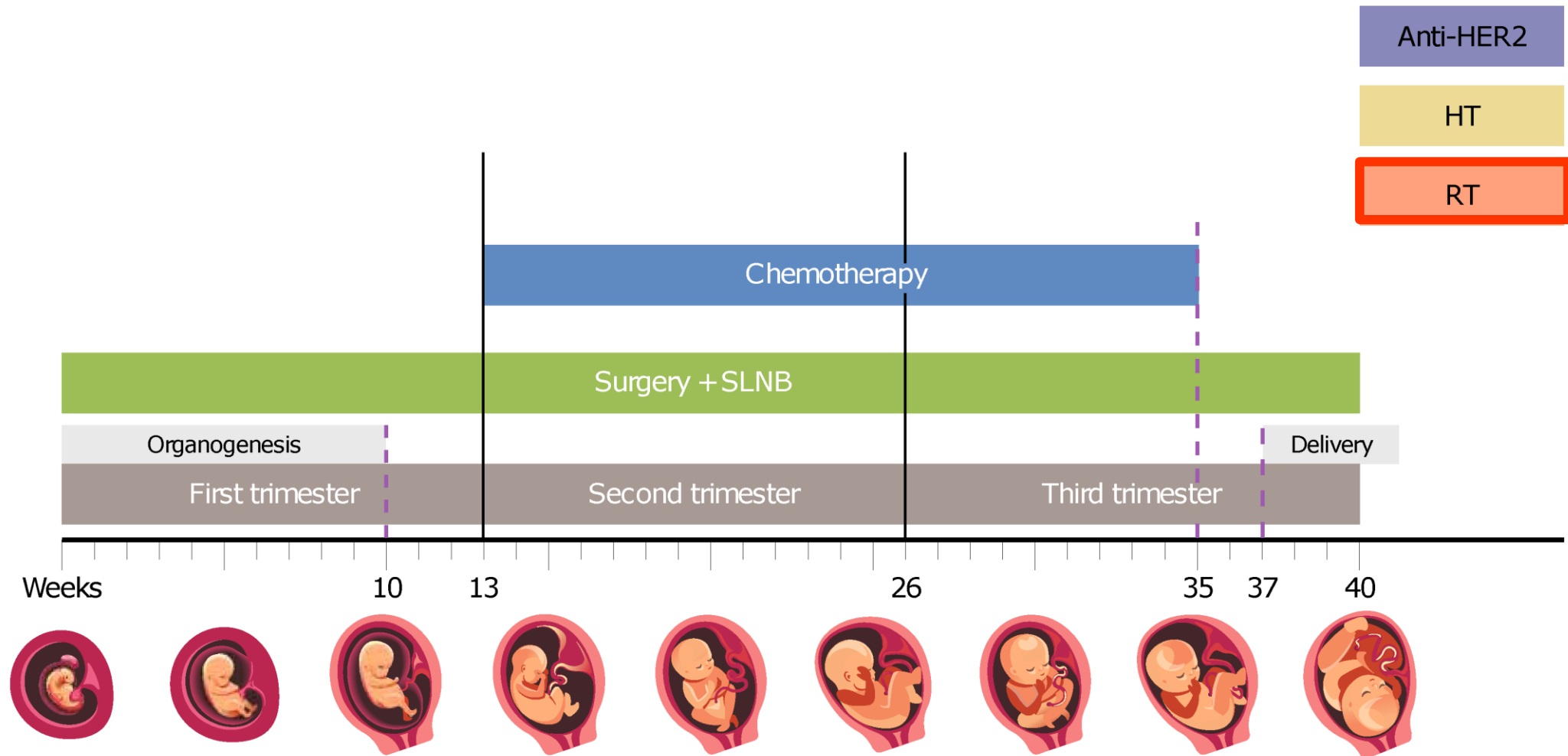
ПОЭТОМУ:

- наиболее безопасным периодом для выполнения операции является II триместр

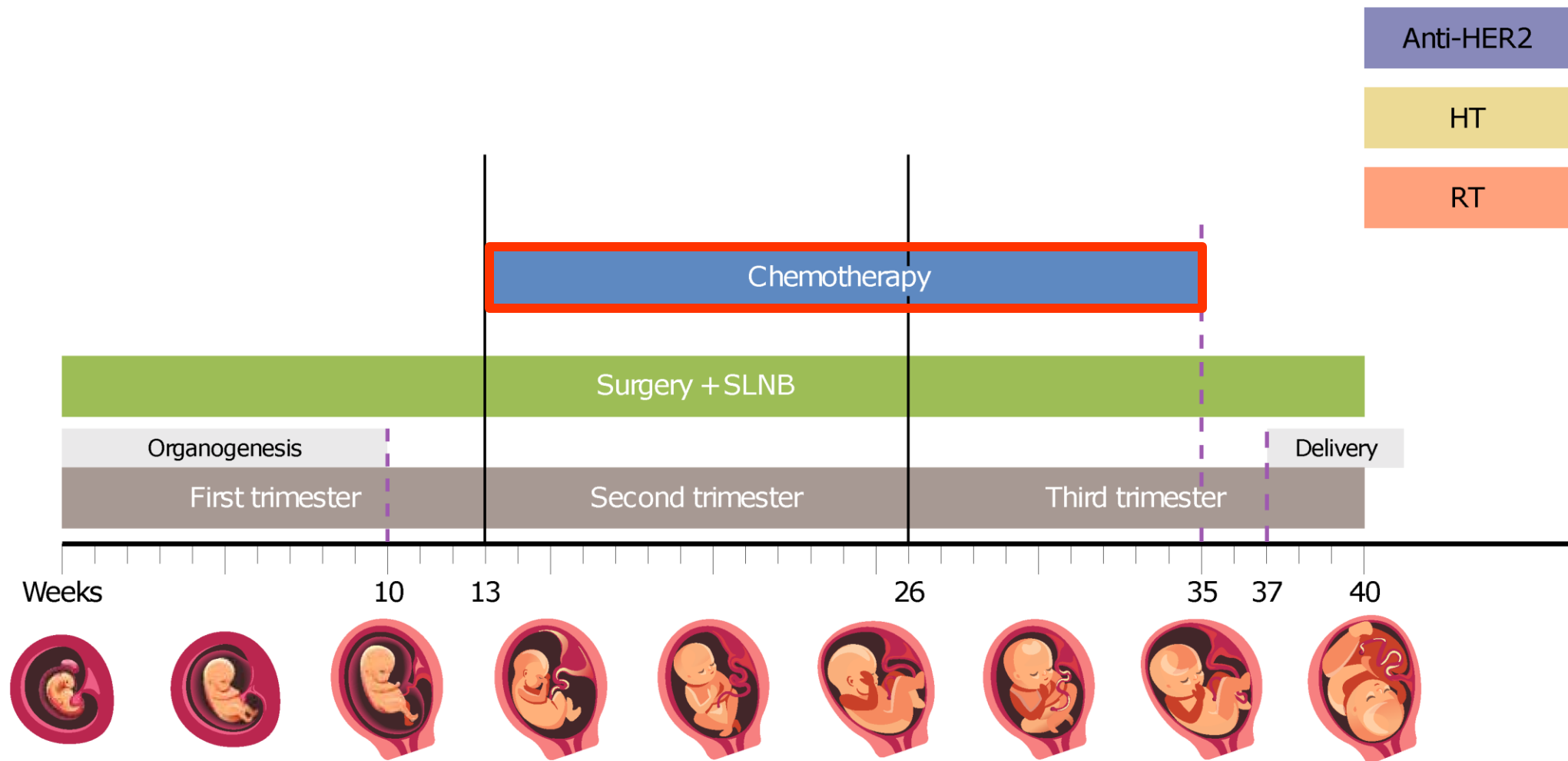
КРОМЕ ТОГО:

- проведение неоадьювантной химиотерапии во II и III триместрах беременности позволяет перенести оперативное вмешательство на послеродовой период

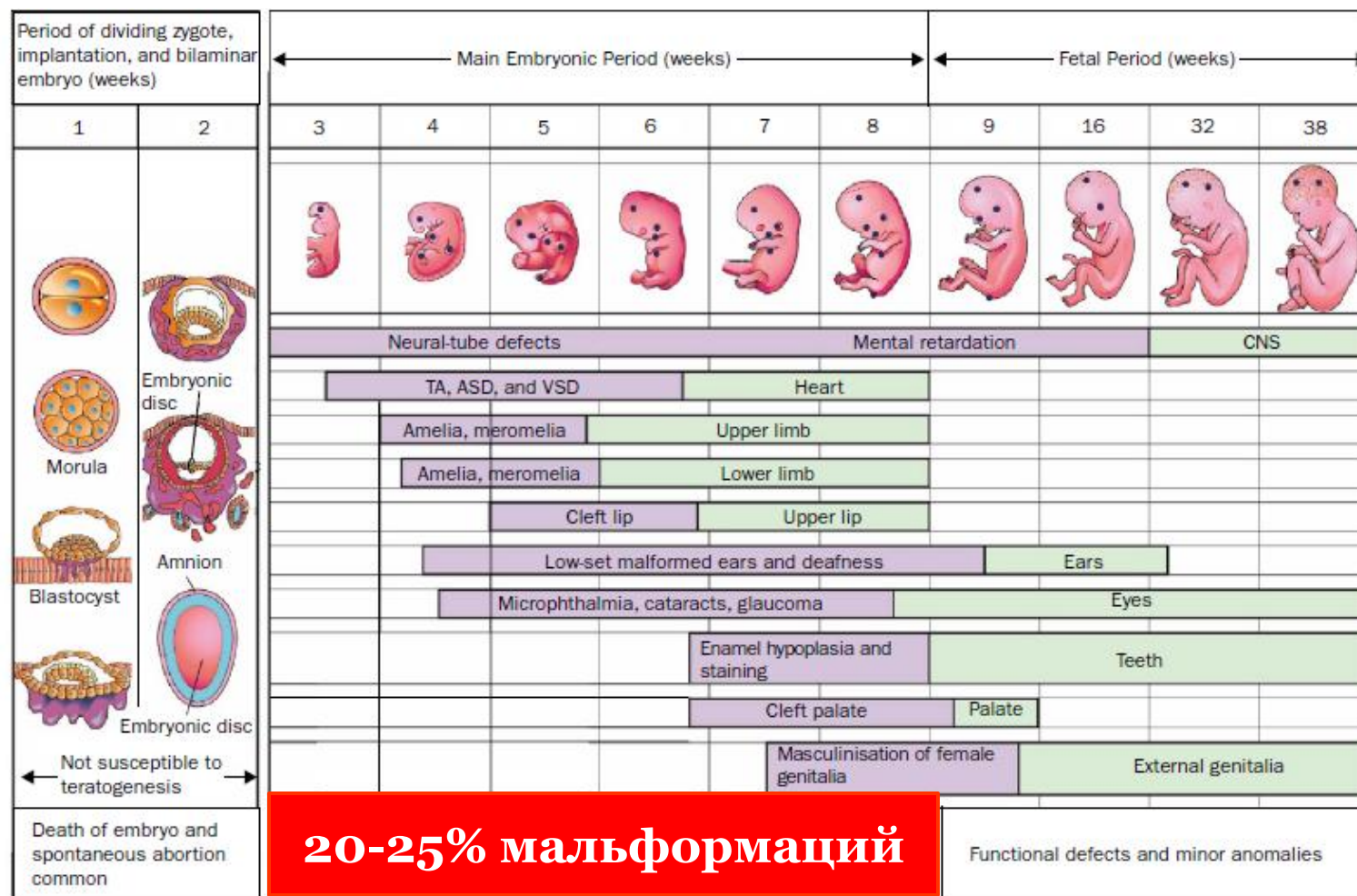
Методы лечения РМЖАБ



Методы лечения РМЖАБ



Влияние цитостатиков на органогенез



Результаты исследований, оценивающих безопасность химиотерапии во время беременности

Исследование, год	Число пациентов	Схема ХТ	Осложнения беременности, исход для плода
Cardonick, 2010	104	АС, FAC, ЕС, FEC, антрациклины → CMF антрациклины → таксаны	акушерские осложнения – 24% преждевременные роды – 5% мальформации – 4% мертворождения – нет
Loibl, 2012	197	А, Е, АС, ЕС, FEC, антрациклины → CMF антрациклины → таксаны	акушерские осложнения – 17% мальформации – 4% преждевременные роды и мертворождения – 1%
Murthy, 2014	81	FAC	акушерские осложнения – 33% мальформации – 4% преждевременные роды и мертворождения – нет
Safi, 2019	18	А, Е, доцетаксел, паклитаксел	акушерские осложнения – 12% мальформации и мертворождения – нет
O'Laughlin, 2019	50	АС + таксаны	акушерские осложнения статистически значимо не отличались от группы с антрациклинами



Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study

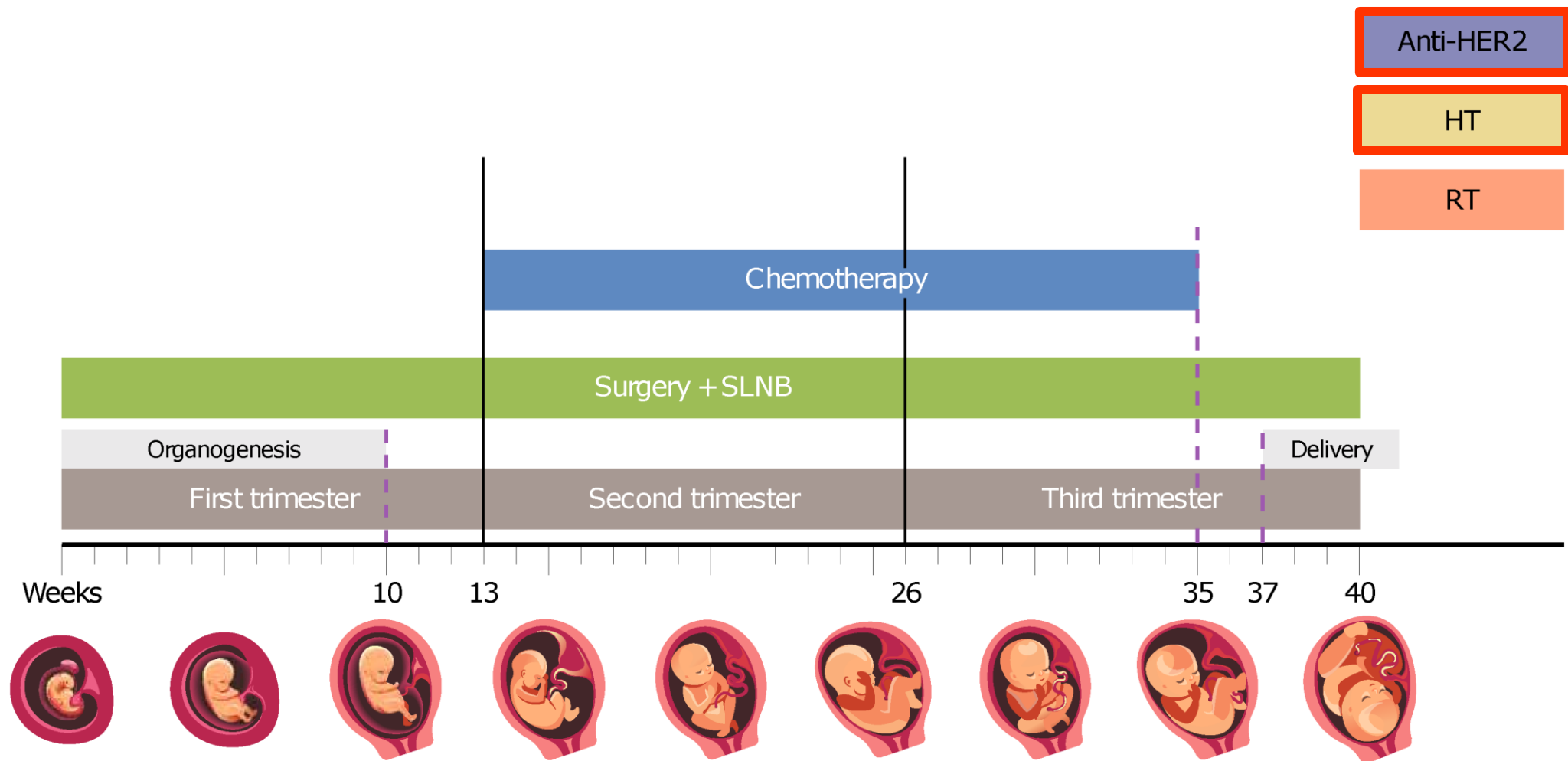
Frédéric Amant, Kristel Van Calsteren, Michael J Halaska, Mina Mhallem Gziri, Wei Hui, Lieven Lagae, Michèle A Willemsen, Livia Kapusta, Ben Van Calster, Heidi Wouters, Liesbeth Heyns, Sileny N Han, Viktor Tomek, Luc Mertens, Petronella B Ottevanger

- 68 пациенток РМЖАБ
- 236 циклов химиотерапии
- 70 рожденных детей
- Средний гестационный срок – 35,7 нед.
- Средний срок наблюдения – 22,3 мес.

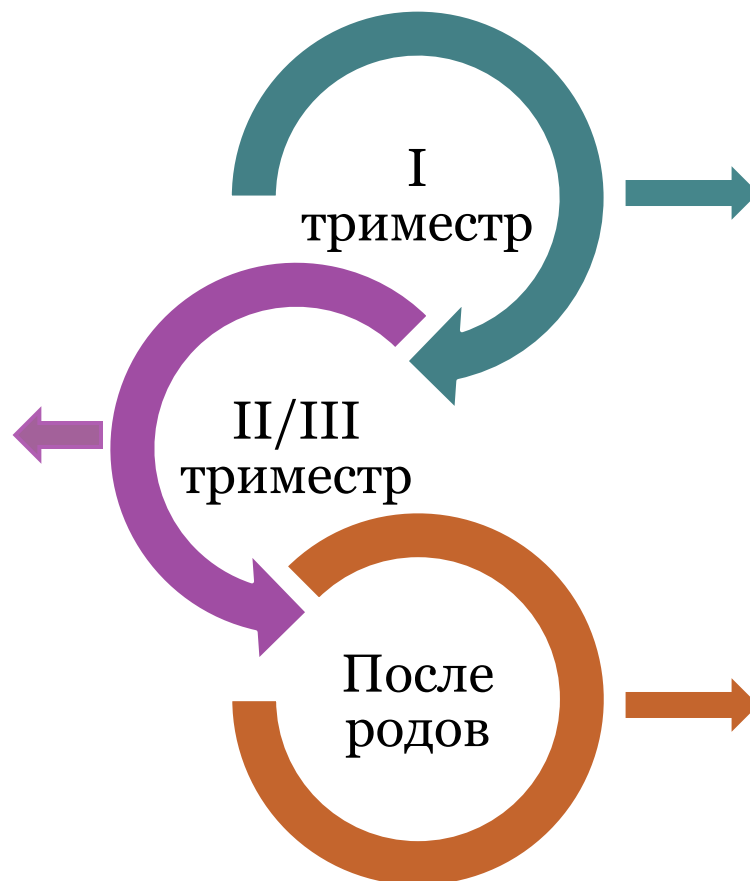
Влияние химиотерапии на здоровье рожденных детей

- Общее состояние, физическое развитие, поведение, слух детей в группе химиотерапии не отличались от общей популяции
- Большинство детей имели адекватные возрасту психо-неврологический статус (умственное развитие, внимание, память) и сердечную функцию
- Недоношенность ассоциировалась с отставанием в умственном развитии

Методы лечения РМЖАБ



- Хирургия безопасна
- Возможно выполнение БСЛУ с Технецием-99
- Возможно безопасное назначение химиотерапии с 14 нед. гестации
- Антрациклин- и/или таксан-содержащие схемы могут быть рекомендованы в режимах, рекомендуемых для небеременных женщин
- Дозы химиопрепаратов должны рассчитываться в соответствии с массой тела пациентки
- Химиотерапия должна быть прекращена после 35 нед., как минимум за 2-3 нед. до даты предстоящих родов
- Преждевременные роды должны быть максимально исключены, необходимо стремиться к достижению 37 нед. гестации



- Хирургия безопасна
- Возможно выполнение БСЛУ с Технецием-99
- Химиотерапия противопоказана
- Прерывание беременности может быть рекомендовано в случае острой необходимости назначения химиотерапии после обсуждения с пациенткой

- Эндокринная терапия, анти-HER2 терапия, анти-PD-(L)1, CDK 4/6 ингибиторы могут назначаться после родов
- Противоопухолевое лечение может быть возобновлено сразу после естественных родов или спустя неделю после кесарева сечения
- Грудное вскармливание не рекомендуется женщинам, получающим системную противоопухолевую терапию

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ



V_rodionov@oparina4.ru