

І.А. Жабченко, д.м.н., завідувач відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України», м. Київ

Рак молочної залози, асоційований із вагітністю

Збереження репродуктивного потенціалу нації є важливою частиною демографічної політики України, тому організація заходів, спрямованих на поліпшення діагностики, профілактики та лікування раку репродуктивних органів, залишається актуальною проблемою, що потребує вирішення на державному рівні. Статистика засвідчує значне збільшення частоти раку молочної залози (РМЗ) серед жінок в економічно розвинених країнах. На жаль, і в нашій країні ця патологія в переліку причин онкологічної захворюваності та смертності жіночого населення з 1995 р. посідає перше місце.

Українські медики відзначають щорічне неспинне зростання захворюваності на РМЗ; за 20 років рівень захворюваності підвищився більш ніж у 2 рази (А.С. Зотов, Е.О. Белик, 2005). Жінка, що захворіла на РМЗ, в середньому втрачає 17-18 років життя, сумарно це складає 53% усіх втрат жіночої популяції України. У загальній кількості хворих на РМЗ пацієнтки із запущеними стадіями захворювання складають 40%; 12,6% жінок помирають протягом першого року з дня встановлення діагнозу. Лікування РМЗ навіть на ранніх стадіях не забезпечує повного виживання: понад 20% хворих гинуть унаслідок розвитку метастатичних уражень різних органів. Серед пацієнтів, які страждають на онкологічні захворювання репродуктивних органів, значну частину (38,2%) становлять жінки репродуктивного віку з діагнозом РМЗ.

Зазначена тенденція призводить до збільшення частоти виявлення онкопатології на тлі вагітності або в період лактації, причому, як правило, РМЗ в даному випадку виявляють на більш пізніх стадіях. Частота РМЗ у вагітних та матерів, які годують грудним молоком, за даними різних авторів, складає від 3 до 17,8%. Так, у Росії РМЗ посідає друге місце після раку шийки матки серед злоякісних новоутворень, що діагностуються під час вагітності; загалом близько 3% усіх випадків РМЗ діагностують саме під час вагітності. Приблизно 7,3% жінок із РМЗ віком до 45 років – вагітні або перебувають у періоді лактації.

У сучасній літературі РМЗ, що виник на тлі вагітності, лактації або впродовж першого року після завершення вагітності, визначають терміном «РМЗ, асоційований із вагітністю».

Досить важко з'ясувати, чи виник РМЗ саме під час вагітності, чи онкологічний процес, що існував до неї, набув подальшого розвитку під впливом нейрогормональних змін, характерних для вагітності та лактації. Ускладнює діагностику пухлинного процесу в молочних залозах і той факт, що в них відбуваються фізіологічні зміни, які в майбутньому мають забезпечити процеси лактопоезу та лактогенезу.

Характерною особливістю молочної залози є складність чіткої диференціації фізіологічних та патологічних змін. Це пов'язано передусім із тим, що для даного органу не властиве перебування в стані морфофункціональної стабільності через високу чутливість до гормональних чинників, а також унаслідок впливу на його структуру як генітальної, так і екстрагенітальної (соматичної та ендокринної) патології, особливо психоемоційного статусу.

Вагітність – динамічний процес, під час якого постійно відбуваються гормональні зміни відповідно до терміну гестації та потреб організму жінки й плода. За наявності факторів ризику та дисбалансу у співвідношенні естрогени/прогестерон на тлі фізіологічної проліферації під час підготовки до лактогенезу та лактопоезу

у вагітних можуть посилюватися патологічні зміни в молочних залозах. У тканинах молочної залози постійно присутня певна концентрація прогестерону та естрадіолу, які здійснюють свій вплив за рахунок взаємодії з відповідними рецепторами. Слід зазначити, що концентрація прогестерону в молочної залозі у 2-10 разів вища, ніж у плазмі крові. Гормон пролактин разом з естрогенами та прогестероном спричиняє суттєвий вплив на формування та функціональну активність молочних залоз, забезпечує стимуляцію процесу лактації. Окрім цього, пролактин підвищує кількість рецепторів естрогенів у молочної залозі та їх чутливість до найактивнішої фракції естрогенів – естрадіолу, що, у свою чергу, може сприяти розвитку проліферативних процесів у тканинах залози. У більшості пацієнток розвиток та прогресування мастопатії відбувається саме на тлі гіперпролактинемії.

Зростання частоти патології молочних залоз, як доброякісної, так і злоякісної, є загальносвітовою тенденцією. До факторів ризику розвитку цієї патології можна віднести такі:

- екологічні чинники, урбанізація, зайнятість жінок у суспільному житті, робота в умовах штучного освітлення (через порушення метаболізму мелатоніну);
- неправильний режим харчування, переважання в раціоні тваринних жирів;
- ожиріння;
- гіподинамія, низька фізична активність;
- розповсюдженість шкідливих звичок;
- пізні перші пологи, зменшення кількості дітей у родині;
- відмова від грудного вигодовування або скорочення його терміну.

Водночас розвиток пухлинної патології молочної залози пов'язаний із наступними гормональними та функціональними змінами: збільшенням співвідношення естрогени/прогестерон, пролактину, гормонів щитовидної залози, наднирників, підшлункової залози; підвищеним рівнем простагландинів; порушенням функції печінки та метаболізму жирних кислот; порушенням функції та біоценозу кишечника; психоемоційними факторами з порушенням психосексуального комфорту.

Багато чинників ризику розвитку РМЗ пов'язані саме з тривалістю естрогенної стимуляції молочних залоз. Серед них основну роль відіграє порушення репродуктивних змін у житті жінки: раннє менархе, пізні перші (після 30 років) та останні (після 40 років) пологи; відсутність грудного вигодовування або його тривалість менше 5 місяців, абортів в анамнезі. До чинників ризику розвитку як доброякісних, так і злоякісних захворювань молочної залози належать також гінекологічні захворювання: лейоміома матки, ендометріоз, полікістоз яєчників, гіперплазія ендометрію, хронічні запальні захворювання статевих органів, порушення

менструального циклу. Велику роль у генезі патології молочної залози відіграють екстрагенітальні захворювання (цукровий діабет, ожиріння, метаболічний синдром, гіпофункція щитовидної залози, коліт, дисбактеріоз), інфекції (хламідіоз, уреаплазмоз, вірусні), інтоксикації (пріоритетні ксенобіотики – солі важких металів, хлорорганічні пестициди, діоксини тощо), психічні травми. Водночас забруднення довкілля хлорорганічними сполуками, що мають естрогеноподібні властивості (ДДТ та його метаболіти) і належать до репродуктивних токсикантів, призводить до їх накопичення в тканинах організму, особливо в жировій (яка домінує в морфології молочних залоз), та зв'язування з рецепторами статевої системи на замісній основі.

Одним із загальновізнаних чинників ризику розвитку патології молочних залоз як гормонозалежних процесів є порушення функції печінки та жовчовивідних шляхів, оскільки синтез та обмін стероїдних гормонів відбувається саме за участю цих органів. У разі дисгормональних процесів у молочних залозах ці порушення зустрічаються у 50-70% хворих. Хронічна дисфункція печінки посилює місцевотканинні розлади в молочних залозах, а також призводить до поглиблення вже існуючого гормонального дисбалансу. Визнано патогенний вплив гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, підвищення рівнів ліпопротеїдів дуже низької щільності з одночасним зниженням концентрації ліпопротеїдів високої щільності в крові на стан молочних залоз та процеси канцерогенезу. Особливого значення порушення функції печінки, які призводять до порушення метаболізму гормонів, зниження інактивації естрогенів та зменшення синтезу глобуліну, що зв'язує статеві гормони, набувають в умовах незадовільної екологічної ситуації.

Водночас у розвитку РМЗ значна роль належить порушенням функцій кишечника (хронічні закрепи, порушення мікрофлори, дефіцит клітковини в раціоні), які зумовлені особливостями гормонального фону, специфікою харчування, нераціональною антибіотикотерапією, у вагітних – об'ємом матки та її розташуванням в черевній порожнині. При цьому можлива реабсорбція з кишечника естрогенів, уже виведених із жовчю.

Загальновідома роль психоемоційного напруження як у генезі дисгормональних і пухлинних захворювань МЗ, так і в розвитку ускладнень у жінок з такими захворюваннями під час вагітності і поза нею. Для жінки наявність пухлини є стресовим фактором, який не може не позначитися на її психічному стані. Складні стосунки в родині, конфлікти, психосексуальний дискомфорт посилюють психоемоційне напруження, що може трансформуватись у психоемоційний синдром, який порушує гомеостаз та викликає різноманітні патологічні процеси. Організм відповідає на критичні ситуації синтезом гормонів і медіаторів



І.А. Жабченко

стресу, які є маркерами адаптаційних можливостей організму.

У той же час відомо, що однією з патогенетичних ланок розвитку передпухлинних та онкологічних захворювань є наявність в організмі гіпергомоцистеїнії (ГГЦ), оскільки порушення реакцій метилювання в пухлинних клітинах поряд з високою швидкістю їх проліферації є основними причинами виникнення ГГЦ у хворих із злоякісними пухлинами. Окрім зазначених ефектів, ГГЦ під час вагітності викликає таке ускладнення, як невиношування вагітності, за рахунок впливу на судинну стінку з наступним розвитком ушкодження та активації ендотеліальних клітин (клітин вистилання кровоносних судин), що значно підвищує ризик розвитку тромбозів. Крім того, високий рівень гомоцистеїну посилює агрегацію тромбоцитів унаслідок зниження синтезу ендотелієм релаксуючого фактора (оксиду азоту), індукції тканинного фактора та стимуляції проліферації непосмугованих м'язових клітин. Мікротромбоутворення та порушення мікроциркуляції призводять до цілої низки акушерських ускладнень. Порушення плацентарної та фетоплацентарної кровообігу можуть бути причинами репродуктивної недостатності: невиношування вагітності та безпліддя в результаті дефектів імплантації зародка. На більш пізніх термінах вагітності ГГЦ є причиною розвитку плацентарної недостатності та хронічного дистресу плода. Це призводить до народження дітей з низькою масою тіла та зниження функціональних резервів усіх систем життєзабезпечення новонародженого і розвитку цілого ряду ускладнень в неонатальному періоді.

Одним із важливих факторів, що сприяють зростанню гомоцистеїну в крові, є спадкова схильність. Найбільш вивченим є дефект ферменту 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR). MTHFR забезпечує перетворення 5,10-метилентетрагідрофолату в 5-метилтетрагідрофолат – головну форму фолієвої кислоти (ФК), яка циркулює в організмі. У свою чергу, ФК використовується в багатьох біохімічних процесах, у тому числі в метилюванні гомоцистеїну й інших речовин і синтезі нуклеотидів. ФК впливає на процес метилювання ДНК, з яким пов'язана стійкість генетичного апарату клітини. Окрім того, дефіцит фолатів порушує оптимальне співвідношення речовин за формування молекули ДНК, обумовлює включення урацилу до складу ДНК та, відповідно, блокує дію ДНК-полімерази, що визначає ефективність репарації ДНК у місці її розриву. Враховуючи, що процес репарації ДНК є першою лінією захисту від мутагенного і канцерогенного впливу, можна уявити, яким чином дефіцит ФК порушує перебіг процесів, які визначають молекулярні механізми антиканцерогенезу. Важливим є той факт, що дефіцит фолатів впливає на рівень реактивності лімфоїдної тканини: культивовані в умовах дефіциту фолатів

лімфоцити виявляли менш виражену функціональну активність під час стимуляції мітогенами.

Таким чином, існує досить багато передумов і факторів ризику щодо розвитку та прогресування онкологічного процесу в молочних залозах жінки як під час вагітності і лактації, так і поза ними. Однак саме під час вагітності та лактації діагностика злоякісного новоутворення значно утруднена.

Не останнє місце серед причин несвоечасної діагностики онкопатології у вагітних посідає неухвалене ставлення до них акушерів-гінекологів. Нерідко попри наявність зазначених чинників ризику молочні залози вагітних взагалі не оглядають і не пальпують, а скарги жінок (болі, виділення з соска, зміна об'єму молочної залози) пояснюють фізіологічними змінами в організмі, притаманними вагітності. Дійсно, під час гестації під впливом прогестинів у молочних залозах жінки відбуваються інтенсивні проліферативні процеси, які проявляються симетричним збільшенням розміру молочних залоз, появою молозива після 20 тижня вагітності, іноді больовим синдромом (мастодинією) у першій половині вагітності. Максимального анатомічного та функціонального розвитку молочні залози досягають наприкінці періоду гестації, до початку лактації, але підготовка триває впродовж усієї вагітності під впливом гормонів яєчників та плаценти. Під час вагітності процеси проліферації та міотична активність клітин епітелію виражені особливо чітко. У жінок, які вже годували грудним молоком, епітеліальні клітини апарату залоз проходять стадію зворотного розвитку до часткового руйнування альвеол наприкінці періоду лактації. У жінок, які не годували грудним молоком, часточки залози можуть частково зберігатися, оскільки процес зворотного розвитку залишається незавершеним, що збільшує ризик розвитку в майбутньому патологічних проліферативних процесів.

З огляду на вищесказане ми вважаємо за необхідне, окрім загального огляду та пальпації молочних залоз, усім вагітним проводити ультразвукове дослідження (УЗД) молочних залоз у терміни, визначені чинним законодавством України щодо УЗД стану плода та плаценти. Це дозволить на ранніх етапах вагітності виявити як доброякісну, так і злоякісну патологію молочних залоз та вчасно визначитися з подальшою тактикою ведення пацієнтки. За нашими даними, за умови застосування скринінгового методу УЗД стану молочних залоз під час вагітності в жінок із факторами ризику частота вперше виявлених випадків доброякісних пухлин становить близько 65%, причому має місце чітка тенденція «помолодіння» таких хворих. Після консультації мамолога в 13% випадків було призначено пункційну біопсію кістозно-вузлових утворень під час вагітності, 4 пацієнткам було проведено видалення вузлів молочної залози. На щастя, не виявлено жодного випадку злоякісного процесу, але така висока частота випадків фіброзно-кістозної хвороби в молодих жінок має насторожити лікарів через небезпеку подальшої малігнізації новоутворень.

Ексцизійну біопсію вважають золотим стандартом у разі будь-якої нез'ясованої патології молочної залози. У період грудного вигодовування для зниження ризику розвитку лактаційної нориці рекомендують припинити лактацію за тиждень до проведення маніпуляції.

Під час вагітності можна проводити МРТ-дослідження, оскільки на відміну від рентгенологічної мамографії цей метод не є шкідливим для плода. Однак такий метод застосовують лише в складних для діагностики випадках, тому що контрастні речовини вкрай небажано використовувати під час вагітності.

РМЗ у вагітних не має суттєвих гістологічних відмінностей від онкопроцесу в невагітних. Від 70 до 90% пухлин відповідають інфільтративному протоковому РМЗ. У вагітних частіше спостерігають пухлину великих розмірів із вираженим внутрішньопроковим компонентом, метастатично змінені регіонарні лімфатичні вузли, розповсюдження ракових емболів за лімфатичними шлінами. Як правило, у вагітних із РМЗ діагностують естроген- та прогестероннегативні пухлини.

Досить часто з моменту появи у вагітної перших симптомів захворювання до встановлення діагнозу лікарем проходить значно більше часу, ніж у звичайній ситуації (близько 25% вагітних відмовляються від діагностичних процедур, третина хворих не звертаються до лікаря у разі виявлення первинних ознак пухлини). Пізня діагностика РМЗ під час вагітності призводить до відтермінування початку лікування в середньому на 2-3,5 міс. Водночас встановлено, що затримка в лікуванні на 1 міс збільшує ризик метастазування до регіонарних лімфовузлів на 0,9%, затримка на 6 міс – відповідно на 5,1%. З цієї причини на момент верифікації діагнозу пухлина нерідко знаходиться вже в неоперабельній стадії.

Визначення лікувальної тактики, на думку більшості фахівців, залежить насамперед від стадії захворювання, а не від терміну вагітності. Якщо хвора та її родина відмовляються від негайного припинення вагітності, оскільки для них пріоритетним є народження життєздатної дитини, лікування відкладають до моменту пологів. Однак прогноз у таких хворих вкрай несприятливий.

Другий варіант передбачає негайне припинення вагітності та проведення лікування в обсязі, адекватному до стадії процесу. Подальша тактика не відрізняється від такої у невагітних.

Третій варіант, що набуває дедалі більшої популярності у світовій практиці, – проведення лікування без переривання вагітності. При цьому можна застосовувати як оперативні методи, так і медикаментозні. Променева терапія через виражену тератогенну дію вагітним протипоказана.

У разі проведення хіміотерапії під час вагітності слід враховувати, що ризик негативних впливів цієї процедури на плід є найвищим у I триместрі (частота вроджених вад розвитку складає 10-20%), водночас зростає частота спонтанних абортів і замерлих вагітностей. Застосування протипухлинних препаратів у II-III триместрах вагітності також може призводити до передчасного її переривання, міелосупресії в матері та плода, кровотеч, затримки росту плода, мертворожденності, активізації латентних інфекційних процесів. Наразі невідомими залишаються віддалені наслідки хіміотерапії під час вагітності для розвитку та здоров'я новонароджених. Тому призначення цього методу лікування можливе лише після роз'яснювальної бесіди та отримання письмової згоди вагітної.

Одним із дієвих методів терапії РМЗ є гормональне лікування, однак антиестрогенний препарат тамоксифен спричиняє тератогенний вплив, тому протипоказаний під час вагітності. Так само слід утриматися від призначення вагітним з РМЗ інших гормональних препаратів, спрямованих на усунення загрози переривання вагітності.

Основним методом терапії РМЗ під час вагітності вважають оперативне лікування. Радикальну мастектомію із збереженням обох грудних м'язів більшість фахівців вважають найбільш раціональною при початкових (I, II) стадіях РМЗ у I триместрі, якщо хвора бажає зберегти вагітність. Органозберігаючі операції у разі виношування вагітності є небажаними, оскільки вимагають подальшої

променевої терапії, а це можливо лише після завершення вагітності.

За умов місцеворозповсюдженого РМЗ (стадії IIIA, IIIB, IIIC), за набряково-інфільтративних форм та за наявності IV стадії раку, якщо необхідне проведення хіміотерапії і жінка згодна перервати вагітність, рекомендовано переривання на будь-якому терміні. Якщо виявлено РМЗ у III триместрі вагітності і жінка бажає її пролонгувати, можливо відтермінувати лікування до проведення передчасних пологів на 34 тижні вагітності.

У період лактації лікування проводиться за загальноприйнятими методиками після припинення лактопоезу та лактогенезу залежно від форми та стадії процесу. На жаль, досить часто такі хворі отримують специфічну допомогу на запущених стадіях РМЗ, оскільки прояви онкологічного процесу сприймаються як ознаки лактаційного маститу; хворим призначають теплові та фізіотерапевтичні процедури, які лише активізують процес розповсюдження ракових клітин. Тому кінцеві результати лікування та показники виживання таких хворих є гіршими, ніж за вчасно виявленого РМЗ.

Взагалі, РМЗ, асоційований із вагітністю, має гірший прогноз, ніж РМЗ у цілому, що зумовлено більшою розповсюдженістю захворювання на момент встановлення діагнозу.

У жінок, яким встановлено діагноз «РМЗ, асоційований із вагітністю», зазвичай, виникає багато запитань, найбільш типовими з яких є такі:

- Чи не потрапляють ракові клітини до організму плода?
- Коли можна планувати наступну вагітність після лікування РМЗ із збереженою репродуктивною функцією?
- Як часто жінка повинна відвідувати лікарів після курсу лікування з приводу РМЗ?

Відповідаючи на перше запитання, відзначимо, що пухлинні клітини за наявності РМЗ не метастазують до тканин плода. Однак жінка повинна розуміти, що грудне вигодовування новонародженого неможливе через шкідливий вплив на організм немовляти препаратів, що застосовують при подальшому лікуванні РМЗ.

До планування й самої можливості виношування наступної вагітності слід ставитись обережно, враховуючи стадію захворювання, вік жінки, її репродуктивний анамнез, наявність несприятливих факторів щодо прогнозу віддалених наслідків РМЗ. Думки фахівців із цього приводу різняться: рекомендований діапазон після перенесеного лікування РМЗ до моменту настання наступної вагітності становить від 2-3 до 5 років.

Російські фахівці виявили суттєве зниження оваріального резерву в жінок, які перенесли поліхіміотерапію з приводу лікування РМЗ і планують наступну вагітність. Для цього контингенту слід заздалегідь потурбуватися про майбутній ембріон із застосуванням кріотехнологій. Тому молодим жінкам, у яких виявлено РМЗ і які планують у майбутньому реалізувати свою репродуктивну функцію, перед початком хіміо- або променевої терапії рекомендують провести заморожування яйцеклітин або оваріальної тканини.

Після завершення лікування жінка повинна протягом тривалого часу перебувати під наглядом онкологів. Термін першого контрольного відвідування лікаря – через 6 міс після лікування, наступного – через рік.

На тлі зазначених проблем діагностики й лікування РМЗ, асоційованого із вагітністю, несприятливого прогнозу для життя та здоров'я хворих, широкого розповсюдження доброякісної та злоякісної патології молочних залоз у жінок активного репродуктивного віку в Україні особливо актуальним є питання профілактики та своєчасної корекції

виявлених змін із метою запобігання виявленню запущених форм РМЗ.

Серед профілактичних заходів, що не потребують жодних матеріальних витрат, важливе значення має самообстеження молочних залоз. Цієї методики жінок мають навчати, контролюючи її виконання під час кожного відвідування, акушерів-гінекологів, дільничні терапевти, хірурги, сімейні лікарі. Ми вважаємо, що простий метод самообстеження допоможе повернути увагу жінок до можливості виникнення патології МЗ і самостійного її виявлення, допоможе у справі оздоровлення жіночого населення України.

Іншим джерелом інформації про проблему РМЗ та патології МЗ мають стати плакати та пам'ятки в поліклініках та стаціонарах, статті в науково-популярних і так званих жіночих журналах, виступи у засобах масової інформації провідних фахівців – мамологів, онкологів, акушерів-гінекологів, що мають на меті підвищення санітарної культури населення.

Водночас не слід забувати про постійне підвищення рівня інформованості й медичного персоналу – лікарів, акушерок, медичних сестер тощо.

Важливо дотримуватися нормативів, що викладені у клінічних протоколах, затверджених МОЗ України, які стосуються питання диспансерного нагляду жіночого населення, обов'язкових досліджень та їх періодичності. Так, у наказі МОЗ України № 620 від 29.12.2003 р. зазначено, що клінічний огляд молочних залоз необхідно проводити під час кожного відвідування жінкою акушера-гінеколога. Слід додати, що не тільки огляд, а й з'ясування анамнестичних даних допоможе лікарю виявити фактори ризику щодо розвитку патології МЗ та більш ретельно поставитися до обстеження пацієнтки, незважаючи на відсутність скарг з її боку. Сучасні інструментальні методи діагностики суттєво допомагають лікарям у виявленні РМЗ та інших захворювань. Вважається доцільним проведення ультразвукового дослідження молочних залоз у I фазі менструального циклу двічі на рік у жінок до 40 років та рентгенографічної мамографії – після 40 років.

Спіраючись на власний досвід та думку російських колег, наполягаємо на необхідності внесення до чинних нормативних документів МОЗ України пункту щодо обов'язкового УЗД молочних залоз у вагітних під час оформлення на облік у жіночій консультації та терміни, передбачені для УЗД стану плода. Це дозволить виявити патологію МЗ навіть у тих випадках, коли жінка не здогадується про її наявність, і тим самим попередити прогресування як доброякісних, так і злоякісних процесів у молочних залозах молодих жінок.

У разі виявлення кістозно-вузлової патології МЗ лікарем будь-якої спеціальності жінку слід направити до профільного фахівця – мамолога, онколога – з метою визначення подальшої тактики (виконання пункційної біопсії, спостереження, оперативне або медикаментозне лікування тощо).

Таким чином, актуальна нині проблема патології молочних залоз, у тому числі й раку молочних залоз, асоційованого із вагітністю, повинна вирішуватись із залученням державних коштів (прідбання спеціального обладнання – мамографів, ультразвукової апаратури, розширення мережі профілактично-лікувальних закладів, навчання медичного персоналу), засобів масової інформації і жіночого населення. Лише комплексний та професійний підхід до вирішення цієї проблеми дозволить зберегти здоров'я жіночого населення України та зменшити невинуватені втрати від онкологічних захворювань.

Список літератури знаходиться в редакції.