

ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

А.А. Пароконная¹, А.В. Петровский¹, Д.В. Автомонов², Ю.С. Сергеев²

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва

С каждым годом увеличивается число молодых женщин, у которых рак молочной железы диагностируется во время беременности. Новые подходы в лечении с использованием как хирургических методов, так и химиотерапии позволяют проводить лечение основного заболевания в полном объеме, сохраняя беременность. Однако прогноз заболевания в данной группе зависит во многом от своевременно установленного диагноза. Задержка и ошибки при постановке диагноза ухудшают прогноз и течение рака молочной железы, приводя зачастую к фатальным исходам. Разбору таких клинических случаев посвящена данная статья.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, диагностика, прогноз.

ERRORS IN THE DIAGNOSIS OF BREAST CANCER DURING PREGNANCY AND LACTATION BASED ON CLINICAL CASES

A.A. Parokonnaya¹, A.V. Petrovskiy¹, D.V. Avtomonov², Yu.S.Sergeev²

¹ Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

With every year an increasing number of young women are diagnosed with breast cancer during pregnancy. The novel approach to the treatment using both surgery and chemotherapy allow to provide the full range treatment options for the principal diagnosis, while preserving pregnancy. However, the prognosis of the disease in this group highly depends on timely diagnosis. Delay and errors, occurring in diagnostics worsen the prognosis and the course of breast cancer, often leading to fatal outcomes. This article focuses on the analysis of such clinical cases.

Keywords: breast cancer, pregnancy, diagnosis, prognosis.

Введение. В последнее десятилетие отмечается увеличение случаев диагностики злокачественных новообразований у беременных женщин. В 0,02–0,1% случаев во время беременности диагностируется онкологическое заболевание [1]. Рак молочной железы, лимфома, рак шейки матки и меланома — наиболее часто встречающиеся онкологические заболевания, диагностируемые во время беременности [2].

Рак молочной железы диагностируется приблизительно у одной женщины из 3000 беременных. Возраст манифестации заболевания составляет в среднем 34 года (от 32 до 38 лет) [3].

20% опухолей, выявляемых на фоне беременности и лактации, составляет рак молочной железы, 80% диагностируемых образований являются доброкачественными [4].

Ошибки в диагностике, основанные на сходной симптоматической картине рака и мастита, встречались в клинической практике врачей и 30–40 лет назад, встречаются они и сегодня. Имея данные архивного материала НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1968 года, нами подготовлен обзор наиболее показательных клинических наблюдений, демонстрирующих диагностические ошибки, которые непосредственно влияли на прогноз болезни и привели в ряде случаев к фатальным исходам.

Клиническое наблюдение № 1. 1968 год

Пациентка С., 31 год, находилась на лечении в ИЭ и КО (в настоящее время НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) в 1968 году с диагнозом: рак левой молочной железы T4N3M0¹ (IIIC). Отечно-инфильтративная форма.

На 9 месяце лактации пациентка обнаружила уплотнение в центральном отделе левой молочной железы. Гинеколог расценил это уплотнение как «мастит» и назначил физиотерапевтические процедуры. В течение трех месяцев больная получила два курса лечения УВЧ по 10 сеансов, с перерывом в два месяца. После трех месяцев лечения пациентка отмечает резкое увеличение опухоли в размерах, появление плотного лимфатического узла в аксиллярной области слева. Несмотря на это, врач вновь назначает повторный курс УВЧ.

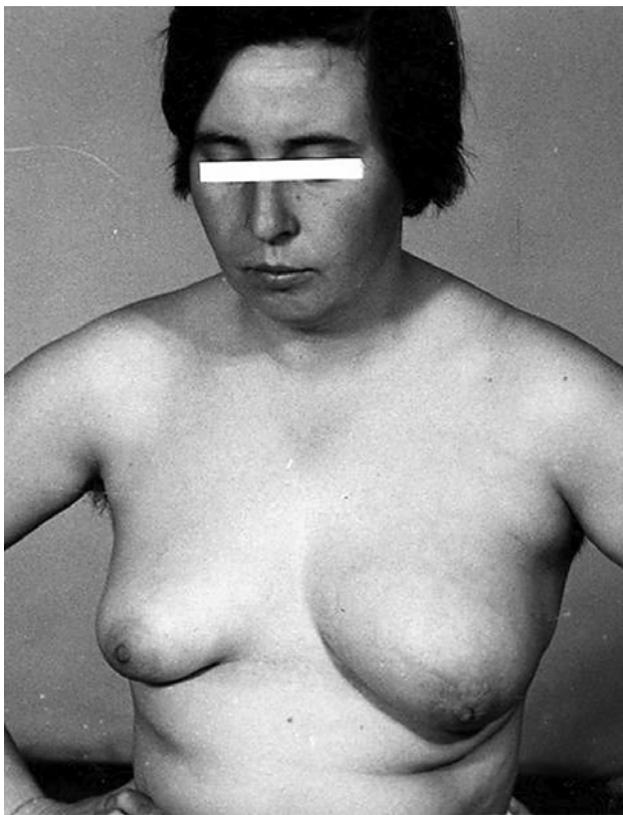


Рис. 1. Больная С., 31 год, диагноз поставлен на фоне лактации

Лактация не прекращается. Лишь через семь месяцев врач-хирург направляет больную к онкологу. При осмотре левая молочная железа вдвое больше правой. Вся железа занята опухолью, отечна, кожа ее имеет вид «лимонной корки», сосок фиксирован. Размер опухоли 10×15 см. В левой аксиллярной области — конгломерат метастатических лимфатических узлов 6×4 см. В левой надключичной области — увеличенные, плотные лимфатические узлы (рис. 1).

В ИЭ и КО пациентка получила комплексное лечение в объеме регионарной химиотерапии путем инфузии тиофосфамида в общей дозе 220 мг, выполнена радикальная мастэктомия слева; далее двухсторонняя овариоэктомия с последующим введением кортикостероидов. При патоморфологическом заключении: «Рак типа скirr на фоне фиброзно-кистозной мастопатии. Опухолевые эмболы в лимфатических сосудах. Во всех группах лимфатических узлов участки некроза с сохранившимися раковыми клетками...».

Пациентка находилась под наблюдением без признаков прогрессирования 15 лет, далее информация о пациентке в документах не представлена.

Клиническое наблюдение № 2. 2002 год

Пациентка М., 32 лет, находилась на лечении в НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2002 году с диагнозом: рак правой молочной железы T4N3M0 (IIIC). Отечно-инфильтративная форма.

На 6 месяце беременности пациентка обнаружила уплотнение в центральном отделе правой молочной железы. При обращении в женскую консультацию по месту жительства уплотнение в центральных отделах железы было расценено как «физиологические изменения молочной железы при беременности». Через два месяца появился отек в центральном отделе молочной железы, гиперемия. Указанные явления были расценены как проявления мастита, так как ранее, после первой беременности, пациентка лечилась по поводу

¹ Стадия скорректирована в соответствии с современной классификацией.

мастита этой же молочной железы. Назначены компрессы с димексидом, антибактериальная терапия. Уплотнение в молочной железе в размерах не увеличивалось, однако усилился отек и гиперемия. Направлена к хирургу, который пунктировал «более плотный участок» ткани молочной железы. Было получено цитологическое заключение «пролиферация кистомы кубического эпителия» (цитата передана дословно). Пациентке рекомендовано обратиться повторно после родов и завершения лактации. Родоразрешение в срок. Лактация 6 месяцев. После родов пациентка обратила внимание на увеличение опухоли в размерах (рис. 2).

При осмотре весь центральный и наружные отделы правой молочной железы занимает опухоль, размером до 7 см в диаметре. Кожа железы отечна, гиперемирована. В правой аксиллярной области — конгломерат метастатических лимфатических узлов. При маммографии: «...ткань правой молочной железы инфильтрирована, весь центральный отдел занимает опухоль, состоящая из отдельных сливающихся между собой узелков...» (рис. 3а, 3б). Диагноз рак верифицирован при проведении Core-биопсии.

Пациентке проведено комплексное лечение, включающее неоадьювантную полихимиотерапию (схема CAF), дистанционную лучевую терапию, радикальную мастэктомию, адьювантную полихимиотерапию, таргетную терапию. Патоморфологическое заключение после этапа хирургического лечения: «...опухолевый узел без четких границ 5,5×5×3 см... инфильтративный-протоковый рак с преобладанием внутрипротокового компонента со слабыми признаками лечебного патоморфоза. В 14 из 20 лимфатических узлах — метастазы рака молочной железы с тотальным вытеснением лимфоидных элементов, прорастанием капсулы лимфатических узлов... В просветах лимфатических узлов — обилие раковых эмболов». Опухоль рецептороотрицательная. Экспрессия гена Her-2/neu (3+).

Пациентка умерла от прогрессирования основного заболевания (метастазы в печени) через 18 месяцев от начала лечения.



Рис. 2. Больная М., 32 года, рак правой молочной железы на фоне беременности

Клиническое наблюдение № 3. 2019 год

Пациентка А., 36 лет, находилась на лечении в НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2019 году с диагнозом: рак левой молочной железы, правой молочной железы T4N3M1 (IV). Метастазы в регионарных лимфатических узлах, печени, легких. Метастатический плеврит слева.

На 19 неделе беременности пациентка самостоятельно обнаружила участок уплотнения

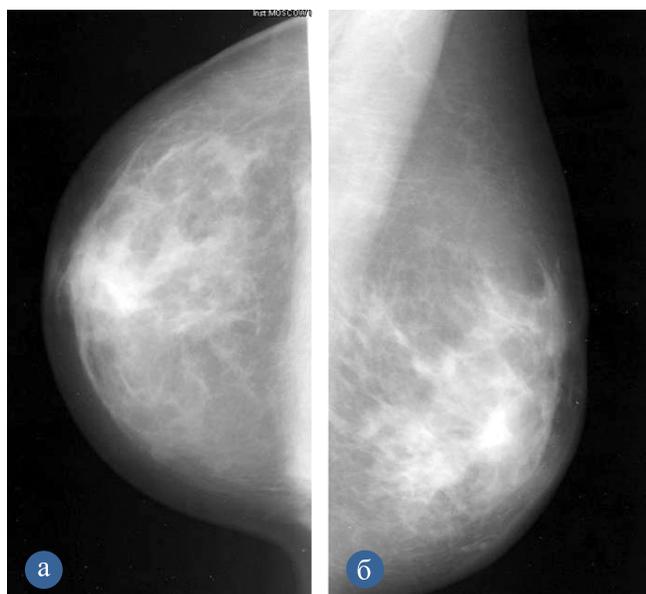


Рис. 3а, б. Рентгенограмма правой молочной железы больной М. в двух проекциях



Рис. 4. Пациентка А. Рак левой молочной железы. Беременность 32 недели



Рис. 5. Пациентка А. Рак левой молочной железы. Состояние после родов

в левой молочной железе. Со слов пациентки, опухоль была «не более горошины». Однако в течение последующих двух недель отмечает быстрый рост опухоли. Обратилась в женскую консультацию по месту жительства. Поставлен диагноз лактостаз. Далее — мастит. При термометрии лихорадки не отмечено. Пациентка направлена к хирургу, далее — к онкологу. Онколог расценил изменения в молочной железе как «проявления мастита». Биопсия не выполнялась. УЗИ молочных желез не рекомендовано. С 20 до 29 недели беременности проводились противовоспалительные мероприятия: фонофорез, магнитотерапия, рекомендовано активные физиотерапевтические процедуры, разогревающие мази, применение местно горячего душа. Состояние пациентки ухудшалось. Опухоль росла. На 32 неделе самостоятельно обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

При осмотре молочные железы асимметричны: левая больше правой. Вся левая молочная железа выполнена плотной бугристой опухолью с распространением на шейно-надключичную и подмышечную области. Кожа с синюшным оттенком. Пальпация затруднительна из-за болезненности. В левой надключичной области пальпируется плотный, мало-

подвижный, увеличенный до ~5 см метастатический узел (рис. 4).

При ультразвуковом исследовании: «...молочная железа деформирована. Кожа утолщена. Почти весь верхний отдел характеризуется сниженной эхогенностью с кровотоком. На этом фоне в верхне-наружном и верхне-внутреннем квадрантах визуализируются гипоэхогенные образования до 5 см в диаметре каждый. В левой аксиллярной области и левой надключичной области лимфоузлы увеличены до 4,3 см». Диагноз рак верифицирован при проведении Core-биопсии: инфильтративный рак неспецифического типа G2, люминальный подтип В, Ki-67 = 72%. Медико-генетическое заключение: наследственный *CHEK2*-ассоциированный рак. Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* не выявлено. С учетом срока беременности (на момент завершения диагностических мероприятий у пациентки установлен срок беременности 33 недели) решением консилиума ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России совместно с акушерами ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России пациентка направлена на раннее родоразрешение в сроке 35 недель. Кесарево сечение. Родилась здоровая девочка. Пациентке назначено проведение на первом этапе неoadъювантной

полихимиотерапии. Проведено два курса режима АС из запланированных четырех. По данным контрольного обследования, выявлено прогрессирование опухолевого процесса: увеличение размеров метастазов в печени, увеличение опухолевого узла в молочной железе, появление изъязвлений на коже молочной железы, сохранялась лихорадка опухолевого генеза (рис. 5).

Начата II линия химиотерапии с использованием карбоплатина и паклитаксела. По данным УЗИ, первоначально отмечалась положительная динамика в виде уменьшения метастазов в печени. В биохимическом анализе нормализовались печеночные показатели. Лихорадка опухолевого генеза сохранялась. Проведено три курса лечения с эффектом, однако в последующем состояние пациентки резко ухудшилось.

Пациентка умерла от прогрессирования основного заболевания через шесть месяцев от начала лечения.

Обсуждение

Первичная диагностика впервые выявленных образований в молочной железе у беременных затруднена. В 80% всех определяемых во время беременности патологических состояниях врачу приходится проводить дифференциальную диагностику обнаруженных опухолевых масс с галактоцеле, фибroadеномой, листовидной опухолью, кистами, гиперплазией долек, липомой, гамартомой, лимфомой, саркомой и туберкулезом [5].

За последние десятилетия изменились подходы к диагностике и лечению этой группы пациенток. Беременность при начальных стадиях заболевания может быть сохранена, и пациентке предложены все современные, варианты лечения, включающие как хирургическое вмешательство, так и химиотерапию [6–9]. Однако данный подход возможен при условии своевременной постановки диагноза и обращения беременной пациентки за онкологической помощью на ранней стадии.

Тем не менее физиологические изменения ткани молочной железы на фоне беременности (увеличение объема, изменение консистенции)

затрудняют своевременную постановку диагноза, и лечение начинается при более распространенных стадиях болезни, чем в общей популяции больных.

По данным исследования ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в 94,7% случаях пациентки самостоятельно обнаружили опухолевый узел во время беременности, лактации или в первый год после ее завершения [10]. У 5,3% пациенток опухоль была выявлена в течение первого года после завершения беременности при профилактическом осмотре гинекологом. При этом, обнаружив опухоль, 15,5% пациенток не стали далее обращаться за врачебной помощью. В 46% случаев при обращении к врачу обследование не было выполнено, так как жалобы были расценены «как проявление естественного состояния молочных желез в период беременности и лактации». Подобная нечеткая симптоматика и возможность ее объяснения сопутствующими состояниями (беременностью или лактацией) позволяет пациентке не предпринимать активных попыток обратиться к врачу, а врачу, в свою очередь, немедленно начать диагностические манипуляции. Как следствие — поздняя диагностика болезни в неоперабельной стадии и зачастую невозможность сохранить плод при необходимости проведения агрессивного таргетного лечения.

Наиболее часто встречающимися клиническими ошибками в диагностике рака у беременных является оценка кожных проявлений при отечно-инфильтративной форме рака как проявления мастита. Почти половине пациенток (47,1%) при повторном обращении к врачу был поставлен диагноз лактационный мастит и начато лечение воспалительного процесса. Кроме совпадения сроков проявления истинного лактационного мастита и РМЖ не редкостью является и совпадение клинической картины. Увеличение васкуляризации железы, а также лимфатической абсорбции ведет к быстрому распространению опухолевого процесса, инвазии в окружающие ткани, гиперемии и отеку кожи. При этом нередко определяются «острые» или «диффузно-инфильтративные» формы рака. Острое начало заболевания, его

быстрое развитие; диффузное увеличение молочной железы, вызванное инвазией опухолевыми клетками окружающих тканей и регионарных лимфатических узлов, а также ее плотность, болезненность при пальпации; гиперемия, диффузное утолщение кожи; отек ареолы и соска, отсутствие четко пальпируемой и локализованной опухолевой массы — все эти клинические проявления воспалительной и отечно-инфильтративной формы рака можно интерпретировать как проявления мастита. В 45,3% наблюдаемых нами случаев отечно-инфильтративной формы рака молочной железы пациенткам был ошибочно поставлен диагноз мастит, и лечение рака было отсрочено либо применялся курс противовоспалительной терапии, включавший тепловые и физиотерапевтические процедуры. Все пациентки из этой группы в 24% обратились в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с наличием вторичной отечно-инфильтративной формой рака (T4), либо в 3% — с «маститоподобной» (воспалительной) формой РМЖ.

До сих пор существует ложное представление врачей об ограниченном наборе диагностических мероприятий на фоне беременности из-за их возможно тератогенного действия. Следует отметить, что основные необходимые для диагностики методы доступны и безопасны весь период беременности. УЗИ и маммография с защитой области живота, рентгенография с защитой, МРТ без использования контрастного вещества — все эти методы безопасны для беременной. Золотым стандартом диагностики при подозрении на онкологический процесс остается метод биопсии патоло-

гического объема с последующим гистологическим исследованием материала. Опасение возникновения «лактационного свища» в месте выполнения биопсии, как правило, не оправдано. Однако все вышеперечисленные методы и подходы возможны к осуществлению на базе онкологического учреждения. Соответственно основной проблемой при обсуждении данного вопроса нам представляется несвоевременное направление беременной пациентки к онкологу врачом женской консультации. Лечение мастита стандартными методами противовоспалительной терапии приводят к успеху в 95% случаев. Купирование основных симптомов воспаления можно добиться в течение 2–2,5 недель активного противовоспалительного лечения. Однако наличие объемного образования в молочной железе, сохранение симптоматики более длительное время требуют активного привлечения онколога на этапе диагностики.

Заключение

В последние годы все более актуальным становится изучение проблемы «рака и беременности». Диагностика новых случаев рака у беременных женщин требует повышенного внимания акушеров-гинекологов при обращении к ним женщин с жалобами, которые косвенно могут указывать на онкологический процесс. Таким образом, понятие «онкологической настороженности», которое включает и знание симптомов онкологического заболевания, и выявление групп риска, и тщательное обследование пациентки с целью выявления рака на ранней стадии, не утратило своего значения и в наши дни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lishner M. Cancer in pregnancy. *Ann Oncol.* 2007;14(supplement 3):1–6.
2. Cardonick E., Dougherty R., Grana G., et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J.* 2010;16(1):76–82.
3. Loibl S., et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):887–96.
4. Cardoso F., Loibl S., Pagani O., Graziottin A., Panizza P., Martincich L., Gentilini O., Peccatori F., Fourquet A., Delaloge S., Marotti L., Penault-Llorca F., Kotti-Kitromilidou AM., Rodger A., Harbeck N. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48:3355–77.

5. *Framarino-Dei-Malatesta M., Piccioni MG., Brunelli R., Iannini I., Casciulli G., Sammartino P.* (2014) Breast cancer during pregnancy: a retrospective study on obstetrical problems and survival. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 173:48–52
6. *Baulies S., Cusido M., Tresserra F., Fargas F., Rodriguez I., Ubeda B., Ara C., Fabregas R.* (2015) Biological and pathological features in pregnancy-associated breast cancer: a matched case-control study. *Eur J Gynaecol Oncol* 36(4):420–423.
7. *Amant F., Loibl S., Neven P., Van Calsteren K.*: Breast cancer in pregnancy. *Lancet*. 2012, 379:570–79. 10.1016/S0140-6736(11)61092-1
8. *Asgeirsson KS.* Pregnancy-associated breast cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:158–66.
9. *Amant F., Loibl S., Neven P., et al.* Breast cancer in pregnancy. *Lancet*. 2012;379(9815):570–79.
10. *Пароконная А.А.* Рак молочной железы и беременность (особенности клиники, диагностики и лечения, прогноз): автореф.-дис. докт. наук. 2009 год.

АВТОРЫ

Пароконная Анастасия Анатольевна, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, +79031991835, ANAPAR1@yandex.ru

Parokonnyaya Anastasia A., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, +79031991835, ANAPAR1@yandex.ru

Петровский Александр Валерьевич, кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, alexpetrovsky@hotmail.com

Petrovsky Alexander V., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, alexpetrovsky@hotmail.com

Автомонов Дмитрий Евгеньевич, кандидат медицинских наук, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр. 4, +79258666872, dgino@yandex.ru

Avtomonov Dmitri E., M.D., Ph.D., Main — First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, 2–4 Bolshaya Pirogovskaya str., +79258666872, dgino@yandex.ru

Сергеев Юрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр. 4, +79091677566, yurisergeevmd@mail.ru

Sergeev Yuri S., M.D., Ph.D., Main — First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, 2–4 Bolshaya Pirogovskaya str., +79091677566, yurisergeevmd@mail.ru