

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПРОГРАММА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

А.А. Пароконная, М.И. Нечушкин, Е.Б. Кампова-Полевая, Л.Н. Любченко

ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

BREAST CANCER AND *IN VITRO* FERTILIZATION PROGRAM

A.A. Parokonnaya, M.I. Nechushkin, Ye.B. Kampova-Polevaya, L.N. Lyubchenko
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Eleven cases of breast cancer (BC) diagnosed during or after in-vitro fertilization (IVF) are considered. The study group was observed to have cases of familial BC in 18.2% of the patients and BRCA1 gene mutations in 60%. At the same time 45.5% of cases had locally advanced and generalized BC, which suggests that there is a tumor at the initiation of a regular IVF cycle. The authors arrive at the conclusion that it is necessary to include a mammologist's examination, breast ultrasonography, and an oncogeneticist's counseling into the package of compulsory measures during IVF.

Актуальная тема

Лекарственные препараты для лечения бесплодия и стимуляции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) используют с 1960-х годов [1]. Спустя два десятилетия после начала их применения в литературе стали появляться данные международных исследований, посвященных риску их использования для потенцирования онкологических заболеваний. Особенно пристально изучалась возможность развития гинекологического, гематологического рака и рака молочной железы (РМЖ). Однако влияние препаратов, используемых для лечения бесплодия, на канцерогенез РМЖ до сих пор не ясно. Одни ученые [2–7] утверждают, что связи между РМЖ и использованием препаратов для лечения бесплодия нет, другие [8, 9] убеждены, что существует негативное влияние лекарственных средств при ЭКО на развитие РМЖ, третьи [10, 11] указывают на снижение риска у женщин, перенесших лечение от бесплодия.

Исследование, проведенное во Франции, на примере 6602 пациенток не показало повышения потенциального риска развития РМЖ при использовании препаратов для лечения бесплодия [12]. Аналогичный результат получен и в ходе итальянского исследования, проведенного С. Braga [2] в 1996 г. Е. Ricci [6] продолжила в 1999 г. подобное исследование в Северной Италии. Из 3415 пациенток, лечившихся по поводу бесплодия, заболели РМЖ 50 (1,5%), а из 2916 женщин из контрольной группы, не прошедших курс лечения, — 53 (1,8%). Следовательно, риск развития РМЖ не был повышен и составил 0,8 (95% доверительный интервал — ДИ 0,5–1,1).

Л. Brinton [13], исследовав 12 193 случая применения кломифена цитрата и гонадотропинов для лечения бесплодия в США, выявил 292 случая РМЖ через 20 лет применения этих препаратов. Эти наблюдения позволили автору сделать вывод

об отдаленном (≥ 20 годам) повышении риска РМЖ (1,39 и 1,54 соответственно).

О снижении риска РМЖ пишет М.А. Rossing [11] в 1995 г., сравнивая группу женщин, получавших кломифен цитрат, с бесплодными женщинами, его не принимавшими. L. Bernstein [10], изучая влияние инъекций хорионического гонадотропина (ХГ), также пришел к выводу, что использование этого препарата в качестве превентивной меры снижает риск развития РМЖ.

Предполагается, что применение препаратов в программе ЭКО для стимуляции суперовуляции может потенцировать развитие РМЖ. Однако в исследовании, проведенном в Англии Р. Doyle [4], включающем 5556 женщин, 75% из которых получали препараты, стимулирующие овуляцию, зарегистрировано в общей сложности 118 случаев рака (55 — РМЖ, 4 — рак тела матки и 6 — рак яичников). Частота возникновения рака в этой группе достоверно не отличалась от общепопуляционной.

В 1995 г. австралийские ученые [7] подвели итоги 15-летнего наблюдения за 10 358 женщинами, включенными в программу ЭКО. 5564 женщины имели в анамнезе овариальную стимуляцию, а у 4794 из них забор яйцеклетки осуществлялся в естественном цикле без суперовуляции. В исследуемой группе наблюдалось 34 случая РМЖ и 6 — рака яичников. При сравнении с общей популяцией риск развития РМЖ у женщин, перенесших процедуру суперовуляции был равен 0,89, а при ее отсутствии — 0,98. Авторы делают вывод о невысоком риске развития РМЖ у женщин после циклов ЭКО со стимуляцией. При этом риск развития РМЖ не коррелировал с числом попыток ЭКО.

В Израиле было проведено исследование по изучению влияния стимуляции овуляции на риск развития РМЖ, сравнимое по масштабам с предыдущим. В нем участвовали 5788 женщин. В результате не было отмечено повышения риска РМЖ в группе с ЭКО по сравнению с общей популяци-

ей. Однако при внутригрупповом сравнении выявлен достоверно более высокий риск развития РМЖ у женщин, получавших кломифен цитрат [5].

А. Brzezinski [7] в своем исследовании показал увеличение риска РМЖ на 40% у женщин, получавших ХГ в 6 циклах ЭКО и более.

И. Pappo [14] из израильского медицинского центра Assaf Harofeh, исследовав 3375 случаев ЭКО, выполненных в стране в период с 1986 по 2003 г., зафиксировал 35 случаев РМЖ по сравнению с популяционной частотой, равной 24,8. Риск развития РМЖ, таким образом, составил 1,4 (95% ДИ 0,98—1,95). Автор обращает внимание на то, что увеличение числа попыток ЭКО от 4 и более повышает (но недостоверно) риск развития РМЖ по сравнению с группой женщин с 3 попытками ЭКО и менее (RR=1,9; 95% ДИ 0,95—3,81).

Некоторые авторы задавали вопрос: не являются ли наблюдаемые случаи РМЖ после проведения программы ЭКО предопределенными, т.е. существует ли, например, наследственная семейная предрасположенность к раку у этой группы женщин? R. Burkman [8] обнаружил, что 17,1% пациенток с РМЖ после лечения по поводу бесплодия имели в анамнезе случаи семейного рака по сравнению с 10% из группы больных, не получавших лечение. С. Braga [2] наблюдал 11,6% случаев рака в семье у леченых бесплодных пациенток с РМЖ по сравнению с 5,2% в контрольной группе.

И. Pappo [15] пишет о 21,8% пациенток, заболевших РМЖ после лечения по поводу бесплодия с наследственной формой рака, что, по его мнению, значительно превышает процент больных РМЖ с наследственной формой рака, не прошедших лечение.

По мнению большинства авторов, только длительный период наблюдения и скооперированный набор материала поможет ответить на вопрос о связи РМЖ и активно применяемых на сегодняшний день методов, используемых в репродуктивной медицине.

Собственные наблюдения.

Характеристика исследуемой группы больных

Нами рассмотрены 11 случаев РМЖ, возникшего во время беременности, при этом беременность наступала после лечения по поводу бесплодия и/или участия в программе ЭКО. Все пациентки находились на лечении в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1995 по 2008 г. Медиана наблюдения за группой составила 30 (от 2 до 89) мес. Средний возраст пациенток — 39,4±3,8 года (от 33 до 45 лет, 95% ДИ 36,3—41,2). Общая характеристика исследованных больных приведена в таблице.

Из 11 пациенток с проходимыми трубами бесплодие было определено как ановуляторное у 45,5% (n=5), связанное с эндометриозом (I, II

Характеристика пациенток (n=11) с РМЖ после ЭКО

Характеристика	Число больных (%)
Локализация:	
правая молочная железа	3 (27,3)
левая молочная железа	7 (63,6)
обе	1 (9,1)
Мультицентричный рост опухоли	1 (9,1)
Стадия	
Tis	1 (9,1)
I	1 (9,1)
IIA	2 (18,2)
IIB	2 (18,2)
IIIB	2 (18,2)
IIIC	2 (18,2)
IV	1 (9,1)
Размеры опухолевого узла, см	
<2	4 (36,4)
2—5	4 (36,4)
>5	3 (27,3)
Метастатические лимфатические узлы в аксиллярной области (по данным патоморфологического исследования)	
нет	5 (45,5)
от 1 до 3	2 (18,2)
от 4 до 9	2 (18,2)
10 и более	1 (9,1)
число неизвестно	1 (9,1)
Вид рака	
инфильтративно-протоковый	7 (63,6)
инфильтративно-дольковый	3 (27,3)
смешанный	1 (9,1)
Распространение раковых клеток по протокам (n=10)	1 (10)
Распространение раковых эмболов по лимфатическим щелям (n=10)	4 (40)
Прорастание капсулы метастатических узлов (n=10)	3 (30)
Степень злокачественности	
I	0
II	4 (36,4)
III	4 (36,4)
не определена	3 (27,3)
Экспрессия гена Her-2/neu	
положительная (3+)	5 (45,5)
отрицательная (1+), (0)	4 (36,4)
нет данных	3 (27,3)
Рецепторный статус опухоли	
положительный	2 (18,2)
отрицательный	7 (63,6)
нет данных	2 (18,2)
Полухимиотерапия	
неoadъювантный режим	3 (4,6)
адъювантный режим	7 (63,6)
нео+адъювантная	3 (4,6)
Вид оперативного лечения	
органосохраняющая операция	4 (36,4)
мастэктомия	6 (54,5)
не выполнялась	1 (9,1)

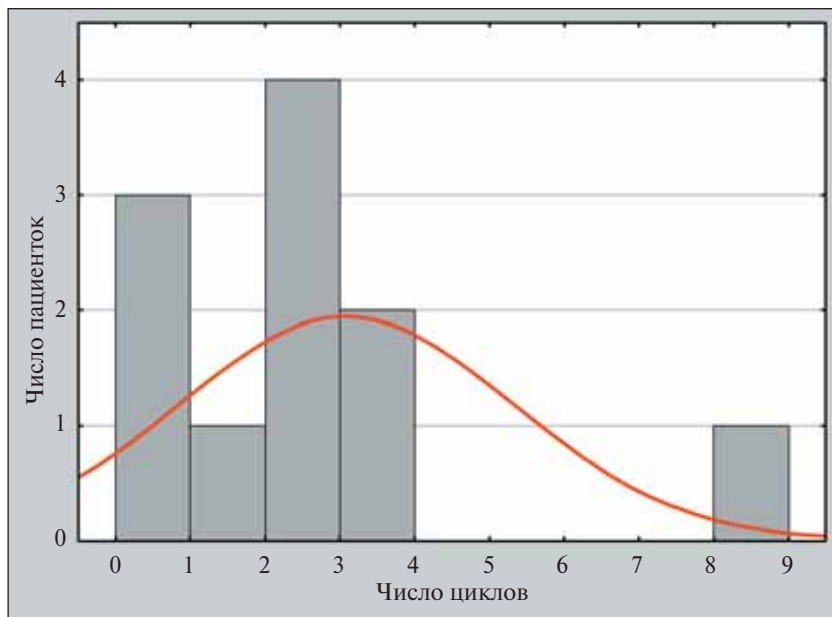
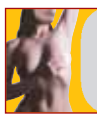


Рис. 1. Распределение частоты циклов ЭКО в исследуемой группе

степеней) у 18,2% ($n=2$) больных; причина неизвестна у 3 (27,3%) больных.

До участия в программе ЭКО все пациентки проходили лечение от бесплодия. В среднем длительность терапии до момента проведения первой попытки ЭКО составила 4,5 года. В группе наблюдалось от 1 до 9 циклов ЭКО у одной больной, медиана составила 3 цикла ЭКО (ИР 1—4). На рис. 1 представлено распределение число циклов ЭКО в исследуемой группе.

Для индукции овуляции использовали препараты рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (кломифен цитрат, гонал-Ф, пурегон, цетротид), препараты человеческого ХГ (хорагон, прегнил, профазин, нео-пергонал), в 2 случаях — декапептил-депо, в 1 — золадекс. Одна пациентка участвовала в программе переноса донорской яйцеклетки.

Частота наступления клинической беременности составила 35,5% (11 к 31 циклу ЭКО в группе), частота невынашивания — 16,1% (5 на 31 цикл ЭКО в группе). Медиана сроков завершения беременности равна 10 нед (от 4 до 40) беременности. На сроке до 12 нед самопроизвольный аборт отмечен у 5 пациенток. Прерывание беременности по медицинским показаниям (выявление РМЖ) на раннем сроке было проведено у 1 пациентки.

В 3 из 5 случаев прогрессирующая беременность завершилась преждевременными родами на сроках 30, 32 и 35 нед, в 2 — в срок 40 нед (рис. 2).

РМЖ выявлен в 7 (63,6%) из 11 случаев на фоне наступления клинической беременности после очередного цикла ЭКО. В 2 (18,2%) из 11 его диагностировали в течение первых 6 и 12 мес после последней попытки ЭКО.

Две пациентки, имевшие в анамнезе 3 и 4 цикла ЭКО, самостоятельно выявили неблагополучие в молочной железе (в первом случае — пальпируемую опухоль, во втором — кровянистые выделения из соска и уплотнение в молочной железе), но к врачу не обратились, и их участие в программе ЭКО было продолжено. Эти пациентки наблюдали опухоль в молочной железе 13 и 27 мес спустя от момента самостоятельной диагностики до обращения к онкологу.

Ни в одном из 11 случаев в программу ЭКО не были включены осмотр и ультразвукография молочных желез. Приводим пример клинического наблюдения пациентки, участвовавшей в программе ЭКО.

Пациентка И., 30 лет, обратилась в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Бло-

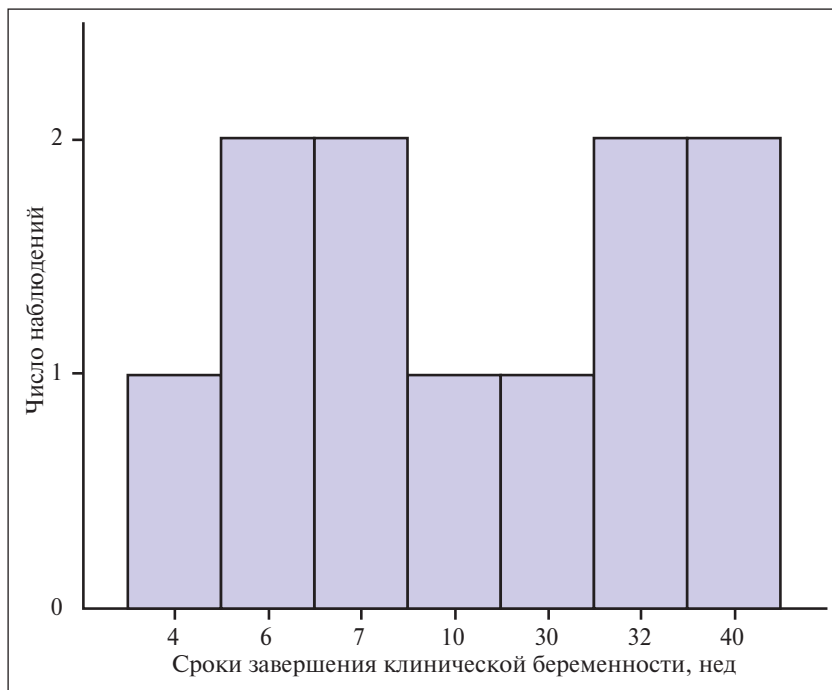


Рис. 2. Распределение больных по срокам завершения клинической беременности, наступившей в цикле ЭКО

хина РАМН в декабре 1995 г. с диагнозом: рак правой молочной железы T2N1M0 (IIB).

Из анамнеза известно, что начиная с 1991 г. пациентке выполнено 4 цикла ЭКО. 1-я индукция овуляции (нео-пергонал) — март 1991 г., 2-я (декапетил-депо) — апрель 1992 г., 3-я индукция, выполненная в Германии (в естественном цикле), — март 1993 г., закончились неудачей. В первых двух случаях наблюдали «бедный» ответ яичников на стимуляцию овуляции, в третьем причина неудачи неизвестна. Непосредственно после 3-й попытки ЭКО, в конце марта 1993 г., пациентка заметила кровянистые выделения из соска правой молочной железы. Определялась также болезненность соска при пальпации, но к врачу не обратилась. Осмотры молочных желез перед очередным циклом ЭКО не проводились. В июне 1995 г. выполнена 4-я индукция овуляции (декапетил-депо) с последующим ЭКО и наступлением клинической беременности. Кровянистые выделения из соска продолжались, появилось его шелушение. Учитывая, что мать пациентки перенесла лечение по поводу РМЖ, на сроке 18 нед беременности (в октябре 1995 г.) пациентка сама обратилась к онкологу по месту жительства. При цитологическом исследовании «отпечатка выделений из соска» поставлен предварительный диагноз: «рак Педжета правой молочной железы». Больная направлена в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН на сроке беременности 28—29 нед, где выявили опухолевый узел на границе нижних квадрантов молочной железы до 5 см в диаметре. На сроке 30 нед беременности в декабре 1995 г. наступили преждевременные роды (кесарево сечение) по медицинским показаниям. Плод был недоношен, ребенок погиб через 2 нед после родов.

Таким образом, пациентка наблюдала РМЖ 27 мес от появления первых признаков болезни до начала лечения. В РОНЦ проведено комплексное лечение больной. Через 2 года и 9 мес наблюдения отмечено прогрессирование заболевания: выявлены метастазы в надключичные лимфатические узлы, кости (грудина, кости черепа), легкие. На фоне лечения обнаружен метастаз в правой теменной области головного мозга. Смерть больной от прогрессирования заболевания наступила через 6 лет с момента начала лечения.

Результаты исследования.

Обсуждение

В результате опроса и изучения анамнеза 11 пациенток с РМЖ, участвовавших в программе ЭКО, установлено, что наблюдение опухоли без



Рис. 3. Пациентка В., 42 года. Двусторонний РМЖ. Участие в программе ЭКО. Рак выявлен на 2-й неделе клинической беременности. Распад опухоли

лечения составило в этой группе в среднем 2,8 мес (медиана — от 1 нед до 27 мес).

К онкологу пациентки обратились в 73% ($n=8$) случаев самостоятельно. При первичном осмотре начальные стадии РМЖ были диагностированы у 54,5% ($n=6$) больных, в 45,5% случаев ($n=5$) выявлен местно-распространенный и генерализованный РМЖ ($p=0,677$). Метастазы в регионарных лимфатических узлах определялись у 54,5% ($n=6$) больных. В 10% случаев отмечено распространение раковых клеток по протокам, в 40% — раковых эмболов по лимфатическим щелям, а прорастание капсулы метастатических лимфатических узлов отмечено в 30% случаев. Преимущественно в 63,2% ($n=7$) наблюдений диагностировали рецептороотрицательные опухоли. Случаи семейного рака имели место у 18,2% ($n=2$) больных.

При анализе ДНК, выделенной из периферической крови и опухолевого материала, с помощью полимеразной цепной реакции и конформационно-чувствительного гель-электрофореза проведен скрининг мутаций и однонуклеотидных полиморфных вариантов, характерных для патологии молочной железы: гена *BRCA 1* — 20-го экзона (5382 insC) и *BRCA 2* — 10-N372H у 6 из 11 пациенток. Мутация гена *BRCA1* выявлена у 3 из 6 больных, что составило 50%. В 1 случае обнаружили однонуклеотидный полиморфизм в экзоне 10-N372H гена *BRCA 2*.

Нами не установлена корреляционная зависимость таких признаков, как «длительность лечения от бесплодия», «число циклов ЭКО» и стадии РМЖ, размеров опухоли и наличия метастазов в лимфатических узлах на момент обращения.

За время наблюдения от отдаленных метастазов умерли 3 (27,3%) пациентки, из них 1 — с IV стадией РМЖ. В 2 случаях из 3 болезнь прогрессировала в первые 2 года от момента завершения лечения. Отдаленные метастазы зафиксированы: в первом случае — в печень и кости; во втором — в легкие, кости, головной мозг, надключичные лимфатические узлы; в третьем диагностирована IV стадия РМЖ после патоморфологического исследования яичников, удаленных во время операции кесарево сечение. Опухоль в правом яичнике при проведении иммуногистохимии идентифицирована как метастаз РМЖ. Через 4 мес с момента начала лечения у этой же пациентки была выявлена опухоль во второй молочной железе (рис. 3).

Таким образом, проведенные широкомасштабные и многочисленные международные исследования, как правило, не показывают увеличения числа случаев РМЖ у женщин, участвовавших

в программах репродукции (стимуляция овуляции, программы ЭКО). Тем не менее не исключено выявление отдельных случаев РМЖ, диагностированного непосредственно в течение или в ближайший период после ЭКО.

Наше исследование показало, что 45,5% наблюдаемых случаев РМЖ составляют местно-распространенная и генерализованная формы рака, что с большой вероятностью может свидетельствовать об уже существующей опухоли на момент начала проведения очередного цикла.

Следовательно, включение в программу ЭКО консультации маммолога и ультразвукового исследования молочных желез, учет семейных случаев рака, а также консультация онкогенетика позволят уменьшить число больных развивающимся и недиагностированным РМЖ, которые направляются на лечение по поводу бесплодия или на очередной цикл ЭКО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ayhan A., Salman C.A., Celik H. et al. Association between fertility drugs and gynecologic cancers, breast cancer, and childhood cancers. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004;83(12).
2. Braga C., Negri E., La Vecchia C. et al. Fertility treatment and risk of breast cancer. *Hum Reprod* 1996;11:300—3.
3. Dor J., Lerner-Geva L., Rabinovici J. et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:324—7.
4. Doyle P., Maconochie N., Beral V. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. *Hum Reprod* 2002;17(8):2209—13.
5. Lerner-Geva L., Keinan-Boker L., Blumstein T. et al. Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer—a historical prospective cohort of Israeli women. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(2):201—12.
6. Ricci E., Parazzini F., Negri E. et al. Fertility drugs and the risk of breast cancer. *Hum Reprod* 1999;14(6):1653—5.
7. Brzezinski A., Peretz T., Mor-Yosef S. et al. Ovarian stimulation and breast cancer: Is there a link? *Gynecol Oncol* 1994;52:292—5.
8. Burkman R., Tang M., Malone K. et al. Infertility drugs and the risk of breast cancer: findings from the National Institute of Child Health and Human Development Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. *Fertil Steril* 2003;7:844—51.
9. Potashnik G., Lerner-Geva L., Genkin L. et al. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 1999;71:853—9.
10. Bernstein L., Hanisch R., Sullivan-Halley J. et al. Treatment with human chorionic gonadotropin and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1995;4:437—40.
11. Rossing M.A., Daling J.R., Weiss N.S. et al. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. *Gynecol Oncol* 1996;60:3—7.
12. Gauthier E., Paoletti X., Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk associated with being treated for infertility: results from the French E3N cohort study. *Hum Reprod* 2004;19(10):2216—21.
13. Brinton L., Scoccia B., Moghissi K. et al. Breast cancer risk associated with ovulation stimulating drugs. *Hum Reprod* 2004;19(9):2005—13.
14. Pappo I., Lerner-Geva L., Halevy A. The Possible Association between IVF and Breast Cancer Incidence. *Ann Surg Oncol* 2008;15(4):1048—55.
15. Pappo I. Breast cancer in the elderly: histological, hormonal and surgical characteristics. *Breast* 2007;1:60—7.



Уважаемые коллеги!

Подписаться на журнал
«ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ»
 на 2009 г. можно в любом отделении связи.

Подписной индекс в каталогах:

«Почта России» — **12286**,
 «Пресса России» — **42166**.

