



СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы и собственные данные)

А.М. Феськов¹, И.А. Тучкина², В.А. Феськов²

¹Центр репродукции человека «Клиника профессора А.М. Феськова»

²Харьковский национальный медицинский университет им. В.Н. Каразина

Резюме

В обзоре литературы приведены данные о частоте рака молочной железы (РМЖ) у женщин репродуктивного возраста. Освещено влияние различных видов лечения на репродуктивную функцию женщины, течение РМЖ и беременности, вопросы онкофертильности при РМЖ. Представлены результаты работы Центра репродуктологии «Клиника профессора А.М. Феськова» по современным методикам сохранения фертильности при РМЖ у женщин с репродуктивными планами.

Ключевые слова

Онкофертильность, криоконсервация овариальной ткани, криоконсервация яйцеклеток, РМЖ и ВРТ, беременность после РМЖ.

Среди злокачественных заболеваний женского населения рак молочной железы (РМЖ) во всем мире занимает лидирующую позицию, причем более четверти больных находятся в репродуктивном возрасте [1]. В Украине РМЖ занимает 1-е место среди злокачественных новообразований у женщин, заболеваемость и смертность от которого повышается с каждым годом.

У молодых женщин РМЖ имеет ряд прогностических и предиктивных факторов, которые в связи с некоторыми характерными этиопатогенетическими, клинко-биологическими особенностями следует учитывать при выборе тактики лечения и прогнозировании исхода заболевания. Для данной группы пациенток актуальными являются вопросы наследственности заболевания, сохранения фертильности, преждевременной менопаузы, лечения РМЖ в пери-

од беременности и вопрос качества жизни после лечения [2].

Оценка состояния репродуктивной функции пациенток представляет определенные сложности, поскольку возможна только по косвенным признакам. В качестве одного из маркеров нарушения репродуктивной функции используется состояние аменореи как маркера бесплодия. Однако этот показатель относителен, поскольку у женщин могут продолжаться или возобновляться менструации через несколько месяцев после получения химиотерапии [3].

Благодаря ранней диагностике у части больных молодого возраста лечение может быть ограничено только хирургическим вмешательством, что не отразится на фертильности женщины. Однако в большинстве случаев пациенткам требуется назначение системной химиотерапии в сочетании или без лучевой терапии [2].

Полихимиотерапия, используемая при лечении РМЖ, обладает гонадотоксичным эффектом и приводит к снижению или полной потере фертильности [4]. Воздействие противоопухолевых препаратов на репродуктивную систему женщины приводит к уменьшению овариального резерва и развитию синдрома преждевременного истощения яичников, что в конечном итоге приводит к бесплодию [5]. Степень нарушения функции яичников может быть разной: от транзиторной аменореи до развития преждевременной менопаузы в зависимости от возраста женщины, вида и дозы используемого препарата, а также исходного состояния репродуктивной системы. Частота развития бесплодия колеблется от 21 до 71% [4].

Проводимая в ряде случаев гормональная терапия РМЖ, длительность которой составляет не менее 5 лет, приводит к дополнительному риску снижения фертильности. Длительность необходимого лечения онкологического заболевания снижает качество жизни больных и уровень социальной адаптации пациенток, планирующих беременность.

Проблема РМЖ и беременности интересовала ученых с давних пор. Еще Самуэль Д. Гросс (1880) высказал мнение, что РМЖ, развивающийся на фоне беременности и лактации, характеризуется быстрым ростом и более злокачественным течением. В последующем исследователи неоднократно представляли результаты, свидетельствующие о неоперабельности беременных и женщин в период кормления грудью, считая попытки их лечения заведомо обреченными на неудачу [2, 6].

РМЖ в период беременности, по данным L. Smith et al. (2003), диагностируется в 1,3 на 10 000 случаев [7], а, согласно данным А.А. Пароконной и соавт. (2005), 7,3% женщин в возрасте моложе 45 лет, будучи беременными или кормящими грудью, больны РМЖ [8]. На сегодня принято считать, что при сочетании беременности и рака прогноз заболевания хуже.

РМЖ относится к гормонозависимым онкологическим заболеваниям, и повышение уровня эстрогенов, гормонов желтого тела и плаценты может стимулировать рост опухоли. Однако сравнительный анализ, проведенный С. Anders et al., показателей выживаемости пациенток с РМЖ и женщин, у которых РМЖ был ассоциирован с беременностью, существенных различий не выявил [9]. Это свидетельствует о том, что роды, предшествующие РМЖ, не усугубляют течение болезни и не повышают уровень смертности [10].

Оперативное лечение РМЖ I и II стадий может быть выполнено в любом триместре беременности. Предпочтительнее выполнение модифицированной радикальной мастэктомии. Рекомендовано отказаться от выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств, поскольку у беременных следует отложить лучевую терапию до окончания беременности [2].

При наличии показаний полихимиотерапия может быть проведена начиная со II триместра беременности. Последний курс химиотерапии должен быть завершен не позднее чем за 4 нед. до родоразрешения. Химиотерапия противопоказана в I триместре беременности, так как тератогенный эффект противоопухолевых препаратов очень высок именно в этот период.

Гормонотерапия на сегодняшний день не рекомендована для лечения РМЖ у беременных.

Вопрос о возможности и сроках наступления беременности после лечения по поводу РМЖ остается открытым. В литературе встречаются рекомендации от категорического запрещения последующих беременностей до минимально допустимого безопасного интервала от 6 мес. до 5 лет [8]. В одном из источников сказано, что последующая беременность возможна не ранее 2 лет от окончания лечения по поводу РМЖ при начальных стадиях, а при распространенных — не ранее 5 лет.

Применение методов вспомогательных репродуктивных технологий (криоконсервации эмбрионов, ооцитов, ткани яичника) позволяет сохранять генетический материал у больных РМЖ, однако данные методики в Украине не имплементированы в клиническую практику. Для получения яйцеклеток и эмбрионов остается необходимым проведение контролируемой стимуляции овуляции у больных с гормонозависимым РМЖ, которая, по империческому сложившемуся мнению, может приводить к выраженному повышению уровней половых стероидов в крови и потенциальному риску рецидива заболевания. Однако исследования [6, 11] доказывают обратное, в частности опыт 10 лет наблюдения доказал отсутствие различия частоты рецидивов и показателей выживаемости у больных РМЖ после выполнения программы ВРТ.

В настоящее время продолжается поиск схем стимуляции суперовуляции у больных РМЖ, обеспечивающих получение достаточного количества яйцеклеток с учетом течения и прогноза заболевания. На сегодняшний день нет четких рекомендаций по отбору пациенток для проведения программы экстракорпорального опло-



дотворения с последующей криоконсервацией полученного материала, не оценено влияние проводимых мероприятий на течение и прогноз основного заболевания [5, 12].

Интенсивно развиваются методы сохранения фертильности лиц женского пола, получающих химиотерапию для отсроченной реализации репродуктивной функции, что включает в себя криоконсервацию (замораживание ооцитов, ткани яичника, эмбрионов с последующей ауто-трансплантацией после проведенного лечения). Несомненный интерес к началу исследований в этой области связан с увеличением числа молодых пациенток, излечившихся от основного заболевания, а также успехами современной онкологии, позволившими значительно повысить выживаемость после проведенного лечения.

Успехи современной онкологии в лечении и реабилитации пациенток данной категории до сих пор оставляют нерешенной проблему потери репродуктивного потенциала, что приводит к бесплодию.

Онкофертильность при раке молочной железы — проблема мультидисциплинарная. Поэтому при желании женщины стать матерью генетически своего ребенка, принятие решения основывается на юридической базе, онкологической ситуации, и отсюда — на репродуктивном потенциале женщины на момент постановки диагноза.

В октябре 2013 г. в Украине приказом № 787 МЗ Украины о применении Вспомогательных Репродуктивных Технологий (ВРТ) от 09.09.2013 регламентирована возможность проведения программы ЭКО (IVF) для онкологических пациентов. Ранее это было невозможно на законодательном уровне.

При РМЖ порядок принятия решения выглядит следующим образом:

- после установления диагноза врач-онколог определяет перспективу пациентки в плане онкологической ситуации и тактику лечения;
- при положительном прогнозе врач-репродуктолог оценивает возможность применения оптимальной опции ВРТ.

В период между хирургическим лечением и началом химиотерапии (2-6 недель) для женщин, страдающих раком молочной железы, проводится программа ЭКО — «мягкая» контролируемая овариальная стимуляция по протоколу для гормонозависимых опухолей (уровень эстрадиола не превышает физиологические значения), после которой производится получение яйцеклеток.

Для замужних женщин (или желающих применить сперму донора) проводится криоконсервация эмбрионов. Молодым незамужним женщинам доступна криоконсервация яйцеклеток.

В случаях необходимости начать химиотерапию до хирургического лечения пациенткам проводится криоконсервация ткани яичника. Забор материала представляет собой лапароскопическую диссекцию коркового слоя одного яичника и/или удаление второго.

В Центре репродукции человека «Клиника профессора А.М. Феськова» применяется метод криоконсервации ткани яичника — витрификация. Цель данной процедуры — сохранение большего количества яйцеклеток ранних стадий развития в незрелых фолликулах поверхностного слоя яичника + восстановление эндокринной функции на определенный период. Ауто-трансплантация ткани яичника производится минимум через 5 лет ввиду гормонозависимой природы заболевания.

Любое злокачественное новообразование — результат реализовавшейся предрасположенности в ответ на триггерные факторы. Генетический риск наследования страшного недуга для будущего малыша необходимо уменьшать на этапе принятия решения об онкофертильности. Прежде всего это адекватный отбор пациенток.

При выявлении семейного рака оптимальным решением будет донация яйцеклетки после лечения и разрешение врача-онколога на вынашивание беременности. Носителям BRCA ½ мутаций, генотипа FMR1 hom low/low (<26 CGG repeat) — «BRCA-paradox», прочих моногенных мутаций и полиморфизмов, нарушений кариотипа, диагностированных молекулярно-генетическими исследованиями, проводится предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) эмбриона. Для этого на стадии бластоцисты выполняется биопсия трофоэктодермы и проводится исследование методом Кариомаппинга.

Вынашивание беременности после перенесенного рака молочной железы было, есть и будет предметом дискуссий. В век доказательной медицины нам доступны дынные для определения всех «за» и «против». Так, по данным метаанализа 14 исследований [13] была показана безопасность беременности для женщин с РМЖ в анамнезе, а следовательно, отсутствие необходимости запрещать им наступление беременности.

Вынашивание беременности после переноса криоконсервированного эмбриона пациенткой или гестационной (суррогатной) матерью опреде-

ляет врач-онколог совместно с врачом-репродуктологом. На этапе принятия решения необходимо проинформировать женщину о потенциальной необходимости прибегнуть к переносу эмбриона в полость матки суррогатной матери.

Медицинские условия для онкофертильности при раке молочной железы: возраст женщины до 35 лет, благоприятный прогноз, наличие яичников, достаточный овариальный резерв.

Организационные условия — взаимодействие врача-онколога с врачом-репродуктологом.

Наличие благоприятной юридической базы, доступности и эффективности вспомогательных репродуктивных технологий сегодня могут дать возможность реализовать желание каждой женщины — право на материнство, так необходимое для полноценной реабилитации.

Выводы

Для реализации каждой пациенткой с РМЖ своего репродуктивного потенциала и успешного достижения этой цели необходимо:

- обеспечение междисциплинарной преемственности в работе акушера-гинеколога, онколога, репродуктолога для сохранения и восстановления фертильности у женщин репродуктивного возраста с РМЖ при наличии репродуктивных планов;
- проведение комплексной программы, включающей криоконсервацию ткани яичника (витрификацию) для сохранения овариального резерва, восстановление на определенный период эндокринной функции.

Надійшла до редакції 25.10.2016 р.

Список использованной литературы

1. Ласачко С.А. Заболевания молочных желез в условиях реформирования системы здравоохранения в Украине: чья зона ответственности? / С.А. Ласачко // Практикуючий лікар. — 2013. — № 2. — С. 93-97.
2. Щепотин И.Б. Рак грудной железы и репродуктивная функция женщины: рак грудной железы у беременных и вопросы сохранения фертильности после лечения / И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, О.И. Лебедева // Клиническая онкология. — 2012. — № 5. — С. 59-63.
3. Partridge A.H. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer / A.H. Partridge, S. Gelber, J. Peppercom, E. Sampson, K. Knudsen, M. Laufer, R. Rosenberg, M. Przepyszny, A. Rein, E.P. Winer // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22 (20). — P. 4174-4183.
4. Oktay K. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury / K. Oktay, M. Sonmezer, O. Octem, K. Fox, G. Emons, H. Bang // Oncologist. — 2007. — Vol. 12 (9). — P. 1055-1066.
5. American Society for Reproductive Medicine (2013): Fertility Preservation in Patients Undergoing Gonadotoxic Therapy or Gonadectomy: A Committee Opinion // Fertility and Sterility. — 2013. — Vol. 100, № 5. — P. 1214-1223.
6. Azim A.A. Safety of Fertility Preservation by Ovarian Stimulation With Letrozole and Gonadotropins in Patients With Breast Cancer: A Prospective Controlled Study / A.A. Azim, M. Costantini-Ferrando, K. Oktay // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26, № 16. — P. 2630-2635.
7. Smith L.H. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry / L.H. Smith, B. Danielsen, M.E. Allen, R. Cress // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 189, № 4. — P. 1128-1135.
8. Пароконная А.А. Рак молочной железы и беременность: диагностика, лечение, прогноз / А.А. Пароконная, М.И. Нечушкин, Е.Б. Кампова-Полевая // Маммология. — 2005. — № 1. — С. 33-36.
9. Anders C. Breast cancer before age 40 years / C. Anders, R. Johnson, J. Litton, M. Phillips, A. Bleyer // Semin. Oncol. — 2009. — Vol. 36, № 3. — P. 237-249.
10. Mueller B.A. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women / B.A. Mueller, M.S. Simon, D. Deapen, A. Kamineni, K.E. Malone, J.R. Daling // Cancer. — 2003. — Vol. 98. — Issue 6. — P. 1131-1140.
11. Mairrow D. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility preservation treatment strategies / D. Mairrow, H. Raanami, E. Maman, S. Paluch-Shiman et al. // Fertility and Sterility. — 2014. — Vol. 102, № 2. — P. 488-495.
12. Kim S.S. Breast cancer and fertility preservation / S.S. Kim, J. Klemp, C. Fabian // Fertility and Sterility. — 2011. — Vol. 95, № 5. — P. 1535-1543.
13. Pagani O. Pregnancy after Breast Cancer: Myths and Facts / O. Pagani, H. Azim // Jr. Breast Care (Basel). — 2012. — Vol. 7 (3). — P. 210-214.

Preservation of fertility in breast cancer (literature review and own data)

A.M. Feskov, I.A. Tuchkina, V.A. Feskov

Abstract

The review of the literature shows the incidence of breast cancer in women of reproductive age. Illuminated effect of different treatments on the reproductive function of women for breast cancer and pregnancy issues onkofertilnosti with breast cancer. Presented the results of the work Reproduction Center «Clinic professor AM Feskova» on modern techniques of fertility preservation in breast cancer in women with reproductive plans.

Keywords: onkofertilnost, cryopreservation of ovarian tissue cryopreservation of oocytes, breast cancer and ART pregnancy after breast cancer.