



DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2022.12.1.007>
УДК 618.19-006.04:618.177-089.888.11]:575.191



Демидчик В.Ю.¹, Шелкович С.Е.², Прибушеня О.В.³ ✉, Дусь И.Л.³, Ринкевич Е.П.³

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Периконцепционное медико-генетическое консультирование и первый опыт проведения вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с впервые выявленным раком молочной железы и нереализованной репродуктивной функцией

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Демидчик В.Ю., Прибушеня О.В.; сбор материала, редактирование – Шелкович С.Е., Дусь И.Л., Ринкевич Е.П.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021

Принята: 31.01.2022

Контакты: pribushenya@yandex.ru

Резюме

Все чаще раком молочной железы (РМЖ) заболевают женщины с нереализованной репродуктивной функцией. Современное химиотерапевтическое лечение обладает гонадотоксичным эффектом и может приводить к снижению овариального резерва. Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – возможность сохранения фертильности до начала химиотерапевтического лечения.

Группу исследования составили 18 женщин с диагнозом РМЖ. В 12 случаях для медико-генетического консультирования пациентки направлены до проведения специального лечения (химиотерапия) для рассмотрения вопроса о возможности проведения ВРТ и последующей витрификации яйцеклеток или эмбрионов. Также проведено преко́нцепционное медико-генетическое консультирование у 6 женщин после противоопухолевого лечения по поводу РМЖ. В 41,7% случаев наблюдается семейная форма РМЖ. Ни в одном случае ненаследственного РМЖ не установлена мутация в гене BRCA.

ВРТ проведены в 58,3%, в 85,7% завершились витрификацией яйцеклеток или эмбрионов. Отказ от проведения ВРТ был связан как со стадией РМЖ, так и с осложненным гинекологическим анамнезом, приводящим к риску осложнений ВРТ.

Ключевые слова: рак молочной железы, фертильность, медико-генетическое консультирование, вспомогательные репродуктивные технологии

Demidchik V.¹, Shelkovich S.², Pribushenya O.³ ✉, Dus I.³, Rinkevich E.³

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Periconceptional Genetic Counseling and the First Experience of Assisted Reproductive Technologies in Patients, which Diagnosed Breast Cancer with Unrealized Reproductive Function

Authors' contribution: research concept and design, material collection, processing, writing text – Demidchik V., Pribushenya O.; editing, material collection – Shelkovich S., Dus I., Rinkevich E.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021

Accepted: 31.01.2022

Contacts: pribushenya@yandex.ru

Abstract

More often women with unrealized reproductive function develop breast cancer (BC). Chemotherapeutic treatment has a gonadotoxic effect and can lead to a decrease ovarian reserve. The use of assisted reproductive technologies (ART) is the ability to preserve fertility before starting chemotherapeutic treatment.

The study group consisted of 18 women diagnosed with BC. In 12 cases for genetic counseling, the patients were referred before special treatment (chemotherapy) to consider the possibility of ART and subsequent vitrification of oocytes or embryos. Also, pre-conceptual medical and genetic counseling was carried out in 6 women after treatment for breast cancer in remission.

ART was performed in 58.3%, and in 85.7% it was completed with vitrification of oocytes or embryos. Refusal to perform ART was associated with both the stage of breast cancer and a complicated gynecological history, leading to the risk of complications of ART.

Keywords: breast cancer, fertility, genetic counseling, assisted reproductive technologies

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения как в мире, так и в Республике Беларусь. По данным Globocan, в 2020 г. выявлено более 2 миллионов новых случаев РМЖ, показатель заболеваемости составил 58,5 случая на 100 000 женского населения, показатель смертности – 17,7 случая на 100 000 женского населения. В Республике Беларусь аналогичные показатели составили: 94,0 случая на 100 000 женского населения и 26,2 случая на 100 000 женского населения соответственно.

Также в последние годы отмечена мировая тенденция к росту заболеваемости РМЖ среди молодых женщин в возрасте до 35 лет, в котором реализуется основной репродуктивный потенциал. По данным ряда авторов, число выявления РМЖ

в возрастной группе до 35 лет составляет около 13% [1]. В то же время отмечается тенденция к увеличению возраста женщин к моменту их первых родов [2]. Факт «омоложения» РМЖ и тенденция современных женщин к предпочтению более позднего возраста для реализации репродуктивной функции привели к тому, что большее число женщин к моменту выявления рака остаются с нереализованной детородной функцией [2].

Вместе с тем было установлено, что химиопрепараты обладают прямым гонадотоксичным эффектом [2]. Степень повреждения фертильной функции яичников зависит от режима химиотерапии, дозы лекарственных средств и длительности проводимого лечения. Среди женщин репродуктивного возраста, которые перенесли специальное лечение по поводу РМЖ, отмечено снижение частоты реализации детородной функции на 67% по сравнению с женщинами в общей популяции [2]. Процент женщин, которым актуально использование доступных вариантов сохранения фертильности к моменту начала специального лечения, варьирует от 2% до 50%. Но только 10% из них предпринимают активные шаги для снижения вероятности бесплодия [3].

Успехи в лечении РМЖ определяют возрастающий интерес со стороны онкологических пациенток к возможному сохранению и восстановлению репродуктивной функции с последующей беременностью. При этом в последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа таких пациентов. К сожалению, доступ к стандартным репродуктивным стратегиям (криоконсервация ооцитов/эмбрионов) для онкологических пациентов осложнен из-за необходимости неотложного противоопухолевого лечения, риска гормональной стимуляции и отсутствия хорошо организованного взаимодействия между врачами-онкологами и врачами – акушерами-гинекологами.

Вопрос о потенциальной безопасности последующей беременности у пациенток, получивших лечение по поводу РМЖ, также вызывает много опасений. В 2011 г. был опубликован метаанализ 14 исследований в период с 1970 по 2009 г. (1244 случая беременности после завершения лечения РМЖ в сравнении с 18 145 пациентками с РМЖ без последующей беременности). На основании проведенного анализа был сделан вывод о том, что у пациенток, у которых беременность наступила после специального противоопухолевого лечения, риск смерти снижался на 41% по сравнению с контрольной группой. Это явление авторы назвали «эффектом здоровой матери» [1].

В литературе нет четкого определения минимально «безопасного» интервала между окончанием лечения РМЖ и последующей беременностью. Наиболее безопасными считается срок 2–3 года после завершения лечения при начальных стадиях заболевания. Этот период обусловлен наибольшим риском возврата болезни [1, 4].

В настоящий момент в Республике Беларусь нет рекомендаций по сохранению фертильности с применением современных методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у онкологических пациенток, не разработаны варианты стимуляции яичников для забора ооцитов у пациенток с РМЖ в зависимости от гормональной экспрессии опухоли.

В связи с этим изучение возможности сохранения фертильности с применением репродуктивных технологий, позволяющих пациенткам беременеть после перенесенного лечения по поводу РМЖ, проведение проспективных исследований

периконцепционного медико-генетического консультирования являются чрезвычайно актуальными на сегодняшний день. Потенциальные варианты сохранения фертильности должны рассматриваться до начала прохождения цитотоксической системной терапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение анализа семейного анамнеза для оценки прогноза потомства при медико-генетическом консультировании (МГК) и оценки первого опыта применения ВРТ у женщин репродуктивного возраста с нереализованной репродуктивной функцией с впервые выявленным РМЖ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу исследования составили 18 женщин с диагнозом РМЖ. В 12 случаях для МГК пациентки направлены до проведения специального лечения (химиотерапия) для рассмотрения вопроса о возможности проведении ВРТ и последующей витрификации яйцеклеток или эмбрионов. Также проведено прекоцепционное МГК у 6 женщин после противоопухолевого лечения по поводу РМЖ в стадии ремиссии, причем у 3 из них на этапе самостоятельно наступившей беременности. У всех женщин собран генеалогический анамнез, составлены родословные, заполнены медико-генетические карты.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток составил $34 \pm 5,82$ года, в группе подготовки к ВРТ – $31 \pm 4,58$ года. Оценен онкологический статус пациентов в группе подготовки к ВРТ: стадия заболевания I – была у 3 (2 – Ia, 1 – Ib) пациенток, стадия II у – 6 (3 – IIA, 3 – IIB), стадия III – у 3. По молекулярно-генетическим подтипам РМЖ пациентки распределены следующим образом: люминальный A – у 2 (16,6%), люминальный B HER2/neu положительный – у 4 (33%), люминальный B HER2/neu отрицательный – у 4 (33%) и триплет-негативный – у 2 (16,6%) пациенток. В 9 (75,0%) случаях пациентки сами обнаружили образование, в 3 – во время профилактического осмотра. В браке состояли 8 (66,7%) пациенток, в одном случае брачные отношения не были оформлены, в 3 случаях супруга у пациенток не было. Таким образом, у 9 (75%) женщин при проведении МГК можно было обсуждать витрификацию эмбрионов, а не яйцеклеток. У 8 (66,7%) женщин беременностей в анамнезе не было. У одной пациентки беременность завершилась самопроизвольным выкидышем. То есть в 9 (75%) случаях к моменту заболевания РМЖ репродуктивный потенциал не был реализован. Осложненный гинекологический анамнез отмечен у 4 пациенток (эндометриоз яичников, синдром поликистозных яичников, полипоз эндометрия, гидросальпикс). Среди экстрагенитальной патологии установлены: хронический пиелонефрит (1), псориаз (1), нарушение жирового обмена (1), тиреотоксикоз (1). Ни одно из указанных состояний не являлось противопоказанием к ВРТ.

РМЖ в родословной указан в 5 (41,7%) семьях, всего пораженных вместе с пробадом оказалось 14 человек. Во всех случаях тип передачи по родословной соответствовал аутосомно-доминантному. В 3 случаях передача была по материнской линии, в 2 – по отцовской. Из 5 семей тестирование на мутацию в гене BRCA

проведено у 4, в 2 (50%) случаях тест оказался положительным. Из 7 наблюдений несемейной формы РМЖ тестирование на носительство мутации в гене BRCA проведено у всех пациенток, не было получено ни одного положительного результата. Из 12 родословных в 7 (58,3%) были установлены другие онкологические заболевания в семье. Всего заболевших иными формами рака оказалось 10 человек: 7 мужчин и 3 женщины. У женщин установлен рак толстого кишечника (2) и рак поджелудочной железы (1); у мужчин – рак легкого (2), рак желудка (2), рак простаты (2), лейкоз (1).

При проведении консультирования относительно программ ВРТ 3 (25%) семьям было отказано в связи со стадией заболевания (2) и гидросальпинксом (1). Еще в 2 (16,7%) случаях пациенты отказались сами. В 7 (58,3%) случаях проведена процедура ВРТ. Во всех случаях индукция овуляции выполнялась летразолом/фемарой, гонал, цетрин по схеме. Одна пациентка снята с протокола в связи с заболеванием COVID-19. В 6 семьях протокол был завершен. У 1 пациентки 37 лет выполнены два протокола, однако ни одной зрелой яйцеклетки получено не было. Срок проведения ВРТ у нее составил 37 дней. У остальных пациенток срок стимуляции составил $11,2 \pm 2,16$ дня, количество фолликулов – $10,4 \pm 2,51$, яйцеклеток – $9,0 \pm 2,91$. Для 2 женщин проведена витрификация по 6 ооцитов. В 3 семьях были криоконсервированы эмбрионы. Всего количество полученных эмбрионов составило 4,7 (2–7), подверглись витрификации – 3,7 (2–7).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У молодых женщин с впервые установленным РМЖ, включенных в исследование, несмотря на то, что большинство из них состоят в браке, к моменту заболевания репродуктивная функция не была реализована. В 41,7% случаев наблюдается семейная форма РМЖ. Ни в одном случае ненаследственного РМЖ не установлена мутация в гене BRCA. ВРТ проведены в 58,3%, в 85,7% завершились витрификацией яйцеклеток или эмбрионов. Отказ от проведения ВРТ был связан со стадией РМЖ, а также с осложненным гинекологическим анамнезом, приводящим к риску осложнений ВРТ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, Peccatori FA. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. 2011 Jan;47(1):74–83. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.007
2. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, Costa M, Revelli A, Salvagno F, Gennari A, Ubaldi FM, La Sala GB, De Stefano C, Wallace WH, Partridge AH, Anserini P. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 2016 Jan 4;14:1. doi: 10.1186/s12916-015-0545-7.
3. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, Boni L, Unger JM, Anderson RA, Mehta K, Minton S, Poggio F, Albain KS, Adamson DJA, Gerber B, Cripps A, Bertelli G, Seiler S, Ceppi M, Partridge AH, Del Mastro L. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients with Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 1;36(19):1981–1990. doi: 10.1200/JCO.2018.78.0858.
4. Carneiro MM, Cota AM, Amaral MC, Pedrosa ML, Martins BO, Furtado MH, Lamaita RM, Ferreira MCF. Motherhood after breast cancer: can we balance fertility preservation and cancer treatment? A narrative review of the literature. *JBRA Assist Reprod*. 2018 Sep 1;22(3):244–252. doi: 10.5935/1518-0557.20180032.