

ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Доц. С. Э. РАГИМЗАДЕ

Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджанская Республика

В обзоре приведены данные об особенностях репродуктивной функции женщин, больных раком молочной железы. Рассмотрены вопросы, связанные с влиянием химио- и гормонотерапии как на качество жизни, так и на фертильность, беременность и ее течение у данной категории пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы, репродуктивная функция, беременность, химио- и гормонотерапия.

Среди злокачественных опухолей у женского населения первое место в мире занимает рак молочной железы (РМЖ), в 12 % случаев он диагностируется в возрасте 20–34 лет и в 11 % — 35–45 лет. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется более 1,3 млн случаев заболевания. Данная форма опухоли относится к тем ракам, которые в последние десятилетия сохраняют тенденцию к росту показателей заболеваемости как в развитых, так и развивающихся странах [1–3].

В настоящее время благодаря повышению эффективности проводимой терапии отмечается увеличение продолжительности и улучшение качества жизни женщин с РМЖ. Несмотря на то что молодых женщин среди больных всех возрастных групп значительно меньше, они требуют особого внимания специалистов, поскольку у них возникает ряд вопросов, касающихся фертильности, контрацепции и беременности [4, 5].

Лечение первичного РМЖ, как правило, состоит из хирургической операции и адъювантной терапии (радио- и химиотерапии, гормональной терапии и т. д.) с целью уменьшения риска рецидива. Качество жизни пациенток во многом зависит от своевременности диагностики рака и эффективности лечения, для его оценки предложено большое количество опросников, которые составлены из ряда научно обоснованных вопросов. Одно из таких исследований по поводу рака груди было проведено датской группой ученых [6]. В нем пациентки были разделены на две группы: с низким и высоким риском развития рака, причем последние были распределены еще на три группы в зависимости от лечения — получавшие химиотерапию, гормонотерапию и оперированные (ампутация яичников). Были использованы два опросника, в первом анкетировании участвовали 1898 женщин, из них на все вопросы отвечали 1703 (90 %), во втором — 872 женщины, выбранные случайно из общей популяции, на вопросы ответили только 608 (70 %). После анализа полученных результатов был сделан вывод о том, что эффективность первого опросника составила 0,85, а второго — 0,92. Первая анкета состояла из 30 вопросов, и ответы были получены на 23 из них.

В частности, было установлено, что после курса химиотерапии у пациенток развивается большое количество симптомов, каждый из которых нуждается в изучении. Со временем многие из симптомов исчезали, но некоторые стойко сохранялись: тошнота, увеличение веса, эндокринные эффекты (например, горячие приливы, нерегулярные маточные кровотечения, аменорея, сухость влагалища), нарушение сна и сексуальная дисфункция. В группе женщин, проходивших химиотерапию, большинство симптомов были более выражены, чем у оперированных пациенток (за исключением горячих приливов и потливости, которые у женщин после ампутации яичников сохранялись дольше).

Фактор наследственности в развитии РМЖ установлен в 5–10 % случаев всех карцином груди, большинство из них связано с аутосомно-доминантной зародышевой мутацией генов BRCA1 и BRCA 2. Вероятность мутации BRCA особенно высока среди женщин, больных РМЖ, в возрасте до 45 лет, у которых в семейном анамнезе имеет место рак груди и яичников. В некоторых исследованиях показана мутация генов BRCA1 и BRCA2 у 9 % больных в возрасте до 40 лет. По данным [7], у женщин с яркой семейной историей рака груди или яичников риск мутации генов BRCA1 или BRCA2 достигает 40 %.

У женщин с мутацией гена BRCA отмечается тенденция к развитию рака груди в молодом возрасте и увеличивается риск вовлечения в процесс обеих молочных желез. При мутации гена BRCA1 риск развития РМЖ варьирует в пределах 50–80 %, а рака яичников — в 40–60 %. При носительстве гена BRCA2 риск развития рака яичников составляет 15 %, и, как правило, заболевание диагностируется в менопаузе у женщин в возрасте 60–70 лет. У больных с геном BRCA риск рецидива или развития первичного рака второй молочной железы в течение 10 лет может варьировать в пределах 20–50 %, а у женщин в возрасте до 40 лет этот показатель достигает 40–60 % [8]. При мастэктомии риск рецидива РМЖ снижается более чем на 90 % [9]. У женщин с мутацией генов BRCA1/2 двухстороннее удаление придатков матки снижает риск развития рака яичников

на 85–90%, молочных желез — на 50% [10]. Это объясняют еще и тем, что в большинстве случаев рак яичников развивается в фимбриальном конце маточных труб [11]. Нужно отметить, что двухсторонняя овариэктомия негативно сказывается на возможности беременности.

Учитывая, что в 2,7% случаев РМЖ встречается у женщин на пике репродуктивного возраста (25–35 лет), очень важна оценка их фертильности [12]. Это в большей степени касается женщин, у которых до диагностики РМЖ не было беременности [13]. Среди факторов, отрицательно влияющих на репродуктивную функцию у женщин с РМЖ, ведущую роль играет химиотерапия, которая оказывает токсическое действие на овариальные фолликулы. Дисфункция яичников после химиотерапии по поводу РМЖ обусловлена возрастом пациентки, дозой конкретных препаратов, в частности алкилирующих агентов (циклофосфамид). В числе побочных эффектов химиотерапии, влияющих на функции яичников, основное место занимает аменорея временная — из-за потери развивающейся когорты фолликулов яичника — или стойкая, вызванная регрессией оставшихся фолликулов [14]. Химиотерапия приводит к истощению фолликулярного аппарата [15]. Аменорея после комбинированной химиотерапии, состоящей из циклофосфамида + метотрексата + 5-fluorouracil (СМФ-режим), среди женщин в возрасте до 40 лет варьирует в пределах 21–71%, старше 40 лет — в диапазоне 40–100% [16]. Подобный негативный эффект химиотерапии зависит от дозы, препаратов и продолжительности терапии, в связи с чем результаты, полученные разными исследователями, значительно различаются между собой. К сожалению, химиотерапия при РМЖ снижает детородную функцию яичников примерно на 10 лет.

Многие молодые пациентки не в полной мере осведомлены о возможных побочных эффектах химиотерапии на репродуктивную функцию и из-за этого не могут адекватно оценить возможные последствия такого лечения [17]. В связи с негативным влиянием химиотерапии на фертильность женщинам рекомендуется откладывать планирование беременности как минимум на два года с момента выявления опухоли.

Около 60% женщин с РМЖ позднего репродуктивного возраста нуждаются в самостоятельной или же в последующей гормонотерапии после проведенной химиотерапии. Традиционно стратегия гормонотерапии при РМЖ предусматривает отграничение опухолевых клеток от стимулирующего влияния эстрогенов. При положительных рецепторах эстрогенов в опухолях эффективность гормонотерапии составляет 70–80%, а при отрицательных — 5–10% [18].

В качестве гормонотерапии широко используется препарат тамоксифен, являющийся смешанным агонистом и антагонистом эстрогена, который обычно вызывает приливы, ночную потливость, вагинальное раздражение, зуд или сухость [19].

Тамоксифен может также стимулировать овуляцию. Известно, что в Великобритании препарат используется для лечения ановуляторного бесплодия [20]. Важно отметить, что тамоксифен не является контрацептивом и несет в себе риск стимулирующей кратной овуляции, а следовательно — многоплодной беременности.

Ранее проведенные немногочисленные исследования [21, 22] указывают на возможный тератогенный эффект тамоксифена. В то же время обследования 85 новорожденных, чьи матери в период беременности лечились тамоксифеном по поводу РМЖ, не выявили у них каких-либо аномалий развития. Тем не менее пока нет достаточно убедительных данных о детях, подвергшихся воздействию тамоксифена во время внутриутробного развития. Это важно, поскольку тамоксифен имеет аналогичную химическую структуру с диэтилstilбестролом, а последствия последнего становятся очевидными только в отдаленном периоде лечения.

Отрицательное влияние гормонотерапии на репродуктивную функцию пациенток с РМЖ объясняется еще и тем, что лечение обычно продолжается в течение пяти лет, после чего с увеличением возраста женщины ее детородная функция снижается.

Одним из важных моментов в ведении молодых женщин с РМЖ является оценка их фертильности после лечения. Отсутствие проспективных исследований с применением химиотерапевтических схем затрудняет прогноз их влияния на рождаемость в будущем. В большинстве исследований в качестве критерия использовались аменорея или менструальные нарушения, хотя они оказались ненадежными для оценки фертильности. В работах [23, 24] для определения воздействия химиотерапии на функцию яичников был использован комплекс параметров, полученных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Тест овариального резерва предусматривает установление уровня фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и антимюллерового гормонов (ФСГ, ЛГ и АМГ), эстрадиола, ингибина В на 2–5-й дни менструального цикла. Подсчет антрального фолликула яичников проводился с помощью трансвагинального ультразвукового исследования. На уменьшение овариального резерва указывали величины эстрадиола, ингибина В и АМГ ниже границы нормативных показателей и сокращение количества антральных фолликулов. Эти тесты демонстрировали результаты ВРТ и сопоставлялись с показателями контрольной (здоровой фертильной) и субфертильной групп. Вместе с тем с помощью теста овариального резерва невозможно было предсказывать ранний возраст наступления менопаузы [25]. Проведение этих тестов у женщин с РМЖ после химиотерапии не позволяет предположить их реакцию на стимуляцию яичников.

Проспективные исследования больных раком груди показывают, что овариальный резерв уменьшается после химиотерапии, особенно в схемах

лечения, где к циклофосфамидам добавлены таксаны, оказывающие гонадотоксичное воздействие. Подавление гонадотропина с помощью гормонотерапии приводит к ожидаемому быстрому падению уровня эстрадиола ($p < 0,05$) и ингибина В ($p < 0,001$), а также замедленному снижению уровня АМГ через 6 мес ($p < 0,0001$). Уменьшение показателя АМГ может предшествовать другим изменениям при химиотерапии РМЖ [26].

В настоящее время продолжается поиск схем стимуляции овуляции у больных РМЖ, которые обеспечивали бы получение достаточного количества генетического материала с учетом течения и прогноза заболевания. До сих пор нет четких рекомендаций по отбору пациенток для проведения программы экстракорпорального оплодотворения с последующей криоконсервацией полученного материала, нет оценки влияния проводимых мероприятий на течение и прогноз основного заболевания [27].

У беременных РМЖ является одной из наиболее часто диагностируемых онкопатологий. На протяжении длительного времени считалось, что химиотерапия противопоказана беременным, особенно в I триместре, так как тератогенный эффект противоопухолевых препаратов очень высок: риск самопроизвольного аборта и/или пороков развития плода возрастает на 17,0%. В III триместре этот риск составляет менее 1,5% [28].

Выбор методов диагностики, тактики лечения, а также вопросы родоразрешения и сохранения фертильности после лечения должны решаться сугубо индивидуально и базироваться не только на стадии заболевания, но и на сроках беременности. Для улучшения результатов выживаемости среди пациенток, которым диагноз заболевания

был установлен в период беременности, необходима разработка единого стандартизированного протокола диагностики и лечения РМЖ, ассоциированного с беременностью [29].

Авторы [30] рекомендуют не назначать химиотерапию после 34-й недели беременности, поскольку соблюдение четырехнедельного интервала от окончания последнего курса лечения до родоразрешения позволяет снизить риск нейтропении и тромбоцитопении у матери. Со стороны ребенка уменьшается вероятность аплазии костного мозга и исключается возможность длительной персистенции молекул химиопрепаратов в организме новорожденного (как следствие — перехода от плацентарного метаболизма к почечному и печеночному).

Вопрос прерывания беременности с целью последующего проведения комплексного лечения остается дискуссионным, поскольку у пациенток, получавших полихимиотерапию в полном объеме или подвергшихся медикаментозной кастрации, после прерывания беременности не отмечено улучшения показателей выживаемости [31]. Беременность следует рассматривать только как неблагоприятный фактор прогноза РМЖ, а не как фактор, усугубляющий течение заболевания.

Таким образом, проведенный анализ литературы показывает противоречивость данных оценки фертильности женщин с РМЖ на пике репродуктивного возраста. Учитывая, что эффективность лечения зависит от многих факторов, в частности от возраста женщины, наличия или отсутствия беременности в момент диагностики рака, схем терапии, то для оценки репродуктивной функции пациенток с РМЖ необходимо разрабатывать наиболее надежные критерии.

Список литературы

1. Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.— 2010.— № 22 (3).— 172 с.
2. Летагин В. П. Факторы риска развития рака молочной железы / В. П. Летагин, И. В. Высоцкая, Е. А. Ким // Маммология.— 2006.— № 4.— С. 1012.
3. Новиков О. М. Демографические и эпидемиологические особенности возникновения рака молочной железы в различных этнических группах населения республики Хакасия / О. М. Новиков, Ю. А. Дыхно, О. Н. Черненко // Современные исследования социальных проблем.— 2012.— Вып. № 4.— С. 1–17.
4. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function / M. Hickey, M. Peate, C. M. Saunders, M. Friedlander // Hum. Reprod. Update.— 2009.— № 15 (3).— P. 323–339.
5. Mir R. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function / R. Mir, V. P. Singh // Apollo Medicine.— 2009.— Vol. 6, № 3.
6. Groenvold M. Health-related quality of life in early breast cancer / M. Groenvold // Dan. Med. Bull.— 2010.— № 57 (9).— В 4184.
7. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer / N. Loman, O. Johansson, U. [et al.] // J. Natl. Cancer Hist.— 2001.— № 93.— P. 1215–1223.
8. Effect of genetic cancer risk assessment on surgical decisions at breast cancer diagnosis / J. Weitzel, S. McCaffrey, R. Nedelcu [et al.] // Arch. Surg.— 2003.— № 138.— P. 1323–1328.
9. Effect on short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group / T. R. Rebbeck, T. Friebel, T. Wagner [et al.] // J. Clin. Oncol.— 2005.— Vol. 23.— P. 7804–7810.
10. Bermejo-Perez M. J. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: a systematic review / M. J. Bermejo-Perez, S. Marquez-Calderon, A. Llanos-Mendez // Int. J. Cancer.— 2007.— Vol. 121.— P. 225–231.

11. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction / M. J. Callahan, C. P. Crum, F. Medeiros [et al.] // J. Clin. Oncol.— 2007.— Vol. 25.— P. 3985–3990.
12. Breast cancer in young women / D. Axelrod, J. Smith, D. Kornreich [et al.] // J. Am. Coll Surg.— 2008.— Vol. 206.— P. 1193–1203.
13. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients / S. J. Lee, L. R. Schover, A. H. Partridge [et al.] // J. Clin. Oncol.— 2006.— Vol. 24.— P. 2917–2931.
14. Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer / K. Oktay, O. Oktem, A. Reh, L. Vahdat // J. Clin. Oncol.— 2006.— Vol. 24.— P. 4044–4046.
15. *Oktem O.* Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function / O. Oktem, K. Oktay // Cancer.— 2007.— Vol. 110.— P. 2222–2229.
16. *Gadducci A.* Ovarian function and childbearing issues in breast cancer survivors / A. Gadducci, S. Cosio, A. R. Genazzani // Gynecol. Endocrinol.— 2007.— Vol. 23.— P. 625–631.
17. *Duffy C. M.* Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy / C. M. Duffy, S. M. Allen, M. A. Clark // J. Clin. Oncol.— 2005.— Vol. 23.— P. 766–773.
18. *Скляр С. Ю.* Гормонотерапія у больных раком молочной железы репродуктивного возраста: современные аспекты лечения / С. Ю. Скляр // Здоров'я України, Тематичний номер, грудень 2010 р.— С. 18–19.
19. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review / M. J. Mourits, E. G. De Vries, P. H. Willemse [et al.] // Obstet. Gynecol.— 2001.— Vol. 97.— P. 855–866.
20. *Barthelme L.* Tamoxifen and pregnancy / L. Barthelme, C. A. Gately // Breast.— 2004.— Vol. 13.— P. 446–451.
21. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation / K. Oktay, E. Buyuk, N. Libertella [et al.] // J. Clin. Oncol.— 2005.— Vol. 23.— P. 4347–4353.
22. *Лактионова К. П.* Рак молочной железы и репродуктивная функция женщины / К. П. Лактионова, Л. О. Николаенко, А. И. Бершвили // Опухоли женской репродуктивной системы.— 2015.— № 1.— С. 8–11.
23. *Bukulmez O.* Assessment of ovarian reserve / O. Bukulmez, A. Arici // Curr. Opin. Obstet. Gynecol.— 2004.— Vol. 16.— P. 231–237.
24. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome / F. J. Broekmans, J. Kwee, D. J. Hendriks [et al.] // Hum. Reprod. Update.— 2006.— 12.— P. 685–718.
25. *Lutchman Singh K.* Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing / K. Lutchman Singh, M. Davies, R. Chatterjee // Hum. Reprod. Update.— 2005.— Vol. 11.— P. 69–89.
26. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer / R. A. Anderson, A. P. Themmen, A. Al-Qahtani [et al.] // Hum. Reprod.— 2006.— Vol. 21.— P. 2583–2592.
27. *Шарупова Н. Ю.* Возможности сохранения репродуктивной функции у женщин, больных раком молочной железы: дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук; спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология».— М., 2012.— 195 с.
28. Рак молочной железы и беременность / В. К. Чайка, И. Д. Гольмамедова, С. А. Ласочко [и др.] // Маммология.— 2009.— № 1.— С. 28–29.
29. *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 // Опухоли грудной железы.— 2015.— № 5.
30. Pregnancy associated breast cancer / M. Garcia-Manero, M. Rojo, J. Espinas [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol.— 2009.— № 35.— P. 215–218.
31. Breast cancer before age 40 years / C. Anders, R. Johnson, J. Litton [et al.] // Semin. Oncol. June.— 2009.— Vol. 36 (3).— P. 237–249.

ОСОБЛИВОСТІ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

С. Е. РАГІМЗАДЕ

В огляді наведено дані про особливості репродуктивної функції жінок, хворих на рак молочної залози. Розглянуто питання, пов'язані із впливом хіміо- і гормонотерапії як на якість життя, так і на фертильність, вагітність та її перебіг у цієї категорії пацієнток.

Ключові слова: рак молочної залози, репродуктивна функція, вагітність, хіміо- і гормонотерапія.

THE FEATURES OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN WITH BREAST CANCER

S. E. RAGIMZADE

The review presents the data on the characteristics of the reproductive function of women with breast cancer. The questions related to the effect of chemotherapy and hormone therapy on the quality of life, fertility and pregnancy, its course in these patients, are featured.

Key words: breast cancer, reproductive function, pregnancy, chemotherapy, hormone therapy.

Поступила 07.09.2016