

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ ПОСЛЕ ПОВТОРНОГО ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В РАМКАХ РЕАЛИЗАЦИИ ГРАНТА ПРЕЗИДЕНТА РФ ПО ПОДДЕРЖКЕ ВЕДУЩЕЙ НАУЧНОЙ ШКОЛЫ: «РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ АЛГОРИТМОВ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В МОНИТОРИНГЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ И РЕПРОДУКЦИИ»,
НШ-4511.2012.7.

Солопова А.Е.¹, Матхев С.^{1,3}, Абдураимов А.Б.^{1,2}, Лесько К.А.¹, Бойко Е.А.²

В данной статье подробно описано клиническое наблюдение пациентки 27 лет, страдающей мультифокальной формой рака молочной железы, двукратно проходившей процедуру экстракорпорального оплодотворения. Представлены возможности комплексного использования основных методов неинвазивной диагностики рака молочной железы у пациентки молодого возраста, а также накопленные к настоящему моменту данные о факторах риска, ассоциированных с введением экзогенных гормональных препаратов для подготовки к ЭКО.

Ключевые слова: рак молочной железы, ЭКО, ультразвуковое исследование, рентгеновская маммография.

BREAST CANCER IN YOUNG WOMAN AFTER IN VITRO FERTILIZATION CYCLES

Solopova A.L.¹, Mathew S.^{1,3}, Abduraimov A.B.^{1,2}, Lesko K.A.¹, Boiko E.A.²

Рesent article describes the clinical observation of the patient of 27 y.o. suffering from a multifocal breast cancer, twice gave birth after in vitro fertilization procedures. The abilities of complex noninvasive breast cancer diagnostic in young patients are shown and the possible risk factors associated with the introduction of exogenous hormonal preparation for in vitro fertilization in breast cancer development are presented.

Keywords: breast cancer, IVF, ultrasound, mammography.

1 - ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета.

2 - ГБОУ ВПО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова.

Рентгенодиагностический кабинет маммографии УКБ №2.

г. Москва, Россия

3 - Медицинский центр Святого Иосифа.

г. Кочи, Индия

1 - I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Radiology department.

2 - I.M. Sechenov First Moscow State.

Mammography office of University Clinic №2 of Clinical Centre

Moscow, Russia.

3 - Saint Joseph Medical Centre,

Cochin, India

Рак молочной железы (РМЖ) у молодых женщин встречается нечасто, однако, распространенность этого заболевания в возрастной группе от 20 до 39 лет возрастает [1,2,3]. Заболеваемость и смертность от РМЖ достаточно велики и составляют 14,3% и 11,2% соответственно [4].

Для РМЖ у молодых женщин характерно агрессивное течение и неблагоприятный прогноз в связи с тем, что в этой возрастной группе нередко встречаются низкодифференцированные опухоли [3,5]. Отмечается, что у женщин младше 35 лет риск развития гормонально-независимых форм РМЖ, быстрого образования крупных опухолей, а также вероятность развития раннего лимфогенного метастазирования значительно выше, чем среди женщин старше 35 лет [5].

Методом выбора первичной диагностики злокачественных новообразований молочных

желез у молодых женщин является ультразвуковое исследование, однако рентгеновская маммография, несмотря на имеющиеся ограничения диагностических возможностей в этой возрастной группе, может внести важную дополнительную информацию. При условии проведения вместе с этими методами биопсии выявленного образования, они составляют необходимый диагностический минимум [5, 6].

История болезни.

Пациентка А., 27 лет, предъявляет жалобы на наличие уплотнения в левой молочной железе. Считает себя больной в течение 3-х недель, когда появилась болезненность в левой молочной железе и пациентка в ходе регулярного самообследования впервые обнаружила пальпируемое уплотнение в левой молочной железе.

В 2007 г. в результате обследования с целью планирования беременности, был по-

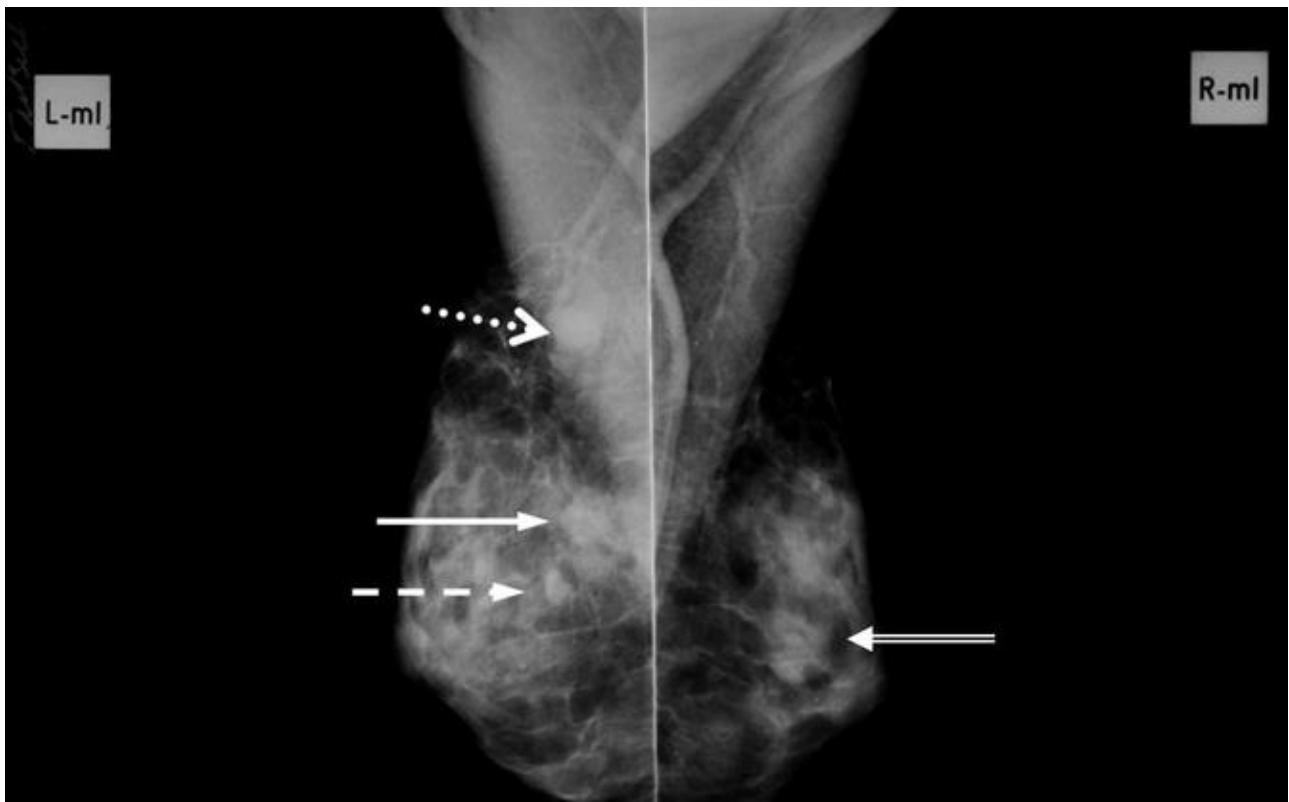


Рис. 1,а

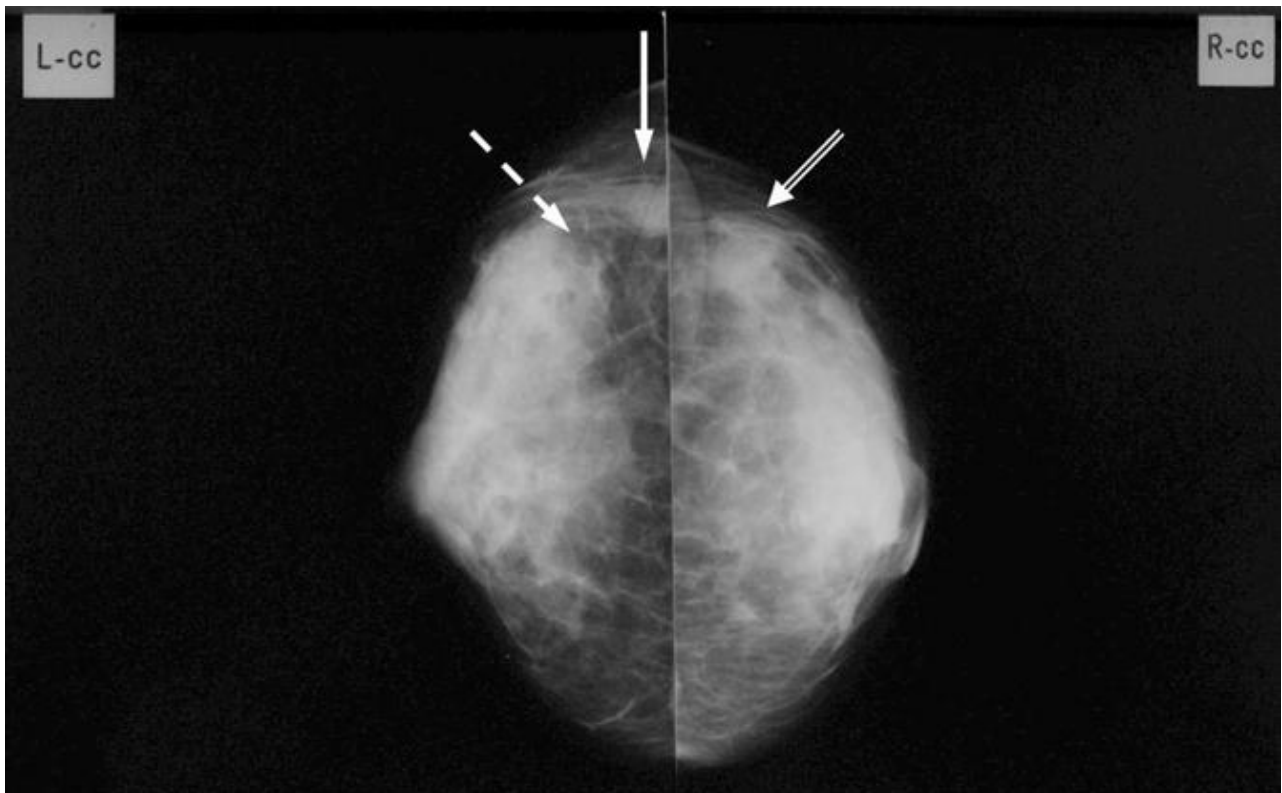


Рис. 1,б

Рис. 1. Маммограммы обеих молочных желез в косой (а) и прямой (б) проекциях.

В верхне-наружном квадранте левой молочной железы определяется неправильной формы образование с нечеткими тяжистыми контурами (указано сплошной стрелкой). В том же квадранте выявлено образование округлой формы с четкими контурами (указано пунктирной стрелкой). В левой аксиллярной области определяется увеличенный лимфатический узел (указано точечной стрелкой). На границе наружных квадрантов правой молочной железы определяется округлое образование с ровными четкими контурами, однородной структуры (указано двойной стрелкой).

ставлен диагноз вторичное бесплодие. В 2008 г. пациентка перенесла процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с применением стандартной схемы гормональной терапии, окончившуюся беременностью и родами. В 2010 г. пациентка подверглась повторной процедуре ЭКО, также завершившейся беременностью и родами. Грудное вскармливание обоих детей продолжалось до 7-8 месяцев. Настоящее обращение пациентки в клинику связано с обнаружением у себя уплотнения в левой молочной железе.

Результаты обследования.

По данным осмотра кожа и подкожно-жировой слой – без особенностей. Околососковые зоны не деформированы, выделений из сосков нет.

Маммография.

В обеих молочных железах определяется умеренное количество неоднородной фибрированной железистой ткани. В верхне-наружном квадранте левой молочной железы, в 6,5 см от соска определяется неправильной формы образование с нечеткими тяжистыми контурами, размером 20x18 мм (рис. 1). В структуре тканей этого образования и вокруг него визуализируются плеоморфные микрокальцинаты (рис. 2). По заднему контуру образования определяется тяжистость, что не позволяет исключить прорастания новообразования в ткани ретромаммарного пространства. В том же квадранте, в 9,5 см от соска определяется образование округлой формы с четкими контурами, размером 13x14 мм (рис. 1), предположительно являющееся очагом отсева. По наружному контуру, которого выявляется массивная тяжистость.

На границе наружных квадрантов правой молочной железы определяется образование

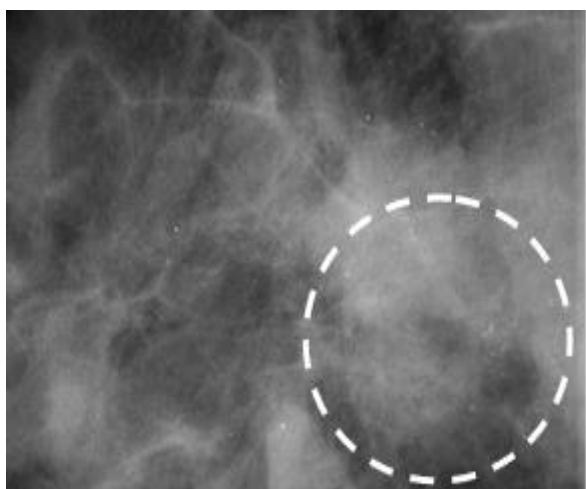


Рис. 2. Маммограмма (фрагмент).

Микрокальцинаты в структуре образования левой молочной железы (в выделенной области).

округлой формы с ровными четкими, частично скрытыми за окружающими тканями, контурами, размером 15x13 мм (рис. 1).

На границе наружных квадрантов левой молочной железы, в 4,5 см от соска визуализируется группа мелких образований с четкими ровными контурами и однородной структурой, размерами до 10 мм – данная рентгенологическая картина вероятнее всего соответствует группе мелких кист или интрамаммарных лимфатических узлов.

В левой аксиллярной области при маммографии определяется округлое образование с ровными четкими контурами достаточно однородной структуры, диаметром до 19 мм, представляющее собой увеличенный в размерах лимфатический узел (рис. 1).

По результатам маммографии было сделано заключение о наличии у пациентки рентгенологических признаков новообразования левой молочной железы, с предположительно мультифокальным характером распространения и левосторонней лимфоаденопатией. Кроме того, в правой молочной железе обнаружена киста. С целью уточнения природы выявленных образований рекомендовано ультразвуковое исследование с последующей верификацией патологических образований.

Ультразвуковое исследование.

На границе верхне-наружного и нижне-наружного квадрантов левой молочной железы определяется объемное образование с центрально расположенным гипоэхогенным очагом, имеющее неоднородную структуру и нечеткий наружный контур размерами 31,7x14,2 мм (рис. 3а), формирующее дистальную «акустическую тень» неоднородной эхогенности. Вокруг очага определяется гиперэхогенная область. Образование не изменяет форму при компрессии датчиком. При проведении цветового доплеровского картирования выявляются признаки неоваскуляризации (многочисленные цветовые эхосигналы от сосудов с радиальной направленностью, пенетрирующие вглубь образования). Во вновь образованных сосудах отмечаются высокие значения максимальной (пульсовой) скорости в систолу (0,28 м/с), индекс пульсации – 1,6 и индекс резистентности – 0,8.

В левой аксиллярной области выявляется единичный лимфатический узел размерами 17,9x8,6 мм (рис. 3 б). Таким образом, при ультразвуковом исследовании были обнаружены признаки объемного образования левой молочной железы и левосторонней лимфоаденопатии.

В правой молочной железе на границе внутренних квадрантов определяется образование овальной формы с четкими ровными наружными и внутренними контурами, анэхогенной структуры, размером 13x10 мм. Визуализируется некоторое акустическое усиление.

Данная ультразвуковая картина соответствует кисте правой молочной железы.

Проведена трепанобиопсия пальпируемого образования левой молочной железы под ультразвуковым контролем. При гистологическом исследовании полученного образца тканей выявлена патоморфологическая картина умеренно дифференцированного инвазивного протокового рака левой молочной железы. Проведена тонко-игольная аспирационная биопсия образования правой молочной железы. Получена цитологическая картина содержимого простой кисты.

При анализе ДНК, выделенной из периферической крови и тканей биоптата, с помощью полимеразной цепной реакции в специализированной лаборатории выявлены признаки, характерные для патологии молочной железы – мутация гена BRCA-1 (5382insC).

Пациентке рекомендована консультация онколога в специализированном онкологическом стационаре для уточнения стадии заболевания и определения тактики лечения.

жет скрывать патологические изменения, кроме того некоторые виды РМЖ не имеют характерных особенностей злокачественности при маммографии. Чувствительность ультразвукового исследования, несмотря на присутствующие в ряде случаев трудностей, значительно выше, чем у маммографии в группе женщин активного репродуктивного периода (85-92% у женщин моложе 40 лет), а его специфичность у женщин моложе 30 лет составляет 74-80,5% [6].

Этиология РМЖ является многофакторной. К настоящему моменту хорошо известны такие факторы, как отсутствие родов в анамнезе, поздний возраст при рождении первого ребенка, раннее менархе и поздняя менопауза [7], а также влияние различных групп экзогенных гормонов (в т.ч. гормональных контрацептивов и заместительной гормональной терапии) на риск развития РМЖ [8]. Кроме того, доказана роль генетических факторов: 15-30% молодых женщин с РМЖ в возрасте до 35 лет, имеют мутации генов BRCA-1 и BRCA-2 [9]. Несмотря на то, что не более 5% всех видов РМЖ возни-

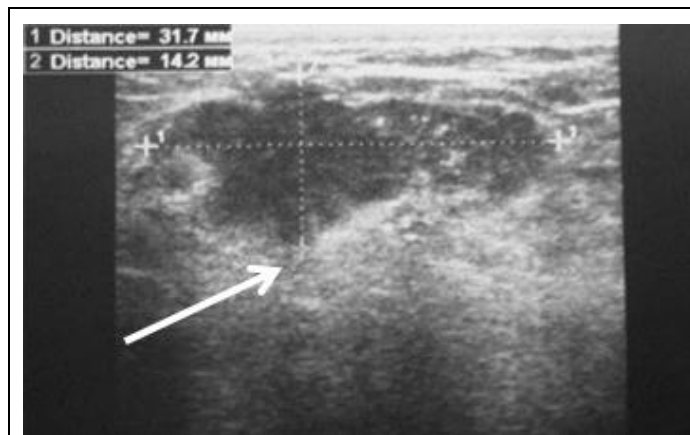


Рис. 3,а

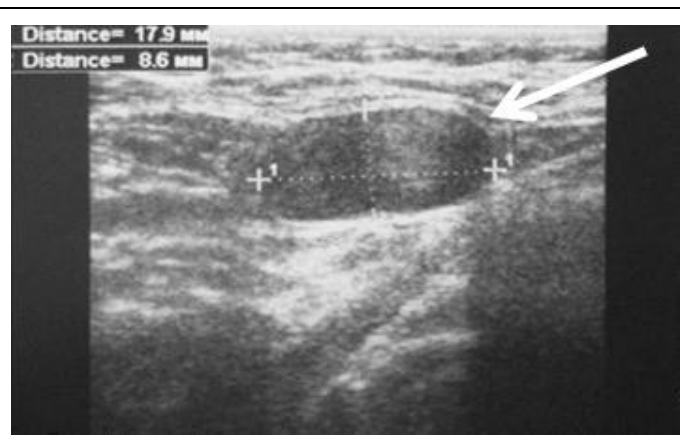


Рис. 3,б

Рис. 3. Ультразвуковое исследование левой молочной железы (а), левой аксиллярной области (б).

В левой молочной железе определяется гипоехогенное неоднородное образование с неровным контуром размерами 31,7х14,2 мм (стрелка). В левой аксиллярной области выявлен увеличенный лимфатический узел, размером 17,9х8,6 мм (стрелка).

Обсуждение.

Диагностика РМЖ у молодых женщин имеет несколько особенностей: клиническое обследование молочной железы имеет меньшую чувствительность, РМЖ является редким в данной возрастной группе, в то время как доброкачественные образования и нарушения физиологического состояния молочной железы очень распространены – таким образом, при исследовании молодой женщины онкологическая настороженность зачастую недостаточна. Кроме того, маммография имеет существенно меньшую диагностическую точность у женщин до 40 лет. В первую очередь это связано с большей плотностью железистой ткани, что мо-

кает у носительниц мутантных генов, пациентки молодого возраста с РМЖ с большей вероятностью имеют мутантные гены, по сравнению с теми, у которых РМЖ развивается в более позднем возрасте [6]. При уже развившемся раке риск раннего метастазирования и появления местных рецидивов повышается у носительниц BRCA-мутаций [10,11].

Напротив, влияние гормональных препаратов, применяемых в рамках подготовки к ЭКО, на риск развития РМЖ изучено значительно в меньшей степени. Процесс ЭКО предусматривает стимуляцию яичников в целях получения нескольких фолликулов – процесс, известный как супер-овуляция, с помощью ком-

бинации препаратов, извлечение ооцитов, оплодотворение зрелой яйцеклетки в пробирке и, наконец, перенос эмбрионов, которые были надлежащим образом подготовлены к имплантации, обратно в полость матки [12,13]. Стимуляция овуляции проводится различными способами: стимуляция выделения собственных эндогенных гонадотропинов кломифеном; стимуляция экзогенными гонадотропинами; стимуляция экзогенными гонадотропинами на фоне блокады собственных гонадотропинов препаратами агонистов рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона. Использование этих препаратов в процессе стимуляции яичников вызывает стремительный рост в сыворотке крови эстрадиола и уровня прогестерона, гормонов, которые также связаны с РМЖ и некоторыми другими типами гинекологического рака [14].

Впервые внимание на возможную связь между риском развития РМЖ и препаратами, для стимуляции овуляции, было обращено в обзоре, опубликованном в журнале *Lancet* в 1977 году [15].

К настоящему моменту литературные данные противоречивы. С одной стороны, данные Braga С. (1996), Ricci E. (1994), Brinton L. (2004) указывают на отсутствие повышения риска развития РМЖ при использовании препаратов для лечения бесплодия [16,17,18]. Более того, по мнению М.А. Rossing и L. Bernstein [19, 20], риск развития РМЖ при проведении лечения от бесплодия несколько снижается.

С другой стороны, в исследовании Terry K.L. (2006 г.) с проспективной рандомизацией показано, что риск развития РМЖ существенно выше в группе женщин, получавших препарат кломифен цитрат [21]. Согласно результатам A. Jensen с соавторами [22], использование гонадотропинов существенно повышает риск развития РМЖ у нерожавших женщин, что подтверждается данными Brzezinski A., согласно которым, при использовании ХГЧ в ходе 6 циклов ЭКО было отмечено 40% увеличение риска РМЖ [23].

По мнению большинства авторов, при

отсутствии достоверного повышения риска развития РМЖ в общей популяции женщин, проходивших подготовку и процедуру ЭКО, особое значение имеет возраст на момент гормонального лечения. Так, в исследовании Stewart и соавт (2012), анализ ассоциированного риска с учетом возраста пациенток показал, что в группе женщин до 24 лет риск развития существенно повышен (HR=1.59 (95% CI 1.05–2.42), в то время как в общей когорте исследованных достоверного повышения риска выявлено не было [24].

Учитывая сохраняющийся теоретический риск развития РМЖ у молодых пациенток после проведения гормональной терапии в рамках подготовки перед ЭКО, необходимо тщательное обследование пациенток перед использованием вспомогательных репродуктивных технологий, формирования групп риска РМЖ с учетом наличия факторов риска и фоновой патологии молочной железы. Пациентки, перенесшие ЭКО, требуют тщательного скрининга РМЖ, который необходимо проводить регулярно с момента начала гормонального лечения, в отличие от общей популяции, скрининг в которой проводят с учетом возраста женщины.

Заключение.

Приведенное клиническое наблюдение представляет интерес для врачей – лучевых диагностов, как пример полноценного использования возможностей основных методов диагностики РМЖ, а также – сочетанием факторов риска – генетической предрасположенности и гормональной терапии в рамках ЭКО. Представленное клиническое наблюдение и приведенные литературные данные позволяют сделать заключение о важности своевременной диагностики заболеваний молочной железы, учета факторов риска развития РМЖ и определение наличия мутаций генов BRCA-1 и BRCA-2, что имеет особое значение у молодых женщин, в том числе проходящих процедуру ЭКО и готовящихся к ней.

Список литературы:

1. Innes K., Byers T., Schymura M. Birth characteristics and subsequent risk for breast cancer in very young women // *Am J Epidemiol.* 2000. Vol. 152, №12. P. 1121-1128.
2. Kothari A.S, Fentiman I.S. Breast cancer in young women // *Int J Clin Pract.* 2002. Vol. 56, №3. P. 184-187.
3. Kang B., Jung J-H., Lim Y-S. et al. Clinical significance of age for premenopausal women with primary breast cancer // *J. Breast Cancer.* 2006. Vol. 9. P.323-329.
4. Злокачественные заболевания в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России». [Под. ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М. 2012. 260 с.
5. Walker R.A., Lees E., Webb M.B., Dearing S.J. Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different // *Br. J. Cancer.* 1996. Vol. 74, № 11. P. 1796-1800.
6. Kothari A.S, Fentiman I.S. Breast cancer in young women // *Int J Clin Pract.* 2002. Vol. 56, №3. P. 184-187.
7. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Стрижаков А.Н. и др. *Акушерство. М.: Медицина, 2000. С. 809-810.*
8. Vlahos N.F., Economopoulos K.P., Fotiou S. Endometriosis, in vitro fertilisation and the risk of gynaecological malignancies, including ovarian and breast cancer // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2010. Vol. 24. P. 39-50.

- 9.** Turchetti D, Cortesi L., Federico M. et al. BRCA1 mutations and clinicopathological features in a sample of Italian women with early-onset breast cancer // *Eur J Cancer*. 2000. Vol. 36, №16. P. 2083-2089.
- 10.** Turner B.C., Glazer P.M., Haffty B.G. BRCA1/BRCA2 in breast-conserving therapy // *J Clin Oncol*. 1999. Vol. 17, №11. P. 3689.
- 11.** King S.E., Schottenfeld D. The "epidemic" of breast cancer in the U.S. - determining the factors // *Oncology (Williston Park)*. 1996. Vol. 10, №4. P. 453-462.
- 12.** Vlahos N.F., Economopoulos K.P., Fotiou S. Endometriosis, in vitro fertilisation and the risk of gynaecological malignancies, including ovarian and breast cancer // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2010. Vol. 24. P. 39-50.
- 13.** Newman L.A., Arbor A.: *Biology of Breast Cancer in Young Women* [Электронный ресурс]. URL: http://www.cdc.gov/cancer/breast/pdf/Newman_Biology_of_Breast_Cancer_in_Young_Women.pdf. Дата обращения 30.09.2012 г.
- 14.** Burkman R.T., Tang M.T., Malone K.E. 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. Vol. 79. P. 844-85.
- 15.** Bolton P.M: Bilateral breast cancer associated with clomiphene // *Lancet* 1977. № 2 (8049). P. 1176.
- 16.** Braga C., Negri E., La Vecchia C. Fertility treatment and risk of breast cancer // *Hum. Reprod*. 1996. Vol. 11. P.300-303.
- 17.** Ricci E., Parazzini F., Negri E. Fertility drugs and the risk of breast cancer. *Hum. Reprod*. 1999. Vol.14, №6. P.1653-1655.
- 18.** Brinton L., Scoccia B., Moghissi K. Breast cancer risk associated with ovulation stimulating drugs // *Hum. Reprod*. 2004. Vol. 19, №9. P. 2005-2013.
- 19.** Rossing M.A., Daling J.R., Weiss N.S. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women // *Gynecol. Oncol*. 1996. Vol. 60. P. 3-7.
- 20.** Bernstein L., Hanisch R., Sullivan-Halley J. Treatment with human chorionic gonadotropin and risk of breast cancer // *Cancer Epidemiol. Biomark Prev*. 1995. Vol. 4. P. 437-440.
- 21.** Terry K.L., Willett W.C., Rich-Edwards J.W., Michels K.B. A prospective study of infertility due to ovulatory disorders, ovulation induction, and incidence of breast cancer // *Arch Intern Med*. 2006. Vol. 166, №22. P.2484-2489.
- 22.** Jensen A., Sharif H., Svare E.I. et al. Risk of breast cancer after exposure to fertility drugs: results from a large danish cohort study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2007. Vol. 16. № 7. P. 1400-1407.
- 23.** Brzezinski A., Peretz T., Mor-Yosef S. Ovarian stimulation and breast cancer: Is there a link? // *Gynecol. Oncol*. 1994. Vol. 52. P. 292-295.
- 24.** Stewart LM, Holman CD, Hart R, Bulsara MK, Preen DB, Finn JC. In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern? *Fertil Steril*. 2012 Aug;98(2):334-40. Epub 2012 May 25.