

УДК 618.177-089.888.11-06:618.14-006.6
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD106237>



Вспомогательные репродуктивные технологии и риск развития рака тела матки: систематический обзор и метаанализ

Л.А. Ключкина¹, Е.А. Соснова¹, А.А. Ищенко²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр», Москва, Россия

Обоснование. Проблема бесплодия имеет не только медицинское, но и социально-демографическое значение. На сегодняшний день глобальный масштаб распространения различных форм бесплодия не вызывает сомнений у специалистов по всему миру, что в свою очередь обуславливает повышение частоты назначения вспомогательных репродуктивных технологий. Однако малоизученным по-прежнему остается вопрос связи между назначением препаратов, применяемых для лечения бесплодия и риском развития рака тела матки.

Цель исследования — изучить возможную взаимосвязь экстракорпорального оплодотворения, применения препаратов стимуляции овуляции и риска развития рака тела матки у женщин с проблемой бесплодия.

Материалы и методы. Поиск литературы для систематического обзора осуществлен в библиографических базах данных Medline, ClinicalKey, Google Scholar, Embase, The Cochrane Library, eLIBRARY за период 1999–2022 гг. Ключевые слова для поиска были определены по принципу PICO (P — популяция или пациенты, I — вмешательство, C — сравнение и O — исходы) и включили: «female», «women», «infertility», «infertility treatment», «*in vitro* fertilization», «IVF», «assisted reproductive technologies», «ART», «ovarian stimulation», «ovarian hyperstimulation», «clomiphene citrate», «hCG», «hMG», «tamoxifen», «uterine», «endometrial», «cancer», «carcinoma neoplasm», «uterine neoplasm». В ходе поиска использованы операторы SQL — AND и OR.

Результаты. В результате поиска найдено 37 репрезентативных публикаций, далее выбрано 8 исследований для метаанализа.

Заключение. Систематический обзор и метаанализ продемонстрировали различия дизайнов и результатов опубликованных на сегодняшний день исследований о возможной взаимосвязи рака тела матки и вспомогательных репродуктивных технологий. Проблема поиска этой взаимосвязи актуальна из-за увеличения частоты бесплодия и рака женских репродуктивных органов. Исследования подтверждают, что нельзя оценивать канцерогенное влияние индукторов овуляции или методов экстракорпорального оплодотворения изолированно от фактора бесплодия, а также факторов риска рака тела матки. Остается высокая потребность в дальнейших исследованиях профиля безопасности методов лечения бесплодия в отношении отдаленных онкологических рисков.

Ключевые слова: рак тела матки; бесплодие; индукция овуляции; экстракорпоральное оплодотворение; метаанализ.

Как цитировать:

Ключкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А. Вспомогательные репродуктивные технологии и риск развития рака тела матки: систематический обзор и метаанализ // Журнал акушерства и женских болезней. 2022. Т. 71. № 3. С. 77–86. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD106237>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD106237>

Assisted reproductive technology and uterine cancer risk. A systematic review and meta-analysis

Lidia A. Klyukina¹, Elena A. Sosnova¹, Anton A. Ishchenko²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

² National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Moscow, Russia

BACKGROUND: The problem of infertility has not only medical, but also socio-demographic significance. To date, the global scale of the spread of various forms of infertility is beyond doubt among specialists around the world. This, in turn, causes an increase in the frequency of prescribing assisted reproductive technologies, but the question of the relationship between the prescribing of drugs used to treat infertility and the risk of developing cancer of the uterine body remains poorly understood.

AIM: The aim of this study was to assess the possible relationship between *in vitro* fertilization, the use of ovulation stimulation drugs and the risk of developing uterine cancer in women with infertility.

MATERIALS AND METHODS: This literature systematic review is based on resources from the following databases: Medline, ClinicalKey, Google Scholar, Embase, the Cochrane Library, and eLIBRARY for the period 1999–2022. The search for publications was carried out using keywords defined in accordance with the PICO principle (P, population or patients; I, intervention; C, comparison; O, outcomes): "female", "women", "infertility", "infertility treatment", "*in vitro* fertilization", "IVF", "assisted reproductive technology", "ART", "ovarian stimulation", "ovarian hyperstimulation", "clomiphene citrate", "hCG", "hMG", "tamoxifen", "uterine", "endometrial", "cancer", "carcinoma neoplasm", "uterine neoplasm". The following SQL operators were used during the search: AND and OR.

RESULTS: The search resulted in 37 representative publications, with eight studies selected for meta-analysis.

CONCLUSIONS: This systematic review and meta-analysis have demonstrated the ambiguity of the design and results of studies on the possible relationship of uterine cancer and assisted reproductive technology methods published to date. The issue under review is urgent due to the high frequency of infertility and an increase in the frequency of gynecologic cancers. The conducted studies confirm that it is impossible to evaluate the carcinogenic effect of ovulation inducers or *in vitro* fertilization methods without adjusting for the infertility factor, as well as risk factors for uterine cancer. There is still a high need for further research, particularly for studying the safety profile of infertility treatment methods in relation to long-term cancer risks.

Keywords: uterine cancer; infertility; ovulation induction; in vitro fertilization; meta-analysis.

To cite this article:

Klyukina LA, Sosnova EA, Ishchenko AA. Assisted reproductive technology and uterine cancer risk. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(3):77–86. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD106237>

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы бесплодие стало одной из важнейших проблем, затрагивающих молодые пары по всему миру [1]. В нашей стране частота встречаемости бесплодия в браках составляет 17,2–24 % в зависимости от региона [2–5]. В 25,2–42,3 % случаев причиной бесплодия является маточный фактор. В структуре заболеваний, связанных с ним, в России преобладает хронический эндометрит — его распространенность в 2 раза превышает распространенность других патологий, причем у пациенток с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) она наиболее высока (52–67,7 %) [6]. Почти 10 % населения (каждая седьмая пара) в развитых странах сталкиваются с трудностями при естественном зачатии и вынуждены прибегать к методам лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1, 7–9]. С 1995 г. в России существует Национальный регистр результатов ВРТ, согласно которому в 2003 г. посредством ВРТ родились 1830 детей (0,12 % от всех рожденных), в 2011 г. — 14 533 ребенка (0,81 % от всех рожденных), в 2014 г. — 24 707 детей (1,27 % от всех рожденных), в 2015 г. — 30 039 детей (1,5 % от всех рожденных) [6]. К 2017 г. в России таких детей было уже более 160 000 и их количество неуклонно растет [10]. Во всем мире число детей, рожденных с помощью ВРТ, достигает семи миллионов [11]. Основным фактором, способствующим этому росту, является откладывание деторождения из-за стремления к успешной карьере и других социально-экономических факторов, таких как финансовый и образовательный уровень людей, пытающихся зачать ребенка [1, 12–13].

В результате изучения динамики выявления рака тела матки в России обнаружено, что в 1991–2007 гг. абсолютное число вновь выявленных случаев выросло с 11 300 до 18 300, а доля в структуре онкологических заболеваний женской репродуктивной системы увеличилась с 5,8 до 7,1 % [14]. В динамике дальнейших лет (2007–2017 гг.) заболеваемость раком тела матки возросла с 24 на 100 000 женщин до 33,1 на 100 000 женщин. По данным 2017 г., рак тела матки находится на третьем месте среди онкологических заболеваний женщин (7,8 %) [15]. С самого начала использования ВРТ ученые ведут постоянные дискуссии о долгосрочных эффектах лечения бесплодия, главным образом их потенциальном влиянии на последующий риск развития онкологических заболеваний [12–13].

Многие из этиологических факторов снижения фертильности, такие как генетическая предрасположенность, экологические и физиологические факторы, а также ожирение, чрезмерное курение, ановуляция, эндометриоз и отсутствие родов в анамнезе активно распространяются и являются независимыми факторами канцерогенеза [1, 16]. Кроме того, известно, что ВРТ предполагают использование фармакологических препаратов и процедур,

оказывающих повреждающее воздействие на основной гормонпродуцирующий орган — яичники. Такая травматизация в ходе извлечения ооцитов и индукция овуляции приводят к повышению уровня половых гормонов, таких как эстроген, прогестерон и гонадотропины [1, 8]. Описанная в литературе роль гормонального статуса в развитии злокачественных новообразований женской репродуктивной системы предполагает оценку значимости этого фактора как составляющей части ВРТ [7]. Таким образом, из-за увеличения распространенности онкологических заболеваний женской репродуктивной системы и снижения фертильности по всему миру сегодня крайне актуально изучение возможной взаимосвязи различных методов ВРТ и развития этих заболеваний [17].

Цель исследования — с помощью систематического обзора и метаанализа ретроспективных исследований оценить наличие и характер связи между лечением бесплодия, включающим ЭКО и индукторы овуляции, и развитием рака эндометрия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена в соответствии с принципами «Предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA). Поиск литературы осуществлен в библиографических базах Medline, ClinicalKey, Google Scholar, Embase, The Cochrane Library, eLIBRARY. Оцениваемый период публикаций охватил 24 года (1999–2022 гг.). Ключевые слова для поиска были определены по принципу PICO (P — популяция или пациенты, I — вмешательство, C — сравнение и O — исходы) и включили: «female», «women», «infertility», «infertility treatment», «*in vitro* fertilization», «IVF», «assisted reproductive technologies», «ART», «ovarian stimulation», «ovarian hyperstimulation», «clomiphene citrate», «hCG», «hMG», «tamoxifen», «uterine», «endometrial», «cancer», «carcinoma neoplasm», «uterine neoplasm». В ходе поиска использованы операторы SQL — AND и OR. Поиск проходил по заголовкам и текстам работ. К найденным работам применен инструмент «Связанные статьи», а также проанализированы библиографические ссылки связанных работ. Согласно алгоритму поиска в отчетный период найдено 37 репрезентативных публикаций, далее выбрано 8 исследований для метаанализа (рис. 1).

В обзор включены все сравнительные исследования групп пациенток с применением ЭКО и без него. Из исследования исключены работы, не содержащие данных в отношении развития злокачественных новообразований тела матки, исключению подвергались также данные о развитии злокачественных процессов других локализаций, включая шейку матки.

Данные извлечены в соответствии со следующей структурой: год публикации, фамилия и инициалы первого автора, дизайн исследования, группы исследования, показатель онкологических заболеваний.

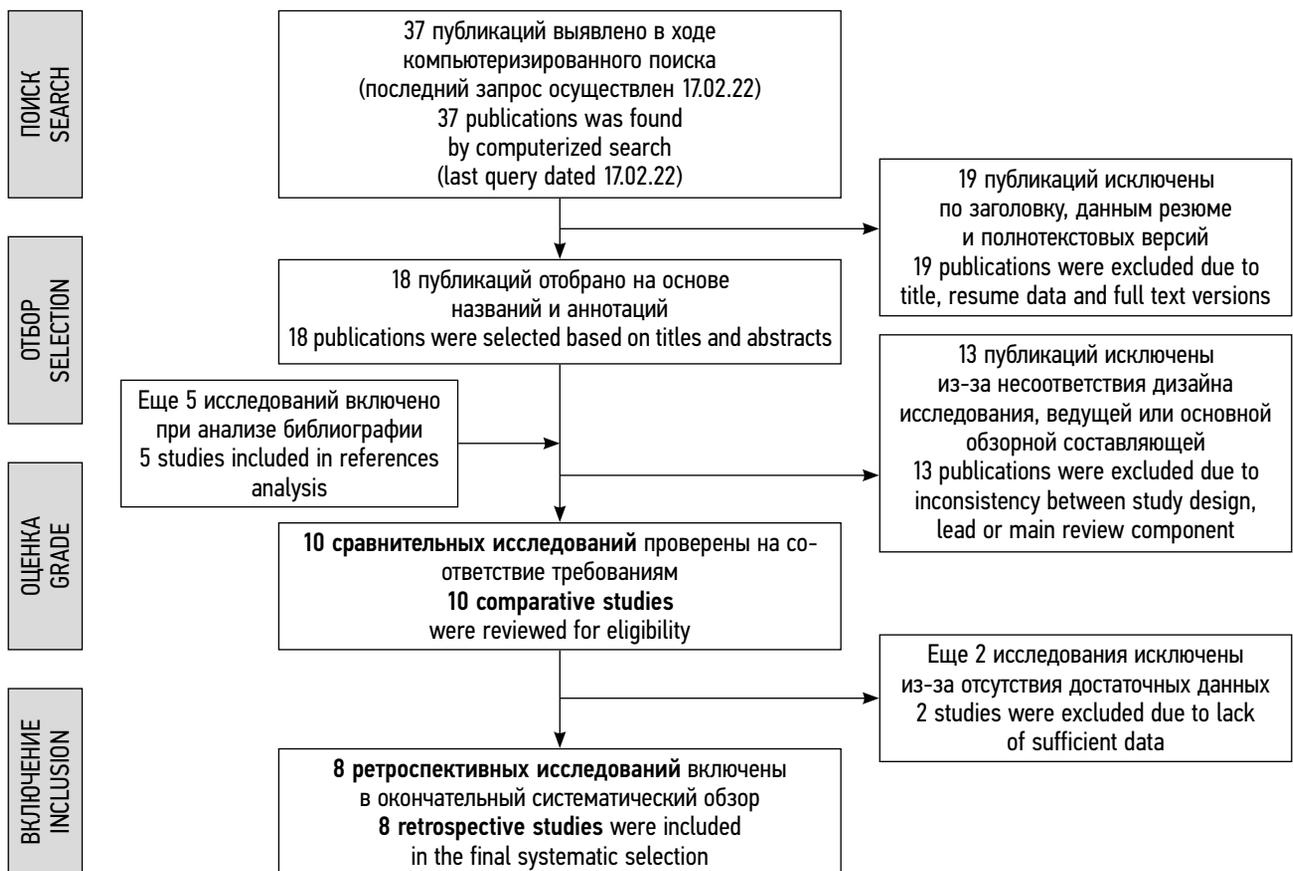


Рис. 1. Этапы поиска и отбора исследований для метаанализа

Fig. 1. Methodology for searching and selecting studies for meta-analysis

Из исследований также извлечена и оценена доступная информация о паритете (количестве родов в анамнезе) пациенток и особенностях ЭКО (количестве циклов, индукции овуляции).

Основным оцениваемым исходом было развитие рака тела матки (эндометрия) в группах с применением ЭКО и без него.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В большей части исследований, изучающих риск развития рака эндометрия в группе женщин с ЭКО не обнаружено значительное увеличение этого риска [18–24]. L.A. Brinton и соавт. сообщают об отсутствии ассоциации между лечением бесплодия и риском развития рака эндометрия (относительный риск [OR] 1,25; 95 % доверительный интервал [95 % ДИ] 0,55–2,84). При подгрупповом анализе выявлено незначительное повышение данного риска в когорте пациенток с 1–3 циклами ЭКО (OR 1,94; 95 % ДИ 0,73–5,12). Не выявлено также существенных взаимосвязей риска развития рака эндометрия при применении аналога гонадотропин-рилизинг-гормона (OR 1,39; 95 % ДИ 0,54–3,55), клонифена (OR 1,01; 95 % ДИ 0,42–2,42) или прогестагена (OR 1,24; 95 % ДИ 0,53–2,87) [18]. К схожим выводам пришли P. Kristiansson и соавт. При сравнении групп

пациенток с применением ЭКО и без него (647 704 женщин) они оценили канцерогенез органов женской репродуктивной системы и молочных желез пациенток в совокупности, а также представили данные в отношении развития злокачественных опухолей тела матки. Они резюмировали, что в соответствии с результатами нельзя говорить о достоверном увеличении риска развития злокачественных новообразований, в том числе на эндометрии, у женщин в постменопаузальном периоде, родивших с помощью ЭКО [19].

В работе C.L. Williams и соавт. представлены данные наблюдения (в среднем в течение 8,8 года) 255 786 женщин, перенесших манипуляции *in vitro* с человеческими ооцитами, сперматозоидами или эмбрионами с целью реализации репродуктивной функции. В подгруппе пациенток со злокачественными опухолями тела матки морфологическая характеристика новообразований определялась в 92 % случаев как эпителиальная, а в 70 % случаев — как эндометриоидная. Авторы пришли к выводу, что риск развития рака тела матки не повышается в сравнении с рассчитанным ожидаемым риском для этой популяции (стандартизированный коэффициент заболеваемости [SIR] 1,12; 95 % ДИ 0,95–1,30). Однако повышенный риск развития рака данной локализации ассоциирован с нарушениями овуляции, тогда как многочисленные роды, напротив, заметно снижают этот риск. В этом

исследовании количество циклов ЭКО не продемонстрировало значимой корреляции с риском развития карциномы тела матки так же, как и возраст женщин на момент применения методов ВРТ и отдаленных онкологических рисков [20]. A.N. Yli-Kuha и соавт. сообщают о 4 случаях развития рака тела матки среди 9175 пациенток группы ЭКО и двух случаях среди 9175 пациенток группы контроля, что также говорит об отсутствии значимой ассоциации между ЭКО и развитием рака [24].

M.M. Reigstad и соавт. провели исследование среди 1 353 724 пациенток и продемонстрировали, что риск рака эндометрия незначительно повышен у женщин с родами в анамнезе, подвергшихся ВРТ в объеме контролируемой гиперстимуляции яичников с дальнейшей процедурой ЭКО, что, однако, не было подкреплено статистически значимыми результатами (OR, HR 1,62; 95 % ДИ 0,70–3,85). Среди женщин с отсутствием родов в анамнезе повышение риска не отмечено (OR, HR 0,39; 95 % ДИ 0,15–1,03). Содержание протоколов контролируемой гиперстимуляции яичников у пациенток данного исследования заметно варьировалось, но, в основном, включало следующие три препарата: аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (агонисты или антагонисты), гонадотропины (фолликулостимулирующий гормон или человеческий менопаузальный гонадотропин) и, наконец, хорионический гонадотропин человека. Результаты исследования также демонстрируют, что риск рака эндометрия повышен у женщин, получающих кломифена цитрат (OR, HR 2,91; 95 % ДИ 1,87–4,53), при этом уровень риска достигал максимума у нерожавших женщин (OR, HR 4,49; 95 % ДИ 2,66–7,60) ($p = 0,04$). В группе женщин с родами в анамнезе при более чем шести циклах стимуляции овуляции (OR, HR 4,68; 95 % ДИ 1,74–12,6) статистическая значимость риска была особенно высокой [12]. В то же время, по данным R. Kessous и соавт., у пациенток с ЭКО в анамнезе частота развития рака яичников и матки была значительно выше, по сравнению с пациентками, которым проводилась стимуляция овуляции и пациентками, которым лечение бесплодия не проводилось [25].

МЕТААНАЛИЗ

Метаанализ проведен по трем показателям исходов в зависимости от дизайна исследования: 1) частота обнаружения рака тела матки в группе ЭКО и группе без ЭКО; 2) показатель SIR рака тела матки в группе ЭКО; 3) показатель отношение рисков (HR) развития рака эндометрия в группе ЭКО.

По объединенным данным трех исследований (рис. 2), частота выявления рака тела матки составила 0,04 % (рак обнаружен у 8 из 19 040 женщин) в группе ЭКО и 0,19 % (рак обнаружен у 144 из 754 116 женщин) в группе без ЭКО. В соответствии со значением Q -критерия Кохрена данные гомогенны ($p > 1$), показатель I^2 демонстрирует умеренную степень гетерогенности. На основе результатов составлена модель с фиксированным эффектом и не получено статистически значимых различий в показателях частоты обнаружения рака тела матки в обеих группах (OR 2,15 [0,90; 5,17]).

Следующий анализ объединил результаты четырех исследований (рис. 3), в качестве оцениваемого показателя выступил стандартизированный показатель (SIR) обнаружения злокачественных новообразований тела матки после процедуры ЭКО. В целом, показатели различных отдельных исследований были близки к сопоставимости по общему риску появления злокачественных новообразований тела матки. В соответствии с данными Q -критерия Кохрена данные гетерогенны ($p < 1$), тогда как показатель I^2 демонстрирует значительную степень гетерогенности ($I^2 = 62$ %). На основе результатов составлена модель случайных эффектов. Суммарный анализ не продемонстрировал статистически значимых различий (SIR 0,97 [0,71; 1,24]).

По объединенным данным двух исследований (рис. 4), в соответствии со значением Q -критерия Кохрена данные гетерогенны ($p > 1$), показатель I^2 демонстрирует значительную степень гетерогенности ($I^2 = 55$ %). В этом случае, согласно принятой методике, необходимо учитывать в первую очередь данные теста χ^2 , поэтому выбрана

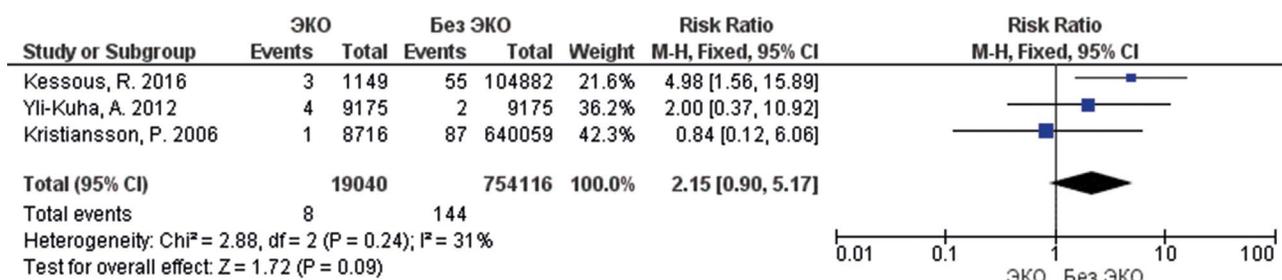


Рис. 2. Лесовидная диаграмма. Сравнительный анализ частоты обнаружения рака тела матки в группе ЭКО и группе без ЭКО в исследованиях 1999–2022 гг. CI — доверительный интервал (ДИ); Study or subgroup — исследование или подгруппа; Events — случаи (в данном случае развитие рака); Total — общее число; Weight — процент; total (95% CI) — общее число (95 % ДИ); Total events — общее число случаев; Heterogeneity, Chi² — гетерогенность; Test for overall effect, Z — тест на суммарный эффект; Risk ratio (RR) — относительный риск (ОР); M-H, Fixed (fixed-effect model) — модель фиксированного эффекта

Fig. 2. Tree diagram. Comparative analysis of the incidence of uterine cancer in the IVF group and the group without IVF in studies 1999–2022. ЭКО — IVF; без ЭКО — non-IVF; CI — confidence interval

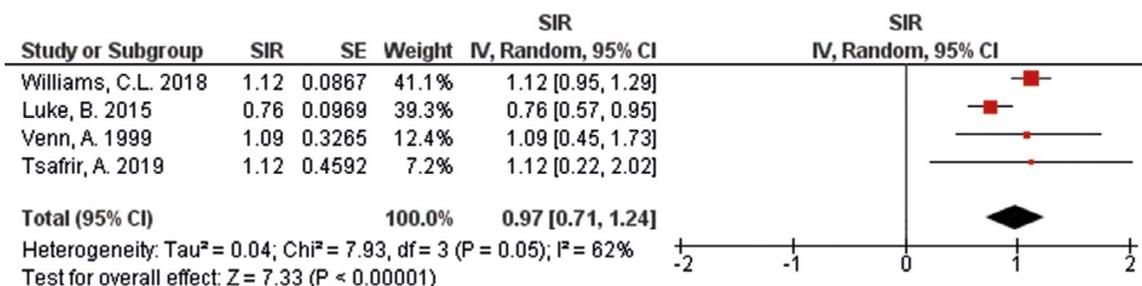


Рис. 3. Лесовидная диаграмма. Сравнительный анализ стандартизованного коэффициента заболеваемости раком тела матки в группе ЭКО в исследованиях 1999–2022 гг. Study or subgroup — исследование или подгруппа; SIR — стандартизованный коэффициент заболеваемости; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — процент; IV, Random, 95% CI — доверительный интервал (ДИ); Total (95% CI) — общее число (95 % ДИ); Heterogeneity, Tau² — гетерогенность; Test for overall effect, Z — тест на суммарный эффект

Fig. 3. Tree diagram. Comparative analysis of the standardized incidence rate (SIR) for uterine cancer in the IVF group in studies 1999–2022. SIR — standardized index of detection; SE — standard error; IV, Random, 95% CI — confidence interval

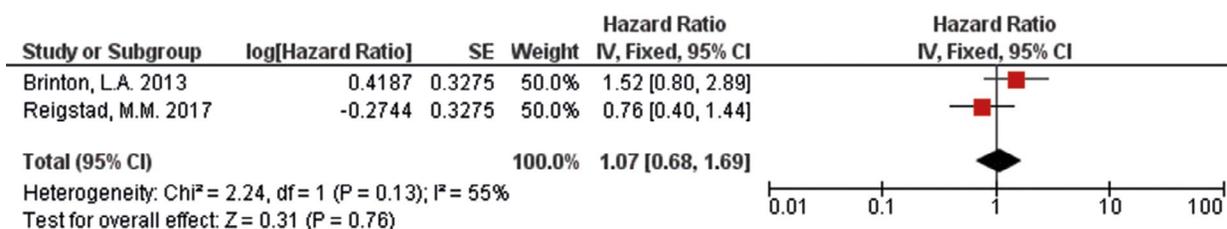


Рис. 4. Лесовидная диаграмма. Сравнительный анализ показателей отношения рисков развития рака эндометрия в группе ЭКО в исследованиях 1999–2022 гг. Study or subgroup — исследование или подгруппа; Log (Hazard Ratio) — коэффициент риска (КР); SE — стандартная ошибка среднего; Weight — процент; Hazard Ratio (HR) — коэффициент риска (КР); Total (95% CI) — общее число (95 % ДИ); CI — доверительный интервал (ДИ); Heterogeneity, Chi² — гетерогенность; Test for overall effect, Z — тест на суммарный эффект

Fig. 4. Tree diagram. Comparative analysis of hazard ratio (HR) indicators of endometrial cancer development in the IVF group in studies 1999–2022. SE — standard error; CI — confidence interval

модель с фиксированным эффектом. Не получено статистически значимых различий в показателях HR развития рака эндометрия в случае применения ЭКО (HR 2,15 [0,90; 5,17]).

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенные методы лечения бесплодия могут включать использование препаратов антиэстрогенов для индукции овуляции, таких как кломифена цитрат или тамоксифен, причем как отдельно, так и в составе циклов ЭКО. К часто применяемым препаратам также относятся менопаузальные гонадотропины человека, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон и хорионический гонадотропин человека. В сравнительном когортном исследовании с участием 19 000 женщин после 17 лет наблюдения получены данные в пользу безопасности метода ЭКО. Риск развития рака эндометрия после стимуляции яичников в соответствии с протоколами ЭКО был сопоставим с риском при других методах лечения бесплодия (SIR 1,41; 95 % ДИ 0,77–2,37; $p > 0,05$) [8]. Исследования влияния этих препаратов на частоту развития рака эндометрия при изолированном применении и в составе ВРТ

содержат противоречивые данные, а дизайны исследований часто не позволяют с достаточной точностью говорить о клинической структуре развивающихся неопластических процессов и репрезентативности данных из-за малочисленности и неоднородности обследуемой когорты пациентов [8, 13, 25–30]. Исследователи некоторых из обнаруженных работ, к сожалению, не структурировали данные в соответствии с гистологической классификацией опухолей матки, разделяя новообразования тела и шейки матки только по их локализации. Ограничивающими факторами для обзора и метаанализа также являлись небольшое количество исходов, короткие сроки наблюдения и раннее выбывание пациенток из исследований.

Таким образом, изучение возможной взаимосвязи лечения бесплодия у женщин с развитием злокачественных новообразований эндометрия является крайне актуальным с учетом недостатков исследований, доступных для оценки сегодня [29]. Усложняет анализ ситуации и тот факт, что само бесплодие ассоциировано с повышенным риском развития рака эндометрия (отношение шансов [ОШ] 1,22; 95 % ДИ 1,13–1,33), так же как и отсутствие родов в анамнезе (ОШ 1,76; 95 % ДИ 1,59–1,94) [30].

Безусловно, изменения гормонального статуса рассматривают как немаловажный фактор риска развития рака эндометрия. Карциномы эндометрия I типа (гормонозависимого) распространены в большей степени [8, 31]. Из-за схожести химических свойств кломифена цитрата и тамоксифена различные авторы активно обсуждают патогенетическую связь их приема с раком эндометрия [26, 27]. Однако мнения исследователей расходятся, а данные не позволяют говорить однозначно о наличии такой ассоциации.

В нескольких когортных исследованиях продемонстрировано увеличение частоты развития рака эндометрия у пациенток, получавших кломифена цитрат [12, 23, 25, 32]. Кроме того, существуют обсуждения о том, что риск развития рака зависит от дозы препарата и количества циклов стимуляции, поскольку частота злокачественных новообразований эндометрия значительно выше у женщин, принимавших кломифена цитрат 6 циклов и более [12].

Выявлено также, что риск развития рака эндометрия значительно выше у женщин, получавших кломифена цитрат и человеческий менопаузальный гонадотропин, по сравнению с риском в общей популяции (SIR 5,0; 95 % ДИ 2,15–9,85; $p < 0,05$) [32]. Однако большинство исследований не подтвердили эти результаты и не продемонстрировали значительного увеличения частоты последующего рака эндометрия у женщин, получавших в прошлом кломифена цитрат, гонадотропины и ЭКО [26, 27, 31]. В ретроспективном исследовании с участием 12 193 женщин с бесплодием за 26 лет наблюдения не выявлено существенной разницы в отношении риска развития рака эндометрия при приеме гонадотропинов (ОР 1,34; 95 % ДИ 0,76–2,37; $p > 0,05$), кломифена цитрата (HR 1,39; 95 % ДИ 0,96–2,01; $p > 0,05$) или обоих препаратов (HR 1,77; 95 % ДИ 0,98–3,19; $p > 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы [18]. Кроме того, согласно большому когортному исследованию с участием 29 700 женщин, заболеваемость раком тела матки не была выше ожидаемого уровня у женщин в группе ЭКО по сравнению с заболеваемостью в группе без лечения бесплодия (SIR 1,09; 95 % ДИ 0,45–2,61; $p > 0,05$) [21]. В силу того, что контрольная группа, представляющая собой женщин общей популяции, может быть нерепрезентативной для сравнения, правомерно рассматривать в качестве группы контроля пациенток с бесплодием, не планирующих беременность [13, 27].

Интересные данные предоставлены в метаанализе пяти исследований (с включением 776 224 женщин с бесплодием), где не был выявлен повышенный риск развития карциномы эндометрия в группах женщин после лечения и без лечения бесплодия. В соответствии с полученными данными авторы предположили, что медикаментозная терапия при бесплодии может снижать частоту развития злокачественных новообразований в матке с 2,22 до 0,14 %. Обнаружено также,

что заболеваемость неопластическими процессами матки статистически снижалась в группе применения протоколов ЭКО (ОШ 0,38; 95 % ДИ 0,30–0,47; $p < 0,05$) [33]. Метаанализ, объединивший 15 исследований с участием общей популяции в качестве контрольной группы, продемонстрировал увеличение риска развития рака эндометрия в 1,8 раза у 1,7 млн пациенток со стимуляцией овуляции [27]. С другой стороны, в том же систематическом обзоре, когда исследуемую группу сравнивали с когортой пациенток с бесплодием, не получавших лечения, определенной связи между злокачественными новообразованиями в матке и воздействием какого-либо препарата не зарегистрировали [27].

Таким образом, данные литературы позволяют говорить о неоднозначных результатах оценки риска развития рака эндометрия у пациенток с ЭКО. Структура исследований в подавляющем большинстве случаев не позволяет достаточно точно стратифицировать пациенток на подгруппы в зависимости от получаемой терапии, дозировки препаратов и количества циклов стимуляции, а значит, и определить вклад фармакологического воздействия препаратов в общую структуру заболеваемости раком тела матки. Существует ряд исследований, сфокусированных на оценке непосредственного влияния различных фармакологических методов лечения бесплодия на риск развития онкологических процессов в органах женской репродуктивной системы, однако эти работы находятся вне контекста методов ЭКО, что выходит за рамки настоящего исследования. Информация о факторах бесплодия (мужском факторе, патологии маточных труб или яичников, эндометриозе и др.) в большинстве исследований представлена как вводная описательная характеристика, что не позволяет оценивать вклад этих факторов в онкологический риск.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные различными исследованиями данные разнородны и неоднозначны. Структура исследования в ряде случаев не включает подробную информацию о группах и не позволяет достаточно точно говорить о клинической структуре развивающихся злокачественных новообразований. Результаты применения различных подходов к лечению бесплодия и протоколов ВРТ свидетельствуют о наличии определенных факторов риска у данной категории пациенток, причем статус сниженной фертильности сам ассоциирован с повышенным риском развития злокачественных новообразований в матке. Дальнейшие исследования позволят уточнить и стратифицировать риск развития рака тела матки в контексте сложной структуры применяемых протоколов лечения бесплодия, включая ЭКО, с оценкой конкретного вклада каждого индуктора овуляции в отдельности или в совокупности с другими методами преодоления женского бесплодия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Вклад авторов. *Е.А. Соснова, А.А. Ищенко, Л.А. Ключкина* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; *Л.А. Ключкина* — написание текста; *Е.А. Соснова, А.А. Ищенко* — редактирование.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The study was performed without external funding.

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Author contributions. *E.A. Sosnova, A.A. Ishchenko, L.A. Klyukina* — concept and design of research, collection and processing of material, statistical processing of data; *L.A. Klyukina* — writing the text; *E.A. Sosnova, A.A. Ishchenko* — editing.

All authors made a significant contribution to the study and the article preparation, as well as read and approved the final version before its publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Momenimovahed Z., Taheri S., Tiznobaik A., Salehiniya H. Do the fertility drugs increase the risk of cancer? A review study // *Front. Endocrinol.* 2019. Vol. 10. P. 313. DOI: 10.3389/fendo.2019.00313
- Филлипов О.С. Причины и факторы развития бесплодия среди населения Сибири // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2002. № 2. С. 47–49.
- Устинова Т.А., Артымук Н.В., Власова В.В., Пыжов А.Я. Бесплодие в Кемеровской области // *Мать и дитя в Кузбассе.* 2010. № 1 (40). С. 37–39.
- Даржаев З.Ю., Аталян А.В., Ринчиндоржиева М.П., Сутурина Л.В. Частота бесплодия в браке среди городского и сельского женского населения Республики Бурятия: результаты популяционного исследования // *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2017. Т. 2. № 4. С. 14–21. DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-4-14-21
- Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е. Анохова Л.И., и др. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае // *Бюллетень ВШЦ СО РАМН.* 2014. № 4 (98). С. 54–58.
- Феоктистов А.А. Маточный фактор в клинике женского бесплодия: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2006.
- Kroener L., Dumesic D., Al-Safi Z. Use of fertility medications and cancer risk: a review and update // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 29. No. 4. P. 195–201. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000370
- Del Pup L., Peccatori F.A., Levi-Setti P.E., et al. Risk of cancer after assisted reproduction: a review of the available evidences and guidance to fertility counselors // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018. Vol. 22. No. 22. P. 8042–8059. DOI: 10.26355/eurev_201811_16434
- Louis L., Saso S., Ghaem-Maghani S., et al. The relationship between infertility treatment and cancer including gynaecological cancers // *Obstet. Gynaecol.* 2013. Vol. 15. No. 3. P. 177–183. DOI: 10.1111/tog.12040
- Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2015 г. // *Проблемы Репродукции.* 2017. Т. 23. № 5. С. 8–22. DOI: 10.17116/repro20172358-22
- Berntsen S., Soderstrom-Anttila V., Wennerholm U.-B., et al. The health of children conceived by ART: “the chicken or the egg?” // *Hum. Reprod. Update.* 2019. Vol. 25. No. 2. P. 137–158. DOI: 10.1093/humupd/dmz001
- Reigstad M.M., Larsen I.K., Myklebust T.Å., et al. Cancer risk among parous women following assisted reproductive technology // *Hum. Reprod.* 2015. Vol. 30. No. 8. P. 1952–1963. DOI: 10.1093/humrep/dev124
- Siristatidis C., Sergentanis T.N., Kanavidis P., et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer – a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2013. Vol. 19. No. 2. P. 105–123. DOI: 10.1093/humupd/dms051
- Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов // *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2009. № 1–2. С. 76–80. DOI: 10.17650/1994-4098-2009-0-1-2-76-80
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [дата обращения 21.04.2022]. Доступ по ссылке: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf
- Katzke V.A., Kaaks R., Kühn T. Lifestyle and cancer risk // *Cancer J.* 2015. Vol. 21. No. 2. P. 104–110. DOI: 10.1097/PP0.0000000000000101
- Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA). United Kingdom IVF 405 figures. 2008; 2011. [дата обращения 21.04.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.hfea.gov.uk/>
- Brinton L.A., Trabert B., Shalev V., et al. *In vitro* fertilization and risk of breast and gynecologic cancers: a retrospective cohort study within the Israeli Maccabi Healthcare Services // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. No. 5. P. 1189–1196. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.029
- Kristiansson P., Björ O., Wrambsy H. Tumour incidence in Swedish women who gave birth following IVF treatment // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. No. 2. P. 421–426. DOI: 10.1093/humrep/del411
- Williams C.L., Jones M.E., Swerdlow A.J., et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991–2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation // *BMJ.* 2018. Vol. 362. P. k2644. DOI: 10.1136/bmj.k2644
- Venn A., Watson L., Bruinsma F., et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilization // *Lancet.* 1999. Vol. 354. P. 1586–1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)05203-4

22. 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. Vol. 77. P. 324–327. DOI: 10.1016/S0015-0282(01)02986-7
23. Luke B., Brown M.B., Spector L.G., et al. Cancer in women after assisted reproductive technology // *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 104. P. 1218–1226. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1135
24. Yli-Kuha A.-N., Gissler M., Klemetti R., et al. Cancer morbidity in a cohort of 9175 Finnish women treated for infertility // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 1149–1155. DOI: 10.1093/humrep/des031
25. Kessous R., Davidson E., Meirovitz M., et al. The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 142. No. 1. P. 287–293. DOI: 10.1007/s00432-015-2035-x
26. Silva Idos S., Wark P.A., McCormack V.A., et al. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort // *Br. J. Cancer.* 2009. Vol. 100. No. 11. P. 1824–1831. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605086
27. Skalkidou A., Sergentanis T.N., Gialamas S.P., et al. Risk of endometrial cancer in women treated with ovary-stimulating drugs for subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 3. No. 3. P. CD010931. DOI: 10.1002/14651858.CD010931.pub2
28. Althuis M.D., Moghissi K.S., Westhoff C.L., et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation // *Am. J. Epidemiol.* 2005. Vol. 161. No. 7. P. 607–615. DOI: 10.1093/aje/kwi084
29. Cetin I., Cozzi V., Antonazzo P. Infertility as a cancer risk factor – a review // *Placenta.* 2008. Vol. 29. (Suppl. B). P. 169–177. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.08.007
30. Yang H.P., Cook L.S., Weiderpass E., et al. Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2) // *Br. J. Cancer.* 2015. Vol. 112. No. 5. P. 925–933. DOI: 10.1038/bjc.2015.24
31. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility drugs and cancer: A guideline // *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 106. No. 7. P. 1617–1626. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.035
32. Lerner-Geva L., Rabinovici J., Olmer L., et al. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. No. 10. P. 809–814. DOI: 10.3109/09513590.2012.671391
33. Saso S., Louis L.S., Doctor F., et al. Does fertility treatment increase the risk of uterine cancer? A meta-analysis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015. Vol. 195. P. 52–60. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.002

REFERENCES

1. Momenimovahed Z, Taheri S, Tiznobaik A, Salehiniya H. Do the fertility drugs increase the risk of cancer? A review study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:313. DOI: 10.3389/fendo.2019.00313
2. Fillipov OS. Prichiny i faktory razvitiya besplodiya sredi naseleniya Sibiri. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2002;(2):47–49. (In Russ.)
3. Ustinova TA, Artymuk NV, Vlasova VV, Pyzhov AY. Infertility in couples of Kemerovo region. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2010;1(40):37–39. (In Russ.)
4. Darzhaev ZYu, Atalyan AV, Rinchindorzhiyeva MP, Suturina LV. Prevalence of female infertility among urban and rural population in Buryat republic. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017;2(4):14–21. (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-4-14-21
5. Frolova NI, Belokrinskaya TE, Anokhova LI, et al. Prevalence and characteristics of infertility in young women of reproductive age living in Zabaykalsky district. *Bjulleten' VSNC SO RAMN*. 2014;4(98):54–58. (In Russ.)
6. Feoktistov AA. Matochnyy faktor v klinike zhenskogo besplodiya. [dissertation abstract]. Moscow; 2006. (In Russ.)
7. Kroener L, Dumesic D, Al-Safi Z. Use of fertility medications and cancer risk: a review and update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017;29(4):195–201. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000370
8. Del Pup L, Peccatori FA, Levi-Setti PE, et al. Risk of cancer after assisted reproduction: a review of the available evidences and guidance to fertility counselors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(22):8042–8059. DOI: 10.26355/eurrev_201811_16434
9. Louis L, Saso S, Ghaem-Maghani S, et al. The relationship between infertility treatment and cancer including gynaecological cancers. *Obstetrician Gynaecologist*. 2013;15(3):177–183. DOI: 10.1111/tog.12040
10. Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. Registr centrov VRT v Rossii. Otchet za 2015 g. *Problemy Reprodukcii*. 2017;23(5):8–22. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20172358-22
11. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, et al. The health of children conceived by ART: “the chicken or the egg?”. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):137–158. DOI: 10.1093/humupd/dmz001
12. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TÅ, et al. Cancer risk among parous women following assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2015;30(8):1952–1963. DOI: 10.1093/humrep/dev124
13. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer – a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(2):105–123. DOI: 10.1093/humupd/dms051
14. Aksel YeM. Statistics of gynecological malignancies. *Tumors of female reproductive system*. 2009;(1–2):76–80. (In Russ.) DOI: 10.17650/1994-4098-2009-0-1-2-76-80
15. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIIO im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIIt radiologii” Minzdrava Rossii; 2018. (In Russ.). [cited 2022 Apr 21]. Available from: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf
16. Katzke VA, Kaaks R, Kühn T. Lifestyle and cancer risk. *Cancer J*. 2015;21(2). DOI: 10.1097/PPO.0000000000000101
17. Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA). *United Kingdom IVF 405 figures*. 2008; 2011. [cited 2022 Apr 21]. Available from: <https://www.hfea.gov.uk/>
18. Brinton LA, Trabert B, Shalev V, et al. In vitro fertilization and risk of breast and gynecologic cancers: a retrospective cohort study within the Israeli Maccabi Healthcare Services. *Fertil Steril*. 2013;99(5):1189–1196. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.029
19. Kristiansson P, Björ O, Wramsby H. Tumour incidence in Swedish women who gave birth following IVF treatment. *Hum Reprod*. 2007;22(2):421–426. DOI: 10.1093/humrep/del411
20. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted

- reproductive technology in Great Britain, 1991–2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. *BMJ*. 2018;362:k2644. DOI: 10.1136/bmj.k2644
- 21.** Venn A, Watson L, Bruinsma F, et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilization. *Lancet*. 1999;354:1586–1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)05203-4
- 22.** 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;77:324–327. DOI: 10.1016/S0015-0282(01)02986-7
- 23.** Luke B, Brown MB, Spector LG, et al. Cancer in women after assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2015;104:1218–1226. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1135
- 24.** Yli-Kuha A-N, Gissler M, Klemetti R, et al. Cancer morbidity in a cohort of 9175 Finnish women treated for infertility. *Hum Reprod*. 2012;27:1149–1155. DOI: 10.1093/humrep/des031
- 25.** Kessous R, Davidson E, Meirovitz M, et al. The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(1):287–293. DOI: 10.1007/s00432-015-2035-x
- 26.** Silva Idos S, Wark PA, McCormack VA, et al. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. *Br J Cancer*. 2009;100(11):1824–1831. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605086
- 27.** Skalkidou A, Sergentanis TN, Gialamas SP, et al. Risk of endometrial cancer in women treated with ovary-stimulating drugs for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD010931. DOI: 10.1002/14651858.CD010931.pub2
- 28.** Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol*. 2005;161(7):607–615. DOI: 10.1093/aje/kwi084
- 29.** Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. Infertility as a cancer risk factor – a review. *Placenta*. 2008;29(Suppl B):169–177. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.08.007
- 30.** Yang HP, Cook LS, Weiderpass E, et al. Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *Br J Cancer*. 2015;112(5):925–933. DOI: 10.1038/bjc.2015.24
- 31.** Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertility drugs and cancer: A guideline*. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1617–1626. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.035
- 32.** Lerner-Geva L, Rabinovici J, Olmer L, et al. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(10):809–814. DOI: 10.3109/09513590.2012.671391
- 33.** Saso S, Louis LS, Doctor F, et al. Does fertility treatment increase the risk of uterine cancer? A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;195:52–60. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.002

ОБ АВТОРАХ

Лидия Александровна Ключкина;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>;
eLibrary SPIN: 1686-2663; e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Елена Алексеевна Соснова, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
Scopus Author ID: 6506060490; ResearcherID: P-9736-2017;
eLibrary SPIN: 6313-9959; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

* **Антон Анатольевич Ищенко, канд. мед. наук;**

адрес: Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6673-3934>;
Scopus Author ID: 57192960633; eLibrary SPIN: 2306-4571;
e-mail: ra2001_2001@mail.ru

AUTHORS INFO

Lidia A. Klyukina, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>;
eLibrary SPIN: 1686-2663; e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Elena A. Sosnova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
Scopus Author ID: 6506060490; ResearcherID: P-9736-2017;
eLibrary SPIN: 6313-9959; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

* **Anton A. Ishchenko, MD, Cand. Sci. (Med.);**

address: 3 Ivankovskoe Hwy., Moscow, 125367, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6673-3934>;
Scopus Author ID: 57192960633; eLibrary SPIN: 2306-4571;
e-mail: ra2001_2001@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author