

СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

М. В. Киселева¹, М. Н. Лунькова¹, К. У. Егимбаев²

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

² Обнинский институт атомной энергетики НИЯУ МИФИ, г. Обнинск

За 2021 год в Российской Федерации выявлено 580 415 случаев злокачественных новообразований (в том числе 315 376 у пациенток женского пола). Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости у женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (39,9%), среди которых рак молочной железы занимает первое место, что соответствует 21,7% от всех диагностированных новообразований у женщин [1, 2]. В последние годы, благодаря действию скрининговых программ, отмечается тенденция к выявлению ранних стадий онкологических заболеваний. В комбинации с применением новых методов лечения это приводит к высоким показателям общей и безрецидивной выживаемости. Однако многие методы противоопухолевого лечения обладают гонадотоксическими эффектами, тем самым приводят к развитию вторичного бесплодия у молодых пациенток [3]. Данная проблема легла в основу создания первых биобанков для сохранения генетического материала онкологических больных. В статье представлены клинические примеры ведения подобных пациенток.

Ключевые слова: фертильность, онкологические больные, биобанки

FERTILITY PRESERVATION IN CANCER PATIENTS. OWN EXPERIENCE

M. V. Kiseleva¹, M. N. Lounkova¹, K. U. Egimbaev²

¹ Medical Radiological Research Center named after A. F. Tsyba — a Branch of Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² National Research Nuclear University MEPhI

580 415 cases of malignant neoplasms (including 315 376 those in female patients) were identified in the Russian Federation for 2021. Malignant neoplasms of reproductive organs account for the largest proportion (39,9%) in the structure of cancer incidence in women, among which breast cancer ranks first, that corresponds to 21,7% of all diagnosed neoplasms in women [1, 2]. In recent years, due to screening programmes there has been an increasing tendency towards cancer detection at early stages. In combination with the use of novel treatment strategies it contributes to high overall and recurrence-free survival rates. However, many types of antitumor treatment have gonadotoxic effects, thereby leading to the development of secondary infertility in young patients [3]. This problem laid the ground for the creation of the first biobanks for the preservation of genetic material of cancer patients. The article presents clinical examples of the management of such patients.

Keywords: fertility, cancer patients, biobanks

С 2006 года в Медицинском радиологическом научном центре им. А. Ф. Цыба — филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России создан первый биобанк генетического материала онкологических пациентов, и начата работа по сохранению фертильности у онкологических пациентов репродуктивного возраста.

На сегодняшний день в биобанке Центра находится 3200 образцов генетического материала, среди которых образцы яичниковой ткани, ткани яичника, спермы, ооциты и эмбрионы. Среди наших пациентов, генетический материал которых хранится в криобанке, преобладают больные раком молочной железы (33%), на втором

месте пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями (26 %), третье место занимают пациентки с онкогинекологическими заболеваниями (18 %), остальные образцы биоматериала принадлежат пациентам с саркомами костей, злокачественными новообразованиями головы и шеи, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Средний возраст пациентов, генетический материал которых хранится в криобанке, составляет 28 лет и 5 месяцев. Нами был проанализирован овариальный резерв пациенток при установлении диагноза злокачественного новообразования, и, как оказалось, 47 % из них уже до проведения противоопухолевого лечения имели сниженный овариальный резерв.

Мы проанализировали данные о 145 пациентках со ЗНО различных локализаций и разделили их на шесть групп: с ЗНО ЖКТ, с лимфопролиферативными заболеваниями, с опухолями головы и шеи, с опухолями костной системы, с ЗНО молочной железы, с гинекологическими ЗНО (рак тела матки, шейки матки, влагалища, яичников). Средний возраст в группе заболеваний ЖКТ составил 32,5 лет, лимфопролиферативных заболеваний — 24,4 года, опухолей головы и шеи — 25,5 лет, опухолей костной системы — 26,8 лет, в группе ЗНО молочной железы — 30,1 год, гинекологические ЗНО — 32,5 лет. Показатели гормонального статуса отражены в каждой группе в таблице 1.

Как показывают данные, наибольшее снижение овариального резерва наблюдалось в группах лимфопролиферативных заболеваний (учитывая наиболее молодой возраст пациенток по сравнению с другими группами), онкологических заболеваний органов репродуктивной

системы и опухолей костной системы. Учитывая полученные данные, возможно высказать мнение о возможном гонадотоксическом влиянии самих злокачественных опухолей, но данный вопрос требует дальнейшего изучения на более широкой выборке пациентов.

Основными показаниями для сохранения генетического материала у онкологических пациентов являются возраст не более 40 лет, удовлетворительные показатели овариального резерва: ФСГ, ЛГ, Е2, АМГ, определяемые в сыворотке крови на второй-третий день менструального цикла, объем яичников и число антральных фолликулов при УЗИ, гистологический тип опухоли, стадия заболевания (благоприятный прогноз выживания), гонадотоксичность предстоящего лечения, желание женщины сохранить свой генетический материал.

Основные методы для сохранения фертильности (биострахование) у женщин:

- Консервативная терапия при злокачественных новообразованиях, органосохранное лечение.
- Криоконсервация зрелых ооцитов, полученных с помощью специальных протоколов стимуляции овуляции или в естественных циклах.
- Криоконсервация незрелых ооцитов, полученных в нестимулированном цикле и культивируемых IVM.
- Криоконсервация эмбрионов. Возможна у пациенток, имеющих партнера.
- Криоконсервация и последующая ауто-трансплантация части кортикального слоя яичника, в котором содержатся примордиальные фолликулы.

Таблица 1

Показатели гормонального статуса в группах больных ЗНО различных локализаций

Группы ЗНО	Средний возраст, лет	Количество, чел.	АМГ, нг/мл	ФСГ мЕД/л	ЛГ мЕд/л	Эстрадиол Пг/мл
ЖКТ	32,5	6	3,18	4,5	11,5	120
ЛПЗ	24,4	45	3,2	5,9	10,8	115
Опухоли головы и шеи	25,5	11	4,18	3,8	8	150
Опухоли костной системы	26,8	7	3,0	7	6,75	89,5
РМЖ	30,1	63	2,9	7,3	15,3	74
Онкогинекология	32,5	58	2,3	14,4	8,3	101

Такие методики как криоконсервации ооцитов и эмбрионов зарекомендовали себя и стали рутинными в практике репродуктологов, что нельзя сказать о криоконсервации яичниковой ткани. Данный метод так же эффективен, но из-за некоторых технических и практических нюансов применения используются в Российской Федерации в очень узком числе клиник. Наибольший криобанк по хранению, в том числе яичниковой ткани, имеет Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. На сегодня в нем хранятся более 1400 образцов яичниковой ткани. Проведено 30 аутотрансплантаций яичниковой ткани, при этом восстановление менструального цикла наблюдалось у 80 % пациенток в течение трех-шести месяцев после проведения процедуры, наступило 10 беременностей, 6 из них — с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Клинические примеры

*Клинический пример I. Больная М.
1985 г.р.*

Диагноз: Смешанная герминогенная опухоль яичников T1N0M0. Комбинированное лечение в 2006 году (лапаротомия, аднексэктомия справа, резекция большого сальника + ПХТ).

Гистологическое заключение: смешанная герминогенная опухоль правого яичника (представленная зрелой и незрелой тератомой, опухолью желточного мешка).

В 2006 году забор ооцитов в естественном цикле (получено 4 ооцита).

В 2016 году пациентка обратилась в Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России для реализации репродуктивной функции. При контрольном обследовании (по данным ПЭТ-КТ, опухолевых маркеров) данных за рецидив заболевания не получено. В 2016 году произведен криоперенос 1 эмбриона в полость матки. В результате наступила беременность, закончившаяся своевременными родами в 2017 году — родилась здоровая доношенная девочка.

В апреле 2021 года данная пациентка повторно обратилась в Медицинский радиологический

научный центр имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России для повторной реализации репродуктивной функции.

Обследована:

Овариальный резерв:

АМГ — 1,3 (0,07–7,35)

ФСГ — 8,3 (норма от 3,5 до 12,5)

Эстрадиол 86 12,5–166)

ГСГ: непроходимость левой маточной трубы.

В мае 2021 года произведен криоперенос 1 бластоцисты в полость матки. Наступила одноплодная беременность, и родилась здоровая доношенная девочка 10.01.22 г.

*Клинический пример II. Больная К.
1986 г.р.*

Диагноз: Папиллярный рак щитовидной железы pT4N1M0, IV стадия, метастатическое поражение лимфоузлов шеи.

В связи с тем, что больной планировалось проведение послеоперационного курса радиойодтерапии. На первом этапе 29.12.2010 г. выполнено: тиреоидэктомия, лимфодиссекция, модифицированное футлярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи слева. Лапароскопическая биопсия яичниковой ткани.

Гистологическое заключение: неинкапсулированный папиллярный рак щитовидной железы (солидно-фолликулярного строения).

Гистологическое заключение № 4654–59 от 29.12.2010: I — тека-ткань яичника, II — тека-ткань с наличием примордиальных фолликулов.

Полученные биоптаты ткани яичника были криоконсервированы методом витрификации.

На втором этапе 15.02.2011 г. был проведен курс радиойодтерапии.

В течение последующих 19 месяцев констатирована аменорея, свидетельствующая об истощении функции яичников (табл. 2).

20.09.12 г. в МРНЦ им А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России была выполнена ортотопическая ауто-трансплантация витрифицированной яичниковой ткани. После чего отмечено: нормализация гормонального статуса и восстановление менструального цикла (табл. 2). Последнее позволило

получить 4 эмбриона в натуральных циклах. Спустя четыре года, в декабре 2014 г. выполнен перенос двух эмбрионов в полость матки. Наступила одноплодная беременность. 25 августа 2015 г. в результате оперативного родоразрешения доношенной беременности появился на свет мальчик весом 3400 г и ростом 52 см. Впервые в России была получена беременность после аутотрансплантации витрифицированной ткани яичника. Данный метод запатентован (патент № 2519637 от 16.04.2014 г.) и может использоваться для сохранения репродуктивной функции онкологических больных.

Клинический пример III. Пациентка К. 1992 г.

В 2011 году верифицирован диагноз: рак нижней поверхности языка T2N0M0.

Гистологическое заключение: плоскоклеточный ороговевающий рак.

Учитывая гонадотоксичность предстоящего лечения, 12.08.11 г. проведена лапароскопия, биопсия яичниковой ткани, криоконсервация яичниковой ткани.

С 14.08.2011 по 06.09.11 г. проведен курс сочетанной лучевой терапии на фоне введения 3 курсов цисплатина+ 5 фторурацила.

Спустя два месяца после проведения специфического лечения наступила аменорея.

15.09.2013 г. — аутотрансплантация криоконсервации яичниковой ткани.

Через 1 месяц отмечалась нормализация гормонального статуса, восстановление менструального цикла.

В 2014 году, февраль, — первая попытка ЭКО, неудачная.

В 2015 году, январь, — вторая попытка ЭКО, закончившаяся беременностью и срочными родами.

В марте 2017 года — третья попытка ЭКО, беременность и роды.

Обсуждение

Нами приведены клинические примеры эффективного применения различных методов сохранения фертильности, среди которых криоконсервация яичниковой ткани, ооцитов и эмбрионов у онкологических пациенток с различными нозологическими формами, в том числе с опухолями репродуктивной системы. У всех пациенток до проведения специфического лечения был взят генетический материал с целью сохранения репродуктивной функции, при этом после лечения отмечалось резкое снижение показателей овариального резерва, соответственно, шансы наступления самопроизвольной беременности у них были очень низкими. Беременности смогли добиться только с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий.

Заключение

Как показали приведенные выше клинические наблюдения, беременность у онкологических больных возможна. Все пациентки репродуктивного возраста должны быть направлены на консультацию к репродуктологу до начала специфического лечения по поводу онкологического заболевания. Сохранение фертильности является важным аспектом реабилитации молодых онкологических пациентов после проведения специфического лечения.

Сохранение фертильности у онкологических больных сегодня стало рутинной процедурой и выполняется в рамках регламентирующих приказов в Российской Федерации. Организация консультаций в форме сотрудничества может проводиться путем телемедицины.

Таблица 2

Гормональный статус пациентки до-, после и во время лечения онкологического заболевания

Гормональный статус	Декабрь 2010 г. (до лечения)	Март 2011 г. (спустя 1 месяц после радиодтерапии)	Февраль 2012 г. (спустя 1 год после лечения)	Сентябрь 2012 г. Трансплантация	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
ФСГ (МЕ/л)	5,1	10,4	40,3	59,7	8,6	6,99	6,97	5,77
АМГ (ng/ml)	4,37	0,75	0,8	0,38	1,5	1,7	2,44	2,67

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 239 с.
2. The Global Cancer Observatory, March, 2021.
3. Назаренко Т. А., Ашрафян Л. А., Джанашивили Л. Г., Мартиросян Я. О. Сохранение репродуктивного материала у онкологических больных как медико-социальная и организационная проблема // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. — 2020. — № 9(1). — С. 60–65.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лунькова Мария Николаевна, врач отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: m.evtyukhina2010@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9205-0317

Lounkova Maria Nikolayevna, M. D., Physician of the Department of Novel Medical Technologies with the Group of Treatment of Breast Diseases of Medical Radiological Research Center named after A. F. Tsyba — a Branch of Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: m.evtyukhina2010@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9205-0317,

Егимбаев Кудайберген Усенбаевич, медицинский факультет Обнинского института атомной энергетики Национального исследовательского ядерного университета МИФИ, 249040, Калужская область, г. Обнинск, тер. Студгородок, д. 1, e-mail: el.lit95@mail.ru

Egimbaev Kudaibergen U., Medical Department of National Research Nuclear University МЕРФИ, e-mail: m.evtyukhina2010@yandex.ru

Киселева Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8464-1726, персональный идентификатор в РИНЦ: 342933

Kiseleva Marina Viktorovna, M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Novel Medical Technologies with the Group of Treatment of Breast Diseases of Medical Radiological Research Center named after A. F. Tsyba — a Branch of Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, personal international identifier ORCID: 0000-0001-8464-1726, personal identifier in Russian Science Citation Index: 342933