

ЖЕНСКАЯ ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Проблемы и их решения у онкопациентов

Перевод с английского под редакцией
академика РАН Л.А. Ашрафяна



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2023

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	7
Предисловие к изданию на английском языке	8
Участники издания	9
Список сокращений и условных обозначений	12
Часть I. Общие сведения по беременности у женщин, перенесших онкологическое заболевание, и варианты сохранения фертильности	13
Глава 1. Эпидемиология и общие аспекты, касающиеся беременности после постановки онкологического диагноза	15
Глава 2. Безопасность беременности и связанные с ней сложности у женщин с наличием гормонально-чувствительного рака молочной железы в анамнезе	22
Глава 3. Беременность после злокачественных опухолей гинекологической локализации	30
Глава 4. Обзор подходов к сохранению фертильности у пациенток с онкологическими заболеваниями	37
Глава 5. Сохранение фертильности у женщин с гемобластозами	55

Часть II. Сложности, связанные с сохранением фертильности у женщин с онкологическими заболеваниями	69
Глава 6. Организационные стратегии, направленные на то, чтобы преодолеть препятствия к сохранению фертильности женщин в онкологической практике	71
Глава 7. Влияние системной противоопухолевой терапии на фертильность	84
Глава 8. Консультирование по вопросам фертильности в стандартной врачебной практике: зачем, когда и как?	98
Глава 9. Сложности, связанные с консультированием онкологических пациентов по вопросам фертильности: ситуация в развивающихся странах....	114
Часть III. Спорные вопросы в области консультирования по вопросам фертильности у пациенток с раком молочной железы	127
Глава 10. Стимуляция яичников у женщин со злокачественными новообразованиями молочной железы.....	129
Глава 11. Роль агонистов гонадолиберина в сохранении фертильности при раке молочной железы	141
Глава 12. Консультирование по вопросам фертильности и беременности при раке молочной железы с зародышевыми мутациями генов <i>BRCA</i>	160
Предметный указатель.....	182

Безопасность беременности и связанные с ней сложности у женщин с гормонально- чувствительным раком молочной железы в анамнезе

Глава **2**

Хатем А. Азим-мл.

Введение

У женщин репродуктивного возраста рак молочной железы является самой часто диагностируемой злокачественной опухолью [1]. С учетом растущей тенденции к более позднему деторождению у все большего количества женщин рак молочной железы выявляют до того, как они родили запланированного ребенка [2]. В нескольких исследованиях было отмечено, что молодые пациентки с раком молочной железы беспокоятся о своей будущей фертильности и говорят о желании забеременеть в дальнейшем [3–5].

В наших знаниях есть пробел: мы не знаем, как устранить опасения, связанные с фертильностью и беременностью, у молодых женщин с раком молочной железы. В 2018 г. в крупном опросе с участием более чем 200 специалистов по раку молочной железы из Европы и США было показано, что около 50% из них не проводили консультаций по беременности после рака молочной железы или даже не знали о существовании соответствующих рекомендаций [5]. В том же исследовании более трети специалистов по раку молочной железы полагали, что беременность

после рака может принести вред, особенно пациенткам с гормонально-чувствительными вариантами опухолей.

Молодые женщины с гормонально-чувствительным раком молочной железы составляют около 60% всех пациенток [6, 7]. В стандартную адъювантную терапию входит ряд «гормональных или эндокринных методов лечения», которые проводят на протяжении 5–10 лет для снижения риска рецидива. Эти методы (например, тамоксифен, ингибиторы ароматазы в сочетании с подавлением функции яичников) улучшают отдаленные исходы у молодых пациенток с раком молочной железы [8–10]. Таким образом, понятно, что обсуждение беременности у женщин с гормонально-чувствительным раком молочной железы в анамнезе может быть достаточно неоднозначным вопросом. С одной стороны, значительное возрастание уровня женских половых гормонов в период беременности потенциально способно стимулировать рецидив опухоли, «по крайней мере теоретически». С другой стороны, беременность влияет на эффективность эндокринного лечения, что потенциально имеет опасные последствия в отношении исхода онкологического процесса [10].

Риск рецидива после беременности у женщин с раком молочной железы, положительного по рецепторам эстрогенов, в анамнезе

Среди тех, кто перенес онкологическое заболевание, у женщин с раком молочной железы частота беременности после постановки диагноза ниже всего, если сравнивать с женщинами после других онкологических заболеваний [11, 12]. Это обусловлено разными причинами, включая опасения по поводу безопасности беременности после постановки диагноза «рак молочной железы», особенно у женщин с гормонально-чувствительными опухолями.

В 2011 г. мы опубликовали метаанализ всех исследований «случай — контроль» и популяционных исследований, посвященных безопасной беременности у пациенток с раком молочной железы в анамнезе [13]. Основной результат метаанализа: беременность не связана с вредными последствиями. Наоборот, она была связана с улучшением выживаемости. Однако в этом исследовании были выявлены основные

ограничения, свойственные опубликованным исследованиям по этому вопросу. Одним ограничением был выбор контрольной группы, «то есть не беременных». В большинстве исследований не учитывалась систематическая ошибка, связанная с различиями длительности скрытого периода. Иными словами, поскольку беременность наступает только у пациенток без признаков рецидива, важно убедиться в том, что в контрольной группе нет рецидивов на протяжении времени, не меньшего, чем время между постановкой онкологического диагноза и беременностью. Другим ограничением была информация о статусе в отношении эстрогеновых рецепторов. Ни в одном из включенных в метаанализ исследований такой информации не было, как не проводился и анализ, посвященный безопасности беременности у пациенток с гормонально-чувствительными опухолями. В целом, крайне интересно, что, несмотря на публикацию к 2011 г. данных 14 исследований, в которых была продемонстрирована явная безопасность беременности после рака молочной железы, опросы показывают, что пациенткам, перенесшим рак молочной железы, их лечащие врачи по-прежнему не рекомендуют беременеть в дальнейшем из опасений, что это может стимулировать рецидив опухоли [14].

Через несколько лет мы опубликовали основные результаты крупного многоцентрового исследования, чтобы преодолеть ограничения предшествующих исследований в этой области, включая представления о безопасности беременности у женщин с гормонально-чувствительным раком молочной железы [15]. В это исследование было включено более 1000 пациенток, среди них примерно 200 забеременели после гормонально-чувствительного рака молочной железы. Важно отметить, что группы контроля подбирали с учетом систематической ошибки, связанной с различиями в длительности скрытого периода. Основные результаты показали, что при медиане наблюдения после беременности, равной 4,5 года, не наблюдалось различий в безрецидивной выживаемости между пациентками, которые забеременели, и контрольной группой. Это было справедливо для всех пациенток с гормонально-чувствительными опухолями, для пациенток с опухолями, не экспрессирующими рецепторы гормонов. Ни прерывание беременности, ни время до наступления беременности не были связаны с исходом. Обновленные данные с медианой наблюдения 7,2 года после беременности подтвердили эти наблюдения [16]. В этом исследовании получены более точные данные о безопасности беременности у женщин, перенесших рак молочной железы, даже в случае гормонально-чувствительных опухолей.

Возможность беременности во время длительной адъювантной эндокринной терапии

Имеющиеся данные говорят о том, что время до наступления беременности не имеет прогностического значения [15]. Предпочтительно, чтобы прошло не менее 2 лет от момента постановки диагноза до наступления беременности, поскольку именно на этот период приходится наибольший риск рецидива [17]. Таким образом, пациентке и ее врачу будет спокойнее, если только после этого срока пациентка будет пытаться забеременеть. Кроме того, пауза позволит яичникам восстановить свою функцию, которая часто нарушается после адъювантной химиотерапии.

Часто пациенткам назначают адъювантную эндокринную терапию, которая длится 5 лет, а в некоторых случаях — и до 10 лет [8–10]. Этот факт уменьшает вероятность спонтанной беременности из-за ухудшения функции яичников с возрастом, особенно у тех, кто перед этим получал адъювантную системную химиотерапию. Ситуация упрощается для пациенток с опухолью, не экспрессирующей рецепторы гормонов, поскольку этим женщинам эндокринная терапия не требуется.

Таким образом, остается вопрос: безопасно ли прерывать эндокринную терапию для наступления беременности? Повысит ли это риск рецидива у пациентки? На сегодня у нас недостаточно данных клинических исследований, чтобы ответить на эти вопросы. Этот подход, то есть «временное прекращение эндокринной терапии», применяется в специализированных клиниках в индивидуальных случаях, в зависимости от прогноза, готовности принять неопределенность в отношении возможного рецидива и шансов на зачатие, если пациентка будет ждать завершения 5 лет эндокринной терапии. Хотят ли пациентки идти на такой риск? Этому вопросу был посвящен опрос более 200 пациенток, опубликованный в 2015 г. [18]. Он показал, что примерно 40% пациенток готовы временно прервать эндокринную терапию, чтобы забеременеть, преимущественно женщины моложе 35 лет. Кроме того, в ряде исследований говорится о низкой приверженности эндокринной терапии, особенно у молодых женщин; согласно некоторым исследованиям, лишь 50% пациенток завершают плановый 5-летний курс терапии [19, 20]. Можно предположить, что при 10-летней терапии этот показатель будет еще ниже. Основными причинами низкой приверженности терапии были желание пациенток вернуться к нормальной

жизни и плохая переносимость препарата вследствие побочных эффектов в случае длительной адъювантной терапии, в том числе и ее влияния на фертильность, хотя не только этого. Вышесказанное подчеркнуло необходимость разработки индивидуализированных подходов для консультирования молодых женщин с гормонально-чувствительным раком молочной железы в анамнезе, желающих забеременеть.

Эти соображения вкупе с накапливающимися данными по безопасности беременности у молодых женщин привели к тому, что началось крупное международное клиническое исследование (POSITIVE; [clinicaltrials.org: NCT02308085](https://clinicaltrials.org/record/NCT02308085)), цель которого — оценить безопасность временного перерыва в эндокринной терапии, чтобы забеременеть и выносить ребенка. Это проспективное исследование фазы 2, включающее пациенток <42 лет с раком молочной железы, положительным по рецепторам эстрогенов, эти женщины желают забеременеть. Пациентки должны в течение как минимум 18–30 мес получать эндокринную терапию перед перерывом в ней. Длительность перерыва составляет максимум 2 года, чтобы дать возможность родить ребенка и реализовать грудное вскармливание перед возобновлением эндокринной терапии. Выбор системной адъювантной терапии и длительность эндокринной терапии остаются на усмотрение лечащего врача, однако в исследовании настоятельно рекомендуется, чтобы системная терапия длилась как минимум 5 лет. В данном исследовании оцениваются несколько клинических параметров, приложимых к реальной практике, включая влияние эндокринной терапии на показатели функции яичников и влияние перерыва в терапии на уровни биомаркеров в крови, включая уровень опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). В исследование планируется набрать около 500 пациенток к концу 2019 г. В перспективе это исследование может обеспечить надежные данные о безопасности временного перерыва в эндокринной терапии у молодых пациенток с раком молочной железы, которые желают забеременеть, что улучшит качество консультирования таких пациенток в повседневной клинической практике.

Акушерские исходы у женщин с раком молочной железы в анамнезе

По исходам родов у женщин с раком молочной железы в анамнезе опубликовано много исследований (табл. 2.1) [21–24]. Показано, что частота пороков развития у детей, рожденных молодыми женщинами,

перенесшими рак молочной железы, сходна с частотой в общей популяции. Однако в более ранних исследованиях по этому вопросу отмечена более высокая частота прерываний беременности (около 35%); это, вероятно, также отражает страх врачей и пациенток перед возможной небезопасностью беременности после рака молочной железы [15, 22]. В более поздних исследованиях приводятся частоты спонтанного и индуцированного абортов — около 12%, а частота пороков развития составляет 2–3% [2, 13]. Это достаточно обнадеживающие результаты, которые согласуются с тем, что наблюдается в общей популяции без противоопухолевой терапии в прошлом (частота спонтанного аборта — около 17%, а частота пороков развития — 3%) [25].

Таблица 2.1. Основные исследования по исходам родов у женщин с раком молочной железы в анамнезе

	Langagergaard et al. [21]	Dalberg et al. [22]	Azim et al. [23]	Lambertini et al. [24]
Год публикации	2005	2006	2012	2018
Количество беременностей	216	331	45	80
Средний возраст на момент беременности	34,4	34	34	34
Тип исследования	Популяционное	Популяционное	Ретроспективная когорта	Ретроспективная когорта
Ранее проводившееся лечение				
• Химиотерапия	Н/Д	Н/Д	100%	100%
• Эндокринная терапия			Н/Д	60%
• HER2+ терапия			100%	100%
Средний срок беременности при родах	39	37–42 (88%)	39	39

Окончание таблицы 2.1

	Langagergaard et al. [21]	Dalberg et al. [22]	Azim et al. [23]	Lambertini et al. [24]
Исход для плода				
• Средняя масса тела, г	3411	2500–4400 (88%)	3397	3345
• Средний пока- затель по Апгар через 10 мин	Н/д	7–10 (92%)	9	9
• Пороки раз- вития, %	3,4	7,0	2,2	1,7

Ведение беременностей, наступивших случайно на фоне адьювантной эндокринной терапии

Случайная беременность во время адьювантной эндокринной терапии — не редкость.

У большинства женщин на фоне адьювантной химиотерапии развивается аменорея [26]. Этот эффект у большей части женщин обратим (обратимость зависит главным образом от возраста). В первые несколько недель после химиотерапии начинается адьювантная эндокринная терапия. В этот период в большинстве случаев еще неясно, является ли индуцированная химиотерапией аменорея необратимой или же у пациентки постепенно восстанавливается функция яичников. Тамоксифен, который является основной адьювантной эндокринной терапией у молодых пациенток с раком молочной железы, может влиять на менструальный цикл; однако он улучшает овуляцию [27]. Таким образом, у женщин с временной аменореей, обусловленной химиотерапией, функция яичников может восстановиться на фоне тамоксифена, однако это не всегда приводит к регулярным менструальным циклам. Это может привести к беременности на фоне приема тамоксифена, несмотря на длительную «аменорею».

Опубликовано несколько работ по исходам беременности у женщин, получавших в период беременности тамоксифен [28]. В исследовании не сообщалось ни об одном пороке развития для 85 описанных беременностей [28]. Согласно базе данных по безопасности компании

«АстраЗенека» (производителя тамоксифена), из 44 родившихся живыми детей 11 составляли дети с пороками развития. Кроме того, было шесть случаев прерывания беременности из-за пороков развития плода. В литературе описаны также другие случаи пороков развития [29–31]. Приводятся данные о 138 рождений живых детей у матерей, получавших тамоксифен в период беременности. Среди них у 16 детей наблюдались пороки развития. Трудно точно оценить риск и частоту пороков развития, обусловленных воздействием тамоксифена. Тем не менее воздействие тамоксифена, по-видимому, является неблагоприятным и связано со значимым риском пороков развития.

Следовательно, очень важно, чтобы врачи обсуждали надежные методы контрацепции перед началом терапии тамоксифеном у женщин с временной аменореей после химиотерапии. После окончания терапии тамоксифеном важно выждать как минимум 3 мес перед тем, как беременность окажется допустима.

Выводы

У молодых женщин с гормонально-чувствительным раком молочной железы в анамнезе последующая беременность связана с рядом сложностей. В последние годы исследователи показали, что беременность является безопасной и может рассматриваться даже у женщин с гормонально-чувствительным раком молочной железы в анамнезе. Врачи, ведущие этих женщин, должны проводить адекватное консультирование и выделять время на обсуждение подобных вопросов со своими пациентками. Эти вопросы крайне важны для большинства из них, и поэтому стандартный подход здесь неприменим. Индивидуальный подход к каждой пациентке, учитывающий ее онкологический анамнез, семейную ситуацию и возраст, а также другие факторы, поможет выбрать варианты лечения, которые будут лучше подходить в конкретном случае.

Список литературы



Беременность после злокачественных опухолей гинекологической локализации

Глава **3**

Марике ван дер Зальм,
Фредерик Амант,
Йорис ван Дронгелен

Общее вступление

Беременность после злокачественной опухоли гинекологической локализации наблюдается относительно редко, хотя растет вероятность того, что акушер столкнется с подобными наблюдениями. Поэтому необходимо, чтобы акушеры были знакомы с рисками и стратегией ведения беременности после злокачественной опухоли гинекологической локализации. В этой главе будут последовательно рассмотрены вопросы фертильности, исходы беременности и акушерское ведение женщин со злокачественными опухолями шейки матки, яичников и вульвы в анамнезе.

Беременность после рака шейки матки

Введение

Почти 50% наблюдений рака шейки матки диагностируется у женщин моложе 45 лет. Поэтому репродуктивные вопросы играют важную роль для этой группы пациенток. Хотя при ранних стадиях рака шейки матки стандартной терапией является радикальная гистерэктомия, женщины репродуктивного возраста с опухолями стадий 1A1, 1A2, или небольшими опухолями стадии 1B1 (без факторов высокого риска) могут

быть кандидатками на органосохраняющее лечение. Хирургическими вариантами сохранения фертильности являются: конизация шейки матки, простая трахэлектomia и радикальная трахэлектomia (влагалищным, брюшным или лапароскопическим доступом) [1–5]. На более поздних стадиях рака шейки матки используется химиолучевая терапия, после которой беременность уже невозможна. Если у женщины с более обширной опухолью шейки матки очень велико желание сохранить фертильность, некоторые клиники предлагают неоадьювантную химиотерапию с последующей радикальной трахэлектомией [6].

Однако сохраняющие фертильность операции могут привести к проблемам с зачатием и акушерским осложнениям, например, к преждевременным родам. К сожалению, мало что известно об оптимальном акушерском ведении беременностей после радикальной трахэлектомии.

В этой главе приведен обзор вопросов, связанных с фертильностью, и исходов беременности после сохраняющей фертильность операции по поводу рака шейки матки, и некоторые рекомендации о том, каким должно быть акушерское ведение этих пациенток.

Беременность после обширной петлевой эксцизии зоны трансформации, конизации шейки матки и простой влагалищной трахэлектомии

При ранних стадиях рака шейки матки возможна конизация шейки матки холодным ножом или простая трахэлектomia, когда большинство ткани шейки удаляется в форме цилиндра (а не в форме конуса), не затрагивая параметральную клетчатку. В зависимости от удаленной доли шейки после простой трахэлектомии может быть наложен круговой цервикальный шов.

Фертильность

Лишь отдельные исследования посвящены влиянию небольших хирургических вмешательств на шейке матки (в основном конизации и обширной петлевой эксцизии зоны трансформации) на фертильность женщины. Теоретически возможны следующие последствия: стеноз шейки, препятствующий проникновению сперматозоидов, вторичная восходящая инфекция с поражением маточных труб и изменения вязкости шеечной слизи [7]. Однако в большинстве исследований не выявлено задержки зачатия или повышенной частоты других репродуктивных

нарушений [7–9]. В одном исследовании сообщалось о более длительном времени до зачатия в группе лечения [10]. Важно отметить, что все эти исследования включали главным образом пациенток с предраковыми изменениями, которые в большинстве случаев ликвидировались посредством обширной петлевой эксцизии зоны трансформации.

Простая трахэлектомия также, по-видимому, не оказывает отрицательного влияния на фертильность, судя по результатам небольшой серии наблюдений, когда у всех пациенток, делавших попытки забеременеть, успешно наступила беременность [11].

Исход беременности

Конизация шейки матки и обширная петлевая эксцизия зоны трансформации связаны с повышенным риском преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек, укорочения шейки матки в первом триместре и более низкой массы тела новорожденного [12–14]. Кроме того, частота и тяжесть недоношенности возрастают с увеличением глубины конизации, особенно если глубина эксцизии превышает 10–12 мм [15, 16]. Интересно отметить, что у женщин с дисплазией шейки матки повышен исходный риск преждевременных родов, а хирургическое лечение увеличивает этот риск еще сильнее [15, 16]. Частота преждевременных родов (17%) и частота потери плода во втором триместре (7%) после простой трахэлектомии сравнимы с исходами беременности после радикальной влагалищной трахэлектомии. Неясно, улучшает ли эти результаты рутинное наложение кругового цервикального шва после простой трахэлектомии [11].

Акушерское ведение беременности

Повышенная частота преждевременных родов после обширной петлевой эксцизии зоны трансформации, конизации и простой трахэлектомии показывает, что такие беременности следует рассматривать как потенциально сопряженные с высоким риском [11]. Рекомендуется измерять длину шейки матки для оценки риска спонтанных преждевременных родов при беременностях после обширной петлевой эксцизии зоны трансформации и конизации шейки матки. Длина шейки матки менее 25 мм в середине беременности считается значимым прогностическим фактором преждевременных родов. Кроме того, более низкое значение максимальной длины шейки матки (измеряется на сроках 13, 16 и 20 нед) и более высокое различие в длине шейки на сроках 13 и 20 нед, по-видимому, являются прогностическими факторами спонтанных преждевременных родов [17].

Беременность после радикальной трахэлектотомии (влагалищным, брюшным или лапароскопическим доступом)

Радикальная трахэлектотомия включает резекцию шейки матки вместе с верхней частью влагалища и параметрием. Эта процедура всегда проводится в сочетании с полной двусторонней тазовой лимфаденэктомией, которая в случае влагалищного доступа предшествует радикальной трахэлектотомии. Большинство хирургов профилактически накладывают круговой цервикальный шов, чтобы снизить частоту преждевременных родов, хотя однозначного согласия по этому вопросу нет [6, 18].

Фертильность

Радикальная трахэлектотомия связана с повышенным риском сниженной фертильности. Согласно сообщениям, частота беременности после радикальной трахэлектотомии брюшным или лапароскопическим доступом ниже (53–59 и 50–56% соответственно), чем при влагалищном доступе (67–80%) [3, 11, 19]. Важнейшей причиной снижения фертильности является стеноз шейки матки, о котором сообщается в 8–11% всех случаев и который чаще развивается после радикальной трахэлектотомии, выполненной брюшным доступом [3, 6]. Интересно, что небольшая доля пациенток после радикальной трахэлектотомии даже не пытается забеременеть [20].

Исход беременности

Частота потери беременности в первом триместре после радикальной трахэлектотомии сравнима с частотой в общей популяции [2, 6, 20, 21]. Хотя наблюдается значительная вариабельность в акушерских исходах при разных вариантах трахэлектотомии, частота потери беременности во втором семестре и частота преждевременных родов явно повышены. В целом, риск преждевременных родов после радикальной трахэлектотомии составляет 38%, а частота рождения живых детей — 70% [19]. Акушерские исходы после влагалищной радикальной трахэлектотомии несколько лучше, чем после радикальной трахэлектотомии, выполненной брюшным доступом [6]. После влагалищной радикальной трахэлектотомии сообщалось о частоте преждевременных родов, равной 25–33% [18, 21, 22], что несколько выше, чем частота преждевременных родов после радикальной трахэлектотомии, выполненной брюшным доступом [4]. Две трети беременностей после влагалищной радикальной трахэлектотомии

достигают третьего триместра по сравнению с 40–52% после радикальной трахэлектомии, выполненной брюшным доступом [4, 6, 23]. Частота потери беременности в третьем триместре также выше в группе радикальной трахэлектомии, выполненной брюшным доступом (19 и 8% соответственно) [6]. Акушерских исходов после лапароскопической радикальной трахэлектомии описано мало, но частота преждевременных родов, по-видимому, высока — 48–60% [5, 24].

В небольших сериях случаев беременности после роботизированной радикальной трахэлектомии приводится частота родов в срок — 71% [3]. Почти для всех случаев преждевременных родов после радикальной трахэлектомии характерен преждевременный разрыв плодных оболочек; считается, что это следствие механической и функциональной цервикальной несостоятельности с субклинической инфекцией [18, 19, 25].

Акушерское ведение беременности

Беременность после радикальной трахэлектомии связана с более высоким риском осложнений, особенно преждевременных родов. Поэтому к ведению пациентки уже на раннем сроке нужно привлечь специалиста по перинатологии. Ведение беременностей после радикальной трахэлектомии должно быть таким же, как и других пациенток с несостоятельностью шейки матки, включая наблюдение за длиной шейки матки посредством повторных ультразвуковых исследований, хотя ценность последних в прогнозировании преждевременных родов в этой группе пациенток вызывает споры. Постоянный постельный режим, рутинное профилактическое назначение антибиотиков и рутинная антенатальная терапия кортикостероидами не рекомендуются. Может быть проведен ранний скрининг на бактериальный вагиноз, в зависимости от результатов которого подбирают лечение [2, 18, 21, 26]. Следует обращать внимание на признаки эрозии цервикального шва, что чаще происходит после радикальной трахэлектомии брюшным доступом [6].

После радикальной трахэлектомии настоятельно рекомендуется кесарево сечение. Наличие кругового цервикального шва, разумеется, также делает необходимым кесарево сечение. Однако и в отсутствие такого шва влагалищное родоразрешение связано с риском, поскольку короткая, с рубцами, шейка может не раскрываться должным образом, а вместо этого латерально разрывается с риском кровотечения из маточных артерий [6].

Мало литературных данных, содержащих практические рекомендации по ведению пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек при наличии кругового цервикального шва. Поскольку предпочтительным способом родоразрешения после радикальной трахеэлектомии является кесарево сечение, кажется оправданным оставлять шов на месте при условии пристального наблюдения за признаками возможной инфекции [18].

Беременность после рака яичника

Введение

Сохраняющее фертильность лечение при раке яичника в последние годы вызывает все больший интерес [27, 28]. Диагноз ставится до 14% женщин с эпителиальным раком яичника и 30% с пограничной опухолью яичников в репродуктивном возрасте, а неэпителиальный рак яичников в большинстве случаев диагностируется у молодых женщин [29–32].

Исход беременности

Крупных когорт женщин с беременностью после хирургического вмешательства, сохраняющего фертильность, нет, хотя серии случаев и сравнительно небольшие когорты не демонстрируют высокого риска неблагоприятных исходов беременности [28, 32–53]. В систематическом обзоре литературы частота родов в срок составляет от 64 до 77% для женщин с операцией по поводу рака яичников, сохраняющей фертильность, в анамнезе [54]. В недавних исследованиях приводятся даже более высокие цифры рождения живых детей, от 80 до 95% [32, 33, 55]. Об отрицательном влиянии адъювантной химиотерапии как при эпителиальном раке яичника, так и при неэпителиальном раке яичника на исходы беременности не сообщалось [56]. Имеющиеся данные говорят о том, что беременность, наступившая у женщин с раком яичников в анамнезе, скорее всего, будет протекать без особенностей и закончится рождением нормального ребенка, поэтому особых рекомендаций по акушерскому ведению таких беременностей, по-видимому, не требуется.

Беременность после рака вульвы

Введение

Сообщений о беременности после лечения рака вульвы мало, в основном потому, что рак вульвы у молодых женщин встречается крайне редко [57]. Лечение при раке вульвы в основном хирургическое (обширная местная эксцизия или радикальная вульвэктомия) с диссекцией паховых лимфатических узлов или без нее; иногда дополнительно проводят адъювантную лучевую терапию. В силу того что после рака вульвы случаев беременности крайне мало, вся имеющаяся литература состоит из сообщений об отдельных наблюдениях.

Исход беременности

Беременность после завершённой терапии по поводу рака вульвы не увеличивает риска рецидива; нет также сообщений о негативных тенденциях в пренатальном периоде. В большинстве случаев родоразрешение проводилось путем кесарева сечения вследствие рубцевания вульвы. Однако в литературе описаны четыре ранее рожавшие женщины с влагалищным родоразрешением [58–63].

Акушерское ведение беременности

В случае беременности после рака вульвы к способу родоразрешения нужно подходить на индивидуальной основе, в зависимости от объема предшествующего хирургического вмешательства и от того, проводилась ли лучевая терапия или родила ли женщина ранее.

Список литературы



Обзор подходов к сохранению фертильности у пациенток с онкологическими заболеваниями

Глава **4**

Изабель Демистере

Введение

Улучшения отдаленной выживаемости онкологических пациентов привели к тому, что качество жизни стало одним из важных вопросов для молодых пациентов и их врачей-онкологов. Ряд методов противоопухолевой терапии, например, алкилирующие препараты и лучевая терапия, оказывают токсичное воздействие на половые органы и приводят к резкому истощению запаса фолликулов в яичниках, что ведет к развитию преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ). Риск ПНЯ и бесплодия после лечения зависит от возраста пациентки, типа химиотерапии и общей дозы препаратов, использования адъювантной лучевой терапии (облучение малого таза или всего тела) и величины яичникового резерва [1–3]. По Эдинбургским критериям риск делится на низкий (<20%), средний или высокий (>80%) [4]. Дисфункция яичников в результате противоопухолевой терапии может быть временной, поэтому ПНЯ определяют как аменорею на протяжении более 2 лет, характерный для постменопаузы гормональный профиль и отсутствие фолликулярного аппарата яичники при влагалищном ультразвуковом исследовании [5]. Однако все эти критерии обычно не учитываются в клинических исследованиях, и в качестве основного показателя при оценке функции яичников после лечения используется только аменорея. Поэтому нужны дальнейшие проспективные исследования с целью

оценить риск ПНЯ после лечения, которые позволят получить точную информацию для конкретной ситуации [6].

В целом, у женщин после онкологического заболевания количество беременностей меньше, чем в общей популяции (стандартизованный коэффициент 0,62; 95% ДИ = 0,60; 0,63) [7]. В последние несколько десятилетий для таких злокачественных новообразований, как ходжкинская лимфома, рак молочной железы, рак шейки матки, вероятность забеременеть после лечения непрерывно росла вследствие изменений в подходах терапии (сокращение использования лучевой терапии, хирургическое вмешательство с сохранением фертильности) и снижения опасений по поводу возможного влияния беременности на риск рецидива. Тем не менее у пациенток, получающих стандартную химиотерапию, например, по схеме «блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон» на поздних стадиях лимфомы, или по схемам, включающим антрациклины или таксаны, при раке молочной железы, сохраняется высокий или умеренный риск ПНЯ, в зависимости от возраста [8–10]. В других наблюдениях, например, у женщин с лейкозами, риск остается высоким в основном в силу гонадотоксичности схем, которые применяются при трансплантации костного мозга, остающейся наиболее эффективным методом терапии при поздних стадиях гемобластозов [7].

Возможность зачатия с использованием собственных яйцеклеток и создание семьи после лечения являются одними из важнейших приоритетов для молодых пациенток с онкологическим заболеванием в момент постановки диагноза [11–13]. В крупной когорте (более 1000 женщин моложе 40 лет на момент постановки диагноза) 47–63% женщин сообщали о желании иметь детей после лечения, особенно с ходжкинскими и неходжкинскими лимфомами [13]. В другом проспективном исследовании авторы сообщили, что более 90% молодых пациенток с раком молочной железы беспокоились о последствиях химиотерапии для фертильности [11]. Эти опасения могут в будущем усиливаться вследствие возрастных проблем с фертильностью, учитывая возрастание среднего возраста женщин в момент рождения первого ребенка (База данных по семьям (2017) Организации экономического сотрудничества и развития, <http://www.oecd.org/els/family/database.htm>).

Следовательно, риск бесплодия, связанный с гонадотоксичностью лечения, может вызывать тяжелый психологический стресс и даже влиять на решения, связанные с лечением [14]. Учитывая такое сильное влияние результатов противоопухолевого лечения на качество жизни,

общества и экспертные комитеты химиотерапевтов включили вопросы фертильности в свои руководства (табл. 4.1). Они рекомендовали информировать всех молодых онкологических пациенток о риске ПНЯ, связанном с лечением, и тех, кто заинтересован в сохранении фертильности, направляли бы к специалисту по фертильности при онкологических заболеваниях. Несмотря на эти рекомендации, нужны постоянные усилия по расширению знаний, совершенствованию методов противоопухолевой терапии и изучению вопросов фертильности. Требуется более тесное сотрудничество между онкологами и центрами по сохранению фертильности при онкологических заболеваниях [15, 16]. Доступные на сегодняшний день варианты сохранения фертильности включают криоконсервацию яйцеклеток и эмбрионов, фармакологическую защиту посредством аналогов гонадолиберина.

Таблица 4.1. Основные рекомендации

Организация	Основные рекомендации
Европейское общество медицинской онкологии (2013) [107]	Молодых женщин, в будущем желающих сохранить фертильность, следует консультировать, какие есть варианты сохранения фертильности, прежде чем начинать противоопухолевое лечение. Консультирование полагается проводить вскоре после постановки диагноза, чтобы иметь возможность быстро направить пациентку к специалистам по фертильности
St Gallen (2015) [108]	Группа экспертов сочла, что пациенткам моложе 40 лет по их просьбе следует предлагать сохранение фертильности путем консервации ткани яичников или яйцеклеток
Европейское общество репродуктивной медицины (ESHRE) (2015) [109]	Ряд онкологических и иных заболеваний могут влиять на фертильность в настоящее время или в будущем либо вследствие самого заболевания, либо в результате гонадотоксичного лечения, и в этих случаях необходим правильный подход к сохранению фертильности. Таких пациенток необходимо предупредить о возможной потере фертильности и направить к специалистам по фертильности для обсуждения вариантов сохранения фертильности и текущих результатов

Окончание таблицы 4.1

Организация	Основные рекомендации
3-я версия Международных согласительных рекомендаций Европейской онкологической школы и Европейского общества медицинской онкологии по раку молочной железы у молодых женщин (2017) [5]	Всех молодых женщин следует направлять для специализированного консультирования, если они заинтересованы в сохранении фертильности, перед тем как начинать какую-либо терапию
Американское общество клинической онкологии (ASCO) (2018) [47]	Все онкологи должны быть готовы обсудить с пациентками потерю фертильности как потенциальный риск терапии. Это обсуждение должно проводиться как можно скорее после постановки онкологического диагноза и может идти параллельно со стадированием заболевания и разработкой плана лечения

Процедуры по криоконсервации яйцеклеток и эмбрионов

Криоконсервация эмбрионов — это самый традиционный способ сохранения фертильности, поскольку она стандартно применяется в рамках вспомогательных репродуктивных технологий начиная с 1980-х гг. [17]. Однако для этого требуется, чтобы у пациентки был партнер, который предоставит сперму, или привлекать донора спермы, и такие методы связаны с рядом этических и юридических проблем, ограничивающих их применение в разных странах (Германия, Швейцария, Италия, Австрия) [18] (табл. 4.2). Одним из способов обойти эти трудности была разработка методов криоконсервации яйцеклеток. С 2013 г. криоконсервация яйцеклеток больше не рассматривается как экспериментальный метод и стала стандартной процедурой, доступной во многих лабораториях, специализирующихся на экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) [19]. Показатели эффективности методов медленного замораживания были недостаточно высокими, но разработка методик витрификации (быстрого замораживания) привела к значи-

тельному улучшению клинических результатов. В недавнем метаанализе было подтверждено возрастание частоты беременности на цикл при использовании витрификации яйцеклеток по сравнению с медленным замораживанием ($OR = 2,81$, 95% ДИ = 1,05–7,51; $p = 0,039$) [20]. При сравнении со свежими яйцеклетками не было найдено различий в частоте рождения живых детей на цикл в случае, когда применялась только витрификация ($OR = 1,04$, 95% ДИ = 0,61–1,76, $p = 0,892$). В целом каждая подвергшаяся витрификации яйцеклетка с вероятностью 8% может дать начало беременности и с вероятностью 5% — привести к рождению ребенка [20, 21].

Таблица 4.2. Преимущества и недостатки процедур по сохранению фертильности

Процедура	Польза	Недостатки/риски
Криоконсервация эмбрионов	• Признанная процедура. • Эффективность и исходы хорошо известны	• Нужно ждать 2–3 нед. • Нужен партнер или донорская сперма. • Можно заморозить ограниченное количество эмбрионов. • Юридические и этические проблемы
Криоконсервация яйцеклеток	• Признанная процедура. • Эффективность и исходы хорошо известны	• Нужно ждать 2–3 нед. • Можно заморозить ограниченное количество яйцеклеток. • Требуется наличие соответствующего опыта у врача
Криоконсервация и трансплантация ткани яичников	• Восстановление фертильности и возможность самостоятельной беременности. • Восстановление функции яичников. • Не нужно ждать	• Экспериментальная процедура^a. • Требуется наличие соответствующего опыта у врача. • Риски, связанные с хирургическим вмешательством (лапароскопией) и анестезией. • Риск рецидива заболевания после трансплантации при злокачественных новообразованиях с возможным вовлечением яичников. • Теоретический риск возрастания частоты ПНЯ вследствие взятия ткани яичников (данных нет)

Окончание таблицы 4.2

Процедура	Польза	Недостатки/риски
Криоконсервация яйцеклеток после созревания <i>in vitro</i>	• Экспериментальная процедура*. • Не нужно ждать	• Можно заморозить очень малое количество яйцеклеток. • Низкая способность к развитию и эффективность
Фармакологическая защита (аналоги гонадолиберина)	• Неинвазивный метод. • Спонтанное восстановление функции яичников. • Рекомендуются ждать 10 дней, но это необязательно	• Эффективность показана только у пациенток с раком молочной железы. • Не должен заменять методы с сохранением яйцеклеток или эмбрионов. • Отсутствуют данные по частоте восстановления фертильности

* Уже не является экспериментальной в Израиле, в ЕС и в США статус в стадии обсуждения.

Эффективность и исходы при криоконсервации яйцеклеток

Благодаря этим достижениям витрификация зрелых яйцеклеток стала стандартным подходом к сохранению фертильности у онкологических пациенток в клиниках, где накоплен необходимый опыт. Однако исход беременности сильно зависит от количества запасенных яйцеклеток и возраста пациентки. Согласно сообщениям, для того чтобы добиться рождения живого ребенка у пациенток в возрасте 30–36 лет, требуется в среднем 12 витрифицированных яйцеклеток, у женщин старшего возраста — 29 яйцеклеток [22]. Общее количество витрифицированных яйцеклеток крайне важно для будущего успеха процедуры: частота родов возрастает с 22,6 до 46,4%, если для ЭКО доступно более восьми яйцеклеток [23]. Частота беременности на цикл с возрастом тоже снижается. Частота родов на цикл ЭКО/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида у женщин старше 39 лет не превышает 10%, а частота рождений живых детей на цикл после 43 лет падает ниже 2% [24, 25]. Поэтому криоконсервация эмбрионов или яйцеклеток обычно не рекомендуется пациенткам старше 40 лет.

Однако представленные данные были получены для пациенток без онкологических заболеваний, поскольку сообщалось лишь о немногих беременностях после использования криоконсервированных яйцеклеток у онкологических пациенток [23]. В недавней крупнейшей серии с участием 80 онкологических пациенток, пытавшихся забеременеть, используя собственные витрифицированные яйцеклетки, авторы сообщили о более низкой частоте имплантации по сравнению с женщинами, использовавшими криоконсервированные яйцеклетки в связи с возрастным снижением фертильности (32,5 и 42,6% соответственно; $P < 0,05$) [26]. Несмотря на то что количество витрифицированных яйцеклеток на одну пациентку в обеих группах было сходным, совокупная частота рождений живых детей в группе онкологических пациенток также была ниже (42,1% по сравнению с 68,8%), но различие наблюдалось только для пациенток моложе 35 лет на момент процедуры по сохранению фертильности. Тем не менее влияние заболевания на репродуктивные исходы не было подтверждено посредством коррекции отношения шансов и остается неясным. В целом, совокупная частота рождения живых детей на пациентку составляет 45,1 и 29,0% у пациенток моложе 35 лет и старше 35 лет соответственно [26]. Вероятность забеременеть также растет с количеством взятых яйцеклеток. У онкологических пациенток витрификации подвергается в среднем 6–10 яйцеклеток на цикл [23, 27–29]. Поскольку для завершения цикла контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) и взятия зрелых яйцеклеток требуется по крайней мере 2 нед, до начала противоопухолевой терапии, как правило, удается провести только один цикл. Кроме того, КСЯ нельзя проводить после начала химиотерапии [30]. Поэтому раннее направление к специалисту по фертильности крайне важно, чтобы избежать отсрочки начала противоопухолевой терапии и в то же время повысить эффективность процедуры, по возможности проведя несколько циклов КСЯ [31]. Протоколы КСЯ адаптированы с учетом ограничений по времени для онкологических пациенток. Стимуляцию яичников можно начать без снижения эффективности процедуры вскоре после консультирования независимо от стадии менструального цикла [32–35]. На основании концепции о множественных волнах стимуляции роста фолликулов допустимо предложить проведение второго цикла после первого, что даст возможность увеличить количество замораживаемых яйцеклеток [36]. У онкологических пациенток успешно проводилась двойная стимуляция яичников (DuoStim), повышая витрификацию до 16 яйцеклеток на одну пациентку (диапазон — 6–32; $n = 10$) [37].

Влияние заболевания на эффективность процедуры

Влияние заболевания на яичниковый ответ остается спорным. В нескольких исследованиях не было найдено каких-либо различий в количестве полученных яйцеклеток между онкологическими и неонкологическими пациентками или между пациентками с разными локализациями и морфологическими вариантами злокачественных новообразований [26, 37–40]. В других сообщалось о более низких показателях сохранения фертильности у пациенток с раком молочной железы [29], раком молочной железы с мутациями гена *BRCA* [41], лимфомой [42] и раком яичников [39].

Стандартные протоколы КСЯ для сохранения фертильности включают в себя около 10 дней стимуляции яичников гонадотропными гормонами с последующей индукцией овуляции хГЧ или аналогами гонадолиберина. Чтобы избежать преждевременного выброса лютеинизирующего гормона при стимуляции, добавляют антагонисты гонадолиберина. В результате стимуляции яичников уровень эстрадиола, превышающий физиологический (в 10–20 раз выше, чем при естественном цикле овуляции), что может отрицательно повлиять на онкологические исходы при гормонально-чувствительных опухолях вследствие стимуляции пролиферации опухолевых клеток [10]. Для поддержания физиологических уровней стероидов у пациенток с раком молочной железы при стимуляции используются адаптированные протоколы, включающие назначение ингибиторов ароматазы (летрозол) или селективных модуляторов рецепторов эстрогена (тамоксифен) [43, 44]. Oktay et al. опубликовали данные единственного проспективного исследования, в котором не было обнаружено негативного влияния КСЯ в сочетании с летрозолом на частоту безрецидивной выживаемости у пациенток с раком молочной железы [43, 45]. Другие исследователи также не наблюдали различий в частоте рецидивов или в смертности между пациентками с раком молочной железы, которым проводили КСЯ без летрозола для сохранения фертильности, и пациентками, не проходившими процедуры по сохранению фертильности [46]. Однако в этих исследованиях имелся ряд систематических ошибок, в большинстве клиник использовался адаптированный протокол для гормонально-чувствительных заболеваний, чтобы избежать потенциально вредоносного влияния стероидов. Поэтому ASCO недавно рекомендовало использование КСЯ в сочетании с ингибиторами ароматазы для криоконсервации яйце-

клеток/эмбрионов при гормонально-чувствительных злокачественных опухолях [47].

Созревание яйцеклеток *in vitro*

Незрелые яйцеклетки можно взять из группы мелких антральных фолликулов в любой фазе менструального цикла без предварительной стимуляции яичников, с дальнейшим созревaniem *in vitro* перед витрификацией [48]. Этот метод сокращает время, на которое откладывается противоопухолевая терапия, и частоту синдрома гиперстимуляции яичников у пациенток из групп высокого риска [49]. Однако эта процедура является экспериментальной, и ее эффективность (количество взятых яйцеклеток и показатели имплантации после оплодотворения) остается заметно более низкой, чем при обычных циклах КСЯ [50]. Данные, полученные у онкологических пациенток, хотя и очень скудные, подтвердили это наблюдение: частота рождения живого ребенка на цикл не превышает 7% [51]. Поэтому процедуру созревания яйцеклеток *in vitro* следует предлагать лишь в некоторых, особых ситуациях, когда других вариантов нет.

Процедуры криоконсервации ткани яичников

Криоконсервацию ткани яичников начали разрабатывать с 1990-х гг. как альтернативу уже проверенным процедурам криоконсервации эмбрионов [52–56]. Биопсия яичника, или взятие яичника целиком, обычно проводится лапароскопически или, реже, лапаротомически, под общей анестезией; перед криоконсервацией яичник разделяют на фрагменты толщиной максимум 1–2 мм, которые вносят в отдельные криопробирки. Процедура редко дает осложнения (частота, по разным сообщениям, составляет от 0,2 до 3,3%) [57, 58]. Процесс криоконсервации ткани яичников сложнее, чем процесс криоконсервации яйцеклеток, поскольку ткань яичников содержит клетки разных типов. Тем не менее техника медленного замораживания хорошо изучена и обеспечивает высокую частоту выживаемости фолликулов после размораживания. Недавно были предприняты успешные попытки витрификации ткани яичников человека, но на сегодня при почти всех беременностях, которые являются результатом применения этого метода

сохранения фертильности, использовали ткань яичников, полученную путем медленного замораживания [59].

Основное преимущество метода — быстрота, поскольку он не требует предварительной КСЯ (см. табл. 4.2). Кроме того, это единственная процедура сохранения фертильности, которая может быть предложена пациенткам препубертатного возраста. Наконец, трансплантация ткани яичников после размораживания позволяет восстановить естественный менструальный цикл и добиться спонтанного наступления беременности [60]. В тех случаях, когда это целесообразно, процедуру можно проводить до начала противоопухолевого лечения, но ее можно предлагать и пациенткам, уже получившим первую схему терапии или химиотерапию с низким гонадотоксичным потенциалом, например, схему «доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин», при ходжкинской лимфоме, не снижая шансов на наступление беременности в будущем при использовании криоконсервированной ткани [61].

В кортикальном слое яичников у человека содержатся в основном примордиальные, нерастущие фолликулы. Они представляют собой яичниковый резерв. Плотность распределения фолликулов в каждом фрагменте яичника зависит от возраста пациентки и ее яичникового резерва [62, 63]. Была разработана прогностическая модель для оценки плотности распределения фолликулов в зависимости от возраста, которая была валидирована при клиническом наблюдении [64]. С помощью этой модели мы показали, что плотность распределения фолликулов снижается с приблизительно от 100 до 16 покоящихся фолликулов на 1 мм^3 в период с 16 до 33 лет. Можно ожидать, что у молодых пациенток в каждом фрагменте криоконсервированной ткани яичников будет содержаться несколько покоящихся фолликулов, но с возрастом это количество быстро снижается (рис. 4.1).

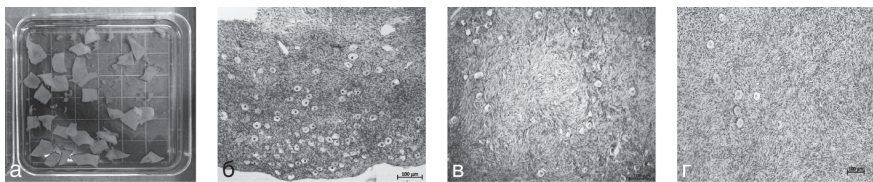


Рис. 4.1. Плотность распределения фолликулов во фрагментах яичников (а) гистологический срез коры яичников в зависимости от возраста пациентки (б) 3 года, (в) 15 лет, (г) 30 лет. (См. также цветную вклейку)

Эффективность и исходы при криоконсервации ткани яичников

В настоящее время единственным методом восстановления фертильности с помощью криоконсервированной кортикальной ткани яичников является ее трансплантация [60]. Восстановление функции яичников первоначально было показано после трансплантации свежей ткани яичников в предплечье с наложением сосудистого анастомоза у пациентки с лимфомой, которой проводили облучение малого таза [65]. Позднее рост фолликулов наблюдался после случайной трансплантации фрагментов яичника без наложения сосудистого анастомоза [66]. Первый случай восстановления функции яичника с использованием криоконсервированных фрагментов яичника был описан в 2000 г. [67]. Через несколько лет удалось добиться рождения первых живых детей, что послужило доказательством того, что после пересадки криоконсервированная ткань яичников может приводить к восстановлению фертильности [61, 68, 69].

Описаны разные способы трансплантации ткани яичников. После размораживания фрагменты могут быть подсажены в оставшуюся часть яичников либо в сформированный из тазовой части брюшины карман в яичниковой ямке (ортотопическая трансплантация), либо на удалении от яичников, например, в подкожную жировую клетчатку (гетеротопическая трансплантация) (рис. 4.2). Рост фолликулов наблюдался и при ортотопической, и при гетеротопической трансплантации, но все беременности и рождения живых детей, за одним исключением [70], наблюдались после ортотопической трансплантации, которая остается во всех случаях методом первого выбора [63, 71, 72]. На сегодня в мире после проведения этой процедуры родилось более 100 детей. Частота восстановления функции яичников превышает 90% с частотой рождения живого ребенка на пациентку, составляющей около 40% после попыток трансплантации [71, 73]. Большинство беременностей были спонтанными. Недавно двум женщинам была успешно проведена трансплантация ткани яичников, криоконсервированной до наступления пубертата или менархе; процедура привела к рождению живых детей и представляет собой важное достижение для всех девочек, которым проводилась подобная процедура [74, 75]. Сообщалось лишь об одном случае порока развития, но это был случай артрогрипоза в семье с пороками развития конечностей у ближайших родственников [76]. Учитывая значительный прогресс в этой области в последние десять лет, идут дискуссии о том,

рассматривать ли криоконсервацию и трансплантацию ткани яичников как экспериментальные методы. Криоконсервация ткани яичников больше не считается экспериментальным методом в Израиле и, вероятно, скоро перестанет считаться таковым в Европе и США [76, 77].

Одним из основных вопросов относительно процедуры остается риск повторного внесения опухолевых клеток при использовании ткани яичника, взятой до начала противоопухолевой терапии. Этот риск зависит



Рис. 4.2. Процедура трансплантации ткани яичников (по материалам [60]). (См. также цветную вклейку)

от стадии, локализации и типа опухоли и наиболее высок при лейкозах, нейробластоме, раке яичника и лимфоме Беркитта [78, 79]. В экспериментах со специфичными зондами полимеразной цепной реакции было показано, что более 30% образцов ткани яичника, взятой у пациенток с хроническим миелолейкозом, и 70% образцов, взятых у пациенток с острым лимфобластным лейкозом, содержали опухолевые клетки. Кроме того, контаминированная ткань яичников человека способна распространять заболевание после трансплантации мышам [80]. Чтобы избежать этого риска, ткань яичников забирают после первого цикла химиотерапии, когда наблюдается полная ремиссия. Несмотря на то что при молекулярной диагностике ткань яичников продолжала давать положительные результаты на наличие опухолевых клеток при лейкозе, после трансплантации эти фрагменты ткани яичников, взятые после химиотерапии первой линии, не передавали заболевания мышам: оно не развилось ни у одного животного [81]. В соответствии с этими обнадеживающими данными описаны первые рождения детей после трансплантации криоконсервированной ткани яичников у пациенток с лейкозами [82]. Тем не менее безопасность процедуры в этих случаях нужно оценивать очень тщательно.

Разрабатываются экспериментальные альтернативы трансплантации с целью повысить безопасность процедуры, включая очистку ткани от опухолевых клеток [83], выделение фолликулов для получения суспензий фолликулов, не содержащих опухолевых клеток, которые пересаживаются как искусственный яичник [84–86], и системы культивирования фолликулов *in vitro* [87]. Хотя в этой области достигнут значительный прогресс, ни одна из описанных процедур еще не применялась в реальных клинических условиях.

Поскольку стандартная процедура заключается в трансплантации фрагментов ткани яичника в отсутствие сосудистого анастомоза, следующая проблема, которая требует решения — это фактор ишемии, который присутствует после трансплантации и приводит к резкому снижению количества и качества фолликулов. Реваскуляризация после трансплантации требует примерно 7 дней, и за это время теряется до 65% общего количества фолликулов [78, 88]. Хотя восстановление функции яичников наблюдалось у большинства пациенток через 5 мес, снижение количества фолликулов может резко сократить срок жизни трансплантата и снизить эффективность процедуры. Сроки жизнеспособности пересаженной ткани яичников от 1 года до 10 лет и более [63, 89]. Вследствие потери фолликулов после трансплантации

яичниковый резерв на момент криоконсервации является ключевым фактором успеха процедуры. Чем моложе женщина на момент процедуры криоконсервации, тем выше вероятность беременности после трансплантации [71, 90]. У большинства пациенток старше 36 лет на момент криоконсервации ткани яичников беременность не наступает, что оправдывает рекомендацию о возрастном пределе — 35 лет — для выполнения этой процедуры [4, 61, 91]. Было сделано несколько попыток уменьшить ишемию, но клиническое применение этих методов ограничено (табл. 4.3). Большинство этих методов являются экспериментальными и в клинических условиях никогда не применялись. Простейшим способом стимулировать неоваскуляризацию является индукция грануляции в месте трансплантации. Первое рождение живого ребенка произошло после двухэтапной лапароскопии с целью создать карман в брюшине и индукции неоваскуляризации за 1 неделю до трансплантации ткани яичника [68]. Недавно были описаны первые беременности и рождения живых детей после трансплантации ткани яичников с лишенным клеток внеклеточным матриксом для стимуляции реваскуляризации [92]. Тем не менее клинические преимущества этих процедур не показаны.

Таблица 4.3. Методы, направленные на усиление процессов васкуляризации и повышение выживаемости фолликулов после трансплантации ткани яичников у человека

Модель	Процедура трансплантации или лечения	Ссылка
Клиническое применение	Лишенный клеток внеклеточный матрикс человека	[92]
	Грануляция (двухэтапная) трансплантация)	[68]
Пересадка ткани яичников человека мышам	VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, bFGF — b фактор роста фибробластов, витамин E, гиалуроновая кислота	[110, 111]
	Экзогенные эндотелиальные клетки	[112]
	Мезенхимальные стволовые клетки	[113]

Окончание таблицы 4.3

Модель	Процедура трансплантации или лечения	Ссылка
Модель пересадки ткани яичников человека мышам	Стволовые клетки человека из жировой клетчатки (фибриновая матрица)	[114, 115]
	Ингибиторы каспазы (Z-VAD-FMK)	[116]

Фармакологические подходы

Концепция фармакологической защиты яичников от последствий химиотерапии является очень перспективной. Она позволяет снизить риск ПНЯ после лечения и повышает вероятность спонтанного восстановления функции яичников и наступления беременности. Однако пока испытания с участием человека прошли только один метод — одновременное с химиотерапией введение аналогов гонадолиберина. После нескольких лет активных споров относительно эффективности данного подхода и механизма защиты яичников в этом случае недавно проведены крупные рандомизированные исследования у пациенток с раком молочной железы, было показано статистически значимое снижение частоты аменореи у пациенток, получавших аналоги гонадолиберина в период химиотерапии, по сравнению с пациентками, получавшими только химиотерапию, после 2 лет наблюдения [93]. Поэтому в новейшей версии рекомендаций ASCO говорится, что «аналоги гонадолиберина могут предлагаться пациенткам для снижения вероятности индуцированной химиотерапией яичниковой недостаточности. Аналоги гонадолиберина не следует использовать вместо методов сохранения фертильности с доказанной эффективностью». Однако эта рекомендация адресована только пациенткам с раком молочной железы, поскольку эффективность лечения у пациенток с гемобластозами не показана [94].

Медикаментозное сохранение фертильности — новый подход, который широко изучается в экспериментальных исследованиях по снижению вызванного химиотерапией повреждения яичников (табл. 4.4). Большинство препаратов изучалось на животных или в моделях

пересадки животным тканей человека и пока что не применялись в клинических условиях. Предложенные методы напрямую воздействуют на механизмы повреждения яичников при химиотерапии: апоптоз фолликулов, активацию фолликулов и повреждение сосудов яичника. Препараты для химиотерапии (циклофосфамид, доксорубицин) и их метаболиты вызывают апоптоз примордиальных фолликулов человека. Циклофосфамид препятствует делению клеток, модифицируя пары оснований ДНК, что ведет к поперечным сшивкам в ДНК и одностранным или двунитевым разрывам в ДНК. Неспособность репарировать эти разрывы приводит к гибели клеток. Растущие фолликулы и, более конкретно, гранулезные клетки наиболее чувствительны к вызванному химиотерапией апоптозу, но противоопухолевые препараты могут влиять и на покоящиеся фолликулы [2]. Несколько препаратов проверяли на способность подавлять индуцированный химиотерапией апоптоз, и для некоторых из них (например, иматиниба) результаты противоречивы [95, 96]. Воздействие на путь биосинтеза сфингозина, ведущий к апоптозу фолликулов, изучалось на животных для предотвращения вызванного химиотерапией и лучевой терапией апоптоза, получены обнадеживающие результаты [97]. Эти подходы вызывают интерес, однако возникли вопросы о возможном влиянии этих препаратов на эффективность химиотерапии.

Таблица 4.4. Экспериментальные фармакологические подходы к профилактике индуцированного химиотерапией повреждения яичников

Направленный механизм повреждения яичников	Препарат	Ссылка
Активация фолликулов	Иммуномодулирующие ингибиторы mTOR (AS201). АМГ	[99–101]
Апоптоз	Сфингозин-1 фосфат Церамид-1 фосфат. Иматиниб. Дексразоксан	[95, 96, 117–120]
Повреждение сосудов	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)	[103]
Накопление препарата в ядрах клеток	Ингибиторы протеасом (бортезомиб)	[121]

Окончание таблицы 4.4

Направленный механизм повреждения яичников	Препарат	Ссылка
Множественные мишени	микроРНК	[104, 105]
Неясно	Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (тамоксифен)	[106]

Препараты для химиотерапии, например, алкилирующие агенты, могут индуцировать обширную активацию покоящихся фолликулов, прямо влияя на сигнальный путь PI3K/Akt и косвенно — на растущие фолликулы, которые подавляют активацию покоящихся фолликулов, секретируя антимюллеров гормон (АМГ). В совокупности активация пути PI3K/Akt и снижение уровня АМГ приводят к эффекту «выгорания» фолликулов, что ведет к их потере [98]. Введение ингибиторов PI3K/Akt одновременно с циклофосфамидом у мышей в недавней работе Goldman et al. привело к тому, что у животных удалось сохранить фертильность [99]. Множественную активацию фолликулов предотвращало также введение АМГ или иммуномодулирующего препарата, например AS101, действующего на путь PI3K [100, 101]. Наконец, для снижения вредного действия на яичники можно защитить сосуды от повреждения. Снижая микроваскуляризацию, противоопухолевые препараты, например доксорубицин, вызывают очаговую ишемию, способствующую гибели фолликулов [102]. Уменьшить подобное воздействие на сосуды и, следовательно, гибель фолликулов, мог бы Г-КСФ, который уже применяется при терапии злокачественных новообразований [103].

Поскольку повреждение яичников при химиотерапии обусловлено несколькими механизмами, применение микроРНК, некодирующих малых РНК, которые регулируют многие биологические процессы, такие как рост, дифференцировка и апоптоз клеток, недавно стало рассматриваться как потенциальный интересный фармакологический подход. Прогресс в онкологии привел к тому, что микроРНК привлекли к себе внимание как потенциальные терапевтические препараты. Как терапевтические препараты, микроРНК можно использовать для модуляции и повышения чувствительности опухолевых клеток к химиотерапии, и химиотерапия сама влияет на микроРНК. Поэтому недавно их стали изучать как потенциальные средства для защиты яичников в ходе химиотерапии на биологических моделях у животных [104, 105].

Наконец, было показано, что тамоксифен может предотвращать повреждение яичников при химиотерапии. Однако этот эффект ставится под сомнение, поскольку его механизм остается неясным [106].

Вывод

Сохранение фертильности рассматривается как существенный этап ведения молодых пациенток с онкологическими заболеваниями. Это позволяет улучшить качество их жизни в отдаленной перспективе. Когда целесообразно, в качестве первого варианта следует предложить криоконсервацию эмбрионов или яйцеклеток, поскольку это единственная зарегистрированная процедура. Тем не менее криоконсервация ткани яичников продемонстрировала свою эффективность как средство восстановления ткани яичников и фертильности после трансплантации и представляет собой привлекательную альтернативу, особенно для очень молодых пациенток с низким риском проникновения опухолевых клеток в ткань яичников. В будущем могут появиться альтернативы трансплантации вследствие потенциальных проблем безопасности, связанных с риском трансплантации опухолевых клеток вместе с тканью яичников. Наконец, в качестве дополнительной процедуры сохранения фертильности у пациенток с раком молочной железы может быть предложено назначение аналогов гонадолиберина, однако это не должно заменять криоконсервацию яйцеклеток. Изучается ряд других фармакологических подходов; они находятся на доклинической стадии разработки и, возможно, будут использоваться в клинических условиях.

Список литературы

