

Возможности реабилитации онкологических больных и сохранение их репродуктивной функции

Л.В. Адамян¹, К.И. Жордания², Ю.Г. Паяниди², Е.Г. Тырсина²

¹Кафедра репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ;

²ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Юлия Геннадьевна Паяниди paian-u@rambler.ru

Проблема социальной реабилитации больных, перенесших лечение по поводу злокачественных новообразований различных локализаций и стадий, на сегодняшний день становится особенно актуальной, а ее решение – одним из перспективных направлений онкологии. Важный этап этой реабилитации, как нам кажется, – это сохранение или восстановление у них репродуктивной и сексуальной функции, что становится возможным благодаря использованию современных репродуктивных технологий в различных онкологических ситуациях.

Ключевые слова: современные вспомогательные репродуктивные технологии, онкология репродуктивной сферы

Possibilities of rehabilitation in cancer patients to preserve their reproductive function

L.V. Adamyan¹, K.I. Zhordania², Yu.G. Payanidi², E.G. Tjirsina²

¹Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Social rehabilitation in patients who have been treated for malignancies of different sites and stages becomes a particularly urgent problem today and its solution is one of the promising areas of oncology. The important stage of this rehabilitation that seems to us is to maintain or recover their reproductive and sexual function, which becomes possible due to the use of current reproductive technologies in different cancer situations.

Key words: current assisted reproductive technologies, reproductive oncology

В последние десятилетия выживаемость лиц репродуктивного возраста, перенесших различные онкологические заболевания, несколько улучшилась. Вместе с тем благодаря развитию новых репродуктивных технологий увеличился и репродуктивный период жизни женщины. В связи с этим гинекологам и андрологам все чаще приходится иметь дело с излеченными пациентами, желающими сохранить или восстановить свою репродуктивную и сексуальную функции после лечения онкологических заболеваний. Эта задача нередко ставится наравне с преодолением токсических эффектов радио- и химиотерапии (ХТ), последствий расширенных хирургических вмешательств, а также с решением психологических проблем и социальной реадaptацией. О непосредственных побочных и токсических эффектах радиотерапии и ХТ и специалисты, и пациенты осведомлены широко, однако репродуктивные аспекты комбинированного лечения онкологических больных часто не попадают в спектр задач специалистов-онкологов. Вместе с тем многие пациенты, особенно молодого возраста, перенесшие онкологическое заболевание, в будущем хотели бы иметь детей [1].

Некоторые современные вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) позволяют сохранить воз-

можность иметь детей после излечения онкологического заболевания. Такие методы лечения и реабилитации репродуктивной функции у онкологических больных являются стандартами в большинстве высокоразвитых государств, постепенно они входят в клиническую практику и в России. Основные препятствия для активного внедрения практики сохранения репродуктивного потенциала у онкологических пациентов – низкая информированность врачей и пациентов о возможностях ВРТ, недоступность информации о безопасности и эффективности органосохраняющего лечения при онкологических заболеваниях и некоторых законодательных актах.

Влияние различного вида лечения онкологических заболеваний на репродукцию у женщин

У женщин пул яйцеклеток формируется еще до рождения и затем сохраняется в яичниках в составе первичных (примордиальных) фолликулов, поэтому применение в лечении онкологических заболеваний ХТ и радиотерапии, оказывающих непосредственно активное воздействие на функцию гениталий, отрицательно сказывается на репродуктивной функции. Это проявляется снижением овариального резерва и пре-

ждевременной менопаузой, означающей прекращение овуляций и гормонопродуцирующей функции яичников (временно или необратимо).

Радиотерапия. Ионизирующее излучение вызывает гибель примордиальных фолликулов. Чем более интенсивно излучение, тем больше доля погибших ооцитов. Чем старше возраст, тем драматичнее последствия облучения. При воздействии больших доз радиации наступает стерилизация, при средних дозах — преждевременная менопауза через несколько лет. Особенно выражено отрицательное влияние на яичники при облучении органов малого таза (лечении рака шейки матки — РШМ, рака прямой кишки, опухолей спинного мозга, метастазов опухолей любой локализации в паховые и тазовые лимфатические узлы, неходжкинской лимфомы, лимфогранулематоза). Защита (экранирование) области яичников от радиации, разумеется, существует, но во многих случаях это технически невозможно. Действие лучевой терапии (ЛТ) на овуляторную и гормонопродуцирующую функции яичников наступает при уже минимальных дозах.

ХТ. В большинстве случаев при лечении онкологических заболеваний показано применение комбинации химиопрепаратов, что диктуется повышением эффективности воздействия, а также снижением резистентности к химиопрепаратам в последующем. Вместе с этим токсичность комбинированного лечения также возрастает. Обратимость и продолжительность ановуляторного периода варьирует в зависимости от типа, количества ХТ-препаратов, а также длительности их использования, типа опухоли и возраста пациентки. Необратимая преждевременная менопауза наступает в подавляющем большинстве случаев: она связана с прекращением созревания фолликулов или поражением большинства имеющихся примордиальных фолликулов. При частичном их повреждении овуляторная функция восстанавливается после окончания лечения, но при этом она будет менее продолжительной. К сожалению, выбор комбинации химиопрепаратов в каждом отдельном случае диктуется особенностями онкологического заболевания (тип, стадия, размер опухоли и др.), а не желанием женщины сохранить функцию яичников, однако при сравнимых показателях общей и безрецидивной выживаемости для нескольких схем лечения есть возможность выбора менее гонадотоксичной схемы.

Хирургическое лечение также нередко оказывает отрицательный эффект на репродуктивную функцию: хирургические вмешательства при онкогинекологических заболеваниях часто не являются органосохраняющими, даже при ранних стадиях. Преждевременная менопауза и бесплодие нередко вызывают глубокие эмоциональные переживания и семейные проблемы.

Таким образом, лечение онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста зачастую

может приводить либо к стерилизации, либо к снижению овариального резерва и преждевременной менопаузе в будущем. Исход во многом зависит от возраста пациентки и ее овариального резерва до начала лечения, типа проведенной терапии, выбранных схем лечения (доз радиации и цитостатиков), а также локализации и распространенности опухоли [2]. Если пациентка потенциально заинтересована в беременности и рождении ребенка, а также в сохранении гормонопродуцирующей функции яичников, долг лечащего врача информировать ее о негативных эффектах ХТ и радиотерапии и обсудить методы возможного сохранения репродуктивной способности в виде проведения органосохраняющего хирургического лечения, выбора менее гонадотоксичной схемы ХТ, защиты яичников от эффектов ЛТ или сохранения генетического материала для последующего его использования.

Как показывают социологические исследования, не менее 75% мужчин репродуктивного возраста, обращающихся по поводу злокачественных заболеваний в специализированные учреждения, хотели бы в будущем иметь детей. Но при традиционных протоколах лечения только 20–50% пациентов, перенесших комбинированную противораковую терапию, имеют достаточные для самопроизвольного зачатия сохраненные показатели сперматогенеза через 2–3 года. Преобладающая группа пациентов сталкивается с проблемой бесплодия [3, 4]. В связи с этим в мире появляется все больше сторонников комбинировать лечение онкологического заболевания с заботой о репродуктивном будущем пациента, тем более это стало реально благодаря развитию ВРТ.

Современные ВРТ

С 1978 г., когда в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) произошло рождение первого в мире ребенка, прошло более 30 лет. В России этот срок превышает 20 лет. С тех пор достигнут значительный прогресс в области ВРТ: разработаны более совершенные методы стимуляции суперовуляции, перехода от лапароскопического забора ооцитов к трансвагинальной пункции, существенный прогресс наблюдается в технике культивирования гамет и эмбрионов, криоконсервации, генетической диагностике [5]. Значительным прорывом также явилось внедрение метода интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку — ИКСИ.

ЭКО. Оплодотворение осуществляется в лабораторных условиях, образующийся эмбрион культивируют в течение 2–4 сут и переносят в полость матки пациентки, где происходит имплантация и наступает беременность. Для проведения ЭКО необходима не одна, а несколько яйцеклеток, поэтому женщине проводится стимуляция суперовуляции, в результате которой образуется несколько зрелых фолликулов одно-

временно. С помощью трансвагинальной пункции фолликулов под ультразвуковым контролем аспирируют фолликулярную жидкость вместе с ооцитами. В день пункции получают сперму супруга или проводят пункцию, или биопсию ткани яичка, или придатка яичка, или размораживают образцы криоконсервированной спермы. Если число нормальных подвижных сперматозоидов достаточно, то производится оплодотворение *in vitro*, если сперматозоидов < 1 млн или оплодотворение невозможно, делается ИКСИ и через 12 ч оценивается факт оплодотворения. Обычно в полость матки переносят 1, 2 или 3 эмбриона.

Частота наступления беременности в расчете на одну попытку ЭКО колеблется в пределах 15–45% и зависит от возраста пациенток, числа и качества полученных эмбрионов, сопутствующей патологии, технологического уровня работы в клинике. В России уже рождено более 20 тыс. детей после ЭКО, работают более 30 клиник, в мире же насчитывается более 1 млн детей «из пробирки». Здоровье детей не отличается от зачатых естественным путем.

ИКСИ — микроманипуляционная техника, с помощью которой сперматозоид не сам проникает через оболочки яйцеклетки, а вводится в яйцеклетку, фиксированную на микроприсоске с помощью иглы-микропипетки. Механическое перфорирующее воздействие микропипетки на мембрану ооцита вызывает в клетке реакцию, соответствующую оплодотворению. Сперматозоид, попавший внутрь ооцита, подвергается всем тем же превращениям, что и проникший в яйцеклетку естественным путем. ИКСИ приводит к развитию полноценных, нормальных эмбрионов. Это хорошо освоенный и рутинный метод в подавляющем большинстве клиник ВРТ в России. Способ оплодотворения единичным сперматозоидом дал возможность забеременеть при сниженном числе сперматозоидов, недостаточном для оплодотворения яйцеклетки, в ситуации нередко развивающейся после проведения ХТ.

Стало возможным лечение бесплодия даже при отсутствии сперматозоидов в эякуляте. В этом случае они достаются из яичка или придатка яичка путем биопсии или пункции яичка, которые проводятся как открытым, так и чрескожным доступом (методы TESA, MESA, PESA и др.). Также стало возможным получение биоптатов яичка с целью их криоконсервации, последующего размораживания для ИКСИ. Этот метод также применяется для оплодотворения размороженных зрелых ооцитов. ИКСИ позволяет забеременеть и в совсем новых для репродукции ситуациях, например при злокачественных онкологических заболеваниях у мужчины или при иных тяжелых заболеваниях, даже у умирающих. К примеру, после автокатастрофы у пациента в состоянии комы, находящегося на искусственной вентиляции легких и имеющего неблагоприятный прогноз, производится аспирация сперматозоидов из

яичка (TESA) и ИКСИ ооцитов супруги, в результате чего наступает беременность.

Криоконсервация в ВРТ сегодня применяется практически для любых видов биологических материалов — спермы, ооцитов, ткани яичников и яичек, эмбрионов. Криоконсервация спермы в жидком азоте давно на вооружении клиник лечения бесплодия. Криоконсервированная сперма может храниться десятилетиями. Появление ИКСИ сделало целесообразным проводить криоконсервацию биоптатов яичка с тем, чтобы можно было в дальнейшем использовать содержащиеся в биоптате единичные сперматозоиды. В большинстве клиник ВРТ широко и рутинно применяется криоконсервация эмбрионов в случае получения их достаточного количества. После размораживания выживают около 80% эмбрионов, а частота наступления беременности после их переноса хотя и ниже, чем после переноса свежих, но достаточно высокая (15–20%).

Криоконсервация ткани яичка — хорошо освоенный метод, но применяется редко из-за низкой обращаемости и возможности успешной криоконсервации спермы. В то же время при необходимости может быть проведена криоконсервация ткани мужской гонады, например у онкологических пациентов. После разморозки выделяются сперматозоиды и проводится ИКСИ [6,7].

Криоконсервация эмбрионов в настоящее время хорошо отработанная методика, успешно применяемая во многих клиниках ЭКО для сохранения «лишних» эмбрионов, остающихся после их переноса в программе ЭКО. В последующем, если беременность не наступит, эти эмбрионы могут быть разморожены и перенесены в полость матки. Эффективность переноса размороженных эмбрионов на 25–30% ниже, чем у не прошедших заморозку. В отсутствие противопоказаний к стимуляции овуляции у онкологических пациенток обсуждается целесообразность заблаговременной криоконсервации эмбрионов до начала ХТ. В одном цикле стимуляции овуляции может быть заморожено около 5–10 эмбрионов. Недостатком метода криоконсервации эмбрионов у онкологических пациентов следует признать необходимость иметь постоянного партнера или супруга и его согласие на криоконсервацию, а также необходимость проведения медикаментозной стимуляции яичников для получения нескольких ооцитов, что может быть противопоказано при некоторых гормонозависимых или просто быстро развивающихся опухолях. Консервация достаточного числа эмбрионов (10–20) также требует иногда 2 или 3 циклов стимуляции овуляции, что занимает 2–3 мес и отодвигает начало противоопухолевой терапии. В то же время криоконсервация эмбрионов — на сегодняшний день единственный хорошо отработанный и доступный метод сохранения генетического материала при онкологических заболеваниях у женщин.

Криоконсервация зрелых ооцитов. Уже накоплен значительный опыт успешного получения зрелых жизнеспособных ооцитов и наступления беременности после размораживания. Зрелыми называются ооциты, прошедшие первое деление мейоза и способные к оплодотворению. Они образуются в доминантных фолликулах в перiovуляторный период. Разрабатываются методы созревания ооцитов *in vitro* (IVM). Имеются значительные трудности в криоконсервации зрелых яйцеклеток. Это связано с большой чувствительностью яйцеклетки к температурному и осмотическому шоку, происходящему при размораживании. Кроме того, получение большого числа зрелых ооцитов требует проведения стимуляции суперовуляции и последующей пункции зрелых фолликулов, что сопровождается повышением уровня эстрогенов, андрогенов в крови, нежелательным при гормонозависимых онкологических состояниях. Получение зрелых ооцитов возможно только у взрослых больных постпубертатного возраста. Криоконсервация достаточного числа ооцитов (20–30) требует иногда 2 или 3 циклов стимуляции овуляции, что занимает 2–3 мес и отодвигает начало противоопухолевой терапии.

Криоконсервация ткани яичника или незрелых ооцитов считается относительно недавно разработанной технологией в области репродукции человека, и основная цель ее применения — сохранение овариальной ткани у молодых женщин, а также у девочек, проходящих противоопухолевую терапию без необходимости вызывать искусственные циклы суперовуляции. Несмотря на простоту метода, его очень низкая эффективность пока не позволяет использовать его клинически в большинстве случаев. При том, что процедура криоконсервации и разморозки ткани яичника хорошо отработана, незрелые ооциты плохо удается стимулировать для прохождения обязательных этапов дозревания (IVM), необходимых для оплодотворения. Альтернативной технологией представляется **аутоотрансплантация**, т.е. пересадка ткани яичника обратно пациентке: обратно в яичники (**ортотопическая**), где фолликулы будут развиваться и возможна беременность естественным путем, а также подсадка ткани яичника в другой орган (**гетеротопическая аутоотрансплантация**). Обоиими способами уже были получены развивающиеся эмбрионы. Еще один вариант достижения зрелости фолликулов — ксенотрансплантация, т.е. перенос размороженной яичниковой ткани животному [8].

Технология **криоконсервации ооцитов** значительно более сложна, чем спермы и эмбрионов, но постепенно осваивается клиническими центрами за рубежом и в России.

Преимплантационная генетическая диагностика

На ранней стадии развития эмбриона, еще до имплантации, когда он культивируется в пробирке и имеет

от 4 до 16 клеток, можно произвести микроманипуляцию и взять 1–2 клетки (бластомера) для генетического исследования. Качественно проведенная манипуляция не влияет на дальнейшее развитие эмбриона, так как все бластомеры полипотентны и недифференцированы. Затем после проведенного генетического исследования можно отобрать для переноса в полость матки только эмбрионы, не несущие генетических отклонений или наследственных заболеваний. Носительство некоторых известных генетических мутаций значительно повышает риск развития некоторых онкологических заболеваний, в частности рака яичников (мутации генов BRCA1/2 и генов в рамках синдрома Линча-2), рака молочной железы (BRCA1/2), рака матки (синдром Линча-2) и некоторых других. Мутации гена p53 вызывают предрасположенность к «семейным» злокачественным заболеваниям желудочно-кишечного тракта, ретинобластоме, опухолям нервной системы и др. По мужской линии может передаваться риск развития рака яичка. При проведении процедуры ЭКО получают не 1, а несколько эмбрионов, от каждого можно взять по 1 единственному бластомеру и проанализировать каждый на предмет носительства одной из известных мутаций. Если мутация присутствует, эмбрион не подсаживают, если мутации не обнаруживается, эмбрион используют для переноса в матку. Кроме бластомеров, для преимплантационной генетической диагностики могут использоваться полярные тела ооцита, но они несут информацию только о наследственности со стороны яйцеклетки (матери). Для генетических исследований могут применяться методы флуоресцентной *in situ* гибридизации или полимеразной цепной реакции. Налажены и рутинно применяются методы исследования аномалии числа и структуры любых хромосом, а также генных мутаций нескольких сотен наиболее изученных наследственных заболеваний. Сегодня в России работают несколько центров, успешно применяющих преимплантационную генетическую диагностику. В связи с недавним началом широкого использования данной методики на сегодняшний день пока отсутствуют данные относительно отдаленных результатов, но генетические исследования обнадеживают.

Донация ооцитов и спермы, суррогатное материнство

При отсутствии собственных ооцитов беременность может быть получена путем переноса в матку эмбрионов, полученных при ЭКО сперматозоидами супруга яйцеклеток женщины-донора. Донорами яйцеклеток могут быть профессиональные доноры или пациентки программы ЭКО, согласившиеся на использовании части своих клеток для другой пары. Созданные во многих крупных клиниках ВРТ банки криоконсервированной спермы позволяют сделать искусственную инсеминацию спермой донора при невозможности использовать гаметы супруга. При отсут-

ствии условий для вынашивания (отсутствие матки, врожденные аномалии развития матки, противопоказания к беременности) возможен перенос эмбрионов супружеской пары в матку женщины-добровольца и последующее «заместительное» вынашивание и роды. После рождения ребенок усыновляется супружеской парой. В связи с программами суррогатного материнства может возникать целый ряд этических, эмоциональных и юридических сложностей, поэтому пациентки и супружеские пары, допускающие возможность использования программы суррогатного материнства, должны быть оповещены о возможных проблемах, а документация требует грамотного юридического оформления.

Основная стратегия репродуктивной помощи онкологическим пациентам до противоопухолевого лечения заключается в тезисе «Замораживаем все, что можно заморозить». Методы криоконсервации позволяют в будущем иметь генетически родное потомство без применения донорских гамет. Другая важная стратегия предполагает проведение максимально щадящей для репродуктивных органов терапии без уменьшения минимально необходимого объема хирургического, химио- и радиотерапевтического лечения. Некоторые методы криоконсервации позволяют эффективно сохранять клетки, но в настоящее время еще не отработаны методы дальнейшей работы с размороженным материалом. Для таких ситуаций стратегия заключена в тезисе: «Криоконсервируем все в надежде, что к тому моменту, когда придется размораживать, технология позволит добиться положительного результата». Такой подход не дает гарантий, но оставляет надежду. Основная стратегия помощи пациентам, уже перенесшим лечение онкологических заболеваний и не воспользовавшимся методами криоконсервации, заключается в привлечении донорских яйцеклеток, сперматозоидов, эмбрионов или суррогатных матерей.

Прогресс как онкологии, так и репродуктивной медицины привел к тому, что, с одной стороны, появилась проблема сохранения репродуктивной функции у пациентов и пациенток, проходящих лечение

по поводу онкологических заболеваний различных локализаций и стадий, а с другой — появились широкие возможности в рамках ВРТ. Бурно развиваются перспективные методы генетической диагностики, криоконсервации ооцитов и овариальной ткани, репродуктивная трансплантология. Более того, в мировой литературе имеется множество данных и накоплен опыт, свидетельствующий о безопасности и адекватности органосохраняющих операций у некоторых категорий онкологических больных, поэтому ознакомление специалистов с этими новыми концепциями сможет привести к их более бережному подходу к репродуктивным органам во время онкологических операций. Информирование пациента о риске потери репродуктивной функции в результате лечения онкологического процесса представляется задачей врачей всех специальностей, сталкивающихся с онкологическими больными. Только тесная кооперация врачей смежных специальностей может привести к реализации эффективных программ сохранения возможности продолжения рода и предупреждения развития наследуемых онкологических заболеваний. Кроме таких ситуаций, как интактность репродуктивных органов, инкурабельность заболевания, нежелание в будущем иметь детей или дополнительный значительный риск для здоровья, пациенты должны быть хорошо информированы о возможности сохранить возможность иметь детей и даже избавить их от груза генетической онконаследственности, что, безусловно, улучшит моральное состояние и поможет больным преодолеть травму, связанную с диагнозом рака. Технологии криоконсервации спермы, ооцитов, эмбрионов уже активно применяются, другие методики (криоконсервация, размораживание и использование тканей яичников и яичек) находятся на стадии экспериментов, однако в век бурного развития медицинской науки и современных технологий можно надеяться на скорейшее решение этих актуальных вопросов, что приведет к еще более впечатляющим результатам лечения больных, желающих сохранить репродуктивную функцию [1, 9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В., Жордания К.И., Белобородов С.Ф. Сохранение репродуктивной функции у онкологических больных. Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. акад. РАН и РАМН, проф. М.И. Давыдова, М.: ООО «РЛС - 2004»; с. 931—7.
2. Green D.M., Kawashima T., Stovall M. et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010;28(2):332—9.
3. Gosden R.G. Fertility preservation: definition, history, and prospect. *Semin Reprod Med* 2009;27(6):433—7.

4. Gurgan T., Salman C., Demiroglu A. Pregnancy and assisted reproduction techniques in men and women after cancer treatment. *Placenta* 2008;29 (Suppl B):152—9.
5. Georgescu E.S., Goldberg J.M., du Plessis S.S., Agarwal A. Present and future fertility preservation strategies for female cancer patients. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63(11):725—32.
6. Bing Y., Ouellette R.J. Fertilization in vitro. *Methods Mol Biol* 2009;550:251—66.
7. Crawshaw M.A., Glaser A., Hale J., Sloper P. Male and female experiences of having fertility

- matters raised alongside a cancer diagnosis during the teenage and young adult years. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2009;18(4):381—90.
8. Ata Baris, Ri-Cheng Chian, Seang Lin Tan. Cryopreservation of oocytes and embryos for fertility preservation for female cancer patients. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010;24(1):101—12.
9. West E.R., Zelinski M.B., Kondapalli L.A. et al. Preserving female fertility following cancer treatment: current options and future possibilities. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(2):289—95.