

<sup>1</sup>Центр репродукции человека «Клиника профессора А.М. Феськова», Харьков

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования

<sup>3</sup>Харьковский национальный медицинский университет

## ОНКОФЕРТИЛЬНОСТЬ ПРИ РАКЕ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ПЕРЕД НАЧАЛОМ ЛЕЧЕНИЯ



А.М. Феськов<sup>1</sup>,  
С.М. Карташов<sup>2</sup>, Р.А. Сафонов<sup>3</sup>,  
Е.В. Благовещенский<sup>3</sup>,  
В.А. Феськов<sup>1</sup>

Адрес:

Феськов Владислав Александрович  
61098, Харьков, ул. Елизарова, 15  
Центр репродукции человека «Клиника  
профессора А.М. Феськова»  
E-mail: vladyslav\_f@feskov.com.ua

**Ключевые слова:** онкофертильность, криоконсервация овариальной ткани, криоконсервация яйцеклеток, РГЖ и ВРТ, беременность после РГЖ.

Адьювантная химиотерапия, проводимая у женщин репродуктивного возраста с диагнозом рака грудной железы, приводит к выраженному снижению овариального резерва, вплоть до полного выключения функции яичников — синдрому преждевременного истощения яичников. Для полноценной реабилитации у определенной категории пациенток возникает вопрос о восстановлении репродуктивной функции. Выбор тактики ведения данных больных основывается на совместной работе онколога и репродуктолога. Задачей онколога является назначение основного лечения (сначала хирургическое лечение или химиотерапия) и прогнозирование исхода заболевания. Задача репродуктолога состоит в определении возможности реализации репродуктивной функции, которая зависит от возраста, овариального резерва, репродуктивного анамнеза, риска наступления преждевременного истощения яичников. В Центре репродукции человека «Клиника профессора А.М. Феськова» применяют следующие методы сохранения фертильности: криоконсервацию эмбрионов, ооцитов, овариальной ткани. В период между хирургическим лечением и началом лучевой и химиотерапии допустимо проведение программы контролируемой стимуляции овуляции и криоконсервации полученных эмбрионов/ооцитов. В случае необходимости старта химиотерапии перед хирургическим лечением пациенткам проводят криоконсервацию овариальной ткани с последующей аутоотрансплантацией и восстановлением фолликулогенеза с целью выработки собственных ооцитов. Химиотерапия при раке грудной железы включает применение алкилирующих агентов, что приводит к наиболее выраженной гибели фолликулов и необратимым повреждениям генетического материала ооцитов ранних стадий развития. После указанного лечения методом вспомогательных репродуктивных технологий может стать только донация ооцита. Поэтому консультация пациенток данной категории по поводу сохранения детородной функции необходима на этапе выработки тактики лечения основного заболевания.

### ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире регистрируют повышение частоты заболеваемости раком грудной железы (РГЖ) среди женщин в возрасте младше 40 лет. В современном украинском обществе рождение первого ребенка в силу социальных условий все чаще приходится на возраст старше 30 лет. В это время овариальный резерв претерпевает значительные изменения, что выражается в его критическом снижении после 35 лет (рис. 1). Это проявляется в значительном снижении частоты наступления беременности, даже в условиях физиологического эндокринного фона, состояния либидо, психоэмоциональной сферы и т.п.

Адьювантная терапия, проводимая после оперативного лечения [1], включает протоколы химиотерапевтических препаратов, обладающих гонадотоксическими характеристиками.

Наступление синдрома преждевременного истощения яичников в результате лечения лишает женщин возможности продолжения рода.

Ввиду гормонзависимой природы заболевания в большинстве случаев наступление аменореи является необходимым компонентом терапии с целью снижения частоты рецидивов и повышения частоты выживаемости пациенток [2]. Таким образом, женщине, проходящей антигормональную терапию в комбинации

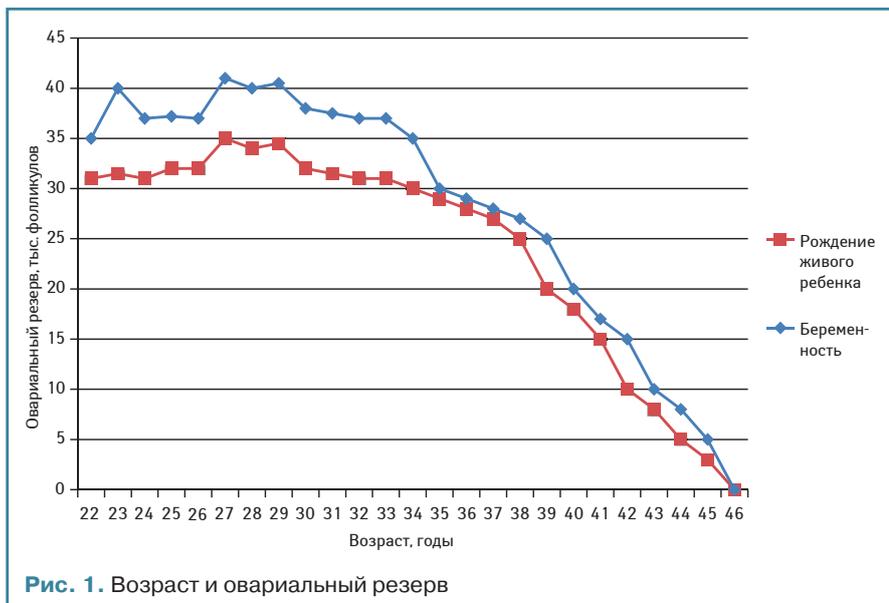


Рис. 1. Возраст и овариальный резерв

с химиотерапией, придется отложить рождение ребенка на 5 лет и более. У женщин после 30 лет такое лечение значительно уменьшает количество фолликулов в корковом слое яичника, что в связи с возрастом приводит к бесплодию.

Основными факторами химиотерапевтически индуцированной аменореи являются возраст, в котором проведена терапия, вид химиотерапевтических препаратов и количество курсов.

Алкилирующие агенты являются одними из давно применяемых и эффективных химиотерапевтических препаратов при РГЖ, при этом будучи самым разрушительным фактором для овариального резерва. Пациентки, которым проведено лечение циклофосфамидом в эквивалентной дозе 2,4–3 г/м<sup>2</sup> в течение 12 нед, могут добавить минимум 10 лет к своему репродуктивному возрасту или 2–3 года на каждый цикл химиотерапии [3–5].

Восстановление менструальной функции возможно у пациенток после проведения полного курса лечения РГЖ. Такая картина вовсе не отражает восстановление овариального резерва и репродуктивного потенциала в целом. Из остаточных фолликулов, мобилизованных под воздействием гормонов гипоталамо-гипофизарной оси, созревает один, происходит наступлением циклических изменений в эндометрии.

Классические программы сохранения фертильности с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) проводят в период 2–6 нед между хирургическим лечением и началом адъювантной химиотерапии [6]. Такой подход обусловлен безопасностью для женщины в аспекте частоты рецидива заболевания [7].

## ОПЦИИ СОХРАНЕНИЯ ДЕТОРОДНОЙ ФУНКЦИИ

Больным РГЖ доступны следующие опции ВРТ:

- криоконсервация эмбрионов;
- криоконсервация ооцитов;
- криоконсервация и аутотрансплантация аутологичной овариальной ткани.

В онкологической практике с целью уменьшения воздействия химиотерапевтических препаратов на яичники используют торможение функции органов препаратами агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) [8].

Недостатки применения агонистов ГнРГ — высокая стоимость лечения и повреждение генетического материала ооцитов, однако меньшее количество фолликулов подвергается механизму «выгорания» [9], что делает эту опцию применимой у пациенток, проходящих менее гонадотоксичную химиотерапию при других патологиях. Такие методы используют в своей практике врачи-онкологи преимущественно для сохранения эндокринной функции. Однако их эффективность (в аспекте сохранения яичника для последующего наступления беременности) значительно уступает опциям ВРТ.

Для получения ооцитов как для криоконсервации, так и для оплодотворения с целью криоконсервации эмбрионов необходима стимуляция яичников для продуцирования больше одной яйцеклетки, как это происходит в естественном цикле.

Программа экстракорпорального оплодотворения с контролируемой стимуляцией овуляции для гормон-зависимых опухолей представляет собой процедуру продолжительностью в среднем 8–11 дней, при которой антральные фолликулы запускаются в рост под воздействием рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона. Повышение уровня эстрадиола в плазме крови, что является закономерным процессом в результате роста нескольких фолликулов, выступает фактором риска даже при ER-отрицательном варианте РГЖ. Поддержание уровня эстрадиола не выше физиологического (в период овуляции в естественном цикле) в циклах контролируемой овариальной стимуляции достигается введением препаратов ингибиторов ароматазы (летрозол, анастрозол) [10]. Данный подход позволяет проводить как «мягкие стимуляции», так и стимуляции с ростом 10–15 фолликулов, при котором к моменту получения ооцитов путем трансвагинальной пункции уровень эстрадиола составит <500 пг/мл [11] на протяжении 3–4 дней, после чего будет снижен антагонистами ГнРГ и прочими антиэстрогенными препаратами [12, 13] (рис. 2).

При противопоказаниях к проведению контролируемой стимуляции овуляции, которыми при РГЖ являются соматический статус и/или необходимость начала химиотерапии перед хирургическим лечением, для сохранения детородной функции проводится криоконсервация овариальной ткани [14, 15].

Данная опция ВРТ остается единственной возможностью для пациенток стать матерью генетически своего ребенка. Криоконсервация ткани яичника не требует стимуляции овуляции или какой-либо подготовки

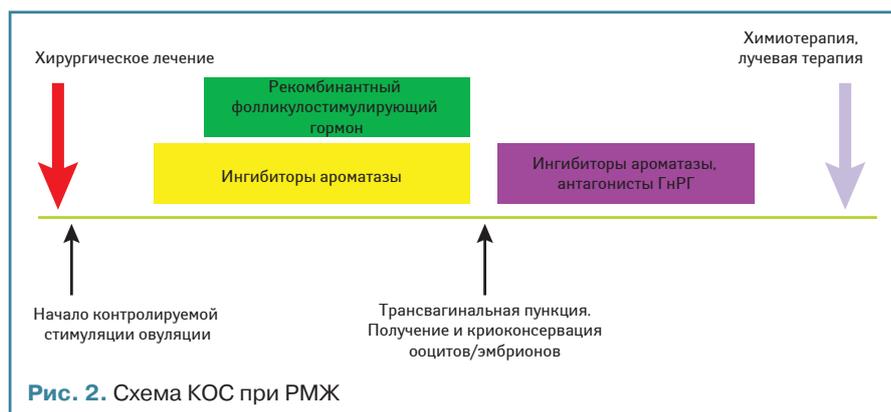


Рис. 2. Схема КОС при РМЖ

и может быть проведена в кратчайшие сроки после удаления коркового слоя яичника лапароскопическим доступом [16].

Алгоритм сохранения коркового слоя яичника при РГЖ представлен на рис. 3.

Более подробный алгоритм сохранения коркового слоя яичника при РГЖ:

- установление диагноза;
- определение тактики лечения — необходимость проведения химиотерапии перед хирургическим лечением;
- лапароскопия, диссекция коркового слоя яичника;
- криоконсервация коркового слоя яичника (овариальной ткани);
- положительный исход;
- минимум через 5 лет — аутоотрансплантация по согласованию с врачом-онкологом.

Корковый слой яичника женщины в своей верхней части (до 1 мм) содержит огромное количество преантральных фолликулов (примордиальные, первичные, вторичные), в которых находятся ооциты ранних стадий развития [17].

Относительно высокий индекс соотношения площадь поверхности/объем, низкий уровень метаболической активности, арест митотического деления ооцитов на стадии диплотены профазы 1-го деления мейоза делают корковый слой яичника приемлемым биологическим материалом для эффективной криоконсервации [18].

Аутоотрансплантация возможна минимум через 5 лет, что еще раз подчеркивает важность отбора пациенток на этапе планирования их тактики ведения [19]. Оптимальной является ортотопическая трансплантация — в медуллярный слой яичника [20]. Все успехи криоконсервации овариальной ткани обязаны именно этому методу (за исключением двух беременностей после аутоотрансплантации в широкую связку матки [21] и на брюшину передней брюшной стенки [22]).

Возможна также гетеротопическая аутоотрансплантация — в области подкожных карманов предплечья, передней брюшной стенки, париетальной брюшины передней брюшной стенки. Однако при таком подходе возможно лишь восстановление эндокринной функции на непродолжительный период, так как реваскуляризация трансплантатов менее интенсивна, что из-за ишемии приводит к большей потере преантральных фолликулов [23]. Также создающееся давление негативно влияет на рост развившихся антральных фолликулов [24].

После аутоотрансплантации и восстановления эндокринной функции,



которое при ортотопической трансплантации длится 3–4 мес, женщинам проводят мониторинг фолликулогенеза [25]. При проходимости маточных труб, благоприятном состоянии имплантационных свойств эндометрия, фертильных параметрах спермы мужа возможно как естественное наступление беременности, так и инсеминация спермой мужа. Однако целью ВРТ сегодня является рождение здорового потомства. В большинстве случаев программу экстракорпорального оплодотворения используют для выбора генетически здорового эмбриона.

Существует теоретический риск реимплантации опухолевых клеток после аутоотрансплантации коркового слоя ткани яичника. Однако этот риск остается лишь теоретическим, так как для этой процедуры проводят строгий отбор пациенток. В мире не зарегистрировано не единого случая реимплантации опухолевых клеток [35].

Криоконсервация овариальной ткани на протяжении более столетия зарекомендовала себя в качестве метода восстановления эндокринной функции у женщин с менопаузальными расстройствами. По данным 2013 г., около 40 детей в мире родились в результате применения данной методики [26], которую использовали как опцию ВРТ с целью сохранения фертильности. Однако статус ее применения, по мнению Американской ассоциации репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine), остается экспериментальным [27].

Криоконсервация эмбрионов и ооцитов являются наиболее эффективными методами, позволяющими сохранить детородную функцию у женщин, больных РГЖ.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РИСКИ РАЗВИТИЯ РГЖ У ПОТОМСТВА И ПУТИ ИХ СНИЖЕНИЯ

Известно, что злокачественное новообразование — это результат реализовавшейся генетической предрасположенности как под влиянием

провоцирующих факторов (например РГЖ, ассоциированный с беременностью, бесконтрольное применение гормональных препаратов), так и без их участия [28].

Для примера приведем интересный факт, который демонстрирует, как онкология тесно переплетается с репродуктологией.

Скомпрометированный геном ооцита для репродукции — результат отсутствия оплодотворения или замирования эмбриона, а также иных аномалий развития репродуктивных клеток, которые эмбриолог четко прослеживает на этапе культивирования.

Скомпрометированный геном женщины в онкологии — это предрасположенность к развитию злокачественного новообразования у данной биологической особи [28].

Современная молекулярная генетика придает большое значение носительству BRCA1/2 мутаций. Например, в ряде стран со страховой медицинской носителям указанных мутаций предусмотрено бесплатное углубленное обследование по поводу профилактики РГЖ [29].

С точки зрения молекулярной генетики BRCA1/2 мутации являются олигонуклеотидным полиморфизмом. BRCA 1 и 2, по данным на 2007 г., имеют суммарно 1037 функциональных олигонуклеотидных последовательностей, являющихся причиной РГЖ [30]. Исследуемое во всем мире носительство 4 и 5 патологических олигонуклеотидных последовательностей BRCA 1 и 2 соответственно представляет собой статистически доказанное повышение частоты заболеваемости РГЖ, раком яичника, отделов толстого кишечника, у мужчин — раком предстательной железы. Для каждой популяции выделены свои «патологические» последовательности [31].

ВРТ включают предимплантационную генетическую диагностику эмбриона, что дает возможность определить хромосомные аномалии и моногенные заболевания. После введения в широкую практику методик биопсии трофэктодермы эмбриона 5–6-суточного развития — бластоцисты — стало возможным определение BRCA1/2 мутаций. При выявлении у матери носительстве указанных генов такой подход позволяет значительно снизить риск передачи РГЖ потомству [32].

Случаи «семейного рака» при планировании проведения ВРТ с целью сохранения фертильности являются показанием к обсуждению с пациенткой вопроса о донации ооцита, так как частота развития РГЖ (или рака иных локализаций) у потомства будет значительно превышать общепопуляционную.



## Онкофертильність при раку грудної залози. Алгоритм прийняття рішення перед початком лікування

О.М. Феськов<sup>1</sup>, С.М. Карташов<sup>2</sup>, Р.А. Сафонов<sup>3</sup>,  
Є.В. Благовещенський<sup>3</sup>, В.О. Феськов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центр репродукції людини «Клініка професора О.М. Феськова»  
<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти  
<sup>3</sup>Харківський національний медичний університет

**Резюме.** Ад'ювантна хіміотерапія, яку проводять у жінок репродуктивного віку з діагнозом раку грудної залози, призводить до значного зниження оваріального резерву, аж до повного вимкнення функції яєчників — синдрому передчасного виснаження яєчників. Для повноцінної реабілітації у певній категорії пацієнток виникає питання про відновлення репродуктивної функції. Вибір тактики ведення таких пацієнток ґрунтується на спільній роботі онколога та репродуктолога. Завданням онколога є визначення основного лікування (спочатку хірургічне лікування або хіміотерапія) і прогнозування наслідків захворювання. Завдання репродуктолога полягає у визначенні можливості реалізації репродуктивної функції, яка залежить від віку, оваріального резерву, репродуктивного анамнезу, ризику настання передчасного виснаження яєчників. У Центрі репродукції людини «Клініка професора О.М. Феськова» застосовують такі методи збереження фертильності: кріоконсервацію ембріонів, ооцитів, оваріальної тканини. У період між хірургічним лікуванням і початком променевої та хіміотерапії є припустимим проведення програми контрольованої стимуляції овуляції та кріоконсервації отриманих ембріонів/ооцитів. У разі необхідності старту хіміотерапії перед хірургічним лікуванням пацієнткам проводять кріоконсервацію оваріальної тканини з подальшою аутотрансплантацією та відновленням фолікулогенезу з метою вироблення власних ооцитів. Хіміотерапія при раку грудної залози включає застосування алкілюючих агентів, що призводить до найбільш вираженої загибелі фолікулів і незворотних ушкоджень генетичного матеріалу ооцитів ранніх стадій розвитку. Після зазначеного лікування методом допоміжних репродуктивних технологій може стати тільки донатія ооцита. Тому консультація пацієнток цієї категорії з приводу збереження дітородної функції необхідна на етапі вироблення тактики лікування основного захворювання.

**Ключові слова:** онкофертильність, кріоконсервація оваріальної тканини, кріоконсервація яйцеклітин, РГЗ і ДРТ, вагітність після РГЗ.

## Oncofertility and breast cancer. Decision making algorithm before starting treatment

A.M. Feskov<sup>1</sup>, S.M. Kartashov<sup>2</sup>, R.A. Safonov<sup>3</sup>, E.V. Blagoveschenshky<sup>3</sup>,  
V.A. Feskov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Human Reproduction «Clinic of professor Feskov»  
<sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education  
<sup>3</sup>Kharkiv National Medical University

**Summary.** Adjuvant chemotherapy pursued for women of reproductive age are diagnosed with breast cancer, leads to a significant reduction in ovarian reserve, up to the complete shutdown of the ovaries — a syndrome of premature ovarian failure. For proper rehabilitation certain category of patients raises the question of the restoration of reproductive function. Choice of curative of those patients is based on joint work of oncologist and reproductologist. Oncologist task is to define the basic treatment (first surgical treatment or chemotherapy) and predicting disease outcome. Physician of reproductive medicine must to determine the feasibility of reproductive function, which is determined by age, ovarian reserve, reproductive history, risk assessment of premature ovarian failure. At the Center for Human Reproduction «Clinic of professor Feskov», the following methods of fertility preservation are available: embryo cryopreservation, oocyte cryopreservation, cryopreservation of ovarian tissue. In the period between surgery and the start of radiotherapy and chemotherapy, controlled ovarian stimulation and cryopreservation of embryos/oocytes are available. If it's necessary to start chemotherapy before surgery, patients conducted ovarian tissue cryopreservation with subsequent autologous transplantation. Aim is recovery of folliculogenesis for the purpose of production of their own oocytes. Chemotherapy for breast cancer includes alkylating agents, which leads to a more pronounced destruction of the follicles and irreversible damage of genetic material of oocyte in their early stages of development. After such treatment the assisted reproductive technologies may offer only oocyte donation. Therefore, this category of patients advice about preserving fertility is necessary at the stage of the decision making disease treatment strategies.

**Key words:** oncofertility, ovarian tissue cryopreservation, oocyte cryopreservation, BC and ART, pregnancy after BC.