

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ЗАВЕДУЮЩИЙ
КАФЕДРОЙ АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ
ПЕДИАТРИЧЕСКОГО
ФАКУЛЬТЕТА РНИМУ
ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА,
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР
ГК «МАТЬ И ДИТЯ»
АКАДЕМИК РАН

Марк Аркадьевич Курцер



Злокачественные новообразования в женских половых органах нередко возникают у женщин в детородном возрасте до 40 лет и всё чаще обнаруживаются в более молодом возрасте – до 30 лет. Одновременно наблюдается увеличение возраста первородящих. В настоящее время существует ряд возможностей для сохранения генетического материала больных злокачественными новообразованиями.

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Лабораторной основой сохранения репродуктивной функции у пациенток с онкологическими заболеваниями является криоконсервация яйцеклеток, эмбрионов и ткани яичника. Замороженные образцы хранятся в жидком азоте при постоянной температуре -196°C , при этом рождение детей после размораживания эмбрионов, хранящихся 10 лет и более, возможно.

Криоконсервация эмбрионов на разных стадиях развития является признанным и самым эффективным методом сохранения фертильности и позволяет добиться стабильно высоких результатов.

Криоконсервация неоплодотворенных ооцитов – вариант, наиболее приемлемый для пациенток, которые не имеют в данный момент партнера и не хотят использо-

вать донорскую сперму, а также для имеющих религиозные и этические возражения против замораживания эмбрионов.

Криоконсервация ооцитов должна быть выполнена в центрах репродукции, обладающих необходимым опытом. В настоящее время доступны гибкие протоколы стимуляции яичников для сбора ооцитов. Сроки этой процедуры в большинстве случаев теперь не зависят от фазы менструального цикла, и стимуляция может быть начата с меньшей задержкой по сравнению со старыми протоколами, что сопряжено, в свою очередь, с уменьшением отсрочки начала лечения рака до 2–3 недель.

Криоконсервация и последующая трансплантация тканей яичников. Криоконсервация ткани яичников с целью будущей трансплантации не требует стимуляции яичников или половой зрелости и, следовательно, может быть единственным методом сохранения фертильности у больных детей.

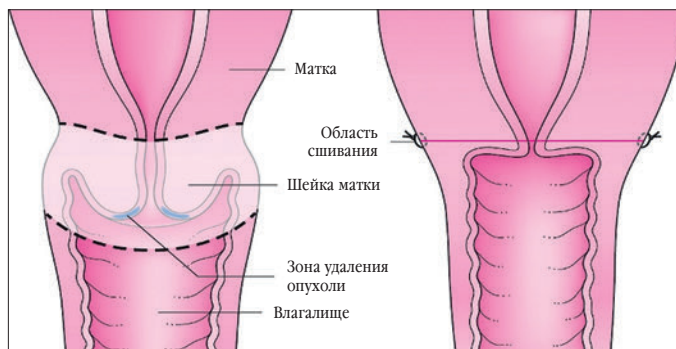
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОНОРСКИХ ЯЙЦЕКЛЕТОК

Если в результате противоопухолевого лечения функция яичников была утрачена и возникла преждевременная менопауза, то при сохраненной матке возможна беременность с использованием ооцитов другой женщины.

ЭМБРИОНЫ ДОНОРОВ

Эмбрионы доноров также используют в случае отсутствия яичников или сохранившихся яйцеклеток. Они, как правило, передаются от пары после успешного лечения бесплодия и эффективного ЭКО из оставшихся эмбрионов и могут быть пересажены пациентке для вынашивания. При использовании донорского эмбриона генетическая связь ребенка с родом пациентки и ее партнера отсутствует, но при сохраненной матке становится возможным личное участие пациентки в вынашивании плода.

1



РАДИКАЛЬНАЯ АБДОМИНАЛЬНАЯ ТРАХЕЛЭКТОМИЯ –
СХЕМА СОЗДАНИЯ МАТОЧНО-ВЛАГАЛИЩНОГО АНАСТОМОЗА

СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО

Если пациентка имеет собственные яйцеклетки или эмбрионы, но не может выносить ребенка или если при вынашивании беременности высоки риски прогрессирования заболевания, может быть использован гестационный носитель – другая женщина, которой в матку переносят эмбрион, генетически не связанный с ней, но связанный с больной и ее мужем. Правовое регулирование института суррогатного материнства – один из самых сложных вопросов в современной юридической практике.

МЕТОДЫ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ МУЖЧИН, СТРАДАЮЩИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Гормональная гонадопротекция у мужчин малоэффективна для сохранения фертильности и потому не рекомендуется как основной метод.

Эффективным способом является криоконсервация спермы. Мужчины должны быть предупреждены о потенциально высоком риске генетических повреждений в сперме, собранной после начала химиотерапии.

Настоятельно рекомендуется, чтобы сперма была собрана до начала лечения, так как качество образцов спермы и целостность ДНК могут быть нарушены даже после одного курса химиотерапии. Если количество и качество спермы уменьшены еще до начала терапии ввиду системного действия опухоли и недостаточно времени до начала химиотерапии, чтобы получить оптимальные количества эякулятов, не следует отказывать пациентам в сохранении образцов спермы. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида позволит в будущем эффективно использовать для оплодотворения очень ограниченное количество спермы. При нарушениях сперматогенеза (выраженная олиго- или азооспермия), а также при стойкой анэякуляции применяется криоконсервация сперматозоидов, полученных хирургическим путем. Методы получения сперматозоидов достаточно давно и широко используются в клинической практике и включают в себя чрескожную аспирацию из придатка яичка (PESA) или его ткани (TESA), извлечение сперматозоидов открытым способом из яич-

ка (TESE), а также из придатка при помощи микрохирургического вмешательства (MESA).

Разработанные новые вспомогательные репродуктивные технологии позволяют предложить молодым онкологическим больным целый ряд альтернатив для сохранения фертильности, получения и увеличения шансов деторождения. Для достижения этих целей необходимо налаживание взаимодействия онкологов, гинекологов и репродуктологов.

СОХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ, ЯИЧНИКОВ, ЭНДОМЕТРИЯ

При сохранении репродуктивной функции у пациенток с новообразованиями шейки матки, яичников, эндометрия необходимо предусмотреть мероприятия по подготовке и информированию пациентов, онкологов, репродуктологов.

СОХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Сохранение репродуктивной функции возможно при тяжелой дисплазии, преинвазивном раке (CIN3/CIS) и микроинвазивном раке шейки матки с инвазией до 5 мм и протяженностью до 7 мм, которые обнаруживаются в материале петлевой эксцизии зоны трансформации или конизации.

КНИЗАЦИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

Для абсолютного большинства пациенток с преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки стадии 1A1 с глубиной инвазии до 3 мм и протяженностью до 7 мм без лимфоваскулярной инвазии (limphovascular space invasion, LVSI) конизация шейки матки является достаточным вмешательством.

Больным преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки (MPШМ) стадии 1A1 без LVSI после



операции целесообразно разрешить планирование беременности сразу после констатации эффективности лечения, то есть через 2 месяца после конизации. Снижения способности к зачатию обычно не наблюдается, потребность в наложении церкляжа возникает редко, хотя риск преждевременных родов незначительно выше общепопуляционного.

РАДИКАЛЬНАЯ ТРАХЕЛЭКТОМИЯ

При МРШМ стадии 1A1 с LVSI и в стадии 1A2–1B1 при желании больной сохранить репродуктивную функцию может быть выполнена радикальная трахелэктомия с сохранением матки и перспективами вынашивания беременности самой больной. В зависимости от доступа радикальная трахелэктомия может быть абдоминальной и влагалищной с лапароскопической лимфаденэктомией. Удаляется не только влагалищная, но и надвлагалищная часть шейки матки с дополнительной контрольной резекцией вышерасположенной части перешейки и верхней части влагалища с формированием маточно-влагалищного анастомоза, а также тазовой лимфодиссекцией, в ряде случаев – параметрэктомией (рис. 1). После трахелэктомии способность к естественному зачатию и доношиванию плода до полного срока низка, но эффективность влагалищной радикальной трахелэктомии в отношении сохранения репродуктивной функции и деторождения выше, чем абдоминальной.

ТРАНСПОЗИЦИЯ ЯИЧНИКОВ С ЗАБОРОМ И КРИОКОНСЕРВАЦИЕЙ ТКАНИ ЯИЧНИКОВ, ООЦИТОВ

Больным стадии 1B2 выполняются расширенная экстирпация матки (операция Вертгейма) и лучевая терапия на область малого таза, в связи с чем пациенткам одномоментно проводят транспозицию яичников для предохранения их от лучевого воздействия и сохранения функции деторождения. Из-за риска ремиграции яичников в свою проекцию транспозиция должна быть выполнена как можно ближе к моменту облучения.

Возможен одновременный забор ткани яичников или ооцитов с криоконсервацией. Транспозицию яичников в виде отдельного эндоскопического вмешательства можно предложить и пациенткам с процессом в стадии выше 1B2, которым показано химиолучевое лечение. Однако из-за рассеивания излучения яичники не всегда достаточно защищены. Пациенты должны знать, что этот метод не всегда дает успешный результат, поэтому в случае обсуждения с больной варианта будущей беременности целесообразно осуществлять криоконсервацию полученных лапароскопически ооцитов или тканей яичника.

СОЧЕТАНИЕ ПРЕИНВАЗИВНОГО И МИКРОИНВАЗИВНОГО РШМ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

При сочетании преинвазивного и микроинвазивного РШМ с беременностью возможно доношивание беременности с благоприятным исходом для матери

и плода. Хирургическое лечение в виде конизации откладывают на послеродовой период, выполняя ее через 6–8 недель после родов. Риски прогрессирования преинвазивного рака в инвазивный за время пролонгации беременности (как правило, 6 месяцев) не превышают 0,5%, то есть у 1 из 200 больных. В редких случаях при МРШМ выполняется конизация, дающая полный терапевтический эффект лишь в 30–50% случаев. Она сопряжена с высоким риском утраты плода и позволяет установить точную стадию заболевания. Еще реже при инвазивном РШМ малых размеров проводят трахелэктомию с тазовой лимфаденэктомией, при которой риск утраты плода достигает 50%.

СОЧЕТАНИЕ ИНВАЗИВНОГО РШМ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

При инвазивном РШМ, диагностированном в 1-м триместре, и желании сохранить беременность в случае отсутствия поражения тазовых лимфоузлов также возможно пролонгирование беременности до зрелости плода на фоне химиотерапии таксанами и препаратами платины после 14-й недели беременности. Задача химиотерапии – сдерживать рост опухоли, который активируется на фоне естественной иммуносупрессии, сопровождающей беременность. При обнаружении опухоли после 20 недель гестации в отсутствие прогрессирования возможно наблюдение до достижения жизнеспособности или зрелости плода. Родоразрешение проводят кесаревым сечением с одномоментной операцией Вертгейма.

СОХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЯИЧНИКОВ

При злокачественных новообразованиях яичников стадии 1A1 (односторонние образования без нарушения капсулы и без признаков диссеминации по брюшной полости) у детей и женщин фертильного возраста распространено органосохраняющее хирургическое лечение в виде односторонней аднексэктомии. В ряде случаев при поражении единственного яичника возможна цистэктомия – резекция пораженной ткани яичника в пределах здоровых тканей, а при пограничных новообразованиях яичников это вмешательство с оптимальной циторедукцией допустимо даже при наличии имплантатов по брюшине. Как правило, операция – при сохранении матки и неизменной ткани яичника – с целью стадирования дополняется удалением большого сальника, биопсией противоположного (визуально неизмененного) яичника, биопсиями и смывами с брюшины, иногда – аппендэктомией.

При высокодифференцированных формах рака яичников с низким риском рецидива дополнительная адъювантная (профилактическая) химиотерапия не проводится. При промежуточном и высоком риске рецидива рака яичников и других злокачественных новообразованиях, в частности при герминогенных опухолях (смешанных формах дисгерминомы, незрелой тератоме, опухоли эндодермального синуса), проводится послеоперацион-



ная химиотерапия, которая может иметь следствием утрату или значительное уменьшение овариального резерва оставшегося яичника. Впоследствии реализация репродуктивной функции возможна в случае гормональной гонадопротекции, предупреждающей утрату овариального резерва, и/или при сохранении криоконсервированного генетического материала, взятого до начала лечения (эмбрионов, ооцитов и ткани яичников).

СОХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Имеется опыт успешного консервативного органосохраняющего лечения атипической гиперплазии и рака эндометрия, ограниченного слизистой оболочкой, с применением прогестагенов, в том числе ВМС «Мирена» и агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ, gonadotropin-releasing hormone, GnRH), в течение 6 месяцев с последующим выскабливанием и успешными родами в анамнезе. При этом наступление беременности желательно в кратчайшие сроки после констатации эффективности лечения, так как возможен рецидив заболевания. Пациенткам в процессе и после гормонального лечения для оценки эффективности консервативного лечения кроме рутинного обследования и УЗИ-оценки состояния эндометрия выполняется контрольное морфологическое исследование эндометрия, чаще всего полученного при гистероскопии с диагностическим выскабливанием.

ОНКОФЕРТИЛЬНОСТЬ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Лечение онкологических заболеваний обычно осуществляется безотлагательно и часто имеет следствием потерю или резкое снижение фертильности. Полихимиотерапия, применяемая для лечения гемобластозов, рака молочной железы, злокачественных опухолей яичников и большинства опухолей у детей, имеет следствием гибель или значительное уменьшение овариального резерва. Лучевая терапия при недостаточном экранировании или невыполнении транспозиции яичников также может приводить к утрате или снижению фертильности.

В связи с улучшением диагностики и лечения онкологических заболеваний многие из пациенток имеют хороший прогноз с долгосрочными перспективами жизни. В безрецидивном периоде многие молодые женщины хотели бы иметь полноценную семью и собственных детей, что возможно в случае выполнения органосохраняющих вмешательств, манипуляций, предупреждающих утрату овариального резерва, или при сохранении криоконсервированного генетического материала, взятого до начала лечения (эмбрионов, ооцитов и ткани яичников).

Представления, что отсрочка лечения, необходимая для забора генетического материала, и методики его

получения могут оказать выраженное негативное влияние на прогноз заболевания и выживаемость, ошибочны. Показаны отсутствие влияния на частоту рецидивов отсрочки лечения на 8 недель и выполнение двух последовательных циклов стимуляции яичников для получения яйцеклеток у больных раком молочной железы. Возможна стимуляция овуляции и получения зрелых ооцитов и эмбрионов в еще более короткие сроки (2–3 недели) при незамедлительном использовании «свободных» протоколов, не зависящих от фаз цикла.

ВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Перед началом и в процессе гонадотоксичной химиотерапии нередко используется гормональная протекция яичников. На абсолютную эффективность выключения функции яичников в период химиотерапии для сохранения фертильности полагаться не следует. Рекомендуется дополнительно воспользоваться криоконсервацией ооцитов или эмбрионов.

Единого критерия отсрочки реализации репродуктивной функции в периоде ремиссии не существует. Ранее предложенный срок безрецидивного наблюдения – более 5 лет – может привести к полной утрате естественной способности к зачатию.

Ввиду того что наибольшее количество рецидивов и прогрессирования регистрируется в первые 2 года после окончания лечения, больные перед планированием деторождения должны наблюдаться не менее этого срока.

Когда пациентка, закончив лечение, планирует деторождение, онкологом должно быть зарегистрировано отсутствие признаков неизлеченности или прогрессирования заболевания, выдано соответствующее заключение. С женщиной проводится повторное обсуждение возможностей реализации репродуктивной функции, задокументированное в медицинской карте. Пациентка должна знать не только о вариантах реализации фертильности и вероятности их успеха, но и о рисках возврата заболевания.

Больным новообразованиями любой локализации кроме осмотра, исследования крови и опухолевых маркеров выполняются:

- рентгенография легких;
- комплексное ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов;
- МРТ и/или КТ органов вероятного метастазирования;
- при возможности – ПЭТ для исключения скрытых проявлений заболевания.

Пациенткам, леченным по поводу рака молочной железы, также производится маммография с ультразвуковым исследованием молочных желез, послеоперационного рубца и зон регионарного метастазирования, сканирование костей скелета с целью исключения костных метастазов.

При отсутствии признаков заболевания выдается заключение с разрешением планирования беременности и выполнения процедур для ее реализации.



В период ремиссии возможно использование оставшихся в яичниках после лечения собственных ооцитов. В случаях, когда до начала лечения больная не была направлена к репродуктологу и генетический материал не был сохранен, применение химиотерапии снижает количество яйцеклеток в яичниках (овариальный резерв) и затрудняет естественное наступление беременности.

В период ремиссии для имплантации могут быть использованы криоконсервированные эмбрионы или эмбрионы, полученные при оплодотворении ранее полученных витрифицированных ооцитов. Это возможно в случае, если до начала лечения с больной были обсуждены вопросы сохранения фертильности и она была направлена к репродуктологу, а также если был произведен забор ооцитов.