

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-49-52>

Поздние осложнения противоопухолевой терапии. Фертильность. Решение проблемы

М.Ю. Шеремет³, А.Э. Протасова^{1, 2, 3}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

³ ООО «АВА-ПЕТЕР»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный пр., 55а, лит. А

Для корреспонденции: Марина Юрьевна Шеремет marina2339@mail.ru

Цель исследования: Анализ публикаций о существующих методах сохранения фертильности у пациентов репродуктивного возраста, перед проведением гонадотоксичной противоопухолевой терапии.

Материал и методы: Обзор статей, опубликованных в зарубежной и отечественной литературе за последние 10 лет.

Результаты: Проблема сохранения фертильности становится более актуальной с каждым годом. На сегодняшний день все чаще поднимается вопрос не только о проведении наиболее эффективного лечения онкологических заболеваний, но и о последующем качестве жизни таких пациентов. Возрастает необходимость развития методов преодоления бесплодия и их интеграцию в оказание помощи онкологическим пациентам. В данном обзоре освещены основные методы сохранения фертильности, их преимущества и недостатки, а также их место в клинической практике.

Заключение: Совершенствование вспомогательных репродуктивных технологий, информирование пациентов репродуктивного возраста врачом-онкологом о возможности сохранения биологического материала перед началом противоопухолевой терапии, разработка эффективных стратегий сохранения фертильности являются ключевыми звеньями в комплексном лечении онкологических больных.

Ключевые слова: фертильность, химиотерапия, криоконсервация, витрификация ооцитов, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ)

Для цитирования: Шеремет М.Ю., Протасова А.Э. Поздние осложнения противоопухолевой терапии. Фертильность. Решение проблемы. Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):49–52. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-49-52>

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно наблюдается неуклонный рост заболеваемости злокачественными опухолями. В 2023 г. на территории Российской Федерации впервые выявлены 674587 случаев злокачественных новообразований (в том числе 307909 и 366678 у пациентов мужского и женского пола, соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2022 г. составил 8,0%. Более 80% контингента больных формируется из пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы (19,1%). Среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, больший удельный вес составляют пациенты с опухолями молочной железы (20,8%) [1].

Мировая статистика свидетельствует о том, что ожидаемая продолжительность жизни женщин выше, и тенденция выявляемости злокачественных заболеваний женских репродуктивных органов увеличивает этот показатель [2].

Достижения современной онкологии приводит к значимому и устойчивому повышению показателей выживаемости пациентов. Не только продолжительность жизни,

но и качество жизни становится крайне актуальной проблемой. Однако выигрыш часто достигается за счет высокой токсичности терапии и сохранение фертильности пациентов перед началом такого лечения требует повышенного внимания. На сегодняшний день несколько исследований показали неоптимальную реализацию данных рекомендаций. Сохранение фертильности и наступление здоровой беременности должны быть основными компонентами комплексного подхода к лечению молодых женщин и требуют междисциплинарного взаимодействия, основанного на тесном сотрудничестве онкологов и репродуктологов [3].

Узнав о наличии тяжелого заболевания, пациенты часто находятся в состоянии выраженного психологического стресса, принятие взвешенных решений происходит с большими трудностями. Пациенты мало осведомлены о базовых вопросах связи фертильности и противоопухолевого лечения [4]. Именно в компетенции врача-онколога направить пациента на консультацию репродуктолога [5].

К основным современным методам сохранения фертильности относят [6]:

- применение агонистов ГнРГ;
- криоконсервация зрелых ооцитов, полученных с помощью протоколов стимуляции овуляции или в естественном цикле;
- криоконсервация незрелых ооцитов, культивируемых IVM (лабораторное дозревание ооцитов);
- криоконсервация эмбрионов (при наличии партнера-мужчины);
- криоконсервация части кортикального слоя яичника и аутоотрансплантация его после завершения лечения.

Онкологический диагноз значительно влияет на отношение к материнству молодых женщин [7]. При этом мнения партнеров-мужчин играют второстепенную роль в принятии решений о сохранении фертильности. Только при выборе варианта криоконсервации эмбрионов, партнеры имеют право голоса, так как используется их генетический материал [7].

ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА

В настоящее время использование агонистов гонадотропин-релизинг гормона (аГнРГ) одновременно с химиотерапией является единственным доступным фармакологическим методом сохранения функции яичников [8]. В гипоталамусе ГнРГ может активировать рецепторы ГнРГ для стимуляции секреции ФСГ и ЛГ [9]. Аналоги ГнРГ также действуют на эти рецепторы и приводят к высвобождению значительного количества гонадотропинов, впоследствии десенсибилизируя рецепторы ГнРГ (эффект вспышки) приблизительно через 3 недели от начала терапии. Хотя механизм, посредством которого аналоги ГнРГ способствуют подавлению функции яичников и потенциальному сохранению фертильности, до конца не ясен [10].

Было проведено пять дополнительных исследований для изучения защитного эффекта гозерелина [11]. Последнее из них, (POEMS)/S0230, проведено в 2015 году, а окончательные результаты были опубликованы в 2019 году. Более 200 пациенток с гормон-отрицательным раком молочной железы были случайным образом распределены на химиотерапию с гозерелином или без него. Основной целью было определить частоту наступления преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) и достижение постменопаузального уровня ФСГ через 2 года после терапии. Частота ПНЯ была намного ниже в группе гозерелина — 8% и 22% в группе, получавшей только химиотерапию (OR 0,30; $p = 0,04$). Кроме того, более высокий процент женщин достиг беременности в группе гозерелина (21%) по сравнению с группой химиотерапии (11%, $p = 0,03$). Таким образом, авторы исследования (POEMS)/S0230 пришли к выводу, что гозерелин предотвращает наступление ранней менопаузы и увеличивает вероятность беременности после проведения химиотерапии. (POEMS)/SWOG S0230 выявило значительно более высокую частоту беременностей в группе ГнРГ (23,1% *против* 12,2%, $p = 0,04$) через 5 лет наблюдения.

Это единственное исследование, в котором частота наступления беременности явилась вторичной конечной точкой [12,13]. 330 больных раком молочной железы были включены в Китайское исследование. Все пациенты получали неoadъювантную или адъювантную химиотерапию с или без аГнРГ. Первичной целью был показатель ПНЯ через 1 год после химиотерапии. ПНЯ устанавливалась по уровню антимюллерова гормона (АМГ) менее 0,5 нг/мл. Вторичные конечные точки — общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Авторы продемонстрировали значительно более низкую встречаемость ПНЯ в группе использования аГнРГ по сравнению с группой без их применения (10,3% *против* 44,5%, $p < 0,001$). Также, показатель восстановления АМГ был лучше в группе аГнРГ (15 из 25 *против* 6 из 44; $p < 0,001$). При медиане наблюдения 49 месяцев не выявлено существенных различий в 4-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования между 2 группами. Анализ подгрупп показал, что у пациентов моложе 35 лет выживаемость без прогрессирования более длительная в группе аГнРГ по сравнению с группой химиотерапии (93% *против* 62%; $p = 0,004$). Ограничением этого исследования явилось то, что в исследовании не рассматривалась фертильность как конечная точка, поскольку авторы не рекомендовали беременность в первые 3 года после постановки диагноза из-за высокого риска рецидива [14]. Существуют противоречивые данные относительно применения аГнРГ для сохранения фертильности. Поэтому только совместное использование аГнРГ и других методов сохранения фертильности при проведении химиотерапии имеет наибольшую эффективность [15].

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ТКАНИ ЯИЧНИКА

Криоконсервация ткани яичников является одним из доступных методов восстановления функции яичников у пациентов после гонадотоксичного лечения. Его широкое распространение и множественные исследования и упоминания в мировой литературе привели к тому, что Американское общество репродуктивной медицины недавно обозначило его как «больше не экспериментальный» [16]. Преимуществом криоконсервации ткани яичников и последующая ее трансплантация могут восстановить не только возможность беременности у пациентки, но и естественную эндокринную функцию [17]. Забор проводится лапароскопическим доступом в рамках отдельной операции или в момент хирургического этапа лечения основного онкологического заболевания. Часть кортикального слоя передается непосредственно в операционной эмбриологу, а другая часть — для патоморфологического исследования в рамках онкологической диагностики. Ткань яичника с опухолевыми структурами не может использоваться для последующей трансплантации, но безопасно может быть применена для выделения незрелых ооцитов для методики IVM [18]. Опасения по поводу вероятной передачи злокачественных клеток плоду обоснованы лишь в казуи-

стически редких случаях [18]. По данным систематического обзора, опубликованного в 2022 г., в мировой литературе сообщается о 61 случае плацентарных и 24 случаях фетальных метастазов [19]. Практически все случаи касались гестационной меланомы и рака легкого. Две трети случаев выявлены в третьем триместре, средний возраст выявления заболевания у новорожденного был 5 месяцев. Выживаемость матери после родов не превышала 1 месяца, а вероятность новорожденного с приобретенным онкологическим заболеванием дожить до одного года жизни составляла 51,1%. Несмотря на крайне неблагоприятные прогнозы, 72 случая в мире за весь период публикаций указывают на исключительную редкость данной патологии [18].

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ООЦИТОВ

Криоконсервация ооцитов — это еще одна стратегия сохранения фертильности у женщин. Этот процесс требует применения контролируемой овариальной стимуляции (КОС) и получения до 20 яйцеклеток. Протоколы стимуляции овуляции гонадотропинами с использованием летрозола существенно снижают пиковые уровни эстрадиола без сопутствующего негативного влияния на созревание ооцитов, что увеличивает безопасность применения в случаях эстроген-чувствительных типов онкологических заболеваний [20]. Также появились данные о использовании протоколов стимуляции с применением тамоксифена, преследуя ту же цель. Эффективность КОС не различалась между протоколами с использованием тамоксифена и летрозола или только гонадотропина [21]. Однако результаты крупных исследований в клинической практике показывают, что частота имплантации и наступления беременности может быть ниже при использовании замороженных яйцеклеток по сравнению с криоконсервацией эмбрионов [22].

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ЭМБРИОНОВ

Для женщин, у которых есть партнер-мужчина или тот, кто готов предоставить донорский биологический материал, криоконсервация эмбрионов — это технология, которая обеспечивает предсказуемую вероятность успеха последующей реализации репродуктивной функции, основанную на количестве и качестве сохраненных эмбрионов [23]. Этот процесс также включает в себя стимуляцию овуляции гонадотропинами и забор ооцитов, которые затем оплодотворяются *in vitro*, культивируются в течение 2–7 дней и криоконсервируются. При выборе данного варианта сохранения фертильности следует информировать пациента о том, что генетический материал партнера в дальнейшем может использоваться только при его согласии. Как и в случае криоконсервации яйцеклеток, частота наступления беременности после криоконсервации эмбрионов снижается с возрастом женщины [24]. Преимуществом данного метода является преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов, что снижает вероятность передачи ребенку значимых мутаций.

Выводы. На сегодняшний день лидируют не только новые методы эффективного лечения онкологических пациентов. Позитивные тенденции к сохранению качества жизни таких больных занимают значимое место в исследованиях и подходах к лечению. Только комплексное взаимодействие специалистов может обеспечить хороший результат [25]. Своевременная оценка факторов, которые могут повлиять на фертильность, консультирование по вопросам влияния лечения на репродуктивную функцию является необходимым в настоящее время и входит в задачи врача-онколога при первичной постановке диагноза. Выбор метода сохранения фертильности остается за репродуктологом и уверенно входит в этапы подготовки к качественному оказанию помощи при злокачественных заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с.
2. Trias-Llimós S., Rentería E., Rutigliano R., et al. Deciphering the Sex gap in global life expectancy: the impact of female-specific cancers 1990–2019. *J Natl Cancer Inst* 2024;djae191. <https://doi.org/10.1093/jnci/djae191>
3. Razeti M.G., Soldato D., Arecco L., et al. Approaches to fertility preservation for young women with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2023;23(3):241–248. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.01.006>
4. Chan J.L., Letourneau J., Salem W., et al. Regret around fertility choices is decreased with pretreatment counseling in gynecologic cancer patients. *J Cancer Surviv* 2017;11(1):58–63. <https://doi.org/10.1007/s11764-016-0563-2>
5. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):157–200. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200>
6. Rodgers R.J. Fertility preservation in breast cancer patients. *Minerva Ginecol* 2019 Jun;71(3):196–206. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.19.04409-5>
7. Taniskidou A.M., Voultsos P., Tarlatzis V., Timotheadou E. Perceptions and experiences of fertility preservation in female patients with cancer in Greece. *BMC Womens Health* 2024;24(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12905-024-02955-x>

8. Glode L.M., Robinson J., Gould S.F. Protection from cyclophosphamide-induced testicular damage with an analogue of gonadotropin-releasing hormone. *Lancet* 1981;1(8230):1132–1134. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)92301-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)92301-1)
9. Kumar P., Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. *J Hum Reprod Sci* 2014;7(3):170–174. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.142476>
10. Sanders J.E., Hawley J., Levy W., et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulphan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87(7):3045–3052. <https://doi.org/10.1182/blood.V87.7.3045.bloodjournal8773045>
11. Cvetanovic A.S., Lambertini M., Punie K., et al. Pharmacological methods for ovarian function and fertility preservation in women with cancer: A literature review. *Oncol Res* 2024;32(8):1309–1322. <https://doi.org/10.32604/or.2024.049743>
12. Moore H.C.F., Unger J.M., Phillips K.A., et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923–932. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413204>
13. Moore H.C.F., Unger J.M., Phillips K.A., et al. Final analysis of the prevention of early menopause study (POEMS)/SWOG intergroup S0230. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(2):210–213. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy185>
14. Zong X.Y., Yu Y., Yang H.J., et al. Effects of gonadotropin-releasing hormone analogs on ovarian function against chemotherapy-induced gonadotoxic effects in premenopausal women with breast cancer in China randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2022;28(2):252–258. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6214>
15. Oktay K., Harvey B., Partridge A., et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1994–2001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112(6):1022–1033. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.013>
17. Mercier A., Johnson J., Kallen A.N. Prospective solutions to ovarian reserve damage during the ovarian tissue cryopreservation and transplantation procedure. *Fertil Steril* 2024;122(4):565–573. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.08.330>
18. Адамян Л.В., Носов В.Б., Степанян А.А. Лечение, сохраняющее фертильность у онкологических пациентов: чем мы можем помочь в XXI веке? Проблемы репродукции 2024;30(1):26–63. <https://doi.org/10.17116/repro20243001126>
19. Khazzaka A., Rassy E., Sleiman Z., et al. Systematic review of fetal and placental metastases among pregnant patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2022;104:102356. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102356>
20. Bonardi B., Massarotti C., Bruzzzone M., et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation with or without letrozole co-administration for fertility preservation: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:574669. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.574669>
21. Yoshida T., Takahashi O., Suzuki Y., et al. The effectiveness of controlled ovarian stimulation with tamoxifen for patients with estrogen-sensitive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Med Biol* 2023;22(1):e12543. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12543>
22. Levi-Setti P.E., Borini A., Patrizio P., et al. ART results with frozen oocytes: data from the Italian ART registry (2005–2013). *J Assist Reprod Genet* 2016;33(1):123–128. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0629-5>
23. Society for Assisted Reproductive Technology. 2017 Clinic summary report. *ClinicPKID*. Accessed September 9, 2019
24. Borini A., Levi Setti P.E., Anserini P., et al. Multicenter observational study on slow-cooling oocyte cryopreservation: clinical outcome. *Fertil Steril* 2010;94(5):1662–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.029>
25. Massarotti C., Cimadomo D., Spadoniet V., et al. Female fertility preservation for family planning: a position statement of the Italian Society of Fertility and Sterility and Reproductive Medicine (SIFES-MR). *J Assist Reprod Genet* 2024;41(9):2521–2535. [10.1007/s10815-024-03197-4](https://doi.org/10.1007/s10815-024-03197-4).

ВКЛАД АВТОРОВ

М. Ю. Шерemet: сбор и обработка материалов, написание текста статьи;

А.Э. Протасова: сбор и обработка материалов, редактирование текста статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ORCID АВТОРОВ

Марина Юрьевна Шерemet
<https://orcid.org/0009-0008-4392-0700>

Анна Эдуардовна Протасова
<https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.