Тактика сохранения репродуктивного материала при раке шейки матки

И.Е. Дмитриева^{1✉}, nika06@inbox.ru, Я.О. Мартиросян¹, Л.Г. Джанашивили¹, В.О. Дементьева¹, Л.В. Адамян^{1,2}, Т.А. Назаренко^{1,3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Клиника профессора В.М. Здановского; 115191, Россия, Москва, Холодильный пер., д. 2, стр. 2

Резюме

Вопрос сохранения репродуктивной функции у пациенток, больных раком шейки матки, приобретает все большую значимость в условиях современных возможностей ранней диагностики и лечения. Для пациенток с диагностированным раком шейки матки разработаны различные методы с установленной эффективностью – от транспозиции яичников до криоконсервации ооцитов, эмбрионов и тканей яичника. Тем не менее приоритетность и порядок действий при обращении таких пациенток остаются неясными, из-за чего возникают сложности с определением тактики лечения.

В данной статье представлен клинический случай сохранения репродуктивного материала у молодой пациентки, перенесшей транспозицию яичников. Обсуждаются особенности проведения у таких пациенток контролируемой овариальной стимуляции и забора ооцитов, а также результативность данных процедур в сравнении с проведением аналогичного лечения до транспозиции. В данном случае у пациентки с транспонированными яичниками в результате проведения КОС было получено 3 ооцита (против 20 у пациентки со сходным клиническим и гинекологическим анамнезом, но до проведения транспозиции яичников). Учитывая особенности, затрудняющие получение репродуктивного материала после транспозиции яичников, мы рекомендуем рассматривать возможность проведения криоконсервации ооцитов или эмбрионов до проведения транспозиции у пациенток, больных раком шейки матки. При наличии достаточного времени до лечения основного заболевания данная тактика может повысить эффективность сохранения репродуктивного материала и улучшить перспективы получения генетического потомства в будущем, после лечения основного заболевания.

Ключевые слова: онкофертильность, транспозиция яичников, криоконсервация репродуктивного материала, рак шейки матки, лучевая терапия, трансабдоминальная пункция яичников

Для цитирования: Дмитриева И.Е., Мартиросян Я.О., Джанашивили Л.Г., Дементьева В.О., Адамян Л.В., Назаренко Т.А. Тактика сохранения репродуктивного материала при раке шейки матки. *Медицинский совет.* 2021;(3):28–32. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-28-32.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A challenge of fertility preservation in the setting of cervical cancer – a clinical case

Irina E. Dmitrieva^{1✉}, nika06@inbox.ru, Yana O. Martirosyan¹, Lana G. Dzhanaashvili¹, Victoria O. Dementyeva¹, Leila V. Adamyan^{1,2}, Tatyana A. Nazarenko^{1,3}

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Zdanovsky Clinic; 2, Kholodilny Lane, Moscow, 115191, Russia

Abstract

The issue of fertility preservation in patients with cervical cancer is getting more and more common considering the improved effectiveness of early diagnosis and treatment of cancer. There is a number of evidence-based tactics available to the patients with diagnosed cervical cancer. These tactics have been proved effective and include methods such as ovarian transposition; oocyte, embryo and ovarian tissue cryopreservation. Nonetheless, there are no existing medical algorithms to define the priority of actions that should be taken in such cases of restricted time. The objective of this clinical case report is to highlight an existing concern towards the decision-making process regarding fertility preservation in patients with cervical cancer.

In this paper we report a clinical case of fertility preservation tactics in a patient undergone ovarian transposition. We pay attention to particular features of the controlled ovarian stimulation (COS) and oocyte retrieval process typical for such patients. The article discusses the subject of COS and oocyte retrieval effectiveness compared to patients who did not undergo ovarian transposition. The 35-year old patient presented 9 month after ovarian transposition to perform oocyte cryopreservation. As a result of COS 3 oocytes were aspirated, compared to 20 oocytes in another patient of comparable age and medical history, but with no ovarian transposition performed.

Regarding particular conditions constraining ovarian stimulation and oocyte retrieval after ovarian transposition, we recommend to consider the possibility of performing oocyte/embryo cryopreservation before ovarian transposition in patients with cervical cancer. Prioritizing oocyte and embryo cryopreservation in case of having sufficient time before treatment could significantly improve possibilities of achieving genetically related offspring in a long-term perspective.

Keywords: oncofertility, ovarian transposition, fertility preservation, cervical cancer, radiotherapy, transabdominal follicular aspiration

For citation: Dmitrieva I.E., Martirosyan Ya.O., Dzhnashvili L.G., Dementyeva V.O., Adamyan L.V., Nazarenko T.A. A challenge of fertility preservation in the setting of cervical cancer – a clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3): 28–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-28-32.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки является пятым по распространенности онкологическим заболеванием среди женщин [1, 2]. При этом рак шейки матки выявляется в более молодом возрасте, чем другие злокачественные новообразования женских половых органов [2]. Пятилетняя выживаемость для рака шейки матки довольно высока – 66,5% [3] (91% для пациенток без метастазов в лимфатические узлы и 57% – при наличии метастазов в лимфатические узлы), при этом ежегодный скрининг улучшает раннюю диагностику, в связи с чем сохранение репродуктивной функции у молодых пациенток приобретает колоссальное значение [4].

При инвазивной форме рака лечение редко ограничивается хирургическим этапом. Обычно оно является комбинированным или комплексным, с применением хирургии, лучевой и/или химиотерапии [5]. По данным Министерства здравоохранения РФ, в 2019 г. у 33,8% больных раком шейки матки в лечении использовалась лучевая терапия (ЛТ) в сочетании с другими методами, у 18,6% ЛТ использовалась в качестве самостоятельного метода лечения [3].

Вместе с тем известно, что при получении яичниками определенной дозы радиации их функция необратимо нарушается [6]: для самых молодых пациенток эта доза составляет около 20 Гр [7]; при возрасте старше 40 лет уже достаточно дозы всего в 5–6 Гр [8]. Дозы радиации, используемые во время лучевой терапии, зачастую превышают эти показатели: согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ [2], суммарная доза лучевой терапии должна составлять около 45–50 Гр. С целью защиты яичников от радиации у таких пациенток проводится их транспозиция [9, 10].

ТРАНСПОЗИЦИЯ ЯИЧНИКОВ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДИКИ

Транспозиция яичников представляет собой хирургическое изменение положения яичников таким образом, чтобы они находились вне поля облучения во время лучевой терапии. Впервые данная операция была предложена в 1958 г. именно для больных раком шейки матки перед планируемой лучевой терапией [11]. Для осуществления транспозиции пересекается собственная связка яичника (почти всегда еще и маточная труба), после чего

яичник на сосудисто-нервной ножке, находящейся в воронко-тазовой связке, фиксируется в латеральном канале брюшной полости, перед большой поясничной мышцей, или высоко спереди и латерально [12]. Транспозиция яичников позволяет значительно снизить дозу радиации, получаемой яичниками [9].

Тем не менее, несмотря на длительное использование этой методики в клинической практике, вопросы эндокринной, и особенно репродуктивной, компетенции транспонированных яичников продолжают оставаться спорными. При проведении транспозиции возникает риск перерастяжения и перекручивания сосудов, кровоснабжающих яичник, что приводит к быстрому нарушению его функции [13]. В исследовании K.G. Huang et al. [14] было отмечено, что при перемещении яичников на 3 см выше уровня пупка у 57,14% пациенток развивалась их недостаточность. Кроме того, любое оперативное вмешательство, производимое на органах малого таза, в той или иной степени способствует снижению овариального резерва [15, 16], это касается и гистерэктомии, не затрагивающей яичники [17].

В исследовании L. Turkgeldi, A. Cutner [18] у 35% женщин, несмотря на произведенную транспозицию яичников, развилась преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), среди пациенток, больных раком шейки матки, доля пациенток с ПНЯ составила 60%.

Развитие и широкое внедрение в клиническую практику эффективных альтернативных методов предварительной криоконсервации репродуктивного материала заставляет пересмотреть тактику ведения больных раком шейки матки, желающих иметь детей после излечения онкологического заболевания [19–23].

Мы представляем два клинических случая, иллюстрирующих разные тактики сохранения репродуктивного материала у больных раком шейки матки.

Клинический случай №1

У пациентки О. 35 лет в марте 2020 г. был диагностирован плоскоклеточный ороговевающий рак шейки матки 1Б 1 ст. T1B1NxM0 на фоне длительно текущей эрозии шейки матки. Анамнез жизни и семейный анамнез не был отягощен онкологическими заболеваниями. У пациентки не была реализована репродуктивная функция и никогда не было беременностей.

В этом же месяце была произведена операция – лапароскопия, экстирпация матки с трубами и транспозиция

яичников в связи с планируемой лучевой терапией. Перед проведением лучевой терапии онкологи направили женщину к репродуктологу для предварительного забора ооцитов, исходя из ее настойчивого желания сохранить свой репродуктивный материал для отсроченного деторождения. От момента транспозиции яичников до вступления в программу ЭКО прошло 9 мес.

При осмотре поступившей пациентки на УЗ-аппарате транспонированные яичники лоцировались проекционно выше передне-верхних гребней подвздошных костей с обеих сторон, при этом визуализация была затруднительна из-за петель кишечника и многочисленных спаек. Учитывая невозможность точного определения фазы менструального цикла при затрудненной визуализации яичников, пациентке был назначен норэтистерон в дозе 10 мг в день на 10 дней. На 13-й день после первого визита была начата контролируемая стимуляция яичников менопаузальным гонадотропином в дозе 150 МЕ, на УЗИ на момент начала стимуляции визуализировалось по 1–2 фолликула в каждом яичнике. УЗ-мониторинг на протяжении стимуляции яичников проводился с большими сложностями, в связи с этим ведение пациентки О. осуществляли совместно с врачом ультразвуковой диагностики, производившим абдоминальный мониторинг на аппарате экспертного класса. На момент назначения триггера финального созревания ооцитов (трипторелина в дозе 0,2 мг) в обоих яичниках визуализировалось по 3 фолликула диаметрами от 12 до 18 мм.

Консультативная оценка ситуации позволила прийти к заключению о необходимости лапароскопического забора ооцитов, т. к. другие способы, трансвагинальный или трансабдоминальный, были невозможны или опасны.

Пункция яичников была произведена через лапароскопический доступ после разделения спаек, получено 3 ооцита, которые оплодотворены спермой мужа, криоконсервированы две бластоцисты.

Клинический случай №2

Пациентка Ю. 32 лет обратилась к онкологу из стороннего учреждения, где по поводу подозрения на рак шейки матки ей была проведена биопсия шейки матки и выскабливание цервикального канала – диагностирован низкодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак шейки матки с инвазией. По результатам комплексного обследования было произведено стадирование – T2aN0M0. Перед планируемым лечением пациентке Ю., учитывая ее молодой возраст, отсутствие детей и настойчивое желание сохранить репродуктивный материал, была предложена консультация репродуктолога для решения вопроса о предварительном заборе ооцитов. На момент обращения у пациентки был 18-й день менструального цикла (лютеиновая фаза), в левом яичнике визуализировалось желтое тело, а в правом – до 12 мелких фолликулов. Стоит отметить, что по данным МРТ была описана мультифолликулярная структура яичников. Было принято решение начать контролируемую стимуляцию яичников в random-start-протоколе, назначен фоллитропин альфа в дозе 150 МЕ. Мониторинг роста фолликулов

осуществляли с помощью трансвагинального УЗИ, при достижении фолликулами размеров 13–14 мм был назначен цетрореликс. На девятый день стимуляции фолликулы достигли размеров 18–19 мм, введен триггер финального созревания ооцитов трипторелин в дозе 0,2 мг. Через 37 ч произведена трансвагинальная пункция яичников, получено 20 ооцитов, из них 15 MII. По желанию женщины 7 ооцитов оплодотворены спермой партнера. В результате криоконсервированы 4 бластоцисты и 8 зрелых ооцитов. Пациентке Ю. были назначены инъекции цетрореликса 0,25 мг ежедневно в течение 5 дней для снижения последствий стимуляции яичников перед началом неоадьювантной химиотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Представленные клинические случаи наглядно демонстрируют преимущества предварительной криоконсервации репродуктивного материала для отсроченного деторождения у молодых женщин с онкологическими заболеваниями. В первом случае после транспозиции яичников удалось получить 3 ооцита и криоконсервировать лишь две бластоцисты, во втором – при предварительном заборе криоконсервированы 4 бластоцисты и 8 зрелых ооцитов. Следует напомнить, что возраст пациенток не различался (35 лет и 32 года), а овариальный резерв до диагностики заболевания у обеих был нормальным (АМГ – 1,7 и 2,1 нг/мл соответственно). Естественно, обе пациентки вынуждены будут прибегнуть к помощи суррогатной матери для вынашивания беременности, но и в этом случае шансы второй пациентки иметь генетически своего ребенка гораздо выше.

Это мнение высказано в ряде публикаций [24]. Так, еще в 1997 г. G.I. Meniru, I.L. Craft сообщали, что забор ооцитов с гораздо большим успехом осуществляется у пациенток, не подвергнутых гистерэктомии или лучевой терапии, и рекомендовали проводить стимуляцию яичников до начала лечения [25].

У пациенток, перенесших транспозицию яичников, могут образовываться фолликулярные кисты и кисты желтых тел, которые могут создавать неблагоприятные условия для начала стимуляции яичников. Согласно систематическому обзору E.J. Hoekman [26], фолликулярные кисты после транспозиции яичников образуются с частотой до 83% [13], особенно высокой частота образования лютеиновых кист может быть при подкожной транспозиции яичников [27].

Большинство авторов считают, что стимуляция яичников после транспозиции не гарантирует получения большого количества ооцитов, т. к. даже после операции влияние лучевой терапии на яичники не исключается полностью, а только частично снижается [24, 28]. Более того, при раке шейки матки, как упоминалось ранее, транспозиция не гарантирует сохранения репродуктивной функции [28]. В исследовании X.H. Wu et al. у 64% больных раком шейки матки I–IIa-стадии после транспозиции яичников наступила ПНЯ в течение 9 мес. после лучевой терапии [29].

Даже при проведении стимуляции у пациенток с сохраненной функцией яичников чаще всего получают

Вклад авторов

Лечение пациенток, обзор литературы, написание текста – **Дмитриева И.Е.**

Лечение пациенток, сбор и анализ материала, редактирование статьи, обзор литературы – **Мартirosян Я.О.**

Редактирование статьи, обзор литературы – **Джанашвили Л.Г.**

Лечение пациенток, сбор и анализ материала – **Дементьева В.О.**

Проверка критически важного содержания, лечение пациенток, одобрение окончательной версии статьи – **Адамян Л.В.**

Проверка критически важного содержания, лечение пациенток, редактирование статьи, одобрение окончательной версии статьи – **Назаренко Т.А.**

Contribution of authors

Treatment of patients, literature review, text writing – **Irina E. Dmitrieva**

Treatment of patients, collection and analysis of material, article editing, literature review – **Yana O. Martirosyan**

Article editing, literature review – **Lana G. Dzhnashvili**

Treatment of patients, collection and analysis of material – **Victoria O. Dementyeva**

Critical content review, treatment of patients, approval of the final version of the article – **Leila V. Adamyan**

Critical content review, treatment of patients, article editing, approval of the final version of the article – **Tatyana A. Nazarenko**

Информация об авторах:

Дмитриева Ирина Евгеньевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID: 0000-0001-5119-3816; nika06@inbox.ru

Мартirosян Яна Ованнесовна, младший научный сотрудник Научно-образовательного центра вспомогательных репродуктивных технологий с клиническим отделением имени Фредерика Паулсена, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID: 0000-0002-9304-4410; ya_martirosyan@oparina4.ru

Джанашвили Лана Георгиевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID: 0000-0002-2891-3974; lana.janashvili@gmail.com

Дементьева Виктория Олеговна, аспирант отделения оперативной гинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID: 0000-0001-9850-7982; victoriadementyeva93@gmail.com

Адамян Лейла Вагоевна, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отделения оперативной гинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-3253-4512; SPIN: 9836-2713; adamyanteila@gmail.com

Назаренко Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, директор Института репродуктивной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; заместитель генерального директора по лечебной и научной работе, Клиника профессора В.М. Здановского; 115191, Россия, Москва, Холодильный пер., д. 2, стр. 2; ORCID: 0000-0002-5823-1667; t_nazarenko@oparina4.ru

Information about the authors:

Irina E. Dmitrieva, Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-5119-3816; nika06@inbox.ru

Yana O. Martirosyan, Junior Researcher of the Institute of Reproductive Medicine, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-9304-4410; ya_martirosyan@oparina4.ru

Lana G. Dzhnashvili, Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-2891-3974; lana.janashvili@gmail.com

Victoria O. Dementyeva, Postgraduate Student of the Department of Operative Gynecology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-9850-7982; victoriadementyeva93@gmail.com

Leila V. Adamyan, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Head of the Operative Gynecology Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Reproductive Medicine and Surgery of the Faculty of Postgraduate Education, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-3253-4512; adamyanteila@gmail.com

Tatyana A. Nazarenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Institute of Reproductive Medicine, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Deputy General Director for Medical and Scientific Work, Zdanovsky Clinic; 2, Kholodilny Lane, Moscow, 115191, Russia; ORCID: 0000-0002-5823-1667; t_nazarenko@oparina4.ru