

Сохранение фертильности у онкологических больных

к.м.н. Тумабаева С.Д.
Алматы 2024



ОНКОФЕРТИЛЬНОСТЬ

В 2006 году T.Woodruff ввела термин **«онкофертильность»** - новая область медицины, объединяющая онкологию и репродуктивную медицину.



Онкофертильность - междисциплинарная область, которая включает в себя различные **стратегии сохранения фертильности** для пациентов с диагнозом рак, которые подвержены риску бесплодия из-за гонадотоксичности лечения.



АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Успехи современной онкологии позволили значительно повысить показатель выживаемости после лечения

.....

Значительную долю онкологических больных составляют лица репродуктивного возраста и дети

.....

Репродуктивная функция пациентов существенно страдает из-за высокой гонадотоксичности лучевой и химиотерапии

.....

ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Деструкция в ядрах клеток прегранулезы примордиальных фолликулов



Нарушение межклеточных связей и созревания примордиальных фолликулов



Неконтролируемый апоптоз

Проведение химиотерапии в 30-70% случаев приводит к развитию бесплодия у женщин.

СТЕПЕНИ ГОНАДОТОКСИЧНОСТИ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Высокий риск

Циклофосфамид
Бусульфан
Мелфалан
Хлорамбуцил
Дакарбазин
Прокарбазин
Ифосфамид
Тиотепа

Средний риск

Доксорубицин
Цисплатин
Карбоплатин

Низкий риск/ Отсутствие риска

Метотрексат
Блеомицин
5-фторурацил
Актиномицин-Д
Меркаптопурин
Винкристин

СТЕПЕНИ ГОНАДОТОКСИЧНОСТИ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Degree of Risk	Treatment Protocol	Common Usage
High Risk >80% of women develop amenorrhea post-treatment	Whole abdominal or pelvic radiation doses ≥ 6 Gy in adult women Whole abdominal or pelvic radiation doses ≥ 15 Gy in pre-pubertal girls ≥ 10 Gy in post-pubertal girls TBI radiation doses CMF, CEF, CAF x 6 cycles in women 40 + Cyclophosphamide 5 g/m ² in women 40+ Cyclophosphamide 7.5 g/m ² in girls < 20 Alkylating chemotherapy (e.g., cyclophosphamide, busulfan, melaphan) conditioning for transplant Any alkylating agent (e.g., cyclophosphamide, ifosfamide, busulfan, BCNU, CCNU) + TBI or pelvic radiation Protocols containing procarbazine: MOPP, MVPP, COPP, ChIVPP, ChIVPP/EVA, BEACOPP, MOPP/ABVD, COPP/ABVD Cranial/brain radiation ≥ 40 Gy	Multiple cancers Wilms' tumor, neuroblastoma, sarcoma, Hodgkin lymphoma Bone marrow transplant/stem cell transplant (BMT/SCT) Breast cancer Multiple cancers Non-Hodgkin lymphoma (NHL), neuroblastoma, acute lymphoblastic leukemia (ALL), sarcoma BMT/SCT BMT/SCT, ovarian cancer, sarcoma, neuroblastoma, Hodgkin lymphoma Hodgkin lymphoma Brain tumor
Inter-mediate Risk ~30-70% of women develop amenorrhea post-treatment	CMF or CEF or CAF x 6 cycles in women 30-39 AC in women 40+ Whole abdominal or pelvic radiation 10-<15 Gy in prepubertal girls Whole abdominal or pelvic radiation 5-<10 Gy in postpubertal girls Spinal radiation ≥ 25 Gy	Breast cancer Breast cancer Wilms' tumor Wilms' tumor, neuroblastoma Spinal tumor, brain tumor, neuroblastoma, relapsed ALL or NHL
Low Risk <20% of women develop amenorrhea post-treatment	AC in women 30-39 CMF, CEF, or CAF x 6 cycles in women under 30 Non-alkylating chemotherapy: ABVD, CHOP, COP AC (anthracycline, cytarabine) Multi-agent therapies	Breast cancer Breast cancer Hodgkin lymphoma, NHL Acute myeloid leukemia (AML) ALL
Very Low/No Risk Negligible effect on menses	MF (methotrexate, 5-FU) Vincristine (used in multi-agent therapies) Radioactive Iodine	Breast cancer Leukemia, Hodgkin lymphoma, NHL, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, Wilms' tumor, Kaposi's sarcoma Thyroid cancer
Unknown Risk	Paclitaxel, docetaxel (Taxanes used in AC protocols) Oxaliplatin Irinotecan Bevacizumab (Avastin) Cetuximab (Erbix) Trastuzumab (Herceptin) Erlotinib (Tarceva) Imatinib (Gleevec)	Breast cancer Ovarian cancer Colon cancer Colon, non-small cell lung Colon, head & neck Breast cancer Non-small cell lung, pancreatic Chronic myeloid leukemia (CML), gastrointestinal stromal tumor (GIST)

ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Некроз примордиальных фолликулов



Снижение овариального резерва



Преждевременная менопауза



Стерилизация

СОД 4 Гр приводит к гибели 50% фолликулов в яичниках, а СОД 20 Гр в репродуктивном возрасте может быть достаточно для исключения функции яичников

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Перед проведением противоопухолевой терапии у пациентов репродуктивного возраста онкологу следует обсуждать с пациентом:

- риски лечения
- все способы сохранения фертильности
- консультация врача-репродуктолога

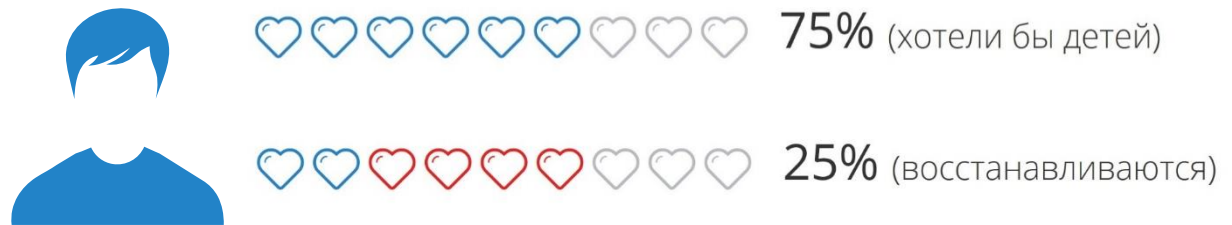


ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ

- Гемобластозы (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы)
- Рак молочной железы
- Рак шейки матки 1ст
- Рак щитовидной железы
- Агрессивное течение неонкологических заболеваний крови, требующих трансплантации костного мозга
- Аутоиммунные заболевания, требующие лечения цитостатическими препаратами
- Наследственный синдром преждевременного истощения функции яичников
- Тяжелые формы эндометриоза

МЕТОДИКИ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА У МУЖЧИН

- Криоконсервация спермы
- Криоконсервация сперматозоидов, полученных после биопсии яичка
- Криоконсервация ткани яичка
- Гормональная гонадопротекция



У остальной части пациентов наступает блок сперматогенеза и возникает азооспермия

МЕТОДИКИ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА У ЖЕНЩИН

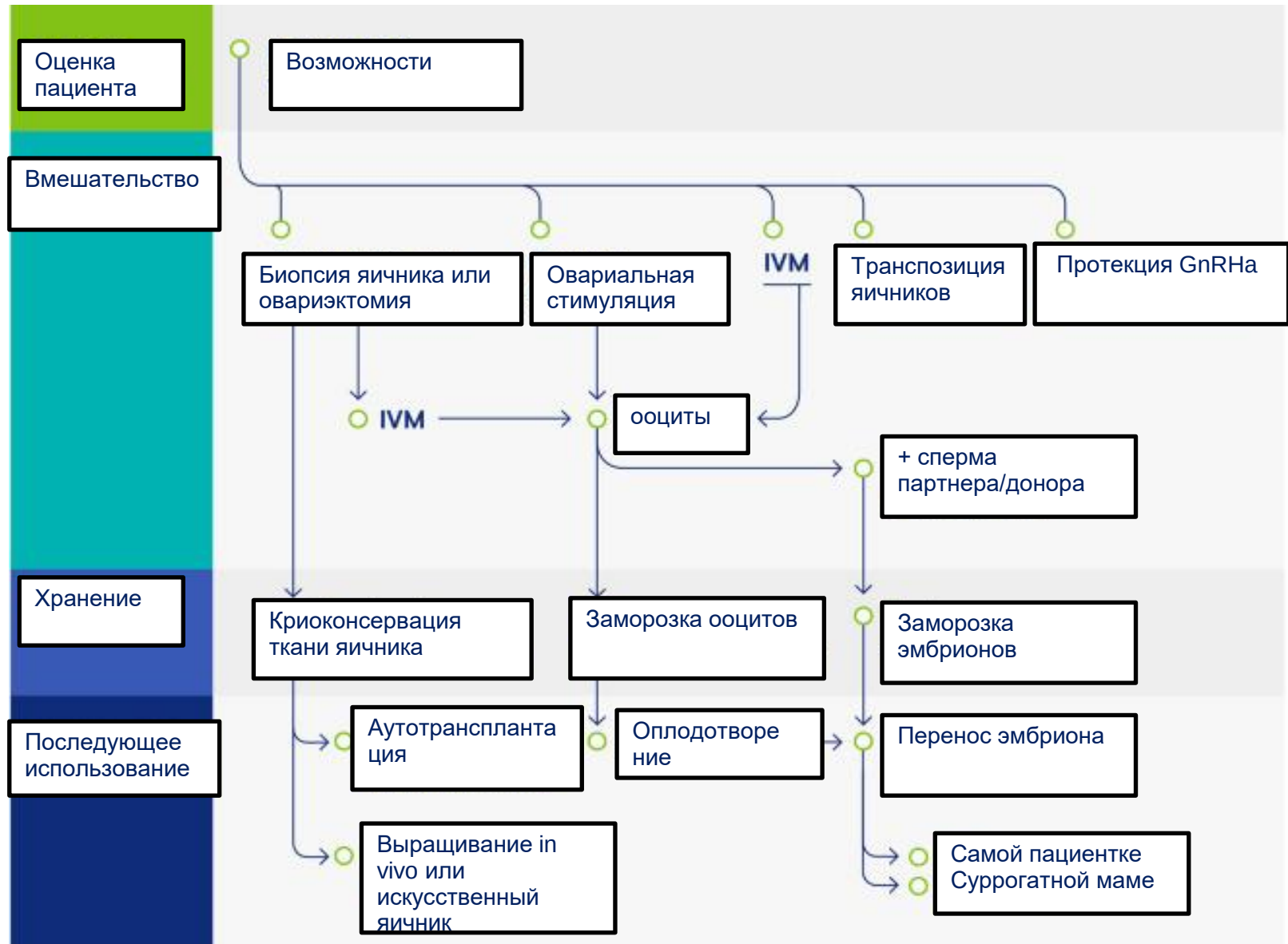
- Транспозиция яичников
- Криоконсервация эмбрионов
- Криоконсервация ооцитов
- Криоконсервация овариальной ткани
- Агонисты ГнРГ



85% (стерильные)

Высокодозная химиотерапия вызывает деструкцию в ядрах клеток гранулезы, приводящую к апоптозу ооцита.

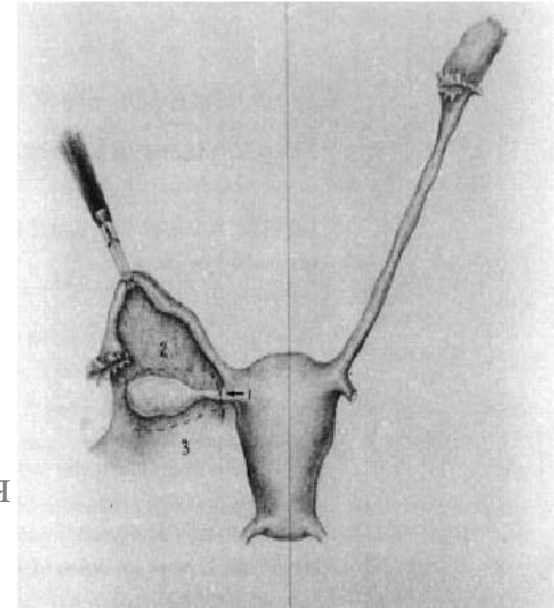
МЕТОДИКИ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА У ЖЕНЩИН



ТРАНСПОЗИЦИЯ ЯИЧНИКОВ

Овариопексия – это стратегия защиты яичника от воздействия радиотерапии, за счет прикрепления смещенного яичника к стенкам малого таза

Если планируется лучевая терапия органов малого таза без химиотерапии, женщинам может быть предложена транспозиция яичников с целью предотвращения ПНЯ (Gubbala et al, 2014; Hoekman et al, 2019)



Этот метод не подходит:

- женщинам со сниженным овариальным резервом,
- при рисках метастазов в яичники
- пациентам, получающим сопутствующую химиотерапию

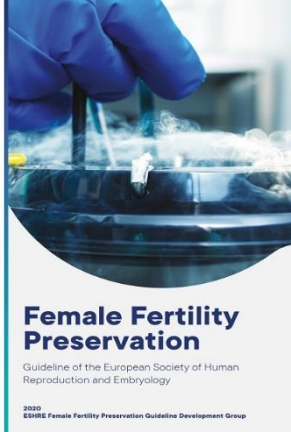
Данные по эффективности процедуры противоречивы

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ЗРЕЛЫХ ООЦИТОВ

- Методика: стимуляция суперовуляции, аспирация ооцитов и их криоконсервация
- Кому подходит: женщины, не имеющие партнера и подростки старшего возраста, а также женщины в браке, которые против хранения эмбрионов по религиозным причинам
- Раньше - время отсрочки лечения 2-3 недели. Теперь – метод «случайного» старта стимуляции
- Риски: СГЯ, внутрибрюшное кровотечение (5% циклов)



СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ



- Для стимуляции яичников у женщин – рекомендуется **протокол с антагонистами ГнРГ** из-за его возможности в неотложных ситуациях, в короткие сроки и по причинам безопасности
- При срочности возможна **random-start стимуляция** яичников
- **DuoStim** может рассматриваться для срочных циклов
- При стимуляции яичников при эстроген-чувствительных опухолях рекомендуется одновременное применение **антиэстрогенной терапии**, такой как **летрозол**.

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ООЦИТОВ

- Криоконсервация ооцитов должна быть предложена в качестве основного варианта для сохранения фертильности ([Rienzi et al. , 2012](#) ; [Cobo et al. , 2013](#) ; [Druckemiller et al. , 2016](#) ; [Massarotti et al. , 2017](#) ; [Cobo et al. , 2018](#) ; [Rodriguez-Wallberg. et al. , 2019b](#)).
- **Женщинам при наличии партнера** должна быть предложена возможность криоконсервации неоплодотворенных ооцитов или деления ооцитов для попытки **криоконсервации как эмбрионов, так и ооцитов.**
- Женщины должны быть проинформированы о том, что показатели успешности криоконсервации ооцитов у пациенток с онкопатологией могут быть ниже, чем у женщин без рака.

ОПАСЕНИЯ ПО ПОВОДУ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЭСТРОГЕН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

- Задержка в начале химиотерапии
- Воздействие высоких уровней эстрадиола в результате КОС

Пути решения:

- Random-start COS. Означает **немедленное начало стимуляции** независимо от фазы менструального цикла. Длительность не более 2 недель.
- Для поддержания низких концентраций эстрадиола рекомендуется адъювантная терапия ингибитором ароматазы **летрозолом** на протяжении всего периода стимуляции. Для предотвращения тромбоэмболических осложнений пациентам назначают профилактическую дозу **низкомолекулярного гепарина**.
- С целью предотвращения синдрома гиперстимуляции яичников не рекомендуется ХГЧ в качестве триггера. Используется агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) .

RANDOM-START СТИМУЛЯЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РМЖ

n=109 пациентов

Средний возраст в этой когорте составил $31,27 \pm 4,23$ года.

- 1 Группа **начальной фолликулярной фазы** (IFR , $n = 42$)

У этих пациентов КОС в начале фолликулярной фазы, в которой не наблюдалось доминантного фолликула более 10 мм.

- 2 Группа **поздней фолликулярной фазы** (LFR , $n = 20$)

У этих пациентов КОС начата в поздней фолликулярной фазе при наличии доминантного фолликула более 10 мм.

- 3 Группа **лютеиновой фазы** (LP , $n = 47$)

У этих пациентов КОС начата в ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЕ , с ультразвуковыми признаками овуляции и эндометрием секреторного типа.

СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

- В фолликулярной фазе стимуляция яичников выполнялась с использованием менопаузального гонадотропина, а в лютеиновой фазе гонадотропином выбирали рекомбинантный FSH, чтобы избежать активности ЛГ.
- Начальная доза гонадотропина: 150 МЕ в день для 15 или более антральных фолликулов, 225 МЕ в день для 10-15 антральных фолликулов и 300 МЕ ежедневно для менее чем 10 антральных фолликулов.
- **Летрозол** начинали одновременно с гонадотропинами в дозе 5 мг один раз в сутки, независимо от иммуногистохимии опухоли.
- 0,25 мг антагониста GnRH ежедневно. Когда КОС начинали в поздней фолликулярной фазе при наличии фолликула размером более 10 мм, антагонист GnRH вводился одновременно с гонадотропином; в противном случае антагонист вводили при достижении фолликулов размера 13 мм или больше.
- УЗИ - каждые 48 часов. **Триггер 0,2 мг трипторелина** при наличии фолликулов размером 19 мм или более, за 35–36 часов до пункции.

СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

	Группа пациентов				
	В целом	НФФ	ПФФ	ЛФ	р
Пациенты (<i>n</i>)	109	41	21	47	
Среднее количество аспирированных ооцитов (<i>n</i>)	11,62 ± 7,96	10,95 ± 7,23	10,38 ± 8,0	12,77 ± 8,54	NS
Среднее значение витрифицированных ооцитов (<i>n</i>)	9,60 ± 6,87	8,927 ± 6,75	7,952 ± 5,38	10,94 ± 7,43	NS
Возраст (лет)	31,27 ± 4,23	31,37 ± 3,48	29,76 ± 4,94	31,85 ± 4,41	NS
Средняя доза ФСГ или чМГ (МЕ)	2610 ± 716,51	2577 ± 670,19	2387 ± 615,31	2738 ± 780,9	0,04457 ^a
Среднее количество дней стимуляции (<i>n</i>)	10 ± 1,39	9,854 ± 1,33	9,714 ± 1,31	10,26 ± 1,45	NS
Средний уровень эстрадиола в сыворотке (пг / мл)	706,3 ± 450,48	761 ± 439,93	677,8 ± 503,39	671,2 ± 440,1	NS

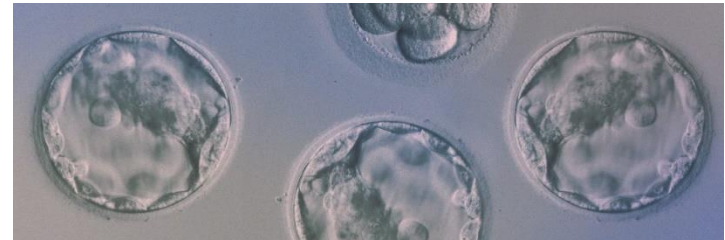
Статистически значимая разница между LFP и LP группы.

НФФ - начальная фолликулярная фаза; ПФФ - поздняя фолликулярная фаза; ЛФ= лютеиновая фаза; NS - статистически незначимо;

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; hMG - менопаузальный гонадотропин человека.

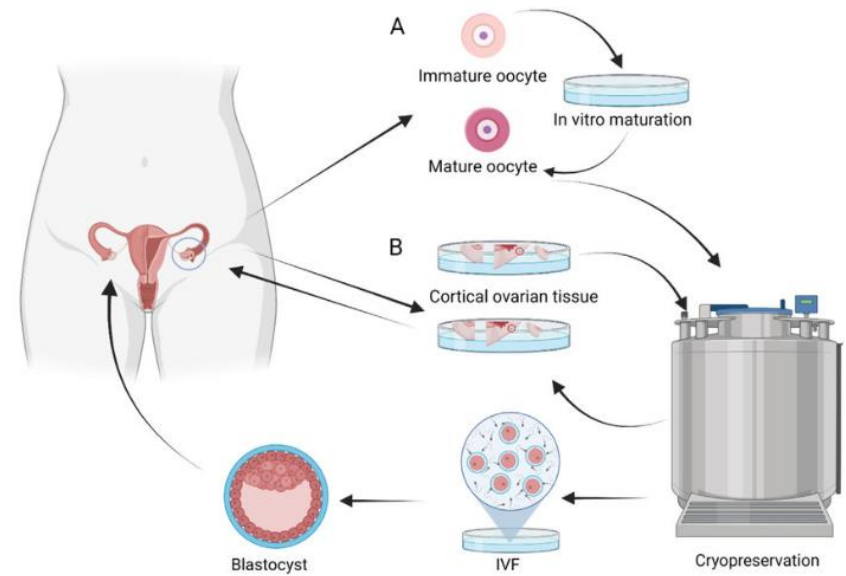
КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ЭМБРИОНОВ

- Стандартная методика (стимуляция суперовуляции, аспирация ооцитов и оплодотворение in vitro, криоконсервация эмбрионов)
- Кому подходит: женщины репродуктивного возраста в браке или имеющие партнера
- Время отсрочки можно избежать за счет Random-start COS



КРИОКОНСЕРВАЦИЯ НЕЗРЕЛЫХ ООЦИТОВ

- Методика: забор ооцитов , IVM, криоконсервация ооцитов
- Время отсрочки лечения – не требуется
- Кому подходит: женщины, которым нельзя провести КОС



КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ЯИЧНИКОВОЙ ТКАНИ

- Она не требует стимуляции суперовуляции, наличия постоянного партнера
- не требует отсрочки в проведении противоопухолевой терапии
- **Кроме того, это единственный метод, позволяющий сохранять генетический материал у страдающих онкологическими заболеваниями девочек препубертатного возраста**
- Криоконсервация ткани яичников проводилась у детей всех возрастов (риск осложнений менее 1%)
- За последние 17 лет криоконсервация ткани яичников стала более распространенным методом сохранения фертильности у детей и подростков во всем мире, при этом все больше центров публикуют свой опыт.

ЛАПАРОСКОПИЯ

- Получение ткани яичника может быть отдельным хирургическим вмешательством или проводиться в комплексе с операцией по поводу основного заболевания.



КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ТКАНИ ЯИЧНИКА

- Криоконсервации подвергается не весь яичник, а только кортикальный слой, т. к. именно он содержит весь пул примордиальных фолликулов.
- Ткань яичника хранится в криобанке до наступления выздоровления или стойкой ремиссии основного заболевания.



АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ



АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ

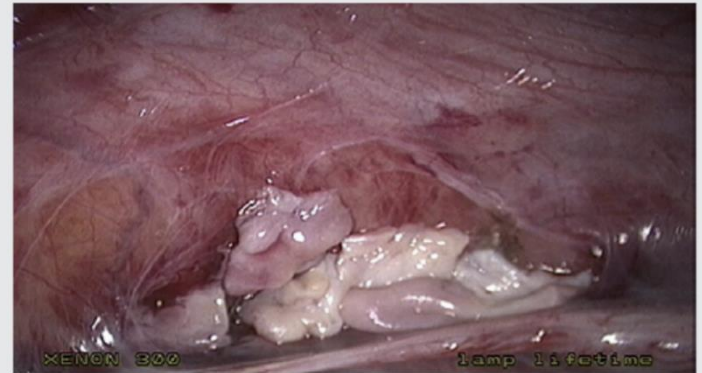
ВАЖНО УЧИТЫВАТЬ:

возраст пациентки

прогноз заболевания

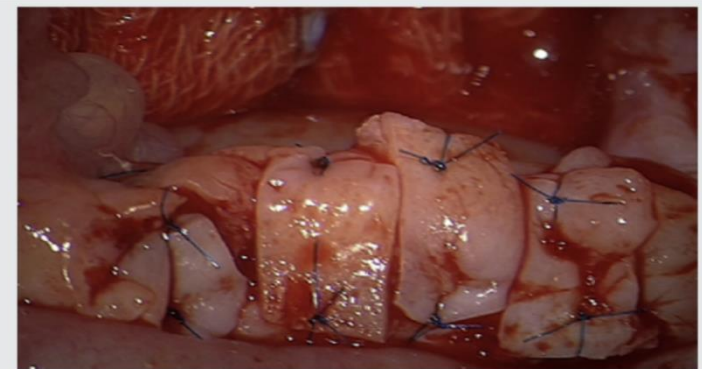
риск химио/лучевой терапии

**вероятность наличия Mts в ткани
яичника перед её трансплантацией**



Ovarian cortex reimplantation in a peritoneal pocket. Large pieces of ovarian cortex are placed in a peritoneal pocket. From Donnez et al., 2012 (31).

Donnez. Transplantation of ovarian tissue. Fertil Steril 2013.



Ovarian cortex reimplantation on the ovarian medulla. Large pieces of thawed ovarian cortex are sutured to the medulla. From Donnez et al., 2006 (1).

Donnez. Transplantation of ovarian tissue. Fertil Steril 2013.

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ

Преимущества

- Нет отсрочки по времени
- Отсутствие стимуляции
- Сохранение всего пула примордиальных фолликулов
- Отсутствие необходимости в постоянном партнере
- Восстановление овариальной функции после аутотрансплантации
- Возможность получения беременности в ест цикле при ортотопической аутотрансплантации

Недостатки

- Оперативное вмешательство
- После размораживания менее 70% фолликулов сохраняют жизнеспособность
- Фрагменты овариальной ткани могут содержать метастазированные опухолевые клетки, что приведет к рецидиву заболевания при аутотрансплантации

ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ

- **В настоящее время описаны более 130 случаев задокументированных родов во всем мире в результате естественной беременности или ВРТ.**
- Первый ребенок после аутотрансплантации ткани яичника **SF** был рожден в 2004 в Бельгии у пациентки спустя 6 лет после окончания лечения лимфомы Ходжкина (J.Donnez и др.)

В 1997 году у 25-летней пациентки была обнаружена лимфома Ходжкина IV ст. До начала лечения ей было предложено заморозить ткань яичника.

Лапароскопически была взята биопсия левого яичника размером 1.5×0.5 см и заморожена. Пациентка прошла курс химиотерапии, и в 2003 году 35 фрагментов овариальной ткани были реимплантированы под кортикальный слой атрофированного яичника, когда у пациентки наблюдалась полная аменорея.

С 5 по 9 месяц после трансплантации УЗИ ежемесячно показывали развитие доминантного фолликула, также наблюдались менструальные кровотечения. Через 11 месяцев после реимплантации была зафиксирована беременность, завершившаяся рождением здоровой девочки весом 3.720 кг на 39 неделе гестации. Так впервые в мире родился ребенок после ортотопической трансплантации криоконсервированной ткани яичника.

- Первый ребенок после аутотрансплантации ткани яичника **VT** был рожден в 2015 в Японии (N.Suzuki и др.)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ

- Удаление опухолевых клеток из ткани яичника
- 3D биопротезы яичников
- «Искусственные яичники»
- Получение ооцитов из стволовых клеток

Enhancing the safety of ovarian cortex autotransplantation: cancer cells are purged completely from human ovarian tissue fragments by pharmacological inhibition of YAP/TAZ oncoproteins

Callista L. Mulder^{1,2}, Lotte L. Eijkenboom¹,
Catharina C.M. Beerendonk¹, Didi D.M. Braat¹, and Ronald Peek^{1,*}

¹Radboud University Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, PO Box 9101, 6500 HB, Nijmegen, The Netherlands

²Current address: Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Center for Reproductive Medicine, Amsterdam Reproduction and Development Research Institute, Reproductive Biology Laboratory, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands.

*Correspondence address: Radboud University Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Nijmegen, The Netherlands.
E-mail: Ronald.Peek@Radboudumc.nl

Submitted on August 9, 2018; resubmitted on October 22, 2018; accepted on December 4, 2018

STUDY QUESTION: Is it possible to eliminate metastasized cancer cells from ovarian cortex fragments prior to autotransplantation without compromising the ovarian tissue or follicles?

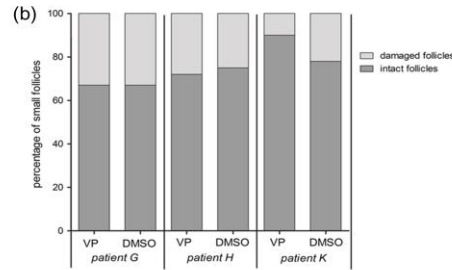
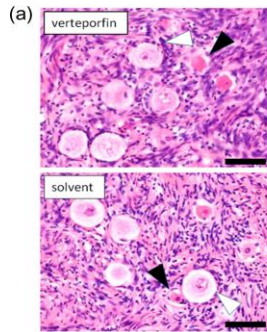
SUMMARY ANSWER: *Ex vivo* pharmacological inhibition of YAP/TAZ by Verteporfin enabled us to efficiently eradicate experimentally induced small tumours, derived from leukaemia and rhabdomyosarcoma, from human ovarian tissue fragments.

WHAT IS KNOWN ALREADY: Autotransplantation of ovarian tissue fragments that contain metastasized tumour cells may reintroduce

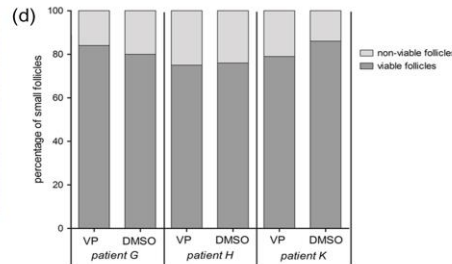
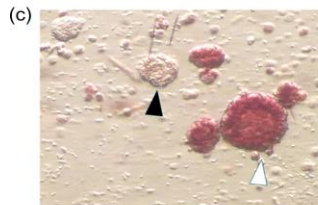
Downloaded from <https://academic.oup.com/humrep/article/34/3/506/5266250> by U

- Аутоотрансплантация фрагментов ткани яичника, содержащих метастазированные опухолевые клетки, может привести к рецидиву заболевания.
- Для повышения безопасности пациента существует острая необходимость в протоколах, которые позволят эффективно очищать ткань яичника от злокачественных клеток *ex vivo* до трансплантации, без нарушения целостности ткани яичника.

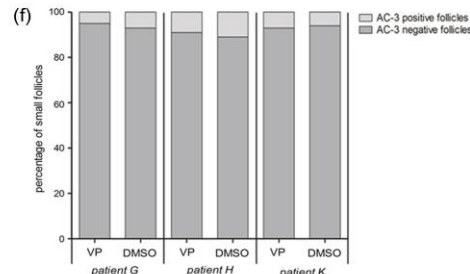
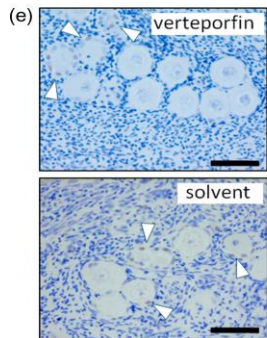
МОРФОЛОГИЯ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ Фолликулов ПОСЛЕ 24-ЧАСОВОЙ ОБРАБОТКИ ТКАНИ ЯЧНИКА ВЕРТЕПОРФИНОМ



Повреждение примордиальных фолликулов



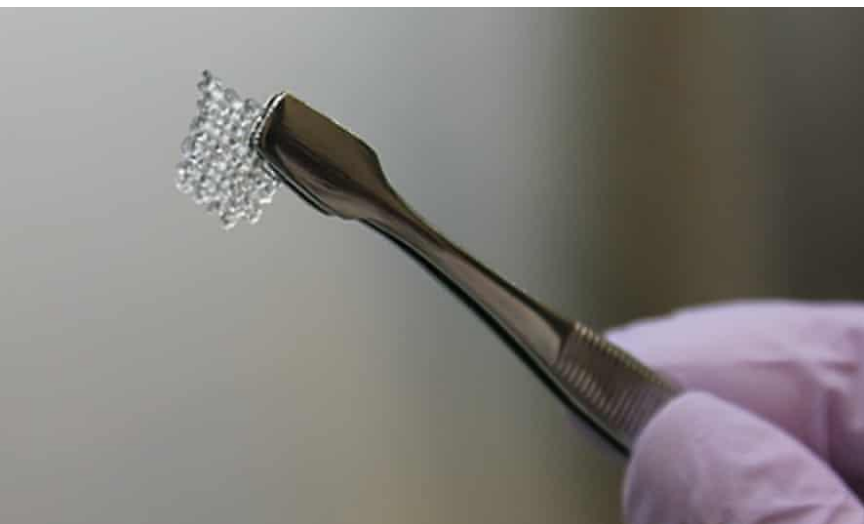
Жизнеспособность антральных фолликулов



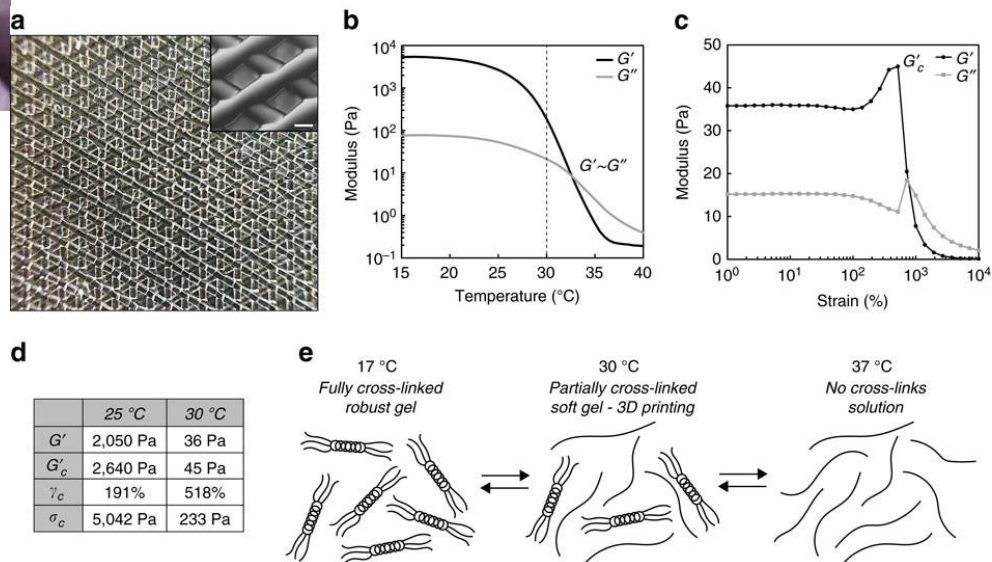
Апоптоз

Эта форма восстановления фертильности может стать вариантом для пациентов со злокачественными новообразованиями, для которых трансплантация коры яичников в настоящее время считается небезопасной.

3D БИОПРОТЕЗЫ



состоят из пористого каркаса из желатиновых чернил, заполненного фолликулами



Initial steps in reconstruction of the human ovary: survival of pre-antral stage follicles in a decellularized human ovarian scaffold

S.E. Pors^{1,*}, M. Ramløse¹, D. Nikiforov^{1,2}, K. Lundsgaard¹,
J. Cheng^{1,3}, C. Yding Andersen¹, and S.G. Kristensen¹

¹Laboratory of Reproductive Biology, The Juliane Marie Centre for Women, Children and Reproduction, University Hospital of Copenhagen, Faculty of Health Science, University of Copenhagen, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark ²Current address: University of Teramo, Teramo, Via Renato Balzarini, 1, 64100 Italy ³Current address: People's Hospital of Guangxi Autonomous Region, 6 Taoyuan Rd, Qingxiu Qu, Nanning City, Guangxi province, 530005, China Via Renato Balzarini, 1, 64100 Teramo

*Corresponding address. Laboratory of Reproductive Biology, The Juliane Marie Centre for Women, Children and Reproduction, University Hospital of Copenhagen, Faculty of Health Science, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.
E-mail: susanne.elisabeth.pors@regionh.dk

Submitted on February 1, 2019; resubmitted on April 4, 2019; editorial decision on April 25, 2019

STUDY QUESTION: Can a reconstructed ovary using decellularized human ovarian tissue (DCT) support survival of pre-antral stage follicles?

SUMMARY ANSWER: We have demonstrated an effective protocol for decellularization of human ovarian tissues and successful recellularization with isolated human ovarian cells and pre-antral follicles.

WHAT IS KNOWN ALREADY: Survivors of leukemia or ovarian cancer run a risk of reintroducing malignancy when cryopreserved ovarian tissue is transplanted to restore fertility. A reconstructed ovary free of malignant cells could provide a safe alternative. Decellularization

Downloaded from <https://academic.oup.com/humrep/article/34/8/1523/55291>

Децеллюляризация ткани яичников удаляет все клетки внеклеточного матрикса, включая возможные злокачественные клетки, и оставляет после себя физиологический каркас.



HHS Public Access

Author manuscript

Am J Obstet Gynecol. Author manuscript; available in PMC 2017 January 01.

Published in final edited form as:

Am J Obstet Gynecol. 2016 January ; 214(1): 94.e1–94.e9. doi:10.1016/j.ajog.2015.10.001.

First Pregnancies, Livebirth and In Vitro Fertilization Outcomes After Transplantation of Frozen-Banked Ovarian Tissue with a Human Extracellular Matrix Scaffold using Robot-Assisted Minimally Invasive Surgery

Kutluk Oktay, M.D, Ph.D.^{a,b}, Giuliano Bedoschi, M.D.^{a,b,c}, Fernanda Pacheco, M.D.^{a,b,d}, Volkan Turan, M.D.^{a,b,e}, and Volkan Emirdar, M.D.^{a,b}

^aInnovation Institute for Fertility and IVF, New York, NY ^bLaboratory of Molecular Reproduction and Fertility Preservation, Obstetrics and Gynecology, New York Medical College, Valhalla, NY ^cFaculdade de Medicina de Ribeirao Preto - Universidade de Sao Paulo, Ribeirao Preto, SP, Brazil ^dClassiclinica, Porto Alegre, RS, Brazil; and ^eDepartment of Obstetrics and Gynecology, Izmir Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

Abstract

Background—Ovarian tissue cryopreservation is an experimental fertility preservation method and the transplantation techniques are still evolving.

Objective—We attempted to improve the technique with the utility of a human decellularized

Первое живорождение после
трансплантации ткани яичника с
использованием клеточно-внеклеточного
тканевого матрикса человека в качестве
каркаса.

МЕТОДИКИ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА У МУЖЧИН

- Высокая 5-летняя выживаемость (более 80%) онкологических больных в детском возрасте.
- Около 50% мужчин, переживших рак в детском возрасте, будут испытывать трудности с зачатием ребенка в зрелом возрасте, что представляет собой серьезную проблему для качества жизни

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ СПЕРМЫ

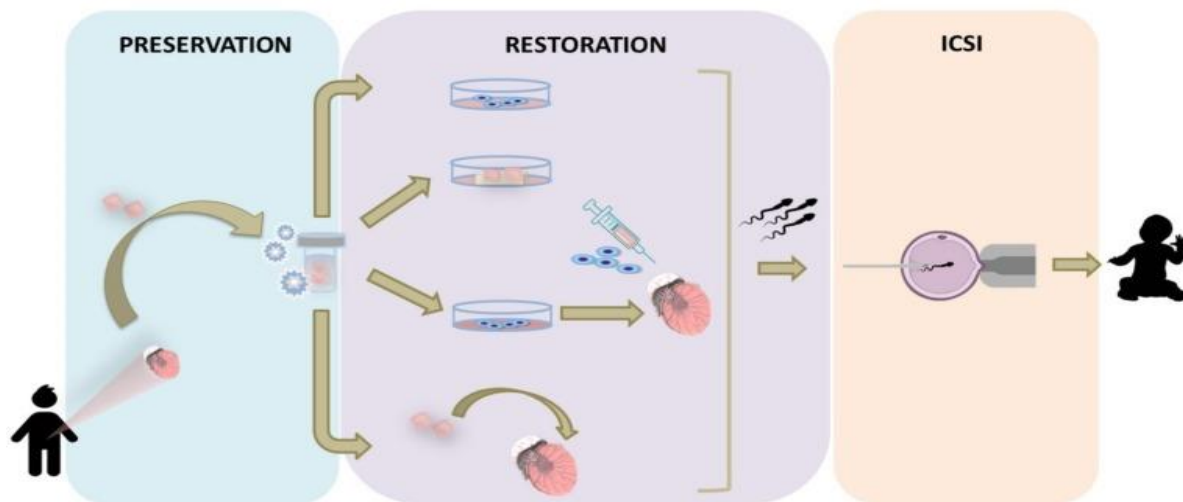
- Первоочередной стратегией сохранения фертильности у мужчин является **криоконсервация спермы**.
- **Для подростков и взрослых мужчин** банкинг спермы представляет собой относительно простой, безопасный и клинически одобренный вариант сохранения фертильности.
- Длительно хранящиеся эякулированные или тестикулярные сперматозоиды можно использовать для достижения беременности с помощью ВРТ.
- Зарегистрировано несколько живорождений при использовании спермы, хранившейся более 20 лет, и одно живорождение при ВРТ с использованием спермы, хранившейся 40 лет
- Большой метаанализ (n=801 пациент) показал, что при использовании криоконсервированной спермы после лечения, **частота живорождений составила 49%**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ ОСНОВАННЫЕ НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЕ ТКАНИ ЯИЧКА

- **Гормональная защита (GnRHa) – противоречивые данные**
- **Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF)**
Механизм действия включает связывание G-CSF с поверхностным рецептором (CSF3R) недифференцированных сперматогониев и стимуляцию сперматогенеза . В связи с этими данными клиническое применение для сохранения мужской фертильности во время лечения рака кажется на один шаг ближе . Однако необходимы дальнейшие клинические исследования, чтобы определить, может ли G-CSF эффективно восстанавливать фертильность после цитотоксического лечения.
- **Антиоксидантное лечение** - мелатонин снижает токсичность, вызванную бусульфаном, за счет элиминации свободных радикалов и ингибирования апоптоза сперматогониальных клеток-предшественников
- **МикроРНК как инструмент сохранения фертильности** — miRNA могут использоваться для модуляции экспрессии генов, участвующих в путях, которые активируются в яичках во время противоопухолевой терапии, таких как остановка развития клеток, ответ на повреждение ДНК и апоптоз.

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ТКАНИ ЯИЧКА

- Первая процедура выполнена в 2002г
- Проведена более 700 пациентам во всем мире. **На сегодняшний день в мире 16 центров предлагают эту услугу, из них 7 в Европе.** Об аутотрансплантации тестикулярной ткани человека пока не сообщалось.



- Культивирование отдельных клеток, выделенных из тестикулярной ткани
- Трансплантация сперматогониальных стволовых клеток в яичко
- Аутотрансплантация тестикулярной ткани

НАШИ ВОЗМОЖНОСТИ

- Заморозка и хранение спермы
- Заморозка и хранение ооцитов
- Проведение программы ЭКО с последующей заморозкой и хранением эмбрионов
- Криоконсервация яичниковой ткани



ПЕРСПЕКТИВЫ

- **Организовать в онкодиспансерах совместные консультации онкологов и репродуктологов для всех пациентов репродуктивного возраста**
- **Оптимизация техник и минимизация рисков стратегий сохранения фертильности представляют проблему следующего десятилетия**
- **Создание централизованных банков половых клеток и тканей онкологических больных позволит иметь собственных детей тысячам онкологических пациентов и значительно повысить качество их жизни**





СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ!