



**ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им.  
Н.Н. Александрова»**

**Лаборатория реконструктивно-восстановительной хирургии и онкомамологии**

# **Сохранение фертильной функции при резектабельном раке молочной железы**

**Врач - онколог-хирург Демидчик В.Ю.**

**Главный научный сотрудник лаборатории реконструктивно-восстановительной хирургии РНПЦ ОМР д.м.н., проф. Ахмед Н.Н.**

**Заведующий лабораторией реконструктивно-восстановительной хирургии РНПЦ ОМР к.м.н., доц. Хоров А.О.**

**Доцент кафедры онкологии БелМАПО, к.м.н., доц. Шелкович С.Е.**

Минск, 2021



# Статистика

- Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным опухолевым процессом среди женщин. Ежегодно в мире выявляют более 1 миллиона новых случаев и прогнозируют рост числа заболевших.
- По данным Globacan (2018г.) заболеваемость РМЖ составляет – 55,2 на 100 000 женского населения.
- По данным белорусского канцер-регистра (2018г) РМЖ занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения.



# Статистика

- В течение последних 10 лет отмечен рост заболеваемости с 69,7 на 100 000 в 2007 году до 87,2 на 100 000 в 2018 году.
- При этом 16,9% заболевших РМЖ приходится на женщин репродуктивного возраста (15-49 лет).
- Более 89% женщин, пролеченных по поводу РМЖ живы через 5 лет после постановки диагноза. В РБ общая 5-ти летняя выживаемость составила в 2018 г. – 77,4%, а при ранних стадиях заболевания (I, II стадии) – 88,2%.



# Актуальность

- Выживаемость онкологических пациентов молодого возраста достоверно увеличилась в течение последних 5 лет
- Достижения современного противоопухолевого лечения позволяют снизить смертность от рака молочной железы на 38% (R.Anderson et al)
- Современные схемы химиотерапии обладают высокой гонадотоксичностью (R.Anderson et al)
- Пациентки, перенесшие лечение по поводу РМЖ имеют самые низкие показатели частоты беременности среди всех пациентов, перенесших лечение по поводу онкологического заболевания с общим 67%-ым снижением шанса завести детей (M. Lambertini et al)
- До 50% молодых пациенток после лечения по поводу РМЖ желают беременеть (M. Lambertini et al)



# Актуальность

## Изменения при планировании семьи

США: 1990 / 2012

Первые роды 35 – 39 yrs      ↑ 28 %

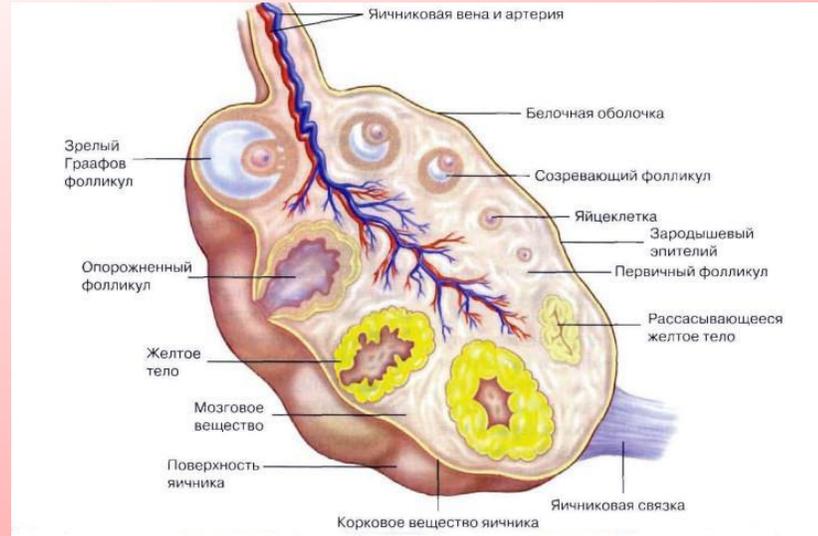
Первые роды 40 – 45 yrs      ↑ 44 %

В РБ : 1990/2018 с 25 лет до 30 лет возрос на 20%



# Механизм повреждения яичников химиотерапевтическими препаратами

- 1) Прямое повреждающее действие , истощающее фолликулярный пул – апоптоз премордибных фолликулов.
- 2) Вазкулярная токсичность – уменьшение скорости потока крови в овариальных сосудах – опосредованное повреждение органа
- 3) Повреждающее действие на компоненты клеток фолликулов – повреждение ДНК, цитоскелета, антиоксидантной системы клеток





# Риск развития аменорреи и потери фертильности у онкологических пациентов зависят от препарата и возраста:

Шкала риска	Тип противоопухолевой терапии
Высокий риск (>80 % риск постоянной аменорреи у женщин)	-ДЛТ включающая зоны яичников -CMF, CEF, CAF, TAC x 6 циклов у женщин $\geq 40$ лет
Средний риск (40 % - 60 % риск постоянной аменорреи у женщин)	-CMF, CEF, CAF, TAC x 6 циклов у женщин в возрасте 30–39 лет -AC x 4 циклов у женщин $\geq 40$ лет -AC or EC x 4 $\rightarrow$ Таксаны
Низкий риск (<20 % риск постоянной аменорреи;)	-CMF, CEF, CAF, TAC x 6 циклов у женщин $\leq 30$ лет -AC x 4 циклов у женщин $\leq 40$ лет
Очень низкий риск/ нет риска	-Метотрексат  -Тамоксифен
Неизвестный риск	-Моноклональные антитела (трастузумаб)



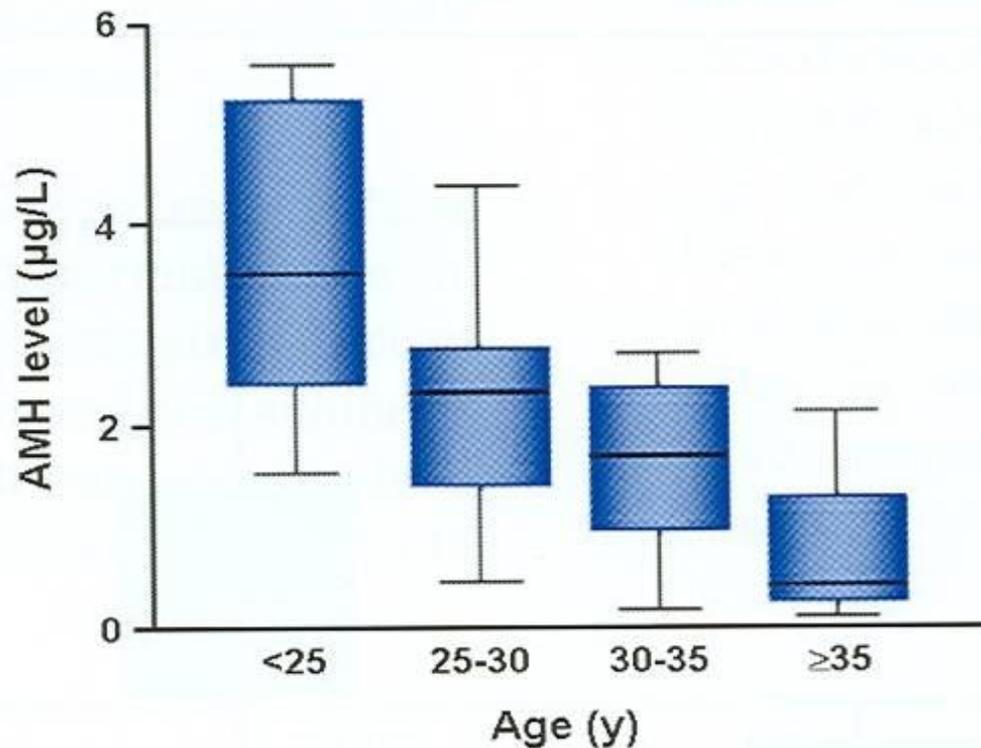
# Маркеры овариального резерва

- Фолликулостимулирующий гормон (норма овуляторная фаза цикла 5,8-21 мЕд/л, фолликулярная – 2,8 – 11,3 мЕд/л)
- Эстрадиол (норма 57 до 480 пмоль/л – репродуктивный возраст)
- Антимюллеров гормон (норма 2,1-7,2 нг/мл)(АМГ)

Регулярные менструации после проведенного специального лечения не говорят о том, что яичники не повреждены после проведения !



# Зависимость концентрации АМГ от возраста





# Безопасность последующей беременности после лечения РМЖ

- На 41 % отмечается снижение риска смерти в женщин с последующей беременностью по сравнению с контрольной группой (“Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies Hatem A. Azim Jr. a,b , Luigi Santoro c , Nicholas Pavlidis d , Shari Gelber e , Niels Kroman f , Hamdy Azim g , Fedro A. Peccatori h )



# Безопасность последующей беременности после лечения РМЖ



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.ejconline.com](http://www.ejconline.com)



## **Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies**

*Hatem A. Azim Jr.*<sup>a,b</sup>, *Luigi Santoro*<sup>c</sup>, *Nicholas Pavlidis*<sup>d</sup>, *Shari Gelber*<sup>e</sup>, *Niels Kroman*<sup>f</sup>,  
*Hamdy Azim*<sup>g</sup>, *Fedro A. Peccatori*<sup>h,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Medical Oncology, Jules Bordet Institute, Brussels, Belgium

<sup>b</sup> Department of Medical Oncology, National Cancer Institute, Cairo University, Cairo, Egypt

<sup>c</sup> Division of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy

<sup>d</sup> Department of Medical Oncology, University of Ioannina, Ioannina, Greece

<sup>e</sup> International Breast Cancer Study Group Statistical Centre, Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

<sup>f</sup> Department of Breast Surgery and Danish Breast Cancer Cooperative Group, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

<sup>g</sup> Department of Clinical Oncology, Cairo University Hospital, Cairo, Egypt

<sup>h</sup> Department of Medicine, Division of Hematology Oncology, European Institute of Oncology, Milan, Italy



# Способы сохранения фертильности у онкологических пациентов

## КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ООЦИТОВ

- Аспирация зрелых ооцитов с контролируемой овариальной стимуляцией
- Аспирация незрелых ооцитов без КОС

## ЭМБРИОНОВ ТКАНИ ЯИЧНИКА

## Агонисты ГНРГ на фоне проведения химиотерапии



# Агонисты ГНРГ

- Противоречивые доказательства для сохранения фертильности
- Возможно применение, если ВРТ не показано
- Однако не стоит использовать аГНРГ, вместо доказанных методов сохранения фертильности

2018 ASCO



# Механизм действия аГНРГ

INDIRECT MECHANISMS

Hypothalamus

GnRH

Pituitary Gland

FSH

Ovary

- Stimulation of the prepubertal milieu
- Decreased in ovarian perfusion

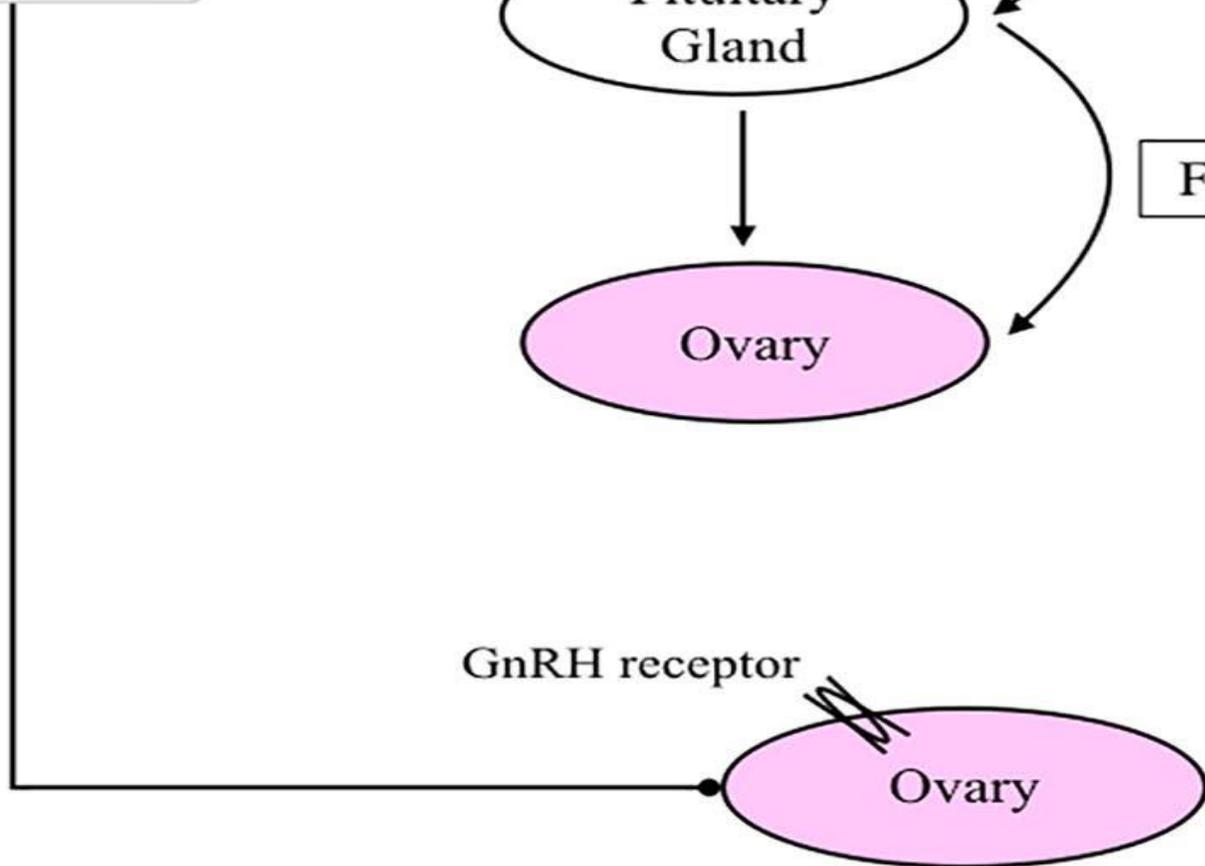
DIRECT MECHANISMS

GnRH receptor

Ovary

- Anti-apoptotic effect on cumulus cells
- Activation of primordial follicles

GnRH agonists





# Экспертные мнения

Эксперты	Рекомендации
NCCN AYA oncology, 2017	Доказательств того, что подавление menses аГНРГ защищает функцию яичников недостаточно, поэтому в настоящее время не рекомендуется в качестве метода сохранения фертильности
ESMO, 2013	аГНРГ с химиотерапией не следует рассматривать как надежное средство сохранения фертильности. Данные о долгосрочной функции яичников и показателях беременности в этих когортах не определены.
NCCN Breast Cancer 2017	При Er(-) негативных опухолях аГНРГ могут сохранять функцию яичников и уменьшать вероятность постхимиотерапевтической аменореи. При ER(+) положительной опухоли – противоречивые результаты
SEOM 2016	Использование аГНРГ возможно у пациенток в ранней стадией негормонозависимого РМЖ, если криоконсервация эмбрионов или ооцитов невозможна. Использование аГНРГ для сохранения фертильности у женщин с другим типом опухоли не рекомендуется
St Gallen 2015	аГНРГ эффективны в сохранении фертильности у молодых женщин с ER(-) РМЖ
AIOM 2016	аГНРГ следует рекомендовать всем пациентам с РМЖ, которые заинтересованы в сохранении овариальной функции и/или фертильности.



# КОС у онкологических пациентов

- Не рекомендуется проводить после начала химиотерапии (даже после 1 цикла)
- Начинать КОС можно в любой день цикла
- У пациентов с эстрогенпозитивными опухолями необходимо включать в стимуляцию летрозол
- Проведение КОС не влияет на общую и безрецидивную выживаемость пациенток



# Криоконсервация репродуктивных клеток и тканей для сохранения фертильности

	ООЦИТЫ	ЭМБРИОНЫ	ТКАНЬ ЯИЧНИКА
Когда?	До начала лечения	До начала лечения	До высокодозных ХТ
Безопасность	КОС+летрозол	КОС+летрозол	Низкий риск метастазирования в яичник
Эффективность	До 35 лет	До 35 лет	Овариальный резерв



# Отбор пациентов для сохранения фертильности

- Возраст – до 35 лет
- Необходимое лечение – сроки проведения всего лечения
- Наличие партнера – желательно в браке
- Наличие времени до начала лечения – есть ли возможность отсрочки лечения для проведения ВРТ (3 недели)

# В Республике Беларусь

- Нет государственной программы по социальной репродуктивной реабилитации онкологическим пациентам
- Онкологическим пациентам отказано во вспомогательных репродуктивных технологиях.
- Нет репродуктивной консультации онкологических пациентов



**Спасибо за внимание!**