РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ КЛИНИКА «АВА-ПЕТЕР»

Современные методы сохранения фертильности у онкологических пациентов

Калугина А.С., Быстрова О.В., Шлыкова С.А., Тапильская Н.И., Лисянская А.С., Диникина Ю.В.

Российско-финская клиника «Ава-Петер»

Городской клинический онкологический диспансер

г. Санкт-Петербург

Актуальность

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ КЛИНИКА

NCI опубликованы данные о 10 500 000 пациентах, переживших от онкологических заболеваний. (5% из них в возрасте от 20 до 39 лет – 630 000).

Ежегодно рак диагностируется у 12 400 детей и подростков, излечиваемость детского рака достигает 75% (T.K.Woodruff, 2007).

Выживаемость при лечении лимфомы Ходжкина – 80-90% (M. Wolff 2009).

Сохранение фертильности у онкологических больных

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ КЛИНИКА «АВА-ПЕТЕР»

- **Криоконсервация**
- Ооцитов
- Эмбрионов
- Ткани яичника
- Сперматозоидов
- Ткани яичка

- Органосохраняющие операции
- Транспозиция яичников
- Агонисты ГнРГ на фоне проводимой химиотерапии

После лечения рака – ооциты донора

American Society of Clinical Oncology Recomendations on fertility preservation in cancer patients

(J. Clin. Oncol.// 2007.-V.24.№18.-P.2917-2931.)

Перед проведением противоопухолевой терапии у больного репродуктивного возраста

онкологу следует обсуждать с пациентом:

- **все способы сохранения фертильности**
- **при необходимости направлять к врачу-репродуктологу.**

Криоконсервация ооцитов, эмбрионов и эякулята рассматриваются как стандартные методы сохранения фертильности в онкологии.

Криоконсервация в программах ВРТ

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ
КЛИНИКА
·АВА-ПЕТЕР·

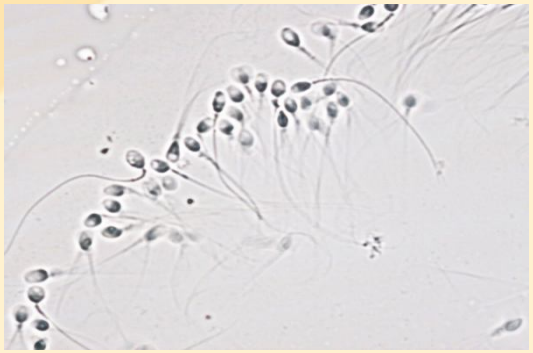
- Мужчины
- Женщины
- Дети

Способы сохранения фертильности методами ВРТ у онкологических больных мужского пола

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ КЛИНИКА «АВА-ПЕТЕР»

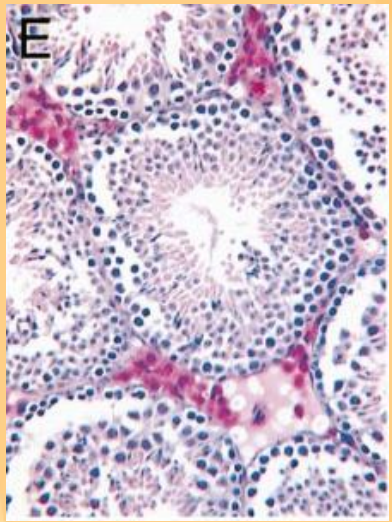
Криоконсервация

Эякулята



Сперматозоидов

Ткани яичка



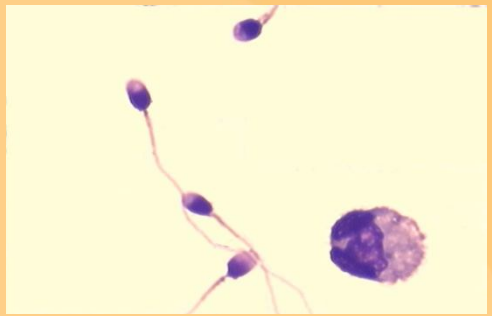
хранение в криобанке

Криоконсервация сперматозоидов полученных

При ретроградной эякуляции

Из эякулята

После биопсии яичка



Вероятность наступления беременности ~ 50%

По статистике только около 20% пациентов используют криоконсервацию спермы

(Blackhall et al., 2005)

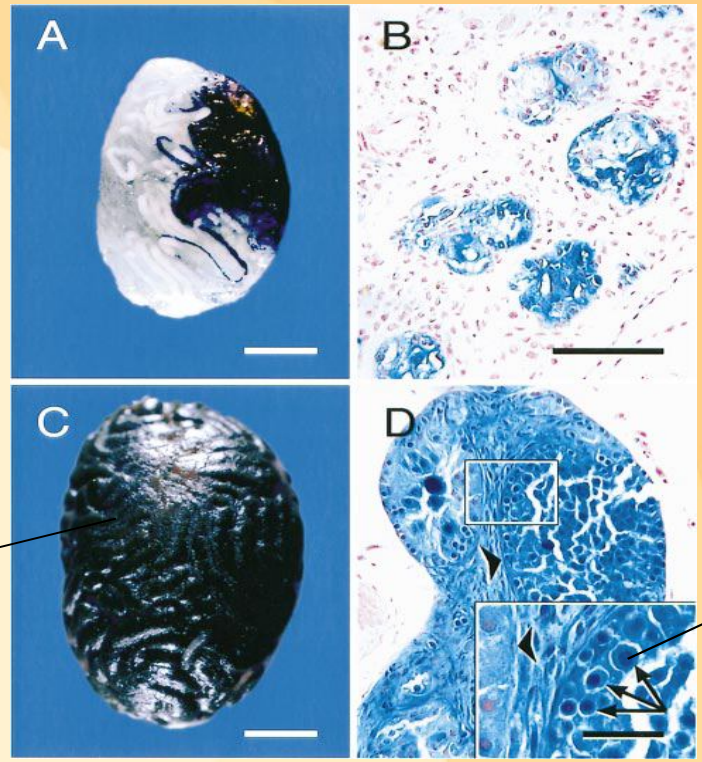
Восстановление фукции яичка

- в виде суспензии клеток
- в виде целых семенных канальцев (подкожно)

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ КЛИНИКА «АВА-ПЕТЕР»

Трансплантация на экспериментальных моделях

Суспензию вводили в выводные протоки



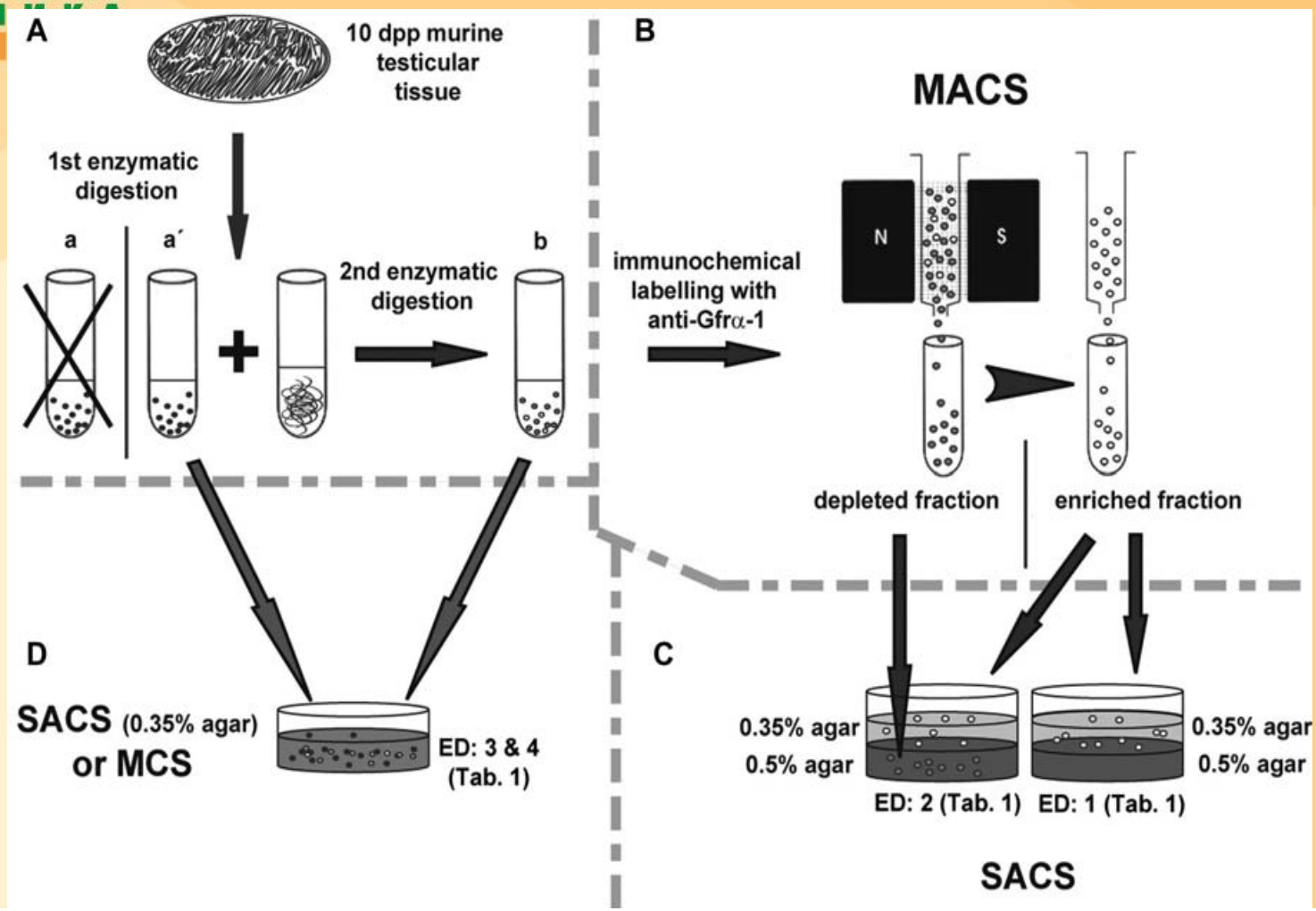
Обширная пространственная колонизация сперматогенных клеток (окраска X-Gal)

Восстановление сперматогенеза: дифференцировка сперматогониев в сперматиды

Shinohara et al., 2003

Культивирование клеток сперматогенеза в 3D культуре

(Stukenborg, 2009)

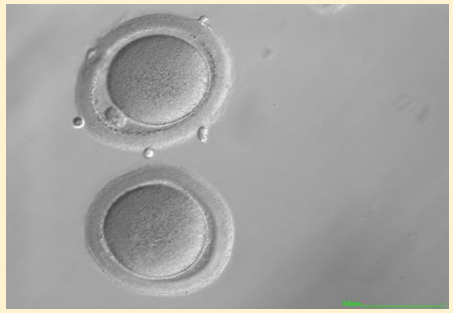


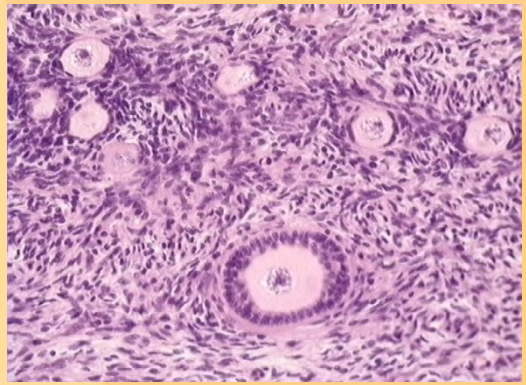
РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ
КЛИНИКА
·АВА-ПЕТЕР·

Способы сохранения фертильности у женщин с помощью ВРТ

Криоконсервация

- незрелых и зрелых ооцитов
- эмбрионов
- ткани яичника с последующей аутотрансплантацией





Особенности овариальной стимуляции:

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ
КЛИНИКА
·АВА-ПЕТЕР·

высокий уровень эстрадиола

противопоказана при гормон-зависимых опухолях

отсрочка начала проведения

противоопухолевой терапии
(2-4 недели)

Возможно:

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ КЛИНИКА «ДВА ПЕТЕР»

стимуляция гонадотропинами вместе с ингибиторами ароматазы

Используется при раке молочной железы (Oktay et al., 2006)

минимальная стимуляция:

рекомб.ФСГ, антагонистов ГнРГ, агонистов ГнРГ в качестве тригера овуляции

Сегодня возможно проведение КСС в любую фазу менструального цикла

(Fertil. Steril. 2009, 92:1360-5, ASRM)

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ КЛИНИКА

В фолликулярную фазу: короткий протокол с а-ГнРГ «Flare up» или с ант-ГнРГ (M. Wolff)

В лютеиновую фазу – модифицированные протоколы с антагонистами ГнРГ (Heidelberg)

Отсрочка в начале проведения противоопухолевой терапии – 2 нед. M. Wolff, C. Traler (2009)

Комбинированный метод – частичное удаление ткани яичника для криобанка с последующей КСС и витрификацией полученных ооцитов

(Fertil. Steril. 2010, 94: 2871-3, ASRM, B. Lawrenz, C. Huober-Zeeb, M.Wolff)

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ КЛИНИКА «АВА-ПЕТЕР»

Частичное удаление ткани яичника не повлияло на количество и качество ооцитов, полученных в результате КСС.

Данное пилотное исследование показало возможность проведения КСС сразу после применения хирургического вмешательства

Цель: повышение эффективности сохранения фертильности без задержки лечения основного заболевания

Efficacy and safety of ovarian stimulation before chemotherapy in 205 cases

Lawrenz et al., 2010

Ovarian stimulation and cryopreservation of fertilized oocytes before cancer therapy is the best established and efficient fertility preservation technique and should still be considered before chemotherapy. Within a short time frame of 2 weeks, between 8.6 (18–25 y) and 5.1 (36–40 y) fertilized oocytes can be cryopreserved. (Fertil Steril® 2010;94:2871–3. ©2010 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key Words: Cancer, fertility preservation, IVF, oocytes, cryopreservation

Relative Potencies of Anastrozole and Letrozole to Suppress Estradiol in Breast Cancer Patients Undergoing Ovarian Stimulation before *in Vitro* Fertilization

Amr A. Azim, Maria Costantini-Ferrando, K. Lostritto, and Kutluk Oktay

Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York 10021

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92(6):2197–2200
Copyright © 2007 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/jc.2007-0247

At what age can human oocytes be obtained?

Ariel Revel, M.D.,[a] *Shoshana Revel-Vilk, M.D.,*[b] *Einat Aizenman, Ph.D.,*[a] *Anat Porat-Katz, M.Sc.,*[a] *Anat Safran, Ph.D.,*[a] *Assaf Ben-meir, M.D.,*[a] *Michael Weintraub, M.D.,*[b] *Michael Shapira, M.D.,*[c] *Hanna Achache, M.Sc.,*[a] *and Neri Laufer, M.D.*[a]

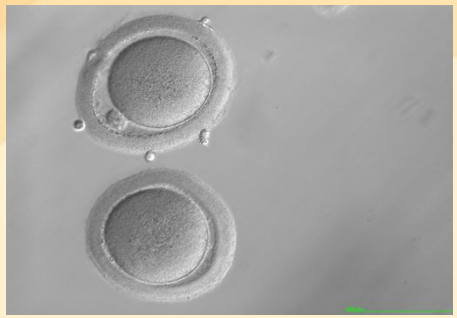
[a] Department of Obstetrics and Gynecology, [b] Department of Pediatric Hemato-Oncology, and [c] Department of Bone Marrow Transplantation, Hadassah Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel

Objective: To determine whether oocyte retrieval and in vitro maturation (IVM) is effective in girls undergoing fertility preservation before cancer treatment.
Design: Cohort study.
Setting: Tertiary university medical center.
Patient(s): Patients ≤20 years old before gonadotoxic chemotherapy undergoing ovarian cortex cryopreservation.
Intervention(s): Before ovarian cortex cryopreservation, oocytes in all observed follicles were aspirated, matured in vitro, and cryopreserved.
Main Outcome Measure(s): Maturation of oocytes.
Result(s): One hundred seventy-nine oocytes were detected in 17/19 patients (89%) aged 5–20 years. We found 7, 8, and 17 oocytes in patients 5, 8, and 10 years old, respectively. The median number of oocytes per patient was 9 (0–37). Maturation rate was 45/133 oocytes (34%). In total, 81 oocytes were cryopreserved. We cryopreserved 4 of 12 detected, 4 of 9 detected, 1 of 8 detected, and 4 of 9 detected IVM oocytes for patients aged 5–10, 11–14, 15–17, and 18–20 years old, respectively.
Conclusion(s): Patients undergoing ovarian cryopreservation could benefit from supplementary oocyte aspiration from the cortex. Surprisingly, oocytes were detected even in young premenarcheal girls. The number of oocytes detected, matured, and cryopreserved was not age dependent. Retrieved oocytes can be matured in vitro and cryopreserved. Because no pregnancy has yet resulted from this procedure it should be considered to be experimental. We describe the youngest patients to undergo ovum collection, IVM, and oocyte cryopreservation. (Fertil Steril® 2009;92:458–63. ©2009 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key Words: Fertility, premature ovarian failure, pediatric hemato-oncology, cryopreservation, ovary, chemotherapy, in vitro maturation, laparoscopy

ВИТРИФИКАЦИЯ -

сверхбыстрое замораживание
без образования кристаллов льда



Скорость охлаждения
23 000°С/мин

Первые дети, рожденные после витрификации ооцитов:
- в Японии – 2002 год
- в США – 2003 год

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ
КЛИНИКА
·АВА-ПЕТЕР·

Сохранение фертильности у онкологических больных

В мире такая стратегия применяется во многих клиниках. Наиболее активно в этой области работают: Kato Ladies clinic (Япония) и McGill Reproductive Center (Канада).

Первый банк ооцитов «Future Mother» был создан в 2001 году в Японии.

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ
КЛИНИКА
·АВА-ПЕТЕР·

Результаты витрификации ооцитов криотоп-методом

50 клиник в 12 странах
(из презентации M. Kuwayama)

- **Katayama, Stehlik (Fertil. Steril. 2003) 97% частота выживаемости, первый ребенок после витрификации в США.**
- **Ruvalcava, Montoya, IMI (ESHRE 2006) частота выживаемости 90,1%(n=1152), ЧНБ-34,1%, рожденных детей – 62.**
- **Antinori et al. (RBM Online 2007) частота выживаемости 99,2%, ЧНБ-26,1%, рожденных детей – 62.**
- **Cobo, Kuwayama, IVI ((Fertil. Steril. 2007) 97% частота выживаемости, ЧНБ-65%, рожденных детей – 51.**

Криоконсервация овариальной ткани с последующей аутотрансплантацией

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ КЛИНИКА «АВА-ПЕТЕР»

Метод существует более 10 лет

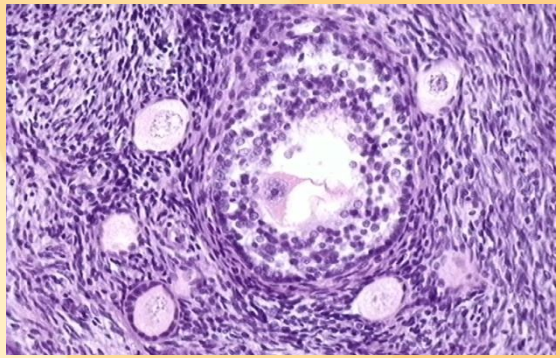
Основные диагнозы:

лимфома Ходжкина,

неходжкинские лимфомы,

лейкозы, рак молочной железы

- К настоящему времени в мире родилось 15 здоровых детей у 13 женщин после проведения ортотопической аутотрансплантации



Аутотрансплантация овариальной ткани

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ КЛИНИКА «АВА-ПЕТЕР»

Гетеротопическая

- Подкожно (в предплечье, в переднюю брюшную стенку) (Oktay et al.,2003, Быстрова и др., 2007)
- В брюшную стенку во влагалище прямой мышцы живота (Kim et al., 2004b)
- Ретромаммарное пространство (Kim et al., 2004)
- в предбрюшинную клетчатку в зону между пупком и лобковой костью (Rosendahl et al.,2006).

Ортотопическая

• в оставшийся яичник (Meirow et al., 2005; Andersen et al., 2008; Silber et al., 2008a)

• в ретроперитонеальное пространство (Donnez et al., 2004, Demeestere et al., 2007;

Роды после ортотопической трансплантации

- Radford et al. (Lancet,2001) – восстановление функции яичников
- Donnez et al. (Lancet, 2004, 2010) – натуральный цикл
- Meirow et al. (NEJM, 2005) – IVF
- Schmidt et al. (Hum. Rep.,2005) – восстановление ф-ции яичников
- Donnez et al. (Hum. Rep., 2005) – восстановление ф-ции яичников
- Demeestere et al. (Hum. Reprod., 2006) – натуральный цикл
- Donnez et al. (Hum. Rep. Up., 2006) – восстановление функции яичников
- Demeestere et al. (Oncol., 2007) – натуральный цикл
- Andersen et al. (Hum. Reprod., 2008) – IVF
- Donnez et al. (RBM, 2008) – восстановление функции яичников
- Silber et al. (Hum. Reprod., 2008) – IVF
- Pilver et al. (ESHRE, 2009) – IVF
- Sanchez et al. (Fertil. Steril., 2009) – IVF

Криоконсервация овариальной ткани с последующей аутотрансплантацией

Достоинства:

- Нет отсрочки в проведение противоопухолевой терапии.
- Отсутствие стимуляции
- Сохранение всего пула примордиальных фолликулов
- Отсутствие необходимости в постоянном партнере
- Восстановление овариальной функции
- Возможно получение беременности в естественном цикле при ортотопической аутотрансплантации (в яичник)

Недостатки:

- Оперативное вмешательство
- После размораживания более 70% фолликулов сохраняют жизнеспособность (Быстрова и др.,2006)
- Эффективность?
- По данным ASRM (2010) данный метод используется во многих клиниках, но число наблюдений пока ограничено, чтобы говорить об эффективности этой пока еще экспериментальной методики (K.Oktay, M.Wolff).

Программа сохранения фертильности для онкологических больных репродуктивного возраста ведется с 2005 г.

Российско-Финская
КЛИНИКА
·АВА-ПЕТЕР·

Совместная работа «АВА-ПЕТЕР» с Городским клиническим онкологическим диспансером

АВА-ПЕТЕР
Российско-Финская Клиника

Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения
Городской клинический онкологический диспансер

Программа по сохранению фертильности у онкологических больных

РОССИЙСКО-Ф
К Л И Н
·АВА-ПЕТЕР·

Клиника АВА-ПЕТЕР

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2336697

СПОСОБ ПОДГОТОВКИ ТКАНИ ЯИЧНИКА К ТРАНСПЛАНТАЦИИ У ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Патентообладатель(ли): *Быстрова Ольга Владимировна (RU)*

Автор(ы): *Быстрова Ольга Владимировна (RU)*

Заявка № 2007128032
Приоритет изобретения 20 июля 2007 г.
Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации *27 октября 2008 г.*
Срок действия патента истекает 20 июля 2027 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам

Б.П. Симонов

Городской онкологический диспансер

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2336697

СПОСОБ ПОДГОТОВКИ ТКАНИ ЯИЧНИКА К ТРАНСПЛАНТАЦИИ У ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Патентообладатель(ли): *Быстрова Ольга Владимировна (RU)*

Автор(ы): *Быстрова Ольга Владимировна (RU)*

Заявка № 2007128032
Приоритет изобретения 20 июля 2007 г.
Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации *27 октября 2008 г.*
Срок действия патента истекает 20 июля 2027 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам

Б.П. Симонов

Криоконсервация овариальной ткани (АВА-Петер)

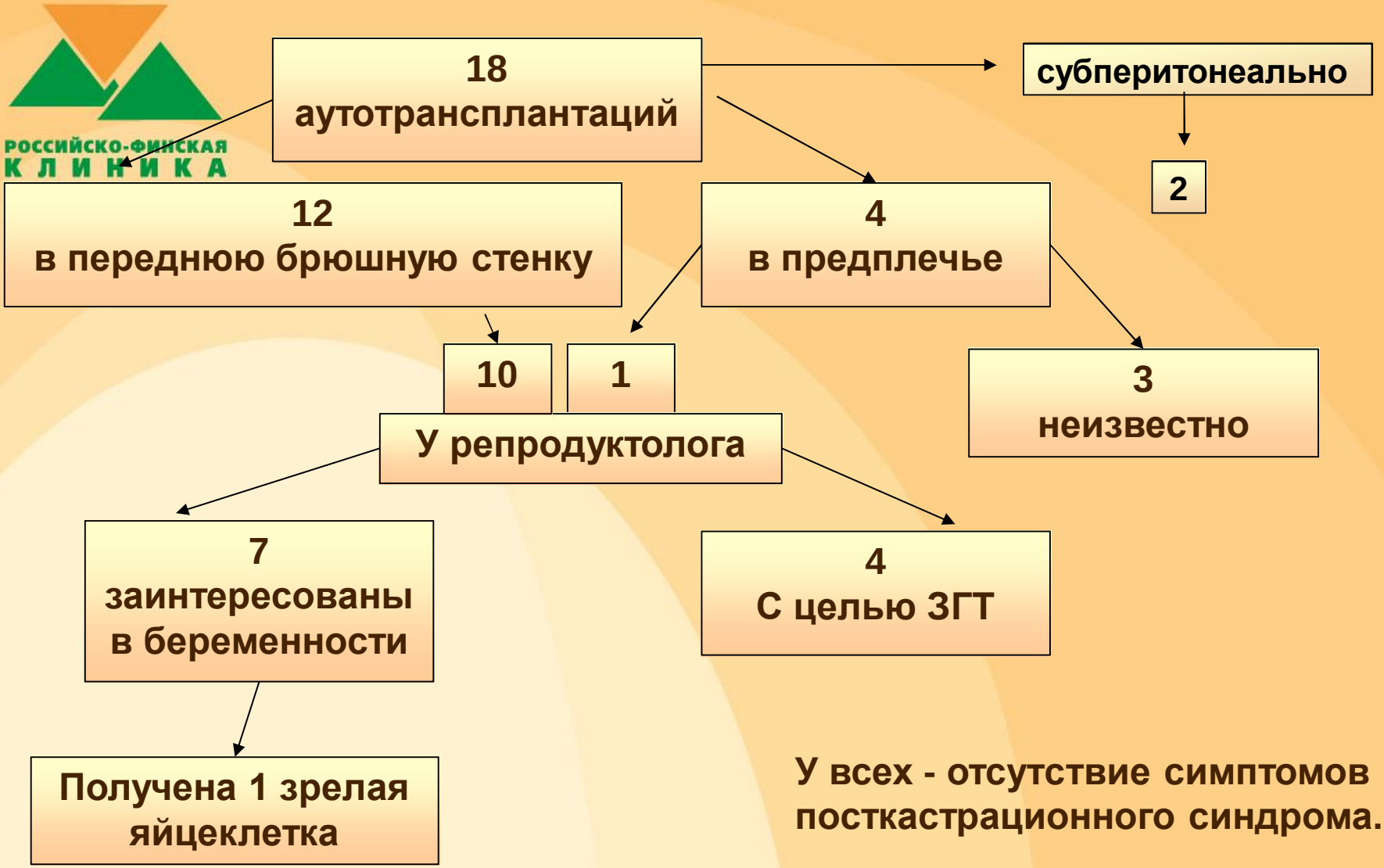
РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ
КЛИНИКА
·АВА-ПЕТЕР·

Криобанк: 33 случая (пациенты от 23 до 35 лет)

Диагнозы:

- **рак шейки матки**
- **рак тела матки**
- **лимфома Ходжкина**
- **рак молочной железы**

Гетеротопическая аутотрансплантация



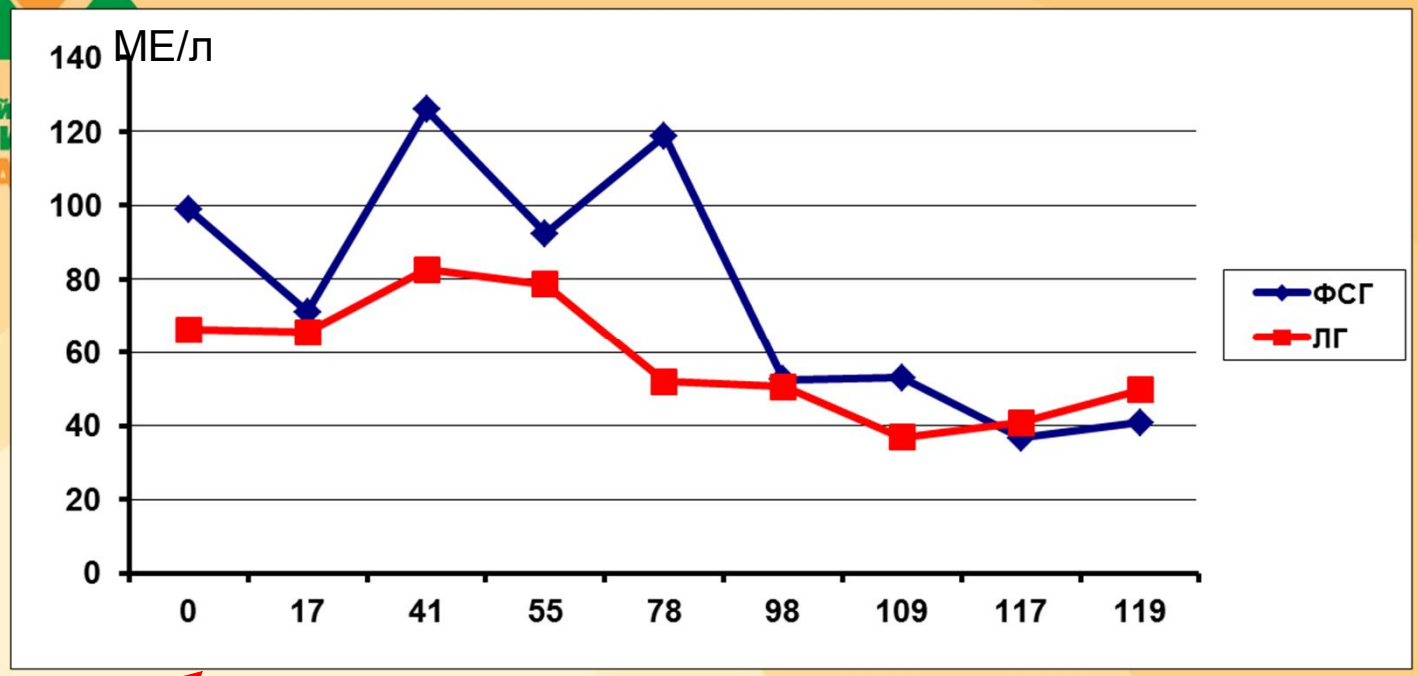
У всех - отсутствие симптомов посткастрационного синдрома.

Клинический случай

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ КЛИНИКА «АВА-ПЕТЕР»

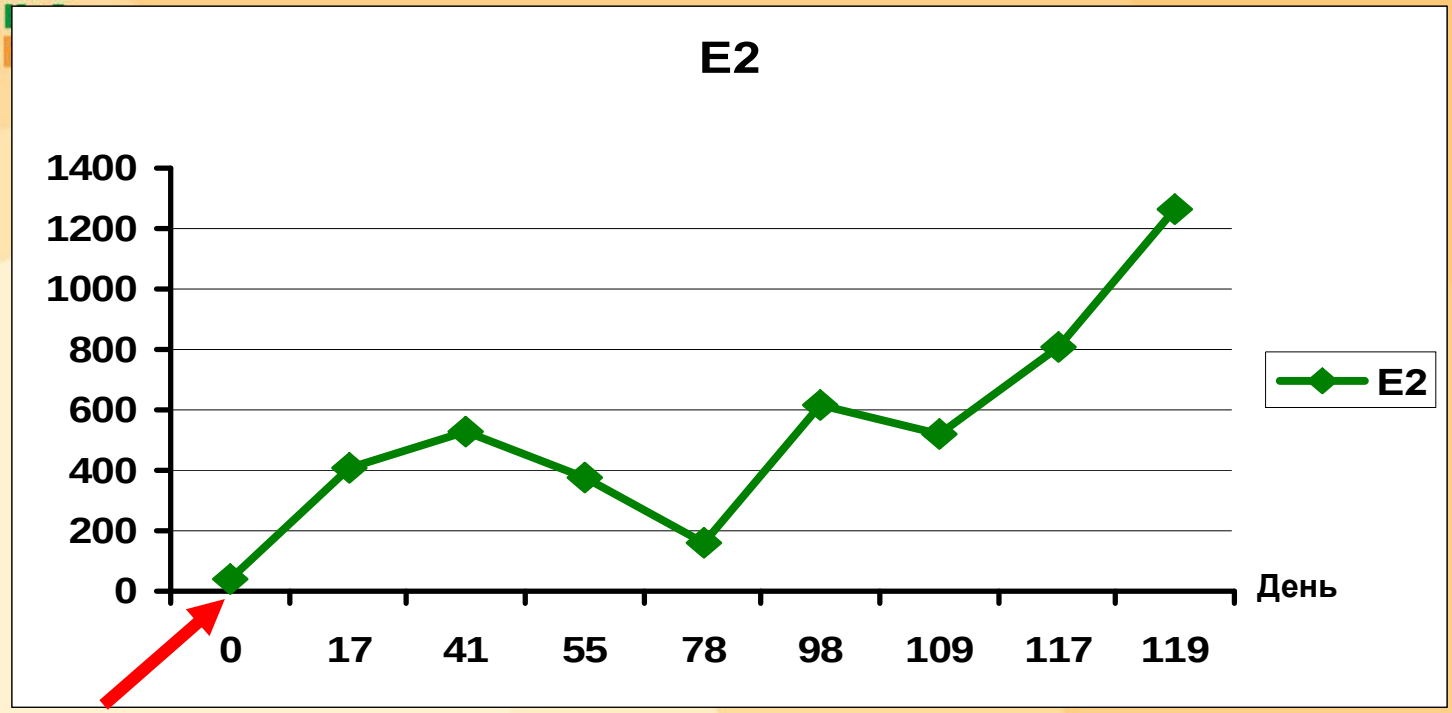
Пациенка А., 34 лет

- **2008 г. - рак шейки матки II B ст.**
- **Оперативное лечение – операция Вертгейма, лучевая терапия.**
- **Во операции произведен забор ткани яичника и последующая криоконсервация.**
- **2008 г. – аутотрансплантация под кожу передней брюшной стенки.**
- **2.03.2011 произведена трансплантация размороженной ткани яичника субперитонеально (fossa ovarica).**

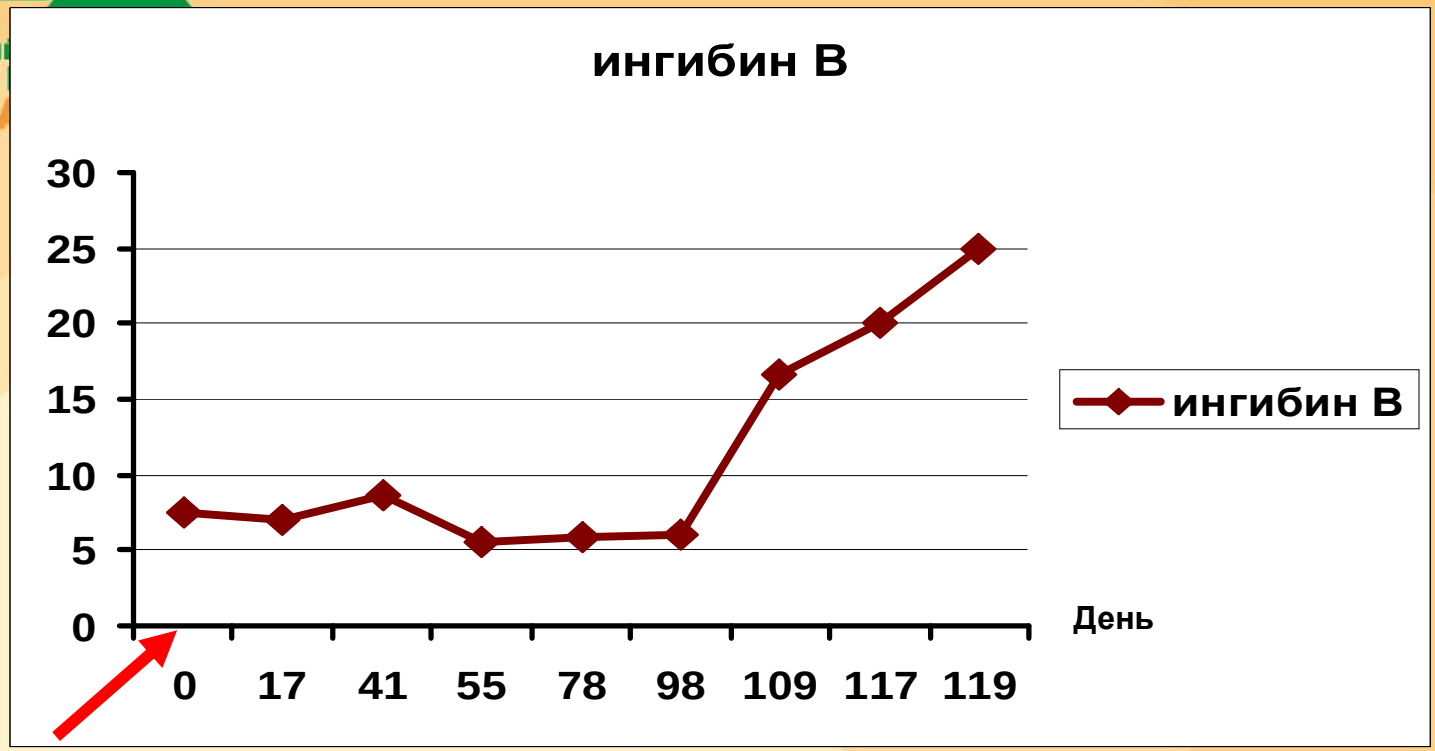


День трасплантации

Динамика уровня эстрадиола

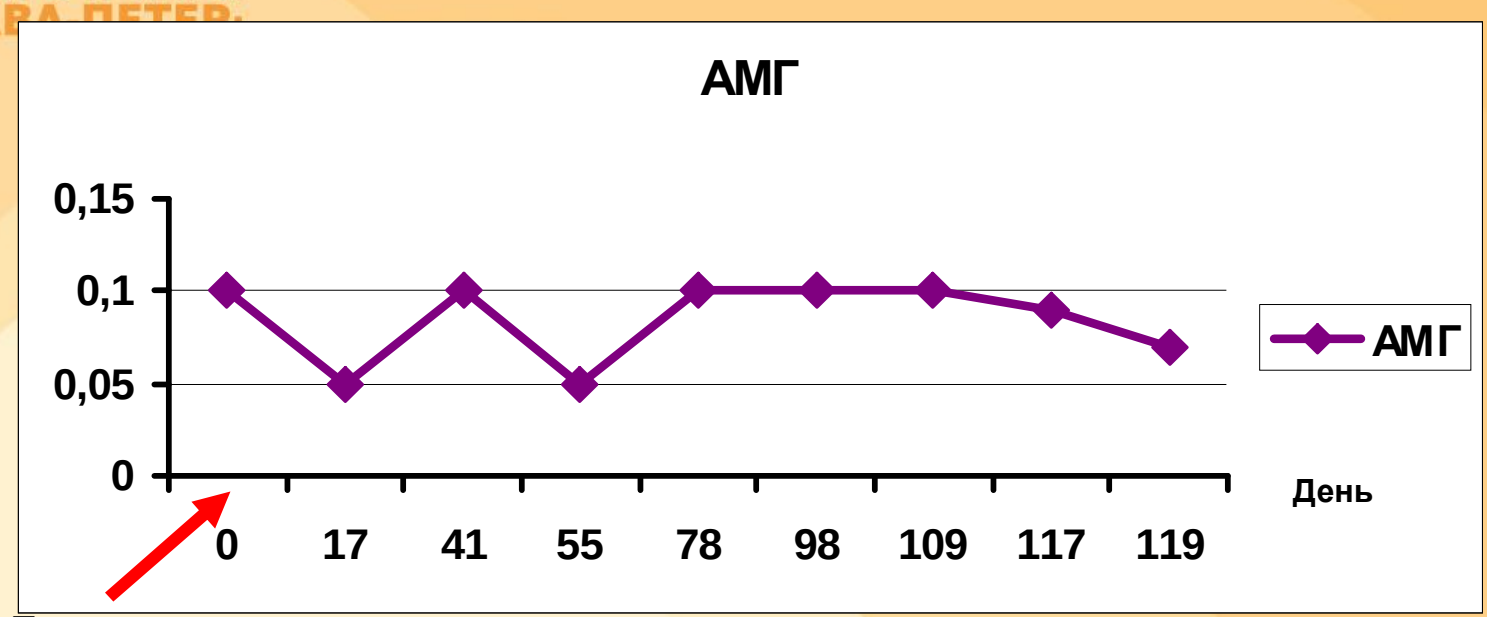


Динамика уровня ингибина В



День трасплантации

Динамика АМГ



День трасплантации

BK Medical
AVA-PETER Clinic SPb
8819
Gyn: Vaginal 7.5
18-08-2011
10:53:29
7.1 cm
-0.8 cm
Res / Hz
1/32 Hz
B Freq
7.5 MHz
B Gain
50 %
Dist 17.9 mm
MI: 1.50<1.50
TIS: 0.4<2.0
General
Color
Doppler
Depth +
85%
On
U/D
1/32 Hz
Res / Hz
60 dB
Dyn. Range
Off
Harmonic
2
Persist
3
ETD
100
Width
Off

Выводы

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ
КЛИНИКА
·АВА-ПЕТЕР·

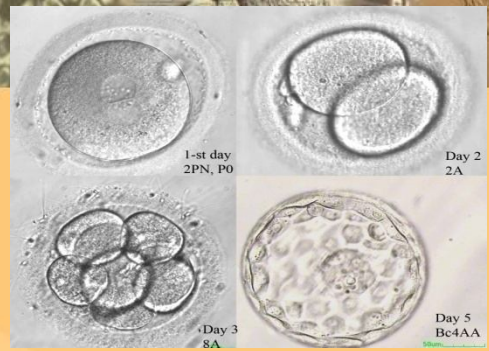
- Витрификация ооцитов, криоконсервация яичниковой ткани, а также комбинация этих методов являются перспективными методами сохранения фертильности у онкологических пациенток.

РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ КЛИНИКА «АВА-ПЕТЕР»

Проблемы в России

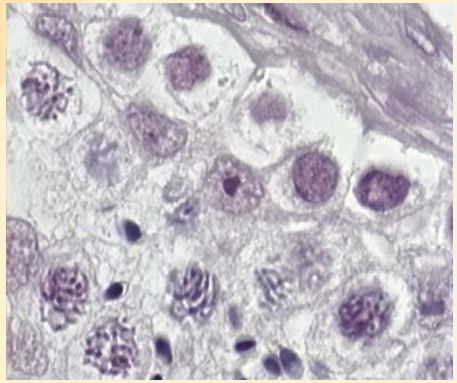
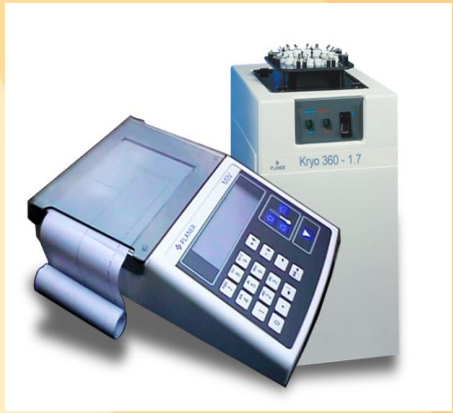
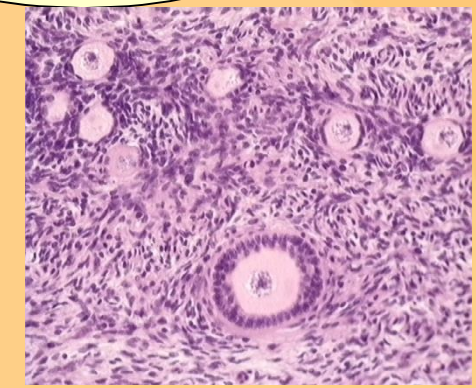
- Нет правовых документов, регламентирующих работу по сохранению фертильности у онкологических пациентов
- Законодательные ограничения

  (Приказ № 67 МЗ РФ от 2003 г.)
- Отсутствуют стандарты, определяющие взаимодействие между врачами онкологами и репродуктологами
- Онкологическим пациентам недоступна полная информация о реальных возможностях по сохранению фертильности



РОССИЙСКО-ФИНСКАЯ
КЛИНИКА
·АВА

Практическая онкология

ОНКОФЕРТИЛЬНОСТЬ

Методы ВРТ