

*О.В. Быстрова², Е.Н. Лапина², А.С. Лисянская¹, А.С. Калугина², Ю.А. Татищева²,
Г.М. Манихас¹, Н.И. Тапильская¹*

Случай восстановления репродуктивной функции с использованием метода криоконсервации и аутоотрансплантации ткани яичника у пациентки с диагнозом лимфомы Ходжкина

¹ Городской клинический онкологический диспансер

² Клиника репродуктивной медицины «АВА-Петер», Санкт-Петербург

Последние достижения противоопухолевой терапии онкологических заболеваний привели к увеличению уровня выживаемости. Лечение лимфомы Ходжкина может привести к потере репродуктивной функции, что приводит к нарушению качества жизни излеченных пациенток. На сегодняшний день разработаны различные методы сохранения репродуктивной функции, одним из которых является криоконсервация ткани яичника с последующей ортотопической аутоотрансплантацией.

В данной статье приведен клинический случай восстановления репродуктивной функции у пациентки 28 лет с полным истощением функции яичника вследствие противоопухолевого лечения по поводу болезни Ходжкина. После проведения аутоотрансплантации криоконсервированной ткани яичника в ремиссии заболевания, удалось восстановить эндокринную функцию, и с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий в натуральном цикле у пациентки наступила клиническая беременность, которая завершилась рождением здорового ребенка. Впервые в России представлен клинический случай рождения ребенка после трансплантации размороженной ткани яичника, который демонстрирует восстановление гормонального фона без применения заместительной гормональной терапии и возможность иметь биологически собственного ребенка. Данная технология может быть рекомендована при ведении пациенток с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, криоконсервация ткани яичника, сохранение фертильности

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является относительно редкой патологией, тем не менее, в возрастной категории 15-24 лет на лимфогранулематоз приходится каждый шестой онкологический диагноз. За последние десятилетия прогноз при

ЛХ значительно улучшился, и, на сегодняшний день, общая 5-летняя выживаемость превышает 90%, а в группе женщин детородного возраста 20-летняя выживаемость достигает 60% [2]. Частота развития бесплодия у пациенток данной группы по данным зарубежных авторов составляет 38-56% случаев [10]. Степень повреждения функции яичников зависит от возраста пациентки, стадии заболевания, суммарных доз полихимиотерапии (ПХТ) и лучевой терапии (ЛТ). Высокодозная химиотерапия вызывает стерильность практически во всех случаях, в виду полного разрушения фолликулярного аппарата яичников [4].

В случаях необходимости немедленного начала ПХТ или ЛТ у женщин репродуктивного возраста, одним из наиболее эффективных методов сохранения репродуктивной функции является криоконсервация ткани яичника с последующей аутоотрансплантацией. На современном этапе, данный метод активно применяют перед проведением высокодозной химиотерапии и во многих странах опубликованы сообщения о рождении около 40 здоровых детей по всему миру [12,13].

В настоящее время в России методы и подходы к сохранению фертильности онкологических больных активно развиваются благодаря успехам в области криобиологии. Сохранение функции яичников с помощью криоконсервации открывает новые возможности в практической онкологии и репродуктивной медицине, тем самым формируя новое направление «Сохранение фертильности онкологических больных».

Материалы и методы

Пациентка Д., 28 лет, основной диагноз установлен в апреле 2009г: болезнь Ходжкина с поражением надключичных л/у справа (нодулярный склероз), IA стадия. Получала лечение в Севастопольском городском онкологическом диспансере им. А.А. Задорожного: терапия I линии (4 курса х/т по схеме ABVD, лучевая терапия на пораженную группу л/у в СОД 40Гр). Лечебный эффект – полная ремиссия.

В январе 2011 выявлен рецидив заболевания с поражением л/у средостения. Больная консультирована Национальным институтом рака Украины, г. Киев, рекомендовано проведение высокодозной химиотерапии с последующей аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). С целью сохранения фертильности ввиду высокого риска ожидаемой гонадотоксичности, в марте 2011 года в Городском клиническом онкологическом диспансере г. Санкт-Петербурга (ГКОД) выполнена лапароскопия, аднексэктомия слева с последующей криоконсервацией овариальной ткани. Гистологическое исследование №: 15605-12 в кортексе яичника примордиальные фолликулы, без признаков опухолевого поражения. На момент забора ткани яичника проведено гормональное обследование: ЛГ — 3,05 МЕ/л, ФСГ — 0 МЕ/л, ингибин В — 16 пг/мл, АМГ — 2,47 нг/мл (показатели соответствуют возрастной норме).

Криоконсервация ткани яичника выполнена с письменного информированного согласия пациентки. Протокол наблюдения пациентки одобрен этическим комитетом клиники «АВА-ПЕТЕР» г. Санкт-Петербурга № 1 от 14.01.2011 г. Для криоконсервации овариальной ткани использовали метод медленного замораживания (патент РФ № 2336697 от 27.10.2008 г.) с 1,2-пропандиолом и сахарозой в качестве криопротекторов.

Криоконсервировано 25 фрагментов ткани яичника размером 5х5 мм, толщиной 1,5 мм.

С марта по май 2011г. по м/жительства проведена х/т по схемам DHAP, GVD. Согласно лечебному плану в июне 2011года выполнена высокодозная химиотерапия по схеме SEAM, с аутоТГСК, ЛТ на область рецидива заболевания. Достигнута полная ремиссия. С 2011 по 2013г. пациентка наблюдалась по месту жительства. В августе 2013г. консультирована онкологом ГКОД и врачом-репродуктологом клиники «АВА-Петер»: в результате проведенной терапии констатирована аменорея по результатам гормонального исследования (ЛГ — 49,1 МЕ/л, ФСГ — 95,1 МЕ/л, Е2 — 43,3 пмоль/л) крови и УЗИ органов малого таза (матка 38 * 27 * 36 мм, эндометрий 1 мм, правый яичник 15*16*12мм, фолликулярный аппарат отсутствует).

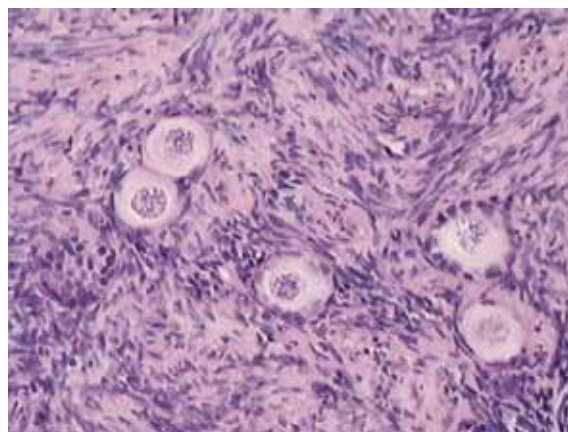
Принято решение о возможности проведения ауто-трансплантации криоконсервированной овариальной ткани. Процедура подготовки ткани яичника и проведение аутотрансплантации выполнялись специалистами клиники «АВА-Петер».

В сентябре 2013 г. выполнено размораживание примордиальных фолликулов ткани яичника с использованием протокола быстрого размораживания [1]. С целью контроля проведено гистологическое исследование одного размороженного фрагмента ткани, которое подтвердило сохранность фолликулов и структуры стромы размороженной ткани яичника (рис. 1А).

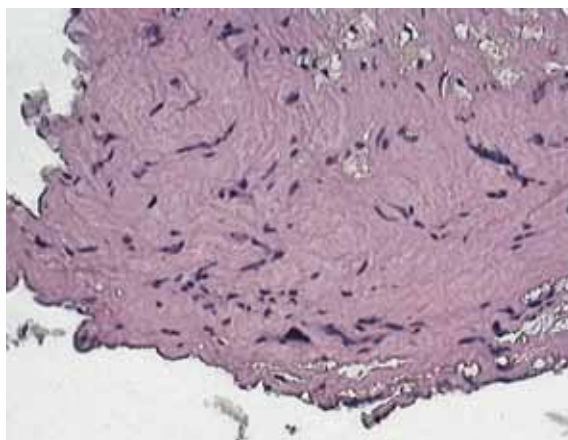
Пациентке выполнена лапароскопия, минилапаротомия, проведена трансплантация 5 фрагментов размороженной ткани яичника: в правый яичник трансплантировано 2 фрагмента размороженной ткани размером 5х5 мм (рис. 2А), 3 фрагмента размороженной ткани яичника были размещены под брюшину широкой маточной связки слева (рис. 2Б). Интраоперационно взята биопсия правого яичника. Гистологическое заключение: фолликулы отсутствуют, выраженный фиброз стромы, признаков опухолевого поражения в объеме исследованного материала не выявлено (рис. 1Б).

Результаты и обсуждение

Гормональный и УЗ – мониторинг начали через 12 недель после трансплантации. Через 17



А



Б

Рис. 1. Гистологическое исследование ткани яичника. Ув. х200. Окраска гематоксилин-эозин. А – ткань яичника с примордиальными фолликулами до ПХТ (контрольное размораживание). Б – биопсия ткани правого яичника после ПХТ в день трансплантации.



А



Б

Рис. 2. А. — Атрофированный яичник с имплантированными фрагментами криоконсервированной ткани; Б. — Трансплантация криоконсервированных фрагментов ткани яичника под брюшину широкой маточной связки.

недель зафиксировано восстановление фолликулогенеза в имплантированной ткани яичника.

Восстановление менструальной функции констатируется через 27 недель после трансплантации ткани яичника. Детально изучен один цикл, продолжительностью 27 дней (табл. 1).

Таблица 1.
Результаты гормонального исследования сыворотки крови и параметров УЗИ органов малого таза

День менструального цикла	Эстрадиол пмоль/мл	Прогестерон нмоль/мл	ФСГ МЕ/л	Диаметр доминантного фолликула, мм	Толщина эндометрия, мм
2	21,3	0,3	7,5	3	2
8	41,5	0,3		7,5	2,7
20	563,6	0,5		22	5,8
25	147,3	0,4		30	5,7

Через 56 недель последовательно в трех циклах было проведено 3 пункции фолликулов имплантированной ткани яичника в широкой маточной связке.

Зрелый ооцит был получен только в третьем цикле, который был успешно оплодотворен методом инсеминации. На 3 сутки выполнен перенос эмбриона отличного качества в полость матки пациентки (рис. 3). На 13 сутки после переноса эмбриона в полость матки уровень ХГЧ составил 311 МЕ/л. На 30 сутки в полости мат-



Рис. 3. Эмбрион 3 дня развития.



Рис. 4. Беременность 12/13 нед. после трансплантации криоконсервированной ткани яичника.

ки визуализировали одно плодное яйцо, копчико-теменной размер эмбриона соответствовал 3,5 мм, было зарегистрировано сердцебиение. Беременность протекала без осложнений (рис. 4) и завершилась срочными родами, кесарево сечение. Родился здоровый ребенок весом 3100 г., ростом 51 см, 8-9 баллов по шкале Апгар.

Данный клинический случай описан в России впервые. Пациентке было рекомендовано проведение криоконсервации ткани яичника ввиду высокого риска ожидаемой гонадотоксичности предстоящего лечения и по причине невозможности отсрочки противоопухолевой терапии.

В представляемом случае эндокринная функция пациентки была сохранена после 4 курсов стандартной химиотерапии, что соответствует данным зарубежной литературы о крайне редком развитии преждевременного истощения яичников после 1 линии терапии [5–7]. Тем не менее, высокодозная ПХТ ведет к необратимой потере репродуктивной функции [9,11,13–15]. Так, после высокодозной ПХТ у пациентки констатирована полная атрофия второго яичника, стойкая аменорея с высокими значениями ФСГ и отсутствием эстрадиола. Ввиду атрофии яичника при проведении аутооттрансплантации овариальной ткани технически удалось разместить только 2 фрагмента размороженной ткани, оставшиеся 3 фрагмента размороженной ткани яичника были трансплантированы под брюшину широкой маточной связки слева. Трансплантация под брюшину широкой маточной связки онкологическим больным в ремиссии многократно описана в различных публикациях и ее часто используют как благоприятное место для восстановления функции размороженной ткани яичника [3,16]. У пациентки развитие фолликулов наблюдали как под брюшиной, так и в атрофированном яичнике.

Через 4 месяца после трансплантации зафиксировали первые признаки восстановления эндокринной функции трансплантированной ткани, а приблизительно через 6 ½ месяцев отмечено восстановление менструальной функции. Таким образом, возобновление эндокринной функции в размороженной ткани яичника, привело к восстановлению гормонального фона пациентки, что способствовало достижению необходимой для имплантации толщины эндометрия, а также позволило наступить клинической беременности после переноса эмбриона в полость матки и родиться здоровому ребенку.

Выводы

Представленный клинический случай криоконсервации и трансплантации ткани яичника у пациентки с ЛХ в ремиссии заболевания де-

монстрирует возможность восстановления гормонального фона без применения заместительной гормональной терапии, улучшения качества жизни и, возможность иметь биологически здорового ребенка.

Описанный клинический случай рождения здорового ребенка после трансплантации размороженной ткани яичника является примером успешного применения современной технологии и позволяет рекомендовать данный метод для рассмотрения при ведении пациенток с онкологическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быстрова О.В., Диникина Ю.В., Тапильская Н.И. и др. Криоконсервация овариальной ткани у пациенток со злокачественными и доброкачественными новообразованиями органов репродуктивной системы // Акушерство и женские болезни. — 2006. — Т. LV. — № 4. — С. 63-69.
2. Пылова И.В., Демина Е.А., Перилова Е.Е. и др. Беременность, роды и репродуктивная функция у женщин, больных лимфомой Ходжкина // Прак. онкология. — 2007. — Т.8. — № 4. — С.102-108.
3. Andersen C.Y., Rosendahl M., Byskov A.G. et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue // Hum Reprod Oxf Engl. — 2008. — № 23. — С. 2266-2272.
4. Biasoli I., Falorio S., Luminari S. et al. Fertility in female survivors of Hodgkin's lymphoma // Rev. Bras. Hematol. Hemoter. — 2012. — Vol. 34. — № 1. — P. 48-53.
5. Bonadonna G., Bonfante V., Viviani S. et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results // J Clin Oncol. — 2004. — №22. — P. 2835-41.
6. Brusamolino E., Lunghi F., Orlandi E. et al. Treatment of early-stage Hodgkin's disease with four cycles of ABVD followed by adjuvant radiotherapy: analysis of efficacy and long-term toxicity // Haematologica. — 2000. — № 85. — P. 1032-1039.
7. Decanter C., Morschhauser F., Pigny P. et al. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results // Reprod Biomed Online. — 2010. — № 20. P. 280-285.
8. Donnez J., Dolmans M.M., Pellicer A. et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation // Fertil Steril. — 2013. — № 99. — P. 1503-1513.
9. Grigg A.P., McLachlan R., Zajac J., Szer J. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfancytosphamide (120 mg/kg) // Bone Marrow Transpl. — 2000. — № 26. — P. 1089-1095.
10. Lee D. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: banking reproductive potential for the future. In: Woodruff T.K., Snyder K.A., Eds. Oncofertility: fertility preservation for cancer survivors // Springer. — 2007. — P. 110-129.
11. Meirou D. Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radiochemotherapy for hemato-oncological neoplasias and other cancers // Leukaemia and Lymphoma. — 1999. — № 33. — P. 65-76.
12. Meirou D., Levron J., Eldar-Geva T. et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy // N Engl J Med. — 2005. — № 353. — P. 318-321.
13. Sanders J.E., Buckner C.D., Amos D. et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukaemia // J Clin Oncol. — 1988. — № 6. — P. 813-818.
14. Teinturier C., Hartmann O., Valteau-Couanet D. et al. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure // Bone Marrow Transpl. — 1998. — № 22. — P. 989-994.
15. Thibaud E., Rodriguez-Macias K., Trivin C. et al. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood // Bone Marrow Transpl. — 1998. — № 21. — P. 287-290.
16. Von Wolff M., Donnez J., Hovatta O. et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy—a technique in its infancy but already successful in fertility preservation // Eur J Cancer Oxf Engl. — 2009. — № 45. — P.1547-1553.

Поступила в редакцию 15.07.2015 г.

*O.V.Bystrova², E.N.Lapina², A.S.Lisyanskaya¹,
A.S.Kalugina², Yu.A.Tatishcheva², G.M.Manikhas¹,
N.I.Tapilskaya¹*

Case of restoration of reproductive function using the method of cryopreservation and autotransplantation of ovarian tissue in a Hodgkin's lymphoma patient

¹City Clinical Oncological Dispensary

²Clinic for Reproductive Medicine
St. Petersburg, Russia

Recent advances of cancer treatment resulted in the increase of patient survival rate. Treatment for Hodgkin's lymphoma (HL) may impair reproductive function, which leads to a decrease of the quality of life of cancer survival. Today different approaches have been developed for fertility preservation, one of which is the cryopreservation of ovarian tissue with subsequent orthotopic transplantation. We have described a recovery of reproductive function in patient of 28 years with acute ovarian failure, which was induced after cancer treatment. After the orthotopic transplantation cryopreserved ovarian tissue ongoing pregnancy was achieved in the natural cycle after IVF insemination. We have described the first live birth in Russia after the orthotopic transplantation cryopreserved ovarian tissue in cancer patient. This approach has resulted in the recovery of endocrine function without replacement hormonal therapy and possibility for a woman to have her own biological baby. It suggests that cryopreservation of ovarian tissue should be offered to all young women diagnosed with cancer.

Key words: Hodgkin's lymphoma, cryopreservation of ovarian tissue, fertility preservation