

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ АСПЕКТ

Отличительными чертами онкологии являются сложность и междисциплинарный характер решаемых проблем. Комплексная и длительная терапия онкологических заболеваний неизбежно сказывается на состоянии всего организма больного, порождая

целый ряд состояний, выходящих за рамки сугубо онкологической практики. В данной рубрике мы рассматриваем ряд актуальных междисциплинарных вопросов в интервью с ведущими специалистами из разных областей медицины.

Использование вспомогательных репродуктивных технологий в реабилитации женщин, получавших лечение по поводу онкологической патологии



В современной онкологии сохранение высокого качества жизни пациента (и фертильности как важной его составляющей) является столь же важной задачей, как и собственно излечение. О новейших возможностях реабилитации репродуктивной функции лиц, перенесших лечение по поводу онкологической патологии, нашему корреспонденту рассказал инициатор внедрения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в нашей стране, директор Института репродуктивной медицины, заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор Федор Власович Дахно.

? Насколько актуальной является проблема реабилитации репродуктивных функций у данной категории пациентов?

— С одной стороны, успехи, достигнутые в лечении злокачественных новообразований, а также молодой возраст значительной части онкологических больных заставили специалистов обратить пристальное внимание на проблемы сохранения фертильности и реабилитации репродуктивной функции. Не секрет, что около 10% всех случаев рака приходится на возраст до 40 лет, а некоторые злокачественные новообразования встречаются у пациентов преимущественно молодого возраста. За последние 100 лет по уровню заболеваемости и смертности в мире онкологическая патология переместилась на второе место, уступая лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы. В нашей стране, по данным за 2009 г., на учете онкологических учреждений состояло более 960 тыс. человек. В Российской Федерации количество пациентов, перенесших какие-либо онкологические заболевания, сегодня достигает 10 млн. Многие из этих людей благополучно завершают лечение и продолжают полноценную жизнь.

С другой стороны, обсуждая вопросы, связанные с реабилитацией лиц, которые получали лечение по поводу онкологической патологии, важно осознавать их неодолимость. Тезис, что рак излечим, абсолютно верен. Но, к сожалению, мы не можем гарантировать, что даже спустя длительный период после успешного окончания терапии у пациента не разовьется рецидив заболевания или злокачественное новообразование de novo (ведь по окончании лечения пациент, как правило, остается в прежней среде, под воздействием факторов, которые ранее привели к заболеванию). Также следует учитывать, что применение ВРТ у женщин требует использования гормональных препаратов, обладающих пролиферативным действием, что в свою очередь может способствовать прогрессии опухолевого процесса. Сам по себе процесс беременности также сопровождается гормональными изменениями в организме, которые могут способствовать развитию или прогрессии злокачественного новообразования. Именно этими факторами объясняется чрезвычайная осторожность, с которой специалисты во всем мире подходят к вопросу использования ВРТ у женщин, перенесших онкологическое заболевание.

Сегодня мы можем утверждать, что после прохождения полного курса терапии некоторых злокачественных новообразований женщина становится практически здоровой, и в этом случае может идти речь о реализации ее репродуктивной функции как крайне важного аспекта социальной и психологической реабилитации. Особенно значимой эта возможность является в тех случаях,

когда больные получают лечение по поводу онкологической патологии в детстве или в самом начале фертильного возраста. Однако применение ВРТ у данной категории женщин допустимо не ранее, чем по истечении 5 лет после успешного окончания лечения онкологического заболевания.

? Расскажите о влиянии терапии рака на репродуктивную функцию человека. Каковы возможные причины возникновения бесплодия у онкологических больных?

— И у женщин, и у мужчин со злокачественной патологией репродуктивная функция страдает как вследствие собственно заболевания, так и в результате проводимой терапии. Прежде всего, развитие онкологической патологии само по себе сопровождается нарушением гомеостаза, функционирования различных органов и систем. Кроме того, большинство из применяемых методов лечения рака отрицательно воздействует на репродуктивную функцию и мужчин, и женщин. Основными факторами риска развития бесплодия при проведении противоопухолевой терапии являются возраст пациента, степень токсичности и дозировка применяемых химиопрепаратов, гормональное лечение, необходимость проведения лучевой терапии на область малого таза. Наиболее выраженным токсическим воздействием на репродуктивную систему обладают препараты платины, ингибиторы ароматазы, алкилирующие агенты. Следует отметить, что в основе лечения многих злокачественных новообразований у женщин лежит подавление функции яичников, кроме того, ряд заболеваний приводит к необходимости хирургического их удаления. В результате терапии у женщин может развиваться синдром преждевременного истощения яичников, преждевременная менопауза, у мужчин — нарушение сперматогенеза и потеря фертильности. Согласно данным литературы, при использовании сочетания лучевого лечения и химиотерапии (особенно комбинаций с алкилирующими агентами) у мужчин развивается азооспермия (в 100% случаев), у женщин — аменорея (в 30 и 80% случаев у пациенток моложе и старше 25 лет соответственно). Таким образом, не только само по себе онкологическое заболевание является серьезной социально-медицинской проблемой, но и последствия его лечения не менее серьезны.

? Какие методики ВРТ могут быть использованы у лиц, которые проходили лечение по поводу онкологической патологии?

— Сегодня к понятию «вспомогательные репродуктивные технологии» относят целый ряд методик. Очевидно, что подходы к сохранению фертильности и применению ВРТ имеют выраженную гендерную специфику. Первый этап реализации ВРТ проводится до начала лечения онкологического заболевания. У взрослых мужчин, как правило, на первом этапе осуществляется забор, затем криоконсервирование спермы. У мальчиков пубертатного возраста также может осуществляться криоконсервирование спермы (при получении которой может использоваться вибро-, электростимуляция или метод аспирации сперматозоидов из яичка или его придатка); у мальчиков препубертатного возраста возможно криоконсервирование тестикулярной ткани. В перспективе сохраненные сперматозоиды используются для оплодотворения in vitro.

Наиболее эффективной методикой, применяемой у женщин, считается получение и экстренное оплодотворение яйцеклеток in vitro с последующим криоконсервированием эмбрионов. Но этот подход применяется у замужних женщин и практически непригоден для юных и одиноких пациенток, а также неприменим

у детей. Доступной альтернативой может быть криоконсервирование зрелых яйцеклеток, ткани яичника, ауто-трансплантация овариальной ткани. На следующем этапе реализации ВРТ осуществляется необходимый комплекс процедур, приводящий к наступлению беременности.

Зарубежный опыт свидетельствует о том, что применение ВРТ у женщин с онкологической патологией может давать хорошие результаты. В то же время всегда нужно учитывать, насколько велик риск использования репродуктивных методик для конкретной пациентки. По моему мнению, для большинства женщин, излечившихся от рака, оптимальным и наиболее щадящим выходом все же является усыновление ребенка. Испоконом веков у всех народов мира женщина, воспитавшая чужого ребенка, считается его матерью. Альтернативным методом является суррогатное материнство. В то же время мы часто сталкиваемся с чрезвычайно интересным психологическим феноменом: женщина не просто хочет иметь собственного ребенка, она стремится выносить его, в полной мере ощутить все радости материнства. В любом случае мы всегда ориентируемся на желание пациентки и стараемся сделать все возможное, чтобы ей помочь, если это в наших силах!

? Расскажите подробнее о подготовке реабилитации репродуктивной функции у женщин. С какими основными проблемами наиболее часто сталкиваются специалисты в области репродуктивной медицины?

— До начала лечения по поводу онкологической патологии у пациенток, стремящихся в будущем иметь детей, проводится оценка овариального резерва, что позволяет оценить сохранность их репродуктивной функции. Овариальный резерв — это количество яйцеклеток у женщины на данный момент, которые могут быть использованы для оплодотворения. Как известно, репродуктивным возрастом женщины считается период от 15 до 49 лет, в течение которого созревает около 400 способных к оплодотворению яйцеклеток. После 35 лет овариальный резерв женщины начинает истощаться, уменьшаются шансы забеременеть естественным путем либо получить полноценные яйцеклетки для оплодотворения in vitro. К параметрам высокого овариального резерва относят возраст моложе 30 лет, ФСГ <8 МЕ/мл, количество антральных фолликулов — 10 и более в каждом яичнике, объем яичников — 12 см³ и более. Низкий овариальный резерв отмечают у женщин старше 35 лет, при уровне ФСГ >10 МЕ/мл, количестве антральных фолликулов менее 5 и объеме яичников менее 8 см³. Это объективные параметры, помогающие оценить состояние репродуктивной функции и перспективы реабилитации. Согласно данным показателям, примерно у 50% женщин определяется низкий овариальный резерв до начала лечения, что создает определенные сложности для применения ВРТ.

Полученные яйцеклетки подлежат криоконсервированию либо неоплодотворенными, либо после их оплодотворения (на стадии бластоцисты). Через 5 лет женщина проходит полное обследование и может быть включена в репродуктивную программу.

В ряде случаев перед началом лечения необходимо произвести забор части ткани коркового слоя яичников (что осуществляется непосредственно во время операции по поводу онкологической патологии) и ее последующее криоконсервирование. Сами яичники либо удаляют (при наличии показаний), либо перемещают из зоны предполагаемого облучения и фиксируют на брюшной стенке (овариопексия) с тем, чтобы они смогли сохранить свои функции. В первом случае по завершении лечения проводится ауто-трансплантация криоконсервированной

ранее ткани, которая, как правило, хорошо приживается и начинает продуцировать гормоны, в результате чего у женщины восстанавливается менструальный цикл и овуляция. При отсутствии хотя бы одного сохраненного органа ткань яичника может быть пересажена женщине подкожно в предплечье или брюшную стенку. После соответствующей гормональной стимуляции из такой ткани можно получить зрелые яйцеклетки и провести оплодотворение *in vitro*. Первая успешная беременность благодаря применению такой технологии зарегистрирована в 2004 г. в Бельгии.

Отдельно хотел бы упомянуть об этических аспектах применения ВРТ. По мнению некоторых, последствия использования ВРТ, которые приводят к гибели части получаемых зародышей и яйцеклеток, можно приравнять к убийству. На самом деле противники ВРТ не учитывают естественных особенностей фолликулогенеза, когда из многих примордиальных фолликулов, вступающих в период роста, в каждом менструальном цикле на выходе, как правило, остается только один (который и продуцирует яйцеклетку). Оставшиеся фолликулы на разных стадиях развития подвергаются атрезии (обратному развитию). При использовании ВРТ за счет гормональной стимуляции мы всего лишь воздействуем на процесс созревания фолликулов, помогая защитить их от запланированной гибели, и в результате вместо одной яйцеклетки получаем несколько. Поэтому применение ВРТ нельзя считать неэтичным.

? На чем бы Вы хотели акцентировать внимание специалистов-онкологов?

— Долг каждого онколога — информировать своих пациентов о возможном отрицательном воздействии методов гормональной, лучевой и химиотерапии, применяемых при лечении онкологической патологии, а также сообщить о современных возможностях сохранения репродуктивной функции. Если мужчинам репродуктивного возраста криоконсервирование спермы перед лечением предлагается в большинстве случаев, женщин редко информируют онкологи о возможностях использования ВРТ. Многие врачи опасаются, что гормональная стимуляция, применяемая для получения яйцеклеток, может ускорить опухолевый рост и существенно повлиять на эффективность лечения. Опыт, накопленный специалистами в области репродуктивной медицины во всем мире, свидетельствует о том, что указанное гормональное воздействие настолько кратковременно, что не способно повлиять на результаты лечения начальных стадий рака (при которых, собственно, и актуально обсуждение применения ВРТ). Подчеркну, что хороший результат реабилитации достижим только в том случае, когда онколог и специалист в области репродуктивной медицины действуют согласованно.

? На каком этапе в нашей стране сегодня находится внедрение ВРТ в реабилитацию онкологических больных?

— На сегодняшний день мы проводим криоконсервирование гамет, эмбрионов и тканей, получаемых у лиц с диагностированными злокачественными новообразованиями, тесно сотрудничаем со специалистами Киевского областного клинического онкологического диспансера. В то же время в нашем активе пока нет ни одного случая оплодотворения, ведения беременности и рождения детей у данной категории пациенток — в данном вопросе мы проявляем крайнюю осторожность.

Считаю важным подчеркнуть, что онкологические больные, которые обращаются к нам сегодня, вправе рассчитывать на возможность рождения в будущем собственных генетических детей. Скорость, с которой развиваются ВРТ, поражает воображение. За три десятилетия, минувшие с момента рождения первого ребенка «из пробирки», с помощью ВРТ появились на свет более 6 млн детей. Родоначальник этого направления в медицине, британский физиолог Роберт Эдвардс получил Нобелевскую премию. Сегодня в мире уже известно около 10 случаев успешного рождения здоровых детей женщинами, получавшими лечение по поводу онкологической патологии. Для нашей страны это крайне перспективное направление, и Украинская ассоциация репродуктивной медицины активно работает над его развитием.

Таким образом, многообразие ВРТ позволяет подобрать оптимальный способ сохранения способности к деторождению как одного из важнейших компонентов высокого качества жизни. В этом году за вклад в развитие ВРТ профессор Ф.В. Дахно и коллектив авторов удостоены Государственной премии Украины.

Подготовила Катерина Котенко

Трансплантация генно-модифицированных гемопоэтических стволовых клеток как защита от токсических эффектов химиотерапии у больных глиобластомой

Многие злокачественные новообразования, в том числе глиобластома, характеризуются нарушением метилирования промотора гена MGMT (O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза). Этот ген кодирует белок, отвечающий за репарацию ДНК после различных повреждений, в частности после воздействия химио- или лучевой терапии. Если ген MGMT блокируется путем метилирования его промотора, усиливается воздействие цитотоксических факторов и запускается апоптоз. При недостаточном уровне метилирования промотора гена MGMT опухолевые клетки приобретают резистентность к химиотерапевтическим препаратам и радиотерапии.

Препарат бензогуанин способен увеличивать уровень метилирования промотора гена MGMT и тем самым повышать чувствительность злокачественных опухолей к химио- и радиотерапии. Побочным эффектом бензогуанина является цитотоксическое воздействие на стволовые клетки костного мозга.

Группа ученых из Центра исследования рака Фреда Хатчинсона (г. Сиэтл, США) попыталась решить эту проблему. В пилотном испытании впервые изучалось протекторное действие аутологической трансплантации генно-модифицированных стволовых клеток костного мозга у пациентов с глиобластомой. В стволовых клетках костного мозга был модифицирован промотор гена MGMT таким образом, что он не подлежал дальнейшему метилированию (клетки линии P140K). Предполагалось, что после проведения аутоаутологической трансплантации у пациентов с глиобластомой при терапевтическом воздействии будут уничтожаться опухолевые клетки, в то время как генно-модифицированные стволовые клетки костного мозга останутся резистентными к химиотерапевтическим агентам. Далее в процессе хоуминга клетки P140K займут свои естественные ниши в костном мозге и будут вовлечены в процессы нормализации кроветворения.

Несмотря на то что в исследовании принимали участие всего 4 пациента, полученные в нем результаты представляются достаточно перспективными. В среднем медиана выживаемости больных глиобластомой после различных терапевтических воздействий составляет 1 год. В то же время в данном исследовании у 3 пациентов, которым была проведена аутологическая трансплантация генно-модифицированных стволовых клеток, выживаемость достигла 22 мес, у 4-го участника — 34 мес.

Adair J.E. et al. *Science Translational Medicine* 9 May 2012; Vol. 4, is. 133.

Алкалоид растительного происхождения эффективен в терапии прогрессирующего рака предстательной железы

Три исследовательские группы из США проводили эксперименты, направленные на изучение возможного противоопухолевого действия препарата носкапин, обладающего противокашлевым эффектом.

При введении носкапина мышам с перевивными опухолями исследователи наблюдали ингибирование опухолевого роста на 60%. Один из руководителей испытания, доктор Israel Barken отмечает, что носкапин может успешно применяться в клинической практике у больных раком предстательной железы (РПЖ), особенно перед хирургическим удалением этой злокачественной опухоли. Его коллега Moshe Rogosnitzky отмечает, что носкапин может быть эффективным средством в лечении РПЖ. Этот препарат, используемый почти столетия для подавления сухого кашля, хорошо изучен с точки зрения токсикологии.

<http://www.naturalnews.com>

Прополис в терапии РПЖ

Исследовательская группа из Университета г. Чикаго (США) изучала возможное противоопухолевое действие прополиса. Ученые выяснили, что фенолиловый эфир кофеиновой кислоты, содержащийся в прополисе, обладает антимитогенным эффектом. Торможение клеточной пролиферации осуществляется посредством ингибирования транскрипционного фактора NF-κB. Так, исследователи определили дозозависимую супрессию пролиферации клеток РПЖ человека линий LNCaP, DU-145, PC-3. Введение фенолилового эфира кофеиновой кислоты атимическим мышам после перевивки клеток линии LNCaP привело к значительному ингибированию роста опухолей по сравнению с соответствующим показателем у животных контрольной группы. Используя ту же клеточную линию методом вестерн-блоттинга, исследовали экспрессию генов, кодирующих факторы Akt1 и c-Myc, после воздействия на клетки фенолилового эфира кофеиновой кислоты. Известно, что данные факторы принимают участие в стимуляции клеточного деления на терминальных звеньях пролиферативных каскадов клеточной сигнальной трансдукции. При воздействии на клетки LNCaP фенолилового эфира кофеиновой кислоты

значительно снижается экспрессия факторов Akt1 и транскрипционного фактора c-Myc.

Результаты этого испытания указывают на определенное профилактическое РПЖ действие прополиса. Ученые считают возможным применение действующего вещества прополиса — фенолилового эфира кофеиновой кислоты — в терапевтических целях.

<http://www.sciencelife.uchospitals.edu>

Новые направления терапии В-клеточной лимфомы

Ученые из Университета Пенсильвании (г. Филадельфия, США) изучали молекулярные изменения, происходящие при переходе нормальных В-лимфоцитов в злокачественные. В процессе исследований удалось установить, что в опухолевых клетках В-клеточной лимфомы наблюдается повышенный уровень рецептора CD19. Используя метод вестерн-блоттинга, исследователи установили, что гиперэкспрессия рецептора CD19 приводит к повышению в клетках уровня транскрипционного фактора MYC, который способен транскрипционно активировать экспрессию многих генов, кодирующих факторы клеточной пролиферации.

Исследователи пришли к выводу, что применение таргетной терапии, активной в отношении CD19, в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами позволит достичь значительных результатов в лечении В-клеточных лимфом.

Johnson P. et al. *Cancer News*, 2012, 1 May

Секвенирование генома меланомы выявило частоту мутации гена PREX2

Американские исследователи установили взаимосвязь между мутацией гена PREX2 и возникновением меланомы. Предварительно было известно, что мутации этого гена характерны для некоторых злокачественных новообразований молочной железы. Это подтвердили экспериментально на модели перевивных опухолей мышам. Ученые провели секвенирование полного генома клеток образцов меланомы и параллельно секвенировали геном клеток крови. При сравнении образцов опухолей и крови (нормальных клеток), установили, что в первых присутствуют значительные повреждения ДНК. Исследователи объяснили повреждения ДНК в клетках меланомы продолжительным воздействием солнечного света на кожу.

В ходе данного испытания показана важная роль мутации в двух других генах — BRAF и NRAS, сравнительно недавно считающихся маркерами этой злокачественной опухоли. Эти гены кодируют факторы, которые участвуют в трансдукции ростовых сигналов в клетку. Мутации в генах BRAF и NRAS имели место у 24 из 25 пациентов с меланомой.

Доктор Levi Garraway, один из руководителей исследования, сообщил, что пока не до конца понятен механизм действия мутации гена PREX2 на возникновения меланомы, при этом продукт измененного гена PREX2 интересен в контексте использования таргетной терапии больных меланомой.

Berger M.F. et al. *Nature* 2012, 09 May

Пазопаниб улучшает показатели выживаемости пациентов с саркомой мягких тканей

Недавно было проведено клиническое исследование PALETTE, в котором изучали эффективность применения пазопаниба в лечении больных саркомой мягких тканей. Пазопаниб — мультитаргетный блокатор действия ряда рецепторов: VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-α/β. Таким образом, этот препарат способен оказывать антиангиогенное действие.

В США в среднем регистрируют 11 тыс. случаев саркомы мягких тканей в год, что составляет 1% от общего количества случаев онкологических заболеваний среди жителей этой страны. Медиана выживаемости больных с запущенной саркомой мягких тканей составляет в среднем 12 мес.

В клиническом исследовании PALETTE принимали участие 369 пациентов с метастатической саркомой мягких тканей, у которых наблюдалось значительное прогрессирование заболевания после воздействия химиотерапии. 246 участников перорально получали пазопаниб, 123 — плацебо. Исследователи обнаружили, что медиана выживаемости пациентов, принимавших пазопаниб, увеличилась на 3 мес, в то время как у пациентов, получавших плацебо, — на 1,6 мес. Общая выживаемость между группами пациентов отличалась незначительно.

Исследователи обращают внимание на наличие существенных побочных действий пазопаниба, таких как потеря веса, диарея, повышение артериального давления, повышенная утомляемость, кардиотоксичность, тромбоз, пневмоторакс. Так, было отмечено, что у 34% пациентов возникла необходимость отказаться от применения пазопаниба в связи с побочными действиями. Тем не менее повышение выживаемости было характерно для пациентов различных возрастных групп, принимавших пазопаниб.

<http://www.medicalnewstoday.com>

Подготовил Анатолий Мамчур