

AUTOTRANSPLANTATION OF CRYOPRESERVED OVARIAN TISSUE — ADVANCED METHOD OF FERTILITY PRESERVATION IN LYMPHOMA PATIENTS

Z.K. Gamzatova, E.V. Komlichenko, T.M. Zubareva, T.S. Sheveleva, E.L. Nezhentseva, A.G. Dedul

Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratova st., 197341, Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: zainab2@yandex.ru (Zaynab K. Gamzatova — senior researcher, laboratory of operative gynaecology).

Abstract

Treatment of lymphomas has considerably improved survival rates for young women. As a result women's reproductive function will be damaged due to the gonadotoxicity of chemo- and radiotherapy regimens. Fertility preservation using cryopreservation of ovarian tissue is appropriate for women receiving chemotherapy and radiotherapy for treatment of lymphomas. Progress in assisted reproduction techniques and ongoing rapidly developing research protocols during last years have made possible to offer not only established but also experimental fertility preservation options to young women with Hodgkin's and Non-Hodgkin's lymphomas facing gonadal failure. Before patients will be submitted to oncological treatment, the right ovarian cortex is extracted by robotic surgery and then cryopreserved according to standard procedure. As soon as the patient is free of disease, the right ovarian cortex will be thawed and implanted onto the left ovarian medulla using robotic surgery. Ovarian tissue autotransplantation is feasible option to preserve ovarian function and further fertility in young women at risk of developing premature ovarian failure due to chemotherapy and/or radiotherapy. Gynecologists, oncologists and reproductive professionals should be aware that ovarian tissue autotransplantation may be considered and reproductive function can be preserved in any case when fertility might be threatened.

Key words: ovarian tissue autotransplantation, Hodgkin's lymphomas, Non-Hodgkin's lymphomas, oncofertility.

Статья поступила в редакцию 10.01.14, принята к печати 14.01.14.

Современные достижения в ранней диагностике и своевременном лечении онкологических заболеваний у женщин привели к значимому улучшению показателей выживаемости в течение последних двух десятилетий. В связи с этим, в настоящее время имеется большое количество пациенток репродуктивного возраста с преждевременной недостаточностью функции яичников (ПНЯ) [1]. Многие виды злокачественных новообразований уже перестали считаться неизлечимыми, вот почему так важно решение вопроса о качестве жизни после противоопухолевого лечения [2–5].

Такие методы лечения, как химиотерапия, лучевая терапия и/или хирургическое вмешательство могут вызвать развитие преждевременной недостаточности функции яичников [5]. Увеличение числа молодых пациенток, излечившихся от основного онкологического заболевания, является главным стимулом для развития и совершенствования современных технологий сохранения фертильности. Еще совсем недавно эту проблему считали неразрешимой, однако на современном

этапе онкологи всего мира, располагая как научным, так и практическим опытом, при назначении противоопухолевой терапии пациенткам репродуктивного возраста, информируют их о возможности сохранения фертильности. В фокусе данных исследований находятся методы продления жизни не ценой потери отцовства и материнства, а благодаря сохранению и поддержанию фертильности [6]. Одним из таких методов в настоящее время является аутотрансплантация криоконсервированной овариальной ткани. Показаниями для применения данного метода при онкологических заболеваниях являются преимущественно лимфома Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы. Дискутабельным остается вопрос относительно применения аутотрансплантации криоконсервированной овариальной ткани при раке шейки матки I стадии и раке молочной железы I стадии. Однако существует ряд доброкачественных заболеваний, при которых происходит повреждение гонад, и использование криоконсервации ткани яичников также позволяет сохранить овариальный резерв и фертильность [3] (табл. 1).

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КРИОКОНСЕРВАЦИИ ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ

Одно-/двухсторонняя оофорэктомия при:
– рецидивирующих эндометриомах яичников
Ранняя и преждевременная менопауза при:
– синдроме Тернера
– галактоземии
Доброкачественные заболевания, требующие проведения химиотерапии:
– системная красная волчанка
– ревматоидный артрит
– болезнь Бехчета
– гранулематоз Вегенера
Гематологические заболевания, требующие выполнения трансплантации костного мозга:
талассемия
апластическая анемия
серповидноклеточная анемия

К примеру, трансплантация костного мозга может потребоваться для лечения таких доброкачественных гематологических заболеваний, как талассемия, апластическая анемия, серповидноклеточная анемия, что в результате приводит к развитию ПНЯ [5, 7, 8]. Преждевременная недостаточность функции яичников также возникает при рецидивирующих эндометриомах яичников, требующих неоднократных повторных расширенных по объему операций [9–11]. ПНЯ может также быть следствием эндокринных и гинекологических заболеваний, таких как галактоземия и синдром Тернера [12].

Частота встречаемости лимфомы Ходжкина составляет 2–3/100.000, неходжкинских лимфом (НХЛ) — 7–12/100.000 [13].

Выживаемость пациенток с лимфомами значительно увеличилась за последние десятилетия. 5-летняя выживаемость пациенток с неходжкинскими лимфомами выросла с 48 % (1975–1977 гг.) до 69 % (1999–2005 гг.), а для больных с лимфомой Ходжкина — с 74 % до 86 % за тот же период времени [14]. Однако стоит отметить, что выживаемость увеличилась за счет применения высоких доз химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии, что в конечном итоге привело к значительному росту частоты развития преждевременной недостаточности яичников после проведенного лечения [15].

Лимфома Ходжкина является одним из распространенных заболеваний лимфоидной ткани и составляет 16,8 % от всех гемобластозов. В отличие от других онкологических заболеваний, первый пик заболеваемости приходится на возраст от 15 до 35 лет, среди больных преобладают женщины репродуктивного возраста [16]. За последние 60 лет ЛХ превратилась из абсолютно неизлечимого в высококурабельное заболевание благодаря вне-

дрению новых схем противоопухолевой терапии. Современные химио- и/или лучевые программы, применяемые в соответствующих прогностических группах, позволяют достичь полных ремиссий почти у 90 % первичных больных лимфомой Ходжкина, независимо от стадии болезни. При этом 5-летняя выживаемость по данным крупных исследовательских центров превышает 80–90 % в каждой группе, что позволяет говорить об излечимости заболевания у абсолютного большинства больных [17–19]. Без современной противоопухолевой терапии 5-летняя выживаемость при ЛХ не превышает 5 %, причем в течение первого года погибает до 50 % всех пациенток [20]. Таким образом, лимфома Ходжкина стала расцениваться как одно из наиболее «благополучных» онкологических заболеваний, которое поставило перед онкологами и врачами других специальностей совершенно новую проблему — проблему поздних осложнений лечения. К поздним осложнениям лечения относятся: развитие ПНЯ и бесплодия, которые в свою очередь в значительной мере могут снижать качество жизни пациенток, излеченных от лимфомы Ходжкина [21]. Химиотерапия обладает овариотоксическим действием, вследствие которого существенно меняется характер менструального цикла. У женщин с ЛХ моложе 25 лет, получавших в качестве первичного лечения стандартную полихимиотерапию с включением алкилирующих препаратов, аменорея возникала в 28 % случаев, у пациенток старше 25 лет — в 86 % и старше 40 лет — почти в 100 % наблюдений. Облучение пахово — подвздошных областей пациенток с ЛХ в дозе более 40–50 Гр вызывает стойкую аменорею у 40 % женщин до 20 лет и у 90–95 % женщин в возрасте старше 35 лет [21].

Неходжкинские лимфомы (НХЛ), представляющие собой группу злокачественных лимфо-

пролиферативных заболеваний, характеризуются разнообразием этиологических, патогенетических, морфо-иммунологических и клинических особенностей, а также тенденцией к увеличению заболеваемости во всём мире. В связи с этим они представляют большой интерес, как для онкологов, так и для специалистов других областей медицины. Встречаемость НХЛ составляет 5 % от всех злокачественных новообразований, при этом за последние 20 лет в развитых странах она увеличилась более чем на 50 % [22]. Точное определение стадии заболевания, выбор адекватной тактики лечения и его эффективность зависят от возможности своевременного получения полной и объективной информации о локализации лимфопролиферативного процесса, а также его распространенности [23]. Следует отметить, что результаты терапии НХЛ несколько хуже, чем болезни Ходжкина, что связано не только с биологическими свойствами НХЛ и их чувствительностью к химио- и радиотерапии, но и с поздней диагностикой: от 60 % до 85 % НХЛ выявляются при III и IV стадии заболевания. Морфологический вариант неходжкинской лимфомы является важнейшим независимым фактором прогноза течения заболевания [24]. Пятилетняя выживаемость в группе больных с лимфомой из клеток зоны мантии, Т-клеточными лимфомами с иммунофенотипом периферических лимфоцитов, Т-лимфобластными лимфомами оказывается менее 30 % [25–28], а в группе фолликулярных лимфом, анапластических крупноклеточных лимфом и лимфом из клеток маргинальной зоны — более 70 % [29].

Следует отметить, что не всегда бывает возможным прогнозировать развитие преждевременной недостаточности яичников, потому что трудно предугадать развитие онкологического заболевания в каждом конкретном случае (количество рецидивов заболевания, их продолжительность, состав и длительность противоопухолевой терапии). Нельзя забывать и о том, что развитие ПНЯ после химио- и лучевой терапии зависит, кроме всего прочего, и от имеющегося овариального резерва женщины до вступления в протокол противоопухолевого лечения [30, 12]. Действия специалистов в сфере сохранения фертильности (акушеров-гинекологов, онкологов, репродуктологов, гематологов и педиатров) должны быть скоординированы для оптимальной помощи пациенткам с лимфомами и для поддержания высокого качества их жизни после проведенной противоопухолевой терапии [31].

К сожалению, немногие пациентки, подверженные риску преждевременного угасания функции яичников, консультируются у специалистов по вопросам сохранения фертильности. Более того,

еще меньшее количество женщин преодолевают социальные, экономические и технические трудности для прохождения мероприятий по сохранению фертильности. Стоит отметить и тот факт, что в настоящее время современные женщины по социальным и финансовым причинам все чаще откладывают рождение ребенка на более поздний возраст (отсроченное материнство), однако и онкозаболеваемость, к сожалению, с возрастом неуклонно растет [32].

Согласно данным исследований, 70 % пациенток репродуктивного возраста, излечившихся от онкологических заболеваний, желают реализовать свою репродуктивную функцию [33, 34]. Многочисленные достижения в репродуктивной медицине, наблюдающиеся в последние годы, привели к возникновению и развитию новых методов сохранения фертильности у онкологических пациенток. Однако это требует преемственности в работе гинекологов, онкологов и репродуктологов.

Существует несколько вариантов сохранения фертильности у пациенток с лимфомами, угрожаемых по развитию ПНЯ: гормональная гонадопротекция с использованием аГнРГ, криоконсервация зрелых и незрелых ооцитов, эмбрионов и овариальной ткани [35]. Согласно требованиям этического комитета «Американского общества репродуктивной медицины» (ASRM), единственным одобренным методом сохранения фертильности у женщин на современном этапе является лишь криоконсервация эмбрионов и зрелых ооцитов [36]. Однако для этого требуется, чтобы пациентка была репродуктивного возраста, состояла в браке или использовала донорскую сперму и имела возможность вступить в цикл стимуляции суперовуляции, что не всегда является возможным в тех случаях, когда химиотерапия должна быть выполнена как можно быстрее или когда стимуляции суперовуляции противопоказана при определенных вариантах онкологических заболеваний, таких как гормонально зависимые варианты рака молочной железы [37].

Возраст пациентки обязательно должен учитываться, так как овариальный резерв зависит в большей степени от возраста женщины [38]. Хорошо известно, что фертильность начинает снижаться после 35 лет, в связи с этим, многие клиники, занимающиеся сохранением фертильности у онкологических пациенток, включают в свои протоколы пациенток моложе 35 лет [40, 41].

На современном этапе при помощи химио-, лучевой терапии и трансплантации костного мозга, можно вылечить до 90 % молодых женщин, нуждающихся в лечении онкологических заболеваний. Однако яичники очень чувствительны к действию цитотоксических химиопрепаратов, особенно к

Таблица 2

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ИХ ГОНАДОТОКСИЧНОСТИ

Высокий риск	Средний риск	Низкий риск/ Отсутствие риска
Циклофосфамид	Доксорубин	Метотрексат
Бусульфан	Цисплатин	Блеомицин
Мелфалан	Карбоплатин	5-фторурацил
Хлорамбуцил		Актиномицин-Д
Ифосфамид		Меркаптопурин
Тиотепа		Винкристин
Прокарбазин		

алкилирующим препаратам, которые классифицируются как наиболее опасные лекарственные средства, приводящие в дальнейшем к развитию дисфункции гонад [42–47]. Циклофосфамид является препаратом, обладающим наибольшим повреждающим эффектом на ооциты и гранулезные клетки [48, 49] (табл. 2).

Совместное применение лучевой терапии с алкилирующими химиопрепаратами часто приводит к ПНЯ и потери фертильности практически в 100 % случаев. Тотальная лучевая терапия, а также облучение брюшной полости и малого таза также практически в 100 % случаев вызывает потерю фертильности вследствие повреждения матки и яичников. Степень этого повреждения зависит от суммарной дозы, режима применения и возраста пациентки. В действительности, что касается лучевой терапии, доза облучения 5–20 Гр, направленная на яичники, достаточна для полного повреждения структуры и функции гонад [50]. Это разрушение фолликулярного аппарата приводит к потере гормональной функции яичников и фертильности, ранним маркером которой является стремительное повышение ФСГ и падение АМГ в сыворотке крови пациенток.

Онкологи и гематологи перед началом противоопухолевого лечения должны в первую очередь направить пациенток с лимфомами к гинекологу, специализирующемуся в сфере сохранения фертильности.

Стандартной терапией первой линии пациенток с ЛХ младше 30 лет является лечение по программе АВVD (адриамицин, блеомицин, винкристин, дакарбазин). Данная схема полихимиотерапии редко приводит к развитию ПНЯ, так как не содержит в своем составе алкилирующих химиопрепаратов [51–53]. Однако остальные стандартные полихимиотерапевтические протоколы для лечения ЛХ, такие как ВЕАСОРР (блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон), СНОЕР (циклофосфамид, гидроксидау-

норубин, винкристин, этопозид, преднизолон), ChIVPP (хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизолон), содержащие в составе алкилирующие агенты приводят к развитию ПНЯ в 20–85 % случаев [54, 55]. Облучение поддиафрагмальной области при ЛХ приводит к развитию ПНЯ практически в 100 % случаев [56]. Стандартной терапией НХЛ является применение схем СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), Нурег — CVAD (циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон, цитарабин, метотрексат) и HSCT (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток) с последующим развитием ПНЯ от 14 % до 100 % [57].

Сохранение репродуктивной функции у женщин с лимфомами требует применения, комплексных и инвазивных методов, таких как:

1. Подавление функции яичников (гормональная гонадопротекция аГнРГ) — при проведении химиотерапии. Недавно проведенные крупные рандомизированные исследования не выявили протективного действия агонистов на яичники при проведении химиотерапии больным ЛХ [58, 59]. Пылова И.В. и соавт. [60] в 2011 году опубликовали результаты своего исследования, в котором был подтвержден более выраженный эффект при применении для защиты яичников аГнРГ по сравнению с КОК при химиотерапии пациенток с ЛХ. В 2013 году Кокаева Л.Э. и Троиц Е.Б. [61] не установили преимуществ в назначении гормональной терапии аГнРГ для сохранения овариального резерва при проведении химиотерапии у женщин с лимфомой Ходжкина. Однако ими было доказано, что эффективно проведение протективной терапии с применением аГнРГ при нормальном исходном значении АМГ (> 1.0 нг/мл) при проведении полихимиотерапии лишь схемой АВVD.

2. Криоконсервация зрелых ооцитов и эмбрионов. Однако стоит отметить, что в большинстве случаев проведение химио- и/или лучевой терапии должно быть выполнено сразу же после постановки

диагноза лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы. Задержка старта противоопухолевого лечения может привести к диссеминации новообразования и многократным рецидивам, что, в конечном итоге, ухудшит прогноз заболевания у данной группы пациенток [62].

3. Криоконсервация незрелых ооцитов с последующим их культивированием *in vitro* (IVM). При данной процедуре аспирируются фолликулы диаметром до 12 мм в нестимулированном менструальном цикле и культивируются *in vitro* до зрелых ооцитов стадии метафазы II. Однако имплантация после IVM наблюдается лишь в < 10 % случаев [62].

Учитывая все вышеперечисленное, аутотрансплантация криоконсервированной овариальной ткани возможно является одним из эффективных методов сохранения фертильности у пациенток с лимфомами наряду с методами вспомогательных репродуктивных технологий [63]. Криоконсервация ткани яичника имеет ряд преимуществ перед криоконсервацией ооцитов и эмбрионов: этот метод не требует 1) стимуляции суперовуляции, 2) наличия постоянного партнера репродуктивного возраста и 3) не требует отсрочки в проведении противоопухолевой терапии, так как оперативное вмешательство с целью декорткации яичника для последующей аутотрансплантации может быть выполнено в течение нескольких дней [63]. Более того, криоконсервация овариальной ткани является единственным методом сохранения фертильности у пациенток с лимфомами в препубертатном периоде. Следует отметить и то, что после окончания лечения больных лимфомами и последующей проведенной аутотрансплантации ткани яичника, у пациенток восстанавливается овариальный резерв и, соответственно, гормональная функция [62]. Длительность функционирования овариального трансплантата составляет в — среднем от 4 до 5 лет [63].

Суть метода ортотопической аутотрансплантации криоконсервированной овариальной ткани заключается в имплантации предварительно удаленных, замороженных, а затем размороженных образцов коркового вещества овариальной ткани на поверхность яичника после окончания противоопухолевого лечения. Аутотрансплантация ткани яичника выполняется при помощи роботической системы *da Vinci* на поверхность яичника или на широкую связку матки — (ортотопическая) после того, как лечение онкологического заболевания закончено, и пациентка считается полностью излеченной [63]. Ткань яичника фиксируется узловыми викриловыми швами и покрывается сверху противоспаечным барьером «Interceed». При гетеротопической ауто-

трансплантации, овариальная ткань фиксируется к серозной оболочке прямой кишки, к фасции большой грудной мышцы, к подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки. В настоящее время во всем мире выполняется преимущественно ортотопическая трансплантация овариальной ткани, так как она является наиболее эффективной как для восстановления гормональной функции яичников, так и для реализации в дальнейшем репродуктивной функции [63].

В июле 2013 Американское сообщество клинических онкологов (ASCO) пересмотрело свои рекомендации по методам сохранения фертильности. В связи с этим, медицинским работникам (в том числе акушерам — гинекологам, онкологам, репродуктологам, гематологам и педиатрам), следует не только помнить о высоких рисках развития бесплодия у пациенток, нуждающихся в лучевой и химиотерапии, но и уметь грамотно и своевременно консультировать этих пациенток. Медицинские работники должны предлагать данным пациенткам оптимальные методы сохранения фертильности и направлять этих женщин к соответствующим специалистам для реализации в будущем ими своей репродуктивной функции. В рекомендациях ASCO также было подчеркнуто, что ни одна пациентка не должна быть лишена возможности обсуждения вариантов сохранения фертильности по какой бы ни было причине (возраст, прогноз, паритет и др.), даже если существуют на то финансовые или страховые ограничения [36].

В настоящее время, лишь криоконсервация эмбрионов и зрелых яйцеклеток разрешены к применению в клинической практике согласно консенсусу Американского сообщества клинических онкологов (ASCO), в то время как аутотрансплантация криоконсервированной овариальной ткани все ещё рассматривается в качестве экспериментальной методики. Однако многочисленные данные свидетельствуют в пользу того, чтобы данная методика была одобрена ASCO и включена в стандарты по сохранению фертильности. В настоящее время, внедрение метода ортотопической аутотрансплантации криоконсервированной овариальной ткани привело к рождению 30 здоровых детей во всем мире [31].

Что касается пациенток с лимфомами, учитывая их молодой возраст, нереализованность их репродуктивной функции, высокую курбельность заболевания, предполагающую выздоровление большинства больных, возможно использование метода ортотопической аутотрансплантации криоконсервированной овариальной ткани для сохранения овариального резерва и фертильности у данной группы больных.

Стоит, однако, отметить, что в настоящее время не существует стандартизованных методик декортикации яичников и аутотрансплантации с использованием роботической системы da Vinci, медленного замораживания и витрификации, культивирования *in vitro* и оценки жизнеспособности овариальных трансплантатов. Каждая лаборатория работает по своим протоколам, что приводит в конечном итоге к тому, что зачастую бывает крайне затруднительным сравнение результатов различных экспериментальных лабораторий, работающих в данном направлении. Метод аутотрансплантации криоконсервированной овариальной ткани нуждается в окончательной разработке и оптимизации для последующего его внедрения в работу онкологических, гинекологических и репродуктологических клиник нашей страны.

Литература

1. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer // *Med. and Ped. Oncol.* — 1999. — Vol. 33, № 1. — P. 29–33.
2. Bedoschi G., Oktay K. Current approach to fertility preservation by embryo cryopreservation // *Fertil. Steril.* — 2013 — Vol. 99. — P. 1496–1502.
3. Donnez J., Martinez-Madrid B., Jadoul P. et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review // *Hum. Reprod. Update.* — 2006. — Vol. 12. — P. 519–35.
4. Donnez J., Dolmans M-M. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue // *Clinic. Obst. and Gynecol.* — Vol. 53. — P. 787–796.
5. Wallace W. H., Anderson R. A., Irvine D.S. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? // *Lancet Oncol.* — 2005. — Vol. 6. — P. 209–219.
6. Быстрова О.В., А.С. Калугина, Е.В. Цыбатова Н.И. и соавт. Способы восстановления фертильности у онкологических больных // *Практическая онкология.* — Т. 10. — № 4. — С. 245 — 253.
7. Jadoul P., Anckaert E., Dewandeleer A. et al. Clinical and biologic evaluation of ovarian function in women treated by bone marrow transplantation for various indications during childhood or adolescence // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 96. — P. 126–133.
8. Donnez J., Silber S., Andersen C.Y. et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births // *Ann. Med.* — 2011. — Vol. 43. — P. 437–450.
9. Donnez J., Jadoul P., Dolmans M-M. et al. Fertility preservation in women with endometriosis. New Delhi, 2009. P. 293–301.
10. Jadoul P., Dolmans M-M., Donnez J. Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? // *Hum. Reprod. Update.* — 2010. — Vol. 16. — P. 617–630.
11. Donnez J., Jadoul P., Squifflet J. et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 87–100.
12. Jadoul P., Dolmans M-M., Donnez J. Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? // *Hum. Reprod. Update.* — 2010. — Vol. 16. — P. 617–630.
13. Schmidt K. L. T. Follow up of ovarian function post chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation // *Hum. Reprod.* — 2005. — Vol. 20. — P. 3539–3546.
14. Jemal A., Siegel R., Xu J. et al. Cancer statistics 2010 // *Cancer J. Clin.* — 2010 — Vol. 5. — P. 100–110.
15. Lawrenz B. Fertility preservation in young female lymphoma patients: review of available options and initial experiences with their implementation in clinical routine // *Originalarbeit Onkologie.* — 2011. — Vol. 34. — P. 88–93.
16. Демина Е.А., Перилова Е.Е., Шмаков П.Г. Использование комбинированных пероральных контрацептивов для профилактики повреждения функции яичников у больных лимфомой Ходжкина. — Москва, 2004. — 354 с.
17. Horning S.J., Rosenberg S.A., Hoppe R.T. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease // *Annals of Oncology.* — 1996. — Vol.7. — P.105–108.
18. Klimm B., Engert A. New approaches for patients with advanced stage and relapsed disease // *Haematology.* — 2006. — Vol. 2. — P. 166–171.
19. Raemaekers J.M.M. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma // *Haematology.* — 2006. — Vol. 2. — P. 161–165.
20. Blumenfeld Z., Dann E., Avivi I. et al. Fertility for Hodgkin's disease // *Annals of Oncol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 138–147.
21. Демина Е.А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина. — Автореферат кандидатской диссертации. Москва, 2006. — 30 с.
22. Collins C.D. PET/CT in oncology // *Cancer Imaging.* — 2007. — Vol. 7. — P. 77–87.
23. Ипатов В.В. Совмещённая позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в стадировании и контроле лечения больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами. — Автореферат кандидатской диссертации. Санкт-Петербург, 2010. — 25 с.
24. Криволапов Ю.А. Гистологическая и иммуногистохимическая дифференциальная диагностика неходжкинских лимфом. — Автореферат докторской диссертации. Москва, 2006. — 30 с.
25. Голенков А.К., Шакер А.Л., Митерев Г.Ю. Иммунологический фенотип и клиническое течение неходжкинских лимфом // *Гематол. и трансфузиол.* — 1998. — № 1. — С. 41–44.
26. Тахаев З.В., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н., и соавт. Лимфома из клеток мантии // *Арх. патологии.* — 2002. — № 2. — С. 38–41.
27. Rabinowitz R., Yu Y., Belov E., et al. Regulation of the expression of CD45 isoforms in the Farage human B cell lymphoma line and its 10.6.1 subline // *Leuk. Lymphoma.* — 2001. — Vol. 41, № 5. — P. 643–654.

28. Katzenberger T., Lohr A., Schwarz S., et al. Genetic analysis of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphomas suggests an origin from a somatically mutated CD5+ progenitor B cell // *Blood*. — 2003. — Vol. 101, № 6 — P. 699–702.
29. Hutchison R.E., Banki K., Shuster J.J., et al. Use of an anti-ALK antibody in the characterization of anaplastic large-cell lymphoma of childhood // *Ann. Oncol.* — 1997. — Vol. 8, Suppl 1. — P. 37–42.
30. Wallace W.H., Kelsey T.W. Human ovarian reserve from conception to the menopause // *PLoS ONE*. — 2010. — Vol. 27. — P. 8772–8775.
31. Donnez J., Dolmans M-M. Fertility preservation in women // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 9. — P. 735 — 749.
32. Rodriguez — Wallberg K.A., Oktay K. Fertility preservation medicine: options for young adults and children with cancer // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2010. — Vol. 32. — P. 390–396.
33. Schover L.R., Rybickie L.A., Martin B.A et al. Having children after cancer. A pilot survey of survivors attitude and experiences // *Cancer*. — 1999. — Vol. 86. — P. 697–709.
34. Partridge A.H., Ruddy K.J. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer // *Breast*. — 2007. — Vol. 16. — P. 175–181.
35. Donnez J., Martinez-Madrid B., Jadoul P. et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review // *Hum. Reprod. Update*. — 2006. — Vol. 12. — P. 519–535.
36. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H. et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 2917–2932.
37. Donnez J., Jadoul P., Squifflet J. et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 87–100.
38. Jadoul P., Anckaert E., Dewandeleer A. et al. Clinical and biologic evaluation of ovarian function in women treated by bone marrow transplantation for various indications during childhood or adolescence // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 96. P. 126–133.
39. Donnez J., Martinez-Madrid B., Jadoul P. et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review // *Hum. Reprod. Update*. — 2006. — Vol. 12. — P. 519–535.
40. Donnez J., Jadoul P., Squifflet J. et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 24. P. 87–100.
41. Greve T., Schmidt K.T., Kristensen S.G. et al. Evaluation of the ovarian reserve in women transplanted with frozen and thawed ovarian cortical tissue // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 97. — P. 1394–1398.
42. Donnez J., Martinez-Madrid B., Jadoul P. et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review // *Hum. Reprod. Update*. — 2006. — Vol. 12. — P. 519–535.
43. Jadoul P., Donnez J. How does bone marrow transplantation affect ovarian function and fertility? // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 24. — P. 164–71.
44. Donnez J., Jadoul P., Squifflet J. et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 87–100.
45. Wallace W.H., Thomson A.B., Saran F. et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 62. P. 738–44.
46. Schmidt K.T., Rosendahl M., Ernst E. et al. Auto-transplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 95. — P. 695–701.
47. Anderson R.A., Wallace W.H.B. Antimullerian hormone, the assessment of the ovarian reserve and the reproductive outcome of the young patient with cancer // *Fertil. Steril.* — 2013. — Vol. 99. — P. 1469.
48. Wallace W.H., Thomson A.B., Saran F. et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 62. — P. 738–44.
49. Donnez J., Jadoul P., Squifflet J. et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 87–100.
50. Wallace W.H.B., Anderson R.A., Irvine D.S. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? // *Lancet Oncol.* — 2005. — Vol. 6. — P. 209–219.
51. 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. — Vol. 85. — P. 1032–1039.
52. 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. — Vol. 22. — P. 2835–2841.
53. 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. — Vol. 20. — P. 280–285.
54. Bonadonna G., Santoro A., Viviani S. et al. Gonadal damage in Hodgkin's disease from cancer chemotherapeutic regimens // *Arch. Toxicol. Suppl.* — 1984. — Vol. 7. — P. 140–145.
55. 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. — Vol. 33. — P. 65–76.
56. Schmidt K.T., Andersen C.Y. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2012. — Vol. 29. — P. 473–477.
57. Kim S., Donnez J., Barri P. et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2012. — Vol. 29. — P. 465–468.

АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ — НОВЫЙ МЕТОД СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ЛИМФОМАМИ

*З.Х. Гамзатова, Э.В. Комличенко, Т.М. Зубарева,
Т.С. Шевелева, Е.Л. Неженцева, А.Г. Дедуль*

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Гамзатова Зайнаб Хизриевна — очный докторант, ведущий научный сотрудник НИЛ Оперативной гинекологии ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Комличенко Эдуард Владимирович* — доктор медицинских наук, заведующий НИЛ Оперативной гинекологии ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Зубарева Татьяна Михайловна* — сотрудник НИЛ Оперативной гинекологии ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Шевелева Татьяна Сергеевна* — сотрудник НИЛ Оперативной гинекологии ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Неженцева Елена Леонидовна* — кандидат медицинских наук, сотрудник НИЛ Оперативной гинекологии ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Дедуль Анна Геннадьевна* — кандидат медицинских наук, сотрудник НИЛ Оперативной гинекологии ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова д. 2, Санкт-Петербург, России, 197341. E-mail: zainab2@yandex.ru (Гамзатова Зайнаб Хизриевна).

Резюме

Современные достижения в ранней диагностике и своевременном лечении лимфом у женщин привели к значимому улучшению показателей выживаемости в течение последних двух десятилетий. Увеличение числа молодых пациенток, излечившихся от основного онкологического заболевания, является главным стимулом для развития и совершенствования современных технологий сохранения фертильности. Одним из таких методов является ортотопическая аутотрансплантация криоконсервированной овариальной ткани. Суть метода заключается в трансплантации предварительно удаленных, замороженных, а затем размороженных образцов коркового вещества овариальной ткани на поверхность яичника после окончания противоопухолевого лечения. Медицинским работникам следует не только помнить о высоких рисках развития бесплодия у пациенток, нуждающихся в лучевой и химиотерапии, но и уметь грамотно и своевременно консультировать этих пациенток. Онкологи должны предлагать данным больным оптимальные методы сохранения фертильности и направлять их к соответствующим специалистам для реализации в будущем ими своей репродуктивной функции. В данном контексте следует отметить, что в настоящее время не существует стандартизованных методик медленного замораживания и витрификации, культивирования *in vitro* и оценки жизнеспособности овариальной ткани. Каждая лаборатория работает по своим протоколам, что приводит в итоге к тому, что зачастую бывает крайне затруднительным сравнение результатов различных экспериментальных лабораторий, работающих в данном направлении. Метод аутотрансплантации криоконсервированной овариальной ткани нуждается в окончательной разработке и оптимизации для последующего его внедрения в работу онкологических, гинекологических и репродуктологических клиник нашей страны.

Ключевые слова: аутотрансплантация криоконсервированной овариальной ткани, лимфомы Ходжкина, неходжкинские лимфомы, онкофертильность.

58. *Gerber B., von Minckwitz G., Stehle H. et al.* Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29. — P. 2334–2341.

59. *Del Mastro L., Boni L., Michelotti A. et al.* Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer // *JAMA.* — 2011. — Vol. 306. — P. 269–276.

60. *Пылова Р.Г., Шмаков Е.А., Демина И.В. и соавт.* Эффективность защиты яичников при проведении химиотерапии у женщин с лимфомой Ходжкина // *Акушерство и гинекология.* — 2011. — Т. 7, № 1. — С. 40–46.

61. *Кокаева Л.Э., Троиц Е.Б., Сергеева И.В. и соавт.* Состояние репродуктивного здоровья у больных с лимфомами Ходжкина. Санкт-Петербург, 2000. — 320 с.

62. *Schmidt K.T., Andersen C.Y.* Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2012 — Vol. 29. — P. 473–477.

63. *Donnez J., Dolmans M-M., Pellicer A.* Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryo-preserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation // *Fertil. Steril.* — 2013. — Vol. 99. — P. 1503–1513.