

ГБОУ ВПО САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ С КУРСОМ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛУЧЕВОЙ
ТЕРАПИИ

**ОЦЕНКА И МЕТОДЫ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У
ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Санкт - Петербург
2012

Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Тапильская Н.И. Методические рекомендации по оценке и методам сохранения репродуктивной функции у детей с онкологическими заболеваниями. Пособие для студентов, клинических ординаторов и врачей.

В пособии изложены основные сведения по токсичности противоопухолевой терапии со стороны репродуктивной функции у детей и подростков, а также даны рекомендации по оценке и методам сохранения фертильности.

Введение

Во всем мире наблюдается медленный, но неуклонный рост показателя заболеваемости опухолями у детей, который колеблется в разных странах от 8 до 20 случаев на 100 000 детского населения. В России в 2008г. было диагностировано 2 685 случаев злокачественных опухолей в возрасте от 0-14 лет, и 3 226 случаев в возрасте от 0-17 лет [1, 2]. За 11-ти летний период с 1994-2004 гг. показатель общей детской онкологической заболеваемости возрос на 16,3%, причем вышеуказанный показатель существенно различается на отдельных территориях РФ [3]. Под наблюдением в онкологических учреждениях в 2010г. находились 13 852 пациента детского возраста 0-14 лет и 17 701 – 0-17 лет. Показатель распространенности злокачественных новообразований в детской популяции до 15 лет в 2010г. составил 65,2 на 100 000 детского населения (0-17 лет - 68,0).

В структуре детской онкологической заболеваемости первое место по частоте занимают гемобластозы, второе - опухоли центральной нервной системы, третье – саркомы костей и мягких тканей. В лечении детей с онкологической патологией используют мультимодальный подход, включающий все три известных метода лечения опухолей: хирургический, химиотерапию, лучевую терапию [4].

В 70-е годы 20-го века большинство детей со злокачественными опухолями имели неблагоприятный прогноз. За последние годы благодаря использованию комбинированных и комплексных методов терапии удалось достигнуть больших успехов в лечении злокачественных новообразований. В онкопедиатрии уровень общей выживаемости по совокупности нозологий на сегодняшний день составляет около 70% [4]. По данным зарубежных авторов 1 из 1000 взрослых женщин – излеченная от онкопатологии в детском возрасте [5].

Неблагоприятные эффекты со стороны репродуктивной функции вследствие проведения агрессивной терапии злокачественных новообразований могут проявляться бесплодием и преждевременным истощением яичников [6]. Анализ зарубежной литературы показывает, что утрата фертильности для

больных репродуктивного возраста является значимой проблемой, как с точки зрения соматического, так и психологического состояния.

Сегодня сохранение генетического материала для отсроченной реализации репродуктивной функции и преодоления бесплодия считается важным этапом комплексного подхода к оказанию медицинской помощи пациенткам со злокачественными новообразованиями. Благодаря прогрессу, достигнутому в сфере репродуктивных технологий, и изобилию методов сохранения фертильности [7], у онкологов появилась возможность выбора наиболее подходящего из них для каждой конкретной больной.

Важно понимать, что онкологическая патология в анамнезе не является противопоказанием для реализации репродуктивной функции [8], и, важным направлением в виду объединения онкологии и репродуктивной медицины явилось формирование нового направления медицины – онкофертильности [9].

В исследовании Моисеенко Е.И. и соавторов, опубликованного в 2008г., проанализированы показатели здоровья потомства у 147 лиц, в детстве излеченных от онкологических заболеваний. Обследовано и прослежено в динамике 169 детей изучаемой группы в возрасте от периода новорожденности до 24 лет. Показано, что отклонения в состоянии здоровья у потомства лиц, в детстве излеченных от онкологических заболеваний, сопоставимы с таковыми у детей, рожденных в семьях, не отягощенных онкологическим анамнезом [8].

Беременность после перенесенной онкопатологии в детском возрасте считается безопасной как для матери, так и для ребенка; беременность не увеличивает риск возникновения рецидива заболевания. Тем не менее, после достижения ремиссии следует отсрочить наступление беременности на несколько лет для минимизации риска возникновения заболевания. Срок, рекомендованный для воздержания от наступления беременности после завершения противоопухолевой терапии, зависит от типа опухоли, стадии заболевания и объема проведенного лечения. Однако, следует помнить, что увеличение возраста пациентки ассоциировано со снижением естественной фертильности и частоты наступления беременности.

Влияние противоопухолевой терапии на репродуктивную функцию у детей

Противоопухолевая терапия может привести к временной или постоянной утрате репродуктивной функции. Кроме этого, нарушение функции может манифестировать в отдаленные сроки после противоопухолевого лечения, проявляясь преждевременным истощением функции яичников. В зарубежной литературе подчеркивается тот факт, что у женщин, несмотря на существование или возобновление циклических менструаций после лечения, фертильность все же может быть нарушена. Регулярные менструации не гарантируют нормальную фертильную функцию, а уменьшение яичникового резерва может привести к сниженной вероятности последующей беременности и более высокому риску наступления преждевременной менопаузы. Даже в случае сохраненной фертильности после завершения противоопухолевой терапии, ее длительность может быть укорочена наступлением преждевременной менопауз [10].

У пациенток, получивших цитотоксические препараты, может быть нарушена фертильная функция или возникать овариальная дисфункция в виде нерегулярных или отсутствующих менструаций в течение значительного периода времени [11].

Известно, что активно пролиферирующие клетки будут наиболее уязвимы перед токсическими эффектами противоопухолевой терапии.

При сравнении гонадотоксичного влияния химиотерапии на фертильность у мужчин и женщин, последние оказались к ней менее восприимчивы. Несмотря на то, что сначала фертильность может не быть подвергнута риску, преждевременное истощение яичников с преждевременной менопаузой может явиться результатом такого лечения.

Зарубежные авторы указывают на тот факт, что пациенткам с восстановившейся овариальной функцией после высокодозной химиотерапии или лучевой терапии не следует откладывать деторождение на длительный срок. Данной группе пациенток рекомендуется планировать беременность через несколько лет ремиссии заболевания (в виду опасения возможного рецидива), но не ранее 6-12

месяцев после завершения терапии, что связано с возможными токсическими эффектами на созревающие яйцеклетки [12].

В специальной литературе обсуждается взаимосвязь между риском наступления аменореи и такими факторами, как **возраст пациентки на момент начала лечения, используемой группы химиопрепаратов и их сочетания, суммарной дозы и длительности терапии**. Женщины старшего репродуктивного возраста имеют более высокий риск преждевременного истощения яичников в сравнении с женщинами раннего репродуктивного возраста [13]. Этот феномен может быть объяснен, вероятнее всего, большим числом примордиальных фолликулов у последних.

В связи с тем, что большинство онкологических пациентов получают комплексную или комбинированную терапию, специфические эффекты, относящиеся только к химиотерапии или вследствие лучевого лечения довольно трудно оценить, и может наблюдаться «двойной эффект».

По степени риска повреждения овариальной функции противоопухолевая терапия может быть разделена на группы с учетом риска повреждения овариальной функции, что отражено в таблице 1 [14].

Таблица 1

Распределение химиотерапевтических агентов согласно степени риска повреждения овариальной функции

Степень риска	Лечение
Высокий (>80%)	Алкилирующие препараты: Циклофосфан, Хлорамбуцил, Ифосфамид, Темозоламид, Мелфалан, Бусульфан, Прокарбазин Тотальное облучение тела Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Дистанционная лучевая терапия на область малого таза/ брюшную полость
Промежуточный	Антрациклины (Доксорубин, Даунорубин) Производные платины (Цисплатин, Карбоплатин)
Низкий (< 20%)	Растительные алкалоиды (Винкристин, Винбластин) Антиметаболиты (Цитарабин, Метотрексат, 5-Фторурацил) Другие (Актиномицин –Д, L-аспарагиназа)
Неизвестный риск	Моноклональные антитела (Бевацезумаб, Транстузумаб) Иринотекан, Оксалиплатин, Таксаны

Многочисленные исследования зарубежных авторов показали, что среди всех противоопухолевых препаратов алкилирующие агенты оказались препаратами наибольшего риска повреждения яичников.

Повреждающее действие лучевой терапии на овариальную функцию может быть опосредовано через «гипоталамо-гипофизарную ось» (например, в случае проведения краниального облучения), или воздействием непосредственно на яичник. Степень и длительность повреждения функции яичников зависит от **дозы облучения, режима фракционирования, полей облучения, возраста на момент терапии** [15]. Влияние ЛТ на развивающийся яичник зависит от **радиочувствительности дифференцирующихся герминативных клеток** [16]. Повреждающее действие ионизирующего излучения может быть критическим в случае отсутствия пула выживающих стволовых клеток, и, следовательно, потеря ооцитов является необратимой.

Четкий расчет дозы облучения яичников очень труден, поскольку она зависит от алгоритмов рассеивания лучей и точной радиографической локализации яичников.

Степень повреждения матки, обусловленная проведением лучевой терапии в детском возрасте, зависит от возраста, и риск повреждения больше у девочек препубертатного возраста [17]. Этот факт объясняется незавершенным развитием матки до наступления половой зрелости, в связи с чем, в препубертатном возрасте имеет место ее большая чувствительность к отрицательным воздействиям, вызываемым облучением. Только в период половой зрелости матка достигает окончательного размера под стимулирующим действием гормонов яичников и приобретает свою окончательную грушевидную форму и объем.

Bath и соавторы в своем исследовании демонстрируют линейную зависимость между возрастом или пубертатным статусом пациенток на момент облучения и конечным объемом матки. Авторами отмечены значительно меньшие объемы матки у пациенток, получавших терапию в половозрелом

возрасте в сравнении с объемами у тех девочек, которые подвергались лучевой терапии в очень раннем возрасте [18].

Степень повреждения матки после прямого облучения таза зависит от **общей дозы и от площади облучаемой области**. Лучевая терапия может проводиться на всю полость таза (гинекологические опухоли, рак анального канала) или может быть выполнено локальное облучение (например, при саркомах). Кроме того, лучевая терапия может использоваться как в виде наружного облучения, так и в виде брахитерапии; иногда оба метода используются одновременно.

Таким образом, согласно зарубежным авторам [19], риск повреждения фертильной функции может быть классифицирован в зависимости от типа опухоли и характера проводимой терапии. В таблице 2 представлена условная классификация риска возникновения бесплодия, применимая в онкопедиатрии.

Таблица 2

Риск повреждения фертильной функции в зависимости от типа опухоли и ассоциированного с ней лечения (Brougham M., и др., 2005)

Риск нарушения фертильности	Заболевание / лечение
Низкий	Острый лимфобластный лейкоз Опухоль Вилмса (без использования ЛТ) Саркомы мягких тканей: стадия I Ретинобластома Опухоли центральной нервной системы: только хирургическое лечение Краниальное облучение < 24 Гр Герминогенные опухоли без использования ЛТ
Средний	Острый миелобластный лейкоз Гепатобластома Остеосаркома Саркома Юинга Саркомы мягких тканей Нейробластома Неходжкинская лимфома Лимфома Ходжкина: терапия без использования алкилирующих агентов Опухоль мозга: краниоспинальное облучение Краниальное облучение > 24 Гр

Высокий	Тотальное облучение тела Локальное облучение: тазовая область, гонады Кондиционирование перед трансплантацией гемопозитических стволовых клеток Болезнь Ходжкина: терапия, основанная на алкилирующих агентах Саркомы мягких тканей: распространенные стадии (метастазы)
---------	---

К низкому риску относят заболевание и ассоциированное с ним лечение, если вероятность нарушения фертильности не превышает 20%, высокий риск – более 80%, риск средней степени трудно оценить количественно [19].

Оценка репродуктивной функции у пациенток, перенесших противоопухолевую терапию

Наблюдение за репродуктивной функцией после проведенной противоопухолевой терапии очень важно и должно выполняться через определенные интервалы в течение всей репродуктивной жизни пациентки [20]. Оценка «гипоталамо-гипофизарной оси» у выживших пациентов, перенесших в детстве или подростковом возрасте онкологическое заболевание, имеет определенные сложности. Во-первых, неблагоприятные эффекты лечения могут развиваться постепенно и могут не распознаваться в течение нескольких лет после терапии. Во-вторых, и гипоталамо-гипофизарная ось, и гонады могут быть повреждены, приводя к комбинированной, первичной и вторичной, гонадной недостаточности. В третьих, различные компоненты репродуктивной оси могут повреждаться в разной степени. И, наконец, отдаленные эффекты текущего лечения зачастую неизвестны.

Сегодня существует большое количество методов оценки овариального резерва и только комплексное их использование позволяет достоверно судить об объеме повреждения овариальной функции и фертильного потенциала [6]:

- клинические данные: возраст, анамнез менструального цикла;

- гормональное исследование плазмы крови: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), соотношение ФСГ/ЛГ, эстрадиол (E_2), ингибин А и Б, прогестерон (P_4), антимюллеровый гормон (АМГ), тестостерон;
- динамические тесты: кломифен-цитрат тест, тесты с использованием стимуляции аналогами гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ);
- ультразвуковые тесты: число антральных фолликулов, объем яичников, васкуляризация;
- гистологические тесты: биопсия яичника.

Клиническое определение овариальной функции у женщин включает оценку вторичных половых признаков, регистрацию менархе, длительность менструального кровотечения и менструального цикла.

Различают прямые и непрямые показатели овариального резерва. К непрямым относятся: ФСГ, эстрадиол, соотношение ФСГ/ЛГ. Данные биомаркеры считаются непрямыми, так как требуют стимулирующего воздействия других ингибиторов по типу обратной связи; обычно они зависят от продукции других гормонов. Уровень ФСГ на 3-ий день менструального цикла считается «базальным» уровнем, или не подавленным уровнем ФСГ гипофиза через яичниковую обратную связь. Данный показатель считается биомаркером овариального резерва с 1980-х годов, и дает представление о том, как функционирует гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система. Повышение уровня ФСГ указывает на уменьшение овариального резерва. Мониторинг ФСГ на 3-ий день менструального цикла является не самой лучшей опцией для оценки овариального резерва, но благодаря своей доступности, относительной скорости и дешевизне метода используется наиболее часто, хотя и считается поздним индикатором заметного уменьшения фертильного потенциала.

Ингибин Б [21] и АМГ являются примером прямых маркеров овариального резерва, так как продуцируются во время определенных стадий развития фолликула. Ингибин Б продуцируется малыми антральными фолликулами и селективно ингибирует ФСГ. АМГ продуцируется преантральными и мелкими

антральными фолликулами. Рост фолликулов модулируется АМГ, который ингибирует рекрутирование фолликулов из примордиального пула, модифицируя ФСГ - чувствительность этих фолликулов.

Яичниковую функцию трудно оценить у девочек препубертатного возраста, но с использованием совокупности вышеописанных методов можно получить определенные результаты. Детальная оценка овариальной функции после менархе важна для выявления ранних симптомов преждевременного истощения яичников. Важно, что образцы крови должны быть взяты на 2-5 день менструального цикла для оценки фолликулярной фазы. Гипоталамо-гипофизарная функция может быть оценена с помощью определения гонадотропин – релизинг гормона или кломифенового теста, но эти исследования не используются в рутинной практике динамического наблюдения. При помощи УЗИ органов малого таза можно определить размер и функцию матки, а также – размер яичников с определением количества и размеров фолликулов.

Клиническими параметрами, определяющими преждевременную яичниковую недостаточность, являются уровень ФСГ в плазме крови выше 40 МЕ/л или аменорея в течение 6 месяцев. Помимо этого у женщин могут наблюдаться низкие уровни циркулирующих эстрогенов. Наблюдаемые клинические симптомы схожи с таковыми при наступлении менопаузы: плохое настроение, приливы жара, бессонница, сухость влагалища, вагинит, болезненный половой акт. Кроме того, психологическое беспокойство, включающее депрессию, может быть результатом осознания факта бесплодия. Имеется повышенный риск развития сердечно - сосудистой патологии и остеопороза вследствие низкого уровня эстрогенов. Кроме того, по данным Kalantaridou и коллег, уровень смертности женщин с преждевременной яичниковой недостаточностью почти в 2 раза выше, чем в нормальной популяции [22].

Для оценки выраженности повреждения матки вследствие противоопухолевой терапии может быть использовано трансвагинальное УЗИ

органов малого таза с оценкой объема матки, толщины эндометрия и маточного кровотока.

Психологические аспекты сохранения фертильности у больных онкологического профиля

В связи с недостаточным количеством исследований по оценке репродуктивной функции у женщин, перенесших в детстве противоопухолевое лечение (в зависимости от нозологии) имеют место определенные трудности для врача-онколога обеспечить пациентку четким представлением о риске бесплодия. Очевидно, что сохранение фертильности имеет большое значение для многих женщин, у которых диагностируется онкологическое заболевание, и, что бесплодие, вызванное противоопухолевой терапией, может быть ассоциировано с психологическими проблемами. Несмотря на тот факт, что выздоровевшие пациентки могут становиться родителями, используя такие способы, как усыновление, суррогатное материнство, донорство ооцитов и т.д., большинство предпочитает иметь биологически собственное потомство.

Вылечившиеся от рака считают себя достаточно здоровыми, для того, чтобы быть хорошими родителями, и факт своей болезни рассматривают как дополнительный момент, который может обогатить их родительскую функцию. Многие с большей ценностью начинают относиться к близости с семьей после противоопухолевой терапии и меньше беспокоятся по поводу ежедневных стрессов [23, 24]. Недавние рекомендации Отдела Здравоохранения США по ведению онкологических больных подразумевают обязательное информирование всех пациентов репродуктивного возраста о возможном бесплодии, индуцированном специфической терапией. У пациентов, выживших от рака, встречается возрастающий риск эмоциональной нестабильности в случае наступления бесплодия в связи с их лечением. Некоторые данные показывают, что пациенты могли бы выбрать менее эффективную стратегию терапии во избежание более высокой токсичности и отдаленных осложнений. Если дать выбор молодой пациентке со злокачественной опухолью молочной железы на

ранней стадии, она выбрала бы менее токсичный режим химиотерапии, даже если риск рецидива более высок. В ответ на цитату «Если бы я была бесплодной вследствие проведенной противоопухолевой терапии, я бы обязательно усыновила ребенка, нежели жила без детей», 62% пациенток согласились с данным утверждением и 23% - были не уверены [25].

Широкое применение методов сохранения фертильности ограничены несколькими факторами: недостаточное количество знаний о риске возникновения бесплодия в соответствии с предполагаемой терапией, отсутствие беседы врача с пациентками о возможных методах сохранения фертильности перед началом терапии, недостаточность обязательного медицинского страхования для большинства методов, предлагаемых для сохранения репродуктивной функции.

Родители также заинтересованы в сохранении репродуктивной функции у ребенка в случае онкологической патологии. Факт повреждения репродуктивной функции труден для понимания пациентами детского возраста, тем не менее, потенциально травматичен для них в подростковом возрасте. Возможности сохранения фертильности, доступные для девочек препубертатного возраста, ограничены их половой незрелостью и остаются пока еще экспериментальными. Усилия, направленные на сохранение фертильной функции, с использованием экспериментальных методик должны проводиться только согласно протоколам, одобренным этическим комитетом, где представлено информированное согласие.

Психологические реакции семьи на проблемы сохранения фертильной функции экспериментальными методами могут быть различными и рассматриваются как с точки зрения родителей пациента, так и непосредственно ребенка (подростка).

При обсуждении проблемы возможного бесплодия с родителями больного ребенка врач должен использовать «пошаговую стратегию» от минимально инвазивных методов сохранения фертильности до комплексных подходов, таким образом позволяя семье пациента самостоятельно принимать решение. По данным ASCO современные онкологи либо не обсуждают проблему бесплодия с

онкологическими пациентами, либо делают это не в полном объеме [10]. Информирование онкологических пациентов и их родителей о будущей репродуктивной функции является важным компонентом обеспечения заботы о больном.

На рисунке 1 приведен алгоритм инициальной беседы с пациентом и родителями пациента для врачей-онкологов согласно рекомендациям ASCO 2006г. [10].

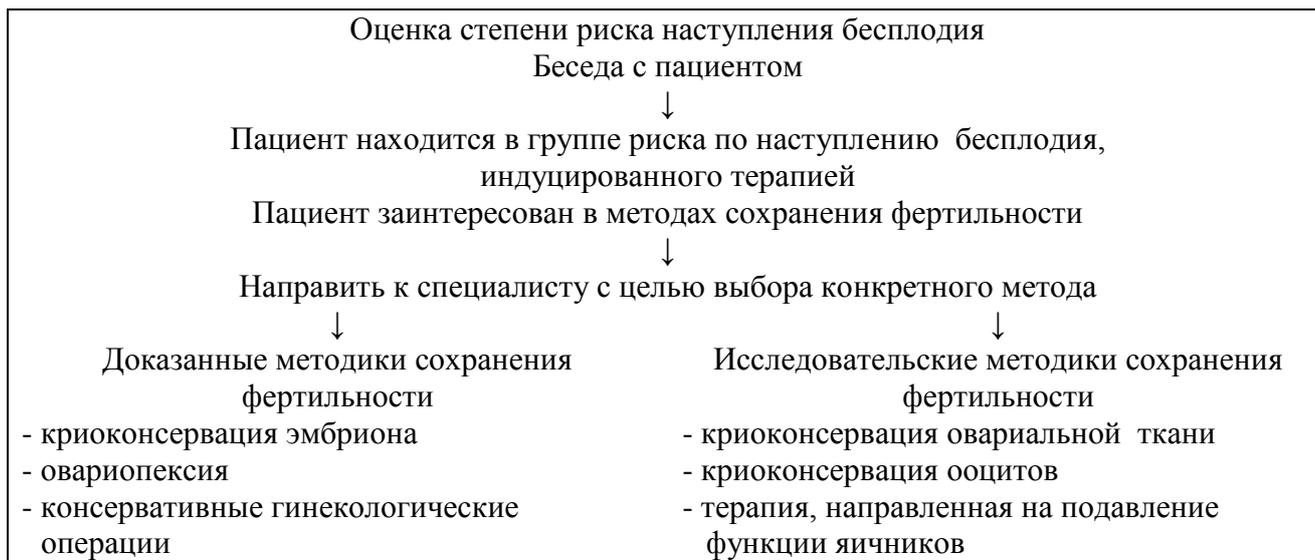


Рис. 1. Алгоритм инициальной беседы с пациентом и родителями пациента для врачей-онкологов(ASCO) [10].

В онкопедиатрии аспект сохранения фертильности должен рассматриваться в первую очередь с учетом возраста пациентки (препубертатный и пубертатный), типа злокачественного новообразования, стадии заболевания, планируемой тактики и объема лечения [26].

Методы сохранения фертильности у пациенток онкологического профиля

Основу методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) составляют процессы криоконсервации тканей с последующим размораживанием, при которых сохраняются их жизнеспособность и функционирование.

На сегодняшний день доступными являются следующие методы сохранения фертильности:

1. Транспозиция яичников (офоропексия /овариопексия – хирургическое перемещение яичников из облучаемой области) может быть предложена при проведении лучевой терапии на область таза, но важно помнить, что данный метод не защищает яичники от повреждения при проведении химиотерапии. Метод доступен для всех возрастных групп.
2. Гормональная гонадопротекция – использование агонистов гонадотропин-рилизинг гормона в период химиотерапии. Доступен только для пациенток пубертатного возраста. Помимо сохранения фертильности использование агонистов ГРГ может применяться у всех онкологических пациенток с целью профилактики меноррагий вследствие цитостатически - индуцированной тромбоцитопении.
3. Криоконсервация эмбриона на сегодняшний день считается единственным высоко эффективным и наиболее доказанным методом сохранения фертильности. Уровень выживаемости эмбрионов после разморозки колеблется от 35% до 90%, суммарная эффективность наступления беременностей составляет 30-40%. Данная методика требует овариальной стимуляции с целью получения зрелых ооцитов, которые затем оплодотворяются *in vitro* и криоконсервируются для использования после завершения противоопухолевой терапии. Имеются противопоказания для детей.
4. Криоконсервация яйцеклетки. Требуется проведение гормональной стимуляции.
5. Криоконсервация ткани яичника с последующей аутотрансплантацией

Из всех существующих методов сохранения фертильности для детей с онкологическими заболеваниями препубертатного возраста наиболее перспективным является криоконсервация ткани яичника. Данный метод не

требует гормональной стимуляции, наличия постоянного партнера репродуктивного возраста, отсрочки проведения противоопухолевой терапии.

Практические рекомендации

Всем пациенткам до начала лечения рекомендовано производить оценку предполагаемой гонадоксичности с учетом планируемого объема лечения, т.е. перед началом противоопухолевой терапии больная должна быть отнесена к группе низкого, промежуточного или высокого риска в соответствии с критериями, представленными в таблице 1 и 2. Обсуждать необходимость использования методов сохранения фертильности обязательно в случае ожидаемого высокого риска повреждения репродуктивной функции.

1. К группе высокого риска следует относить пациенток в случаях применения :

- а). суммарно высоких доз алкилирующих агентов, например: доза Циклофосфана $> 7\text{Гр}/\text{м}^2$
- б). краниоспинального облучения в СОД $\geq 35\text{Гр}$
- в). абдоминального или тазового облучения в СОД $\geq 15\text{ Гр}$ у пациенток препубертатного возраста; $\geq 10\text{ Гр}$ у пациенток пубертатного возраста;
- г). ТОТ в дозе 10-15Гр
- д). сочетания алкилирующих агентов и инфрадиафрагмального облучения
- е). высокодозной химиотерапии с поддержкой ГСК

2. Родители ребенка/ законные представители, сами подростки должны быть полностью информированы о возможных последствиях противоопухолевой терапии со стороны репродуктивной функции.

3. Девочкам пубертатного возраста до начала терапии необходимо определение исходного гормонального статуса и проведение УЗИ органов малого таза с целью получения исходных данных и возможного выявления патологии, что может повлиять на выбор метода сохранения фертильности и изменить тактику дальнейшего наблюдения за больной.

4. Пациентки, перенесшие противоопухолевую терапию в детском возрасте, должны находиться на диспансерном учете у гинеколога, и в случае развития ПИЯ необходимо раннее назначение гормонозаместительной терапии.

5. При принятии решения о проведении криоконсервации ткани яичника до начала противоопухолевой терапии следует оценить возможный риск переноса злокачественных клеток.

Список литературы:

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. / Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006.- Т.17, №3 (прил. 1.). - 279 с.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. - М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. – 188 с.
3. Факторы онкологического риска у детей / Смулевич В.Б., Соленова Л.Г., Беякова С.В. // Рос. онкол. журнал. - 2001. - №3. - С.43–45.
4. Детская онкология: руководство для врачей / Афанасьев Б.В. и др.; под ред. Белогуровой М.Б. - СПб.: СпецЛит, 2002. – 351с.
5. Developing strategies for long term follow-up of survivors of childhood cancer / Wallace W. et al. // BMJ – 2001. – Vol. 323. – P. 271 – 274.
6. Диникина Ю.В. Оптимизация методов сохранения фертильности у девочек с онкологической патологией: дисс. канд. мед. наук.– Санкт-Петербург, 2011.–144 с.
7. Способы восстановления фертильности у онкологических больных / Быстрова О.В. и др. // Практическая онкология – 2009. – Т. 10, №4. - С. 245 – 252.
8. Здоровье потомства лиц, в детстве излеченных от онкологических заболеваний / Моисеенко Е.И. и др. // Педиатрия. - 2009. – Т.87, №4. – С. 79-84.
9. Oncofertility: Fertility Preservation for Cancer Survivors / Ed. T. Woodruff. - Chicago., 2007. – 263 p.
10. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients / Lee S. et al. // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 2917 - 2931.
11. Byrne J. Infertility and premature menopause in childhood cancer survivors // Med. Pediatr. Oncol. – 1999. – Vol. 33. – P. 24 - 28.
12. Meirow D. Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radiochemotherapy for hemato-oncological neoplasias and others cancers // Leuk. Lymphoma – 1999. – Vol. 33. – P. 65 - 76.
13. Meirow D., Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction // Hum. Reprod. Update – 2001. Vol. 7. – P. 535 - 543.
14. Meirow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients // Mol. Cell Endocrinol. – 2000. – Vol. 169. – P. 123 - 31.
15. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement / Bath L. et al. // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1999. – Vol. 106. – P. 1265-1272.
16. Meirow D., Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction // Hum. Reprod. Update – 2001. Vol. 7. – P. 535 - 543.
17. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls / Holm K. et al. // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 6. – P. 175 - 81.
18. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement / Bath L. et al. // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1999. – Vol. 106. – P. 1265-1272.
19. Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies / Brougham M., Wallace H. // British J. of Haematology - 2005. – Vol. 131. - P. 143-155.
20. Developing strategies for long term follow-up of survivors of childhood cancer / Wallace W. et al. // BMJ – 2001. – Vol. 323. – P. 271 – 274.
21. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle / Groome N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. - Vol. 81. - P. 1401 - 1405.
22. Premature ovarian failure / Kalantaridou S., Davis S., Nelson L. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 1998. – Vol. 27. – P. 989 - 1006.
23. Having children after cancer: A pilot survey of survivors' attitudes and experiences / Schover L. et al. // Cancer – 1999. – Vol. 86. – P. 697-709.

24. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer / Zebrack B. et al. // *Psychooncology* – 2004. – Vol. 13. – P. 689-699.
25. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer / Partridge A. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 4174 - 4183.
26. Fertility preservation for children treated for cancer: scientific advances and research dilemmas / Grundy R. et al. // *Arch. Dis. Child.* – 2001. - Vol. 84. – P. 355 - 359.

Оглавление:

1. Введение.....	3
2. Влияние противоопухолевой терапии на репродуктивную функцию у детей	5
3. Влияние лучевой терапии на овариальный резерв	20
4. Оценка репродуктивной функции у пациенток, перенесших противоопухолевую терапию	10
5. Психологические аспекты сохранения фертильности у больных онкологического профиля.....	12
6. Методы сохранения фертильности у пациенток онкологического профиля.....	15
Практические рекомендации	16
Список литературы	18