

# THE JOURNAL MALIGNANT TUMOURS

---

РУССКОЯЗЫЧНОЕ ИЗДАНИЕ ЖУРНАЛА «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ»

---

## **РАК И РЕПРОДУКЦИЯ. СПЕЦИАЛЬНЫЙ НОМЕР.**

Рак молочной железы – беременность.

Органосохраняющее лечение начальных форм рака эндометрия.

Мужская фертильность при лечении лимфомы Ходжкина.

Пограничные злокачественные опухоли яичников  
и органосохраняющее лечение.

Гормон лептин и проблемы репродукции.

Клинический случай: листовидные опухоли молочных желез.

Антимюллеровый гормон для оценки фертильности  
у онкологических больных.



# ICTW

**INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS WORKSHOP  
ASCO • RUSSCO**

**Международный образовательный курс  
по организации клинических  
исследований в онкологии**

**Санкт-Петербург, Россия  
14-16 июня 2013**

Полная информация и начало регистрации на сайте  
[www.rosopcoweb.ru](http://www.rosopcoweb.ru) (с 1 декабря 2012)  
с 1 декабря 2012 и на Российском онкологическом конгрессе  
(стенд RUSSCO, Москва, 13-15.11.2012)

# Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

## The Journal MALIGNANT TUMOURS

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии  
Основан в августе 2010 г. — ISSN 2224-5057

**Том 02, №1 Русскоязычное издание**  
**Сентябрь 2012 г.**

### УЧРЕДИТЕЛЬ:

Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

**Н.В. Жуков**, *Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗ и СР РФ (Москва)*

### Ответственный редактор спецвыпуска:

**А.А. Пароконная**, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**С.А. Тюляндин**, *председатель редакционного совета, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

**Л.В. Болотина**, *МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва)*

**М.Ю. Бяхов**, *Онкологический центр ОАО «РЖД» (Москва)*

**В.А. Горбунова**, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

**Е.Н. Имянитов**, *НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)*

**М.В. Копп**, *Самарский областной клинический онкологический диспансер (Самара)*

**В.М. Моисеенко**, *Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина (Санкт-Петербург)*

**Д.А. Носов**, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

**Р.В. Орлова**, *Санкт-Петербургский Государственный Университет (Санкт-Петербург)*

**И.В. Поддубная**, *Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития РФ (Москва)*

**А.Г. Румянцев**, *Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (Москва)*

**Д.Л. Строяковский**, *Городская онкологическая больница №62 (Москва)*

**И.В. Тимофеев**, *Общество онкологов-химиотерапевтов, Бюро по изучению рака почки (Москва)*

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

**Н.С. Бесова**, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

**В.В. Бредер**, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

**Н.В. Деньгина**, *Ульяновский областной клинический онкологический диспансер (Ульяновск)*

**А.Э. Протасова**, *Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования (Санкт-Петербург)*

**Г.А. Раскин**, *Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург)*

**И.В. Рыков**, *Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова ФМБА России (Санкт-Петербург)*

**А.В. Снеговой**, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

Электронная версия русскоязычного издания журнала: [www.rosoncoweb.ru](http://www.rosoncoweb.ru)

Электронная версия англоязычного издания журнала: [www.malignanttumors.org](http://www.malignanttumors.org)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций  
Свидетельство ПИ № ФС77-41459 13.08.2010

Распространяется среди членов Общества онкологов-химиотерапевтов бесплатно. Цена в розничной торговле договорная.

Ответственный за подготовку и издание А.А. Калачев

Адрес редакции: 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16/3, офис 316-318

Тел.: (499) 245 50 78. E-mail: [editorial@malignanttumors.org](mailto:editorial@malignanttumors.org) Вебсайт [www.malignanttumors.org](http://www.malignanttumors.org)

Подписано в печать 12.10.2012. Формат 60 × 90/8. Усл. печ. л. 9,2.

Тираж 1000 экз. Заказ 500.

© Межрегиональное общество онкологов-химиотерапевтов

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно.

# THE JOURNAL MALIGNANT TUMOURS

РУССКОЯЗЫЧНОЕ ИЗДАНИЕ ЖУРНАЛА «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ»

## Как подать статью в журнал?

Подать статью в журнал «Злокачественные опухоли» просто. Необходимо заполнить электронную форму на сайте [www.malignanttumors.org](http://www.malignanttumors.org)

Официальный язык журнала — английский.  
Другие языки: русский и китайский.

Автор может подать статью на любом языке. Принятые статьи специалисты Общества онкологов-химиотерапевтов переводят с русского и китайского языков на официальный язык журнала бесплатно.

**Типы статей:** *оригинальная статья* (эпидемиологические, фундаментальные и клинические исследования), *обзор литературы (лекция), клинический случай.*

Статьи должны быть подготовлены согласно «Единым требованиям к публикации статей в Биомедицинских журналах», утвержденным Международным Комитетом Редакторов Медицинских Журналов (февраль 2007; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

# Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

## The Journal MALIGNANT TUMOURS

Том 02, №1 Русскоязычное издание  
Сентябрь 2012 г.

### Содержание

От редактора ..... 6

#### ОНКОЛОГИЯ/ РЕПРОДУКЦИЯ. ЛЕКЦИЯ

Рак молочной железы и беременность.

*А.А. Пароконная* ..... 7

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СООБЩЕНИЯ

Комплексная гормонотерапия агонистами ГнРГ и внутриматочной левоноргестрел – рилизинг системой сложной атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия: пилотное проспективное наблюдательное исследование.

*А.И. Пашов, В.Б.Цхай, Е.Н.Сивова* ..... 15

Фертильность подростков и молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина.

*А.А. Винокуров, С.Р. Варфоломеева, Д.И.Тарусин, Р.Т.Абдуллаев,*

*Е.М. Гретцов, И.Н. Луценко, А.В. Пивник, Т.Н. Моисеева* ..... 18

Результаты органосохраняющих операций при пограничных злокачественных опухолях яичников

*С.Е. Шелкович, Ю.Е. Демидчик, А.Е.Анищенко, О.С. Лобачевская* ..... 29

#### ОБЗОР

Гормон лептин и проблемы репродукции.

*Е.В.Передереева, А.А.Лушникова, А.Д.Фрыкин* ..... 35

#### ПРОБЛЕМА / КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Листовидные опухоли молочных желез

*Д.А. Денчик, И.К. Воротников, А.В. Быкова, Л.Н. Любченко* ..... 40

Листовидная опухоль молочной железы и беременность. Случай из практики.

*А. А. Пароконная, М. И. Нечушкин, Л. Н. Любченко, Н. И. Поспехова,*

*В. Д. Ермилова, А. А Лушникова* ..... 44

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ ..... 47

# ОТ РЕДАКТОРА

## Уважаемые коллеги!

Предлагаем Вашему вниманию первый специальный выпуск журнала «Злокачественные опухоли», посвященный теме «Рак и репродукция». В названии темы объединено два противоположных и несовместимых, на первый взгляд, понятия. Однако подобное словосочетание «Cancer & Reproduction» все чаще встречается в материалах международных онкологических конгрессов, симпозиумов и совещаний. В свою очередь вопросам лечения онкологических больных и его исходам все большее внимание уделяется на конференциях акушеров и специалистов репродуктивной медицины. Успехи современной онкологии, позволяющие врачу не только заботиться о повышении эффективности лечения, но и обращаться к вопросам улучшения качества жизни пациента, также как и прогресс в области вспомогательных репродуктивных технологий, привели к необходимости создания нового направления в медицине, объединяющего специалистов из разных областей, как медицины, так и биологии. Создаваемое междисциплинарное направление призвано консолидировать усилия онкологов и специалистов репродуктивной медицины, а также биологов, эмбриологов, генетиков в изучении и расширении возможностей сохранения фертильности у онкологических больных молодого возраста при благоприятном прогнозе заболевания.

Основной целью этого выпуска журнала - «Рак и Репродукция» мы считаем содействие в развитии данного направления в отечественной медицине, предоставление информации о совместных разработках специалистов в области онкологии и репродуктивной медицины. Вопросам лечения и прогноза онкологических заболеваний репродуктивных органов будет уделено особое внимание в данном издании. На страницах нового журнала будут представлены исследования в области экспериментальной онкологии, эмбриологии, генетики, профилактической медицины, направленные на изучение особенностей заболевания у пациентов молодого возраста. Клинические случаи, успехи зарубежных коллег, дискуссии, хроника важнейших отечественных и международных событий – это лишь неполный список планируемых разделов нового издания.

Ваше участие в создании и развитии Журнала в качестве авторов и читателей будет способствовать разработке практических рекомендаций в улучшении подходов к лечению онкологических пациентов!

*С уважением, редактор  
специального выпуска журнала  
Пароконная Анастасия Анатольевна*

## Рак молочной железы и беременность

ПАРОКОННАЯ АНАСТАСИЯ АНАТОЛЬЕВНА

За последние 10 лет заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) выросла на 32,5%, при этом с каждым годом растет число женщин, заболевших в более молодом возрасте. Одновременно увеличивается и число женщин, которые планируют беременность после 30-35 лет. Следовательно, можно ожидать, что сближение этих возрастных групп может привести в ближайшие годы к росту заболеваемости РМЖ у беременных и лактирующих женщин. Трудности диагностики объективного (увеличение объема и изменение консистенции молочных желез, осложнение лактации) и субъективного (психологическая «неготовность» к диагнозу злокачественной опухоли и у больной, и у врача) характера приводят к позднему выявлению опухоли у беременных женщин; лечение начинается при более распространенных стадиях болезни, чем в общей популяции пациентов. В лекции рассматриваются вопросы диагностики и лечения этой категории больных.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, беременность, диагностика, лечение  
**Malign Tumours 2012;2:7–14. © 2012 RUSSCO**

### ВВЕДЕНИЕ

За последние 10 лет заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) выросла на 32,5%, при этом с каждым годом растет число женщин, заболевших в более молодом возрасте. Одновременно увеличивается и число женщин, которые планируют беременность после 30-35 лет. Следовательно, можно ожидать, что сближение этих возрастных групп может привести в ближайшие годы к росту заболеваемости РМЖ у беременных и лактирующих женщин. Трудности диагностики объективного (увеличение объема и изменение консистенции молочных желез, осложнение лактации) и субъективного (психологическая «неготовность» к диагнозу злокачественной опухоли и у больной, и у врача) характера приводят к позднему выявлению опухоли у беременных женщин; лечение начинается при более распространенных стадиях болезни, чем в общей популяции больных. Набор диагностических мероприятий при подозрении на рак молочной железы на фоне беременности ограничен. Лечебная тактика не определена и зависит от ряда факторов: от

желания пациентки сохранить беременность, от сроков беременности, от стадии и распространенности заболевания. Нет единого мнения при обсуждении вопроса об объеме и сроках проведения оперативного вмешательства у беременных пациенток, отсутствует единство взглядов на целесообразность и безопасность проведения лекарственной терапии. В связи со сравнительно нечастым наблюдением заболевания на фоне беременности, данные исследования немногочисленны, насчитывают от нескольких десятков до нескольких сотен наблюдений. Лишь в последние годы появились инициативные группы ученых из различных стран, целью которых является объединение полученных разрозненных наблюдений в «единую информационную базу данных» [1]

Дискуссии ученых продолжаются, что, однако, не помешало появлению рекомендаций, определяющих последовательность диагностических и лечебных мероприятий по диагностике и лечению рака молочной железы на фоне беременности [2].

### Определение

В современной литературе группа больных раком молочной железы, у которых заболевание возникло на фоне беременности, лактации, либо в течение 1-го года после завершения беременности, объединена термином «Pregnancy associated breast cancer» (РАВС) - «Рак молочной железы, ассоциированный (связанный) с бере-

**Место работы автора:** Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

**Контактная информация:** Пароконная Анастасия Анатольевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Каширское шоссе 24, Москва 115478, Россия, E-mail: ANAPAR1@yandex.ru

Статья получена 01 мая 2012; утверждена в печать 06 августа 2012

менностью».

Код по МКБ-10. C50.- Злокачественное новообразование молочной железы. В зависимости от анатомической локализации опухоли заболеванию присваивается статистический шифр по МКБ-10: сосок (C50.0), центральная зона (C50.1), верхне-внутренний (C50.2) и нижне-внутренний (C50.3) квадранты, верхне-наружный (C50.4) и нижне-наружный (C50.5) квадранты, добавочная доля (C50.6).

**Классификация.** Классификация РМЖ, связанного с беременностью, не отличается от таковой у небеременных и основана на клинических проявлениях заболевания. В ее основу положены восемь признаков: анатомическая локализация и размер опухоли, объем метастатического поражения лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов, стадия опухоли (как вариант комбинации ее размера и объема метастатического поражения), а также клеточный тип, гистопатологический уровень дифференцировки и тип экспрессируемых рецепторов клеток опухоли.

**Эпидемиология.** Злокачественные опухоли являются второй по частоте причиной смерти среди женщин репродуктивного возраста и в 0,02–0,1 % случаев сочетаются с беременностью. В большинстве ранних публикаций лидирующее место по частоте выявления на фоне беременности отдается раку шейки матки и меланоме, однако последние статистические данные позволяют говорить о значительном увеличении частоты рака молочной железы у беременных. Рак молочной железы встречается с частотой: 1 случай на 3.000-10.000 беременностей [1].

**Жалобы. Анамнез.** Наиболее характерными жалобами у беременных пациенток являются:

- увеличение молочной железы в размерах;
- определение болезненных неоформленных опухолевидных масс в ткани молочной железы; асимметричные набухания и уплотнения в ткани молочной железы;
- дискомфорт в области соска (болезненность, покалывание, отечность);
- боль (в покое) в пораженной молочной железе (в ряде случаев болезненные ощущения связаны с явлениями распада опухоли либо с сопутствующим элементом воспаления);
- одностороннее увеличение лимфатических узлов.

Втяжение соска, наличие кожных симптомов (например, «симптом площадки»), как правило, не отмечаются.

Средний возраст беременных больных коле-

блется по данным различных авторов от 32,5 до 34 лет (от 32 до 38 лет). В возрасте до 35 лет на фоне беременности РМЖ заболевают 14% женщин, в возрасте до 40 лет - 11%, а в возрасте от 40 до 45 лет - от 7,3% до 10% [7].

Срок беременности на момент постановки диагноза составляет от 17 до 25 недель [8, 9].

При сборе анамнеза женщины указывают на достаточно длительный период наблюдения опухоли. В исследованиях 60-х годов прошлого столетия интервал от момента обнаружения опухоли пациенткой и началом лечения составлял по данным различных авторов от 6 до 13,5 месяцев (в среднем 8-8,6 месяцев) [10,11]. Исследователи 80-90-х годов сообщают об интервале равном 2,5 месяцам во время существующей беременности, и 6 месяцам во время лактации [12]. При этом установлено, что 1 месяц «задержки» в лечении повышает риск метастазирования в аксиллярные лимфатические узлы на 0,9%, а «задержка» в лечении на 6 месяцев увеличивает риск на 5,1% [13]. Однако в последние годы отмечена тенденция к уменьшению интервала от момента появления жалоб до начала лечения [15].

#### **Клиническая картина заболевания**

Беременные пациентки чаще имеют опухоль больших размеров и метастатически измененные регионарные лимфатические узлы. К моменту установления диагноза средние размеры опухоли колеблются от 5-6см до 15см, процент распространенных форм составляет от 72 до 85%, в 20 % случаев выявляются метастазы во внутренние органы [9,14].

**Лабораторные исследования.** Клинический и биохимический анализы крови беременных пациенток с РМЖ не отличаются от таковых у здоровых беременных женщин. Изменение биохимических показателей крови, косвенно указывающих на возможное метастазирование РМЖ в кости или в печень, при беременности не характерно. Так щелочная фосфатаза при беременности физиологически может увеличиваться в 2 - 4 раза; АЛТ, АСТ, ЛДГ не изменяются и обычно находятся на уровне, соответствующем сроку беременности. Уровень половых гормонов и пролактина у больных РМЖ также соответствует срокам беременности.

#### **Физикальное исследование.**

Физиологическая гипертрофия (средний вес молочных желез, равный приблизительно 200г, удваивается во время беременности до 400г), изменение консистенции, отек, усиленная васкуляризация затрудняют осмотр. Стандартное

пальпаторное исследование малоэффективно, и в большинстве случаев, особенно на поздних сроках беременности, не позволяет дифференцировать опухоль [1, 4].

### **Инструментальные исследования.**

Рентгенологическое исследование (маммография) ассоциируется с негативным влиянием на плод. Однако исследования показали, что рентгенография в передней и боковой проекции воздействует на плод в дозе только 0,4-0,5 мрад (0,004 -0,005 Гр) при доказанной повреждающей дозе, равной 0,05-0,1Гр, соответственно при адекватном экранировании и защите плода может выполняться. Однако маммография при беременности существенного диагностического значения не имеет, т.к. в 25% случаев дает ложноотрицательную картину [15, 16,17].

Ультразвуковое исследование (ультрасонография) является методом, наиболее рекомендуемым для диагностики рака у беременных и лактирующих пациенток. С помощью стандартного УЗИ возможно выполнить цветовую и энергетическую доплерографию, дать количественную оценку скорости кровотока в визуализируемых сосудах. В 97% случаев метод УЗИ позволяет провести дифференциальный диагноз между кистозными и солидными образованиями [9,16]. При сонографии РМЖ представляет гипоехогенное образование (темно-серые оттенки на экране) неправильной формы, без четких контуров, неоднородной структуры с гиперваскуляризацией.

Цитологическое и гистологическое исследования пунктатов и биоптатов молочной железы являются самыми достоверными методами диагностики. Если в ранних сообщениях указывалась высокая частота ложноположительной цитологической картины РМЖ у беременных и лактирующих женщин, исследователи последних лет указывают 99,8%-ю верификацию диагноза [18,19]. Результат цитологического исследования у пациенток с существующей беременностью во многом зависит от опыта работы цитолога с аналогичными случаями.

«Core»-биопсия опухолевого узла позволяет не только получить достаточное количество материала для верификации диагноза, но и выполнить целый набор иммуногистохимических исследований для определения прогноза и тактики лечения пациентки (рецепторный статус опухоли, амплификацию гена Her2-neu, определение уровня индекса пролиферации Ki-67 и т. д) [19]. Морфологу, выполняющему исследование удаленного препарата, необходимо сообщить о наличии беременности у пациентки.

Эксцизионная биопсия, выполняемая под местной анестезией, в случае неясного диагноза при проведенной «Core» - биопсии и клинических и рентгенологических признаках злокачественного образования является «золотым стандартом» [19]. При завершённой беременности для снижения риска развития лактационного свища рекомендуется прекратить лактацию приблизительно за неделю до проведения манипуляции. После выполнения биопсии рекомендуется использование холода и тугое бинтование молочных желез.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время применяется в акушерской практике. Данный метод «не несет» радиоактивного компонента. Тем не менее, контрастный препарат «Гадовист», не рекомендуется использовать при беременности за исключением случаев крайней необходимости. Неопределенное воздействие МРТ в пренатальный период, теоретический риск нагревания, кавитации эмбриона требуют использования данного метода у беременных с осторожностью, особенно в I-м триместре [20,21].

Для уточнения локализации отдаленных метастазов метод МРТ может быть использован лишь в качестве дополнительного. В настоящее время в России метод МРТ молочных желез находится на этапе исследования и используется у беременных при диагностике случаев, неоднозначно интерпретируемых при ММГ и УЗИ.

Выявление отдаленных метастазов в печени может быть произведено с помощью ультразвуковой, а при необходимости уточнения диагноза, и магнитно-резонансной томографии.

Несмотря на то, что радиоизотопное исследование костей скелета для выявления метастазов, несет 0,00194-0,0008 Гр лучевой нагрузки на плод (порог дозы 0,01) [6], скенирование костей не рекомендовано у беременных.

В течение длительного времени использование метода лимфосцинтиграфии у беременных пациенток эмпирически считалось небезопасным. Однако на сегодняшний день опыт применения биопсии «сторожевого» лимфатического узла с использованием <sup>99m</sup>Tc более чем у 50 пациенток продемонстрировал низкий уровень лучевой экспозиции на плод (0.00043 Гр) [6]. Тем не менее, несмотря на «упоминание» метода биопсии сторожевого лимфатического узла с использованием <sup>99m</sup>Tc в клинических рекомендациях ESMO (2010) по диагностике и лечению рака у беременных пациенток, метод продолжает исследоваться в эксперименте и в рутинной клинической практике у беременных не применяется [22].

Позитронно - эмиссионная томография (ПЭТ) не применяется для диагностики первичной опухоли и отдаленных метастазов во время беременности. На сегодняшний день имеются данные о безопасном использовании ПЭТ лишь у одной беременной больной при сроке гестации 8 недель [23].

### **Патоморфологические особенности РМЖ во время беременности.**

Рак молочной железы у беременных женщин имеет тоже гистологическое строение, что и в группе небеременных пациенток [2]. От 70% до 90% опухолей соответствует инфильтративному протоковому раку молочной железы. Как правило, у беременных больных определяются опухоли, отрицательные по рецепторам эстрогенов (ER) и прогестерона (RP) [9, 18].

### **Молекулярные и генетические особенности РМЖ у беременных и лактирующих пациенток.**

В 20-30% случаев инвазивного рака молочной железы у беременных пациенток отмечается амплификация гена HER-2/neu [5, 9, 24, 25].

Исследование p53 показало повышение этого показателя в половине случаев рака у беременных больных. Процессы неоангиогенеза (фактор VEGF) в опухолях беременных и лактирующих больных не изучены

До настоящего времени не существует единой концепции, позволяющей однозначно ответить на вопрос: как беременность и роды влияют на риск развития РМЖ у носительниц мутаций генов BRCA1/2. Ранние роды, которые являются общепризнанным фактором защиты от возникновения рака молочной железы, не оказывают защитного действия у женщин, имеющих мутации BRCA1/2. Рожавшие женщины-носительницы мутаций существенно чаще (в 1,71 раза) заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет, чем нерожавшие. Каждая беременность у них ассоциируется с возрастанием риска заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет. Семейная история рака молочной железы встречается в 2,5-3 раза чаще в группе беременных и лактирующих пациенток, чем в группе небеременных больных [26,27].

### **Дифференциальная диагностика.**

Дифференциальный диагноз рака молочной железы у беременных и лактирующих женщин следует проводить с маститом, фибroadеномой, листовидной опухолью молочной железы, галактоцеле, липомой, лимфомой, гамартомой, саркомой, туберкулезом.

### **Показания к консультации других специалистов.**

При обнаружении опухоли и ее цитологической верификации требуется коллегиальное обсуждение полученных диагностических данных с участием онколога и акушера. Консультация специалиста акушерско-гинекологического профиля необходима для установки точного срока беременности. В крупных медицинских центрах возможно привлечение медицинского генетика на этапе постановки диагноза.

Прерывание беременности для проведения диагностических мероприятий по установлению диагноза является неоправданным действием даже в случаях, крайне подозрительных на рак.

### **Пример формулировки диагноза.**

Диагноз формируется на основании полученных жалоб, данных осмотра, пальпации, объективных инструментальных методов. В диагнозе указывается локализация опухоли (правая/левая молочная железа) и соответствие стадии по классификации TNM. Необходимо указать наличие беременности и срок гестации в неделях. Например: Рак правой молочной железы T2N0M0 (IIA стадия). Беременность 23-24 недели.

### **Показания к госпитализации.**

Госпитализация в онкологический стационар показана в случае согласия больной на тот или иной вид лечения. При госпитализации необходимо заключение акушера о сроке беременности, объективная инструментальная оценка жизнеспособности плода, наличия или отсутствия его патологии. Акушер представляет заключение о противопоказании к тому или иному виду планируемого лечения.

## **ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ.**

Выбор метода лечения у беременных пациенток следует определять индивидуально, с учетом данных о распространенности опухоли и сроке беременности, предпочтительно консилиумом с привлечением хирурга, акушера, химиотерапевта, радиолога, психолога. Определение лечебной тактики зависит от стадии заболевания и от срока беременности.

В том случае, когда пациентка отказывается от медицинской помощи на ранних сроках беременности и приоритетом для нее и семьи является защита плода, всякое лечение откладывается до момента родов. Как правило, прогноз у пациенток, выбравших этот вариант, крайне неблагоприятен.

При постановке диагноза в III триместре и решении пролонгировать беременность, когда больная (семья больной) считают приоритетом здоровье плода, рекомендованы ранние преждевременные роды с немедленным началом лечения.

При отказе от беременности, ее прерывании лечение проводится в объеме, адекватном стадии опухолевого процесса и не отличается от такового у небеременных женщин. На сегодняшний день нет убедительных данных, подтверждающих, что прерванная беременность улучшает выживаемость больных. Факт прерывания беременности не влияет на исход и не определяет прогноз заболевания, т.е. доказано отсутствие «лечебного» эффекта аборта.

Прерывание беременности рекомендуется в случае плохого прогноза заболевания для матери, необходимости проведения химио-лучевого лечения в I-м триместре.

Вариантом, который все чаще применяется в мировой практике последние 20 лет, является начало лечения, без прерывания беременности.

Лечение рака молочной железы на фоне существующей беременности. При решении пациентки и ее семьи сохранить беременность и немедленно начать лечение рассматриваются следующие варианты.

Хирургическое лечение. Операция является основным методом при выявлении рака во время беременности при решении ее сохранения. При начальных стадиях заболевания возможно выполнение хирургического вмешательства в качестве первого этапа лечения. Радикальная мастэктомия или органосохранная операция, и сопровождающее их анестезиологическое пособие, не являются опасными для плода, и, как правило, не приводят к самопроизвольному аборту [8].

Радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц является наиболее рациональным хирургическим объемом при начальных стадиях рака молочной железы в I триместре. Больные, перенесшие мастэктомию, не нуждаются в лучевой терапии. Органосохранные операции (радикальная резекция) при сохранении беременности нежелательны, так как требуют дополнительной лучевой терапии. Необходимость выполнения аксиллярной диссекции определяется высокой частотой выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах у беременных больных.

Химиотерапия. Спорными вопросами являются безопасность и возможные побочные эффекты противоопухолевых препаратов в период беременности.

Наибольшей тератогенностью обладает химиотерапия, проводимая в I триместре: частота врожденных уродств составляет 10-20%, возрастает частота спонтанных абортов [28, 29]. В период органогенеза (2-8 неделя), когда эмбрион наиболее уязвим, лекарственное лечение противопоказано [30]. После 8 недели, после органогенеза, некоторые органы (глаза, половые органы, органы ЦНС, органы кроветворения) остаются уязвимыми для химиотерапии [3].

Однако и во II-м и III-м триместрах химиотерапия также может осложниться преждевременными родами, миелосупрессией у матери и плода, кровотечением и инфекцией, задержкой роста, малым весом, рождением мертвого плода. Тем не менее, в соответствии с Клиническими рекомендациями ESMO по диагностике, лечению и наблюдению онкологических заболеваний у беременных (2010), применение антинеопластических препаратов возможно и оправдано, начиная со II-го триместра [22]. Рекомендуется начинать химиотерапию у беременных не ранее 14 недели гестации [3].

Режим, включающий циклофосфамид и доксорубицин совместно или без 5-фторурацила, может быть использован у беременных пациенток [14, 30]. Преимущество использования эпирубицина вместо доксорубицина для снижения кардиотоксичности обсуждается [30, 31].

Тератогенный эффект таксанов и трастузумаба на сегодняшний день убедительно не доказан, но и не опровергнут [32, 33].

Отдаленные результаты проведения химиотерапии во время беременности неизвестны. Вопрос о безопасности применения полихимиотерапии на фоне беременности продолжает обсуждаться, и решение его будет зависеть как от числа наблюдений, так и сроков прослеженности.

Очевидно, что предложение о проведении химиотерапии возможно лишь после решения пациентки сохранить беременность «во что бы то ни стало» и после разъяснения как ожидаемой пользы в отношении ее здоровья, так и потенциального вреда для плода от планируемой химиотерапии. В случае полной информированности больной обо всех возможных осложнениях и при решении немедленно начать лечение, сохранив плод, начиная со II-го триместра до хирургического вмешательства, можно предложить неоадьювантную полихимиотерапию. При распространенных стадиях заболевания адьювантное лечение может быть проведено после выполнения радикальной операции также на фоне существующей беременности.

**Гормональное лечение.** Одним из наиболее действенных методов терапии рецепторопозитивного рака молочной железы является гормональное лечение. Однако тамоксифен в целом ряде наблюдений проявил тератогенные свойства, и не рекомендован к использованию во время беременности [34].

Учитывая, что в основном опухоли, возникшие на фоне беременности и лактации, являются рецептороотрицательными, овариоэктомия во время родоразрешения (кесарево сечение) или выключение функции яичников после завершения полихимиотерапии с последующей гормональной терапией у таких больных не оправдано.

### **Лечебная тактика с учетом стадии и срока беременности**

В каждом случае женщина должна быть полностью ориентирована в диагнозе и стадии процесса. Перед началом лечения необходимо информированное согласие на предлагаемое лечение.

При выявлении РМЖ в I триместре при любой стадии заболевания рекомендовано прерывание беременности, учитывая тератогенность диагностических и лечебных мероприятий.

В конце II и начале III триместра возможно пролонгирование беременности до 36-й недели при условии немедленного начала лечения после раннего родоразрешения.

При распространенных стадиях заболевания и необходимости применения химиотерапии при сохранении беременности лечение начинается не ранее 14 недели гестации и завершается не позже 3-х недель до планируемого родоразрешения. Рекомендуются режим химиотерапии: АС. Количество курсов: от 1 до 4-х в зависимости от триместра, в котором начинается лечение.

Радикальная мастэктомия является оптимальным вариантом хирургического вмешательства. При отказе больной от полного удаления молочной железы, органосохранная операция может быть дополнена полихимиотерапией, начиная со II-го триместра и лучевой терапией после раннего родоразрешения. Если диагноз поставлен в III триместре, органосохранная операция с последующей дистанционной лучевой терапией после завершения беременности является вариантом выбора.

В конце III триместра при любых стадиях заболевания как хирургическое вмешательство, так и химиотерапия могут быть отложены до раннего родоразрешения.

## **ПРОГНОЗ**

При сравнении в рамках одинаковых стадий и возрастных групп выживаемость у больных с диагностированным раком молочной железы на фоне беременности и лактации не отличается от таковой в группе небеременных пациенток [24,35].

## **СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

Последующий материал и приводимые данные основаны на изучении 245 случаев РМЖ, диагностированного на фоне беременности, на фоне лактации, и в течение 1-го года после завершения беременности. Исследование ретроспективное (материал 1964-2009 года), нерандомизированное, основанное на изучении архивных материалов (историй болезни) ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН. Время наблюдения за всеми больными составило от 1 до 410 месяцев (в среднем 62,7 месяца). Контрольную группу составили 268 больных РМЖ молодого возраста, у которых заболевание не было выявлено ни во время беременности, ни в течение лактации, ни в течение 1-го года после завершения беременности, т.е. без связи заболевания с беременностью [9]. Исследование показало, что:

Основными жалобами беременных и лактирующих больных являлись: опухоль в молочной железе, увеличение молочной железы в размере.

95% больных обнаружили опухолевый узел самостоятельно, при этом 20% из них не обращались за врачебной помощью до завершения беременности. В 28% наблюдений отмечены ошибки при проведении диагностических мероприятий. Позднее обращение пациенток за врачебной помощью, а также отсрочка в лечении на один-два триместра, привели к тому, что беременные и лактирующие больные наблюдали опухоль в среднем в 2 раза дольше, чем пациентки из контрольной группы.

Средние размеры опухоли в группе беременных и лактирующих больных в 37% случаев составляли 5 и более сантиметров, по сравнению с 15% случаев в контрольной группе. Опухолевый узел в исследуемой группе занимал ½ объема и весь объем молочной железы в два раза чаще, чем в контрольной. В 73% случаев имелось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (59,7% - в контрольной группе). Наличие метастазов в аксиллярные лимфатические узлы в группе беременных и лактирующих больных снижало показатели общей выживаемости.

мости. При увеличении размеров опухоли ухудшался прогноз заболевания, увеличивалось число умерших больных и больных с рецидивами и метастазами. При увеличении размеров опухоли увеличивалась частота обнаружения метастазов в регионарных лимфатических узлах. Частота отечно-инфильтративных форм в два раза выше в группе беременных и лактирующих больных, чем в контрольной группе. Генерализация процесса отмечена в 7,4% наблюдений в группе беременных больных, 1,1% - в контрольной группе.

У беременных и лактирующих пациенток в 56% наблюдений выявляются «рецептороотрицательные» опухоли, преимущественно по рецепторам прогестерона. Отмечено снижение безрецидивной выживаемости, начиная с первых месяцев наблюдения, при рецептороотрицательных опухолях. Для прогноза риска прогрессирования существенным является отрицательный статус рецепторов по обоим видам: и прогестерону, и эстрогенам.

Процент опухолей с амплификацией гена Her2-neu не превышает таковой в контрольной группе: 27% и 24,5% случаев соответственно. Различий в частоте амплификации гена в зависимости от срока беременности не установлено. При этом наличие амплификации гена Her-2/neu в группе беременных больных является более значимым фактором плохого прогноза, чем в контрольной группе, и влияет на безрецидивную выживаемость, снижая ее (5-летняя выживаемость в группе беременных больных с амплификацией гена  $57,1 \pm 12,0\%$ , без амплификации -  $71,9 \pm 7,9\%$  ( $p=0,010$ )).

Медиана индекса пролиферации Ki-67 в группе беременных и лактирующих больных выше в два раза по сравнению с контрольной группой. Со сроком беременности увеличивается уровень индекса Ki-67. Наибольшие значения наблюдаются в группе беременных больных во II и III триместрах.

Срок беременности, в котором начато лечение, влияет на прогноз: общая и безрецидивная выживаемость ниже в группах больных раком, диагностированным во II и III триместрах

Срок прерывания беременности влияет на прогноз. Наилучшие показатели выживаемости отмечены либо при ранних сроках прерывания беременности (аборт до 12 недель), либо при завершении беременности в срок. При завершении беременности во II триместре и в первой половине III триместра выявлены низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Показатели выживаемости в группе беременных и лактирующих больных в целом ниже, чем

в контрольной группе. При одинаковой частоте локальных рецидивов и отдаленных метастазов в группах локализация метастазов и скорость их появления достоверно чаще приводят беременных и лактирующих больных к смерти (отдаленные метастазы в основной группе возникали в два раза быстрее, чем в контрольной группе).

При стратификации исследуемого материала по стадиям заболевания не получено достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости в двух сравниваемых группах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Decker S., Amant F. Breast cancer in pregnancy: a literature review // FV& V in ObGyn . – 2009. – Vol. 1 (2). – P.130-141.
2. Loibl S, Von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, Keller M, Harder S, Theriault RL, Crivellari D. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting // Cancer. – 2006. – Vol.106. – P.237-46.
3. Amant F, Van Calsteren K, Vergote I, Ottevanger N. Gynecologic oncology in pregnancy // Critical Reviews in Oncology Hematology. – 2008. – Vol.67. –P.187-195.
4. Garcia-Monego M., Royo M., Espinos J. Pregnancy associated breast cancer // Eur J Surg Oncol. – 2008. – P. 1-4.
5. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options // Eur J Surg Oncol. –2005. –Vol. 31(3) . – P. 232–6.
6. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy // Oncology (Huntingt) . – 2001. – Vol.15. –P.39-46.
7. Holleb A.I., Farrow J.H. The relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patients // Surg. Gynecol. Obstet. – 1962. – Vol. 115. – P. 65.
8. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, Dousias V, Zervoudis S, Stathopoulos EN, Zoras O, Paraskevaidis E. Breast cancer during pregnancy: a mini-review // Eur J Surg Oncol. – 2008. –Vol.34. –P.837-843.
9. Пароконная А.А. Рак молочной железы и беременность (особенности клиники, диагностики и лечения, прогноз). Дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2009.
10. Rosemond G. Carcinoma of the breast during pregnancy // Clin. Obstet. Cynecol., 1963. – Vol. 6. – P. 994-1001.
11. Rissanen P. Carcinoma of the breast during pregnancy and lactation // Brit. J.Cancer, 1968. – Vol. 22. – P. 663-668.
12. Guinee VF, Olsson H, Moller T, Hess KR, Taylor SH, Fahey T, et al. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer // Lancet – 1994. – Vol.343(8913) . – P.1587–9.
13. Nettleton J., Long J., Kuban D., Wu R., Shaeffer J., El-Mahdi A. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay // Obstet Gynecol., 1996. – Vol. 87. – P. 414-418.

14. Pavlidis N. Cancer and pregnancy: what should we know about the management with systemic treatment of pregnant women with cancer ? // *Eur J Cancer.* . – 2011. – Vol. 47 Suppl 3:S348-52.
15. Ahn BY, Kim HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, et al. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings // *J Ultrasound Med.* – 2003. – Vol.22. – P.491–7.
16. Liberman L, Gliess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer // *Radiology.* – 1994. –Vol.191. –P.245–8.
17. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez A, Guerrero R, de las Heras P, et al. Radiological evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation // *Radiographics.* – 2007. – Vol.27. – P.101–24.
18. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, Hunt KK, Stelling CB, Singletary SE, et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy // *J Am Coll Surg.* – 2002. – Vol.194. –P.54–64.
19. Woo J.C, Taechin Y., Hurd TC. Breast cancer in pregnancy. A literature review // *Arch Surg.* – 2003. – Vol. 138. – P. 91-98.
20. Oto A, Ernst R, Jesse MK, Chaljub G, Saade G. Magnetic resonance imaging of the chest, abdomen and pelvis in the evaluation of pregnant patients with neoplasms // *Am J Perinatol.* – 2007. – Vol. 24. –P.243-250.
21. Ayyappan A., Kulkarni S, Cristal P. Pregnancy-associated breast cancer: spectrum of imaging appearances // *The British Institute of Radiology.* – Vol. 2010. – P. 1-6.
22. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* – 2010 May. –21 Suppl 5:v 266-73.
23. Zanotti-Fregonara P, Champion Ch, Trebossen R, Marroy R, Devaux JY, Hindie E. Estimation of the .+ dose to the embryo resulting from 18F-FDG administration during early pregnancy // *J Nucl Med.* – 2008. – Vol.49. – P.679-682.
24. Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, Thoresen S, Lil-leng P, Nesland JM. Pregnancy and breast cancer: a population-based study // *Virchows Arch.* – 2003. – Vol. 443(1) . –P.44–50.
25. Ishida T, Yokoe T., Kasumi F. et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan // *Jpn. J. Cancer Res.*, 1992. – Vol. 83. – P. 1143-1149.
26. Johannsson O., Borg A., Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers // *Lancet.* – 1998. – P. 1359-1360.
27. Shen T., Vortmeyer A.O., Zhuang Z., Tavassoli F.A. High frequency of allelic loss of BRCA2 gene in pregnancy-associated breast carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 1686-1687.
28. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbo JW. Antineoplastic agents and pregnancy // *Semin Onc.* – 1989. – Vol.16. – P.337-45.
29. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy // *Arch Intern Med.* – 1992. –Vol.152. –P.573-6.
30. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy // *Lancet Oncol.* – 2004. – Vol.5. – P.283-91.
31. Peccatori F, Martinelli G, Gentilini O, Goldhirsch A. Chemotherapy during pregnancy: what is really safe? // *Lancet Oncol.* – 2004. – Vol.5. –P.398.
32. Lenhard MS, Bauerfeind I, Untch M. Breast cancer and pregnancy: challenges of chemotherapy // *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* – 2008. – Vol.67. – P.196-203.
33. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, Farine D, Koren G. Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin®) use during pregnancy – Case report and updated literature review // *Reprod Toxicol.* – 2007. – Vol.23. – P.611-613.
34. Berger JC, Clericuzio CL. Clinical report: Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifen exposure // *Am J Med Genet Part A.* – 2008. – Vol.146A. –P.2141-2144.
35. Stensheim H, Moller B, Van Dijk T, Fossa S. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol.27. –P.45-51.

# Комплексная гормонотерапия агонистами ГнРГ и внутриматочной левоноргестрел – рилизинг системой сложной атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия: пилотное проспективное наблюдательное исследование

ПАШОВ АЛЕКСАНДР ИВАНОВИЧ<sup>1,2</sup>, ЦХАЙ ВИТАЛИЙ БОРИСОВИЧ<sup>1</sup>, СИВОВА ЕВГЕНИЯ НИКОЛАЕВНА<sup>1</sup>

В статье приведены результаты органосохраняющего лечения начальных форм рака эндометрия у молодых женщин репродуктивного возраста. Пролечено 24 пациентки. Самостоятельная гормональная терапия заключалась в сочетанном применении агонистов гонадолиберина – лейпрорелина ацетат депо или бусерелина депо по 3,75 мг внутримышечно или гозерелина 3,6 мг подкожно, и введении после третьей инъекции агониста ГнРГ внутриматочного средства, содержащего 52 мг левоноргестрела. В течение 6-9 месяцев пациентки получали агонист гонадолиберина на фоне негормональной add-back терапии. Не менее чем на 6 месяцев для сложной атипической гиперплазии и 1 год для высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия с лечебной целью вводилась внутриматочная левоноргестрел–рилизинг система. Предложенный метод у всех пациенток оказался эффективным и может рассматриваться как альтернатива радикальному оперативному лечению (пангистерэктомии). Сочетанное применение агонистов гонадолиберина с введением внутриматочных гормональных рилизинг систем, содержащих левоноргестрел, является эффективным методом лечения сложной атипической гиперплазии и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия IA стадии у женщин репродуктивного возраста с нереализованной репродуктивной функцией.

**Ключевые слова:** сложная атипическая гиперплазия эндометрия, высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия, самостоятельная гормональная терапия, начальный рак эндометрия

**Malign Tumours 2012;2:15-17. © 2012 RUSSCO**

## ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность и рецидивирующее течение гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ), сопряженность с маточными кровотечениями и возникновением рака эндометрия (РЭ) отражают актуальность проблемы профилактики и повышения эффективности лечения данного патологического состояния. [1,3,6,8]. Не менее актуальным аспектом данной проблемы и современной онкогинекологии является то, что повсеместно отмечается неуклонный рост частоты и «омолаживание» рака органов репродуктивной системы, в том числе

и РЭ [4,8]. За последние 15 лет в Красноярском крае прирост заболеваемости РЭ составил 105%. Зарегистрированы значительные темпы роста - в 2,8 раза [5]. В связи с этим, наиболее остро стоит проблема ведения онкогинекологических больных молодого возраста с нереализованной репродуктивной функцией, когда врачу трудно решится на «органуносящую» радикальную операцию [3,4,8].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении ГПЭ, некоторые вопросы, касающиеся патогенетической терапии этих заболеваний, не решены окончательно. В частности одной из проблем являются их рецидивирование и резистентность к гормонотерапии [3,4,8,11]. Широкое внедрение в клиническую практику гормональных рилизинг-систем, их доказанные лечебные эффекты при дисфункциональных маточных кровотечениях, гиперплазии эндометрия, аденомиозе и протективное воздействие на эндометрий при проведении заместительной гормональной терапии явились основанием для проведения научных исследований по их применению при ГПЭ и даже при аденокарциноме эндометрия [12].

**Место работы авторов:** <sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

<sup>2</sup>Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского, Красноярск, Россия

**Контактная информация:** Пашов Александр Иванович, кафедра акушерства и гинекологии ИПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; rashov@mail.ru, тел. 8-(391) 237-17-71.

Статья получена 01 мая 2012; утверждена в печать 06 августа 2012

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования являлась разработка алгоритма самостоятельной гормональной терапии (СГТ) в виде комбинированного применения агонистов ГнРГ и внутриматочной левоноргестрел-рилизинг системы (ВЛРС) «Мирена», а также оценка эффективности органосохраняющего лечения начальных форм РЭ у женщин репродуктивного возраста. Обоснование цели СГТ - это подавление стероид продуцирующей функции яичников агонистами ГнРГ (Бусерелин депо®, Люкрин депо®, Золадекс®) и «прикрытие» избыточных эстрогенных влияний на эндометрий ВЛРС (Мирена®).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами оценены результаты лечения 24 пациенток репродуктивного возраста, которым был поставлен диагноз: сложная атипичная гиперплазия (n=13, 54,2%) и рак эндометрия (n=11, 45,8%). Средний возраст больных составил 29,3±3,1 года. Наступление менархе до 11 лет было у 18 (75%) пациенток, первичное бесплодие – у 24 (100%), хронический эндометрит – у 13 (54,2%).

Оценка массы тела и распределение жировой ткани выявила индекс массы тела от 30 до 40 у 16 (66,6%) больных, «абдоминальный тип» ожирения (ОТ/ОБ > 0,85) - у 7 (29,2%) больных. Уровень гликемии натощак имел компенсированный или субкомпенсированный характер.

Критериями включения для проведения самостоятельной гормонотерапии были: нереализованная репродуктивная функция и молодой возраст; морфологическое заключение: сложная атипичная гиперплазия эндометрия или высококодифференцированная аденокарцинома эндометрия IA стадии с локализацией в дне и/или боковых стенках матки; а также информированное добровольное согласие пациентки о планируемом лечении [4,8].

Степень распространения опухоли оценивали по комплексу диагностических мероприятий (ультразвукового исследования (УЗИ) в режиме цветного доплеровского картирования, «Pipelle» или «IPAS» биопсия эндометрия, гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия, морфологическое и иммуногистохимическое исследование полученного материала) [2,4,6,7,9,10,13].

Динамическое наблюдение за пациентками во время лечения и гормональной реабилитации осуществляли с помощью широко распространенных инструментальных методов исследования: УЗИ с цветной доплерометрией

ежемесячно – в течение первых 6 месяцев, затем с интервалом 2 месяца – в последующие 6-9 месяцев. Аспирационную биопсию эндометрия («Pipelle» или «IPAS») и/или гистероскопию с прицельной биопсией эндометрия осуществляли после дозы достижения эффекта (11,25 мг лейпрорелина ацетата депо; бусерелина депо или 10,8 мг гозерелина), а также по завершении онкологического этапа лечения. Сроки наблюдения за пациентками составили от 2 до 6 лет.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Самостоятельная гормональная терапия сложной атипичной гиперплазии эндометрия заключалась в сочетанном применении агониста гонадолиберина № 6 – 3,75 мг лейпрорелина ацетат депо; бусерелина депо внутримышечно или гозерелина 3,6 мг подкожно один раз в четыре недели, на фоне негормональной add-back терапии (Кальцемин аванс®, Клималанин®, Грандаксин®, Промисан®). После третьей инъекции агониста ГнРГ на фоне медикаментозной аменореи вводили ВЛРС, содержащую 52 мг левоноргестрела (Мирена® «Bayer Schering Pharma») с лечебной целью на срок не менее 6 месяцев.

СГТ высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия IA стадии заключалась в комплексном применении агониста гонадолиберина – гозерелина 3,6 мг №9 подкожно или лейпрорелина ацетат депо, бусерелина депо 3,75 мг № 9 внутримышечно один раз в четыре недели на фоне однотипной негормональной add-back терапии. После третьей инъекции агонистов гонадолиберина также вводили ВЛРС (Мирена® «Bayer Schering Pharma») с лечебной целью на срок не менее 12 месяцев. Всем пациенткам с метаболическим синдромом в комплексное лечение включали еще и метформин (Сиофор®) в дозе 1500 мг/сутки.

При комплексном обследовании пациенток в 100% случаев данных о прогрессировании заболевания за время наблюдения не получено.

В шести случаях (25 %) наступила желанная спонтанная беременность, которая в пяти случаях (20,8%) закончилась срочными родами через естественные родовые пути (у 1 – рождение второго ребенка) и в одном случае (4,2%) – операцией кесарево сечение (в анамнезе рубец на матке).

В качестве наглядного примера приводим наблюдение. Больная Ч.Е., 27 лет. В 2007 году в Красноярской городской больнице №4 в результате комплексного обследования (трансвагинальной эхографии, гистероскопии, гистологического исследования соскоба эндометрия),

проводимого по поводу первичного бесплодия и нарушения менструального цикла, была выявлена высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия (гистологическое исследование № 24507-10). Пациентка направлена в онкологический диспансер для дальнейшего обследования и лечения. Больная соответствовала критериям включения и подписала информированное добровольное согласие на консервативное органосохраняющее гормональное лечение. В течение почти восьми месяцев пациентка получала лейпрорелина ацетата депо 3,75 мг (№8), а после третьей инъекции ей на один год была введена с лечебной и реабилитационной целью ВЛРС Мирена® содержащая левоноргестрел. После проведения лечения агонистами гонадотропного рилизинг гормона, а также после извлечения ВЛРС Мирена®, проводились контрольные гистероскопические исследования с прицельной биопсией эндометрия и гистологическим исследованием. Гистологические исследования показали наличие атрофичных маточных желез, а также отсутствие опухолевого роста.

Таким образом, онкологический этап лечения начального РЭ у данной пациентки составил 17,6 месяца. Через 3 месяца после удаления ВЛРС Мирена® наступила желанная спонтанная беременность. Беременность протекла нормально. 08.03.2010 г. в родильном доме №5 г. Красноярска, пациентка Ч.Е., в возрасте 30 лет через естественные родовые пути родила здорового мальчика массой 3500г ростом 53см, с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. Общая продолжительность родов составила 14 часов 10 минут. Послеродовый период протекал нормально, пациентка выписана из роддома на пятые сутки. При гистологическом исследовании послеродового опухолевого роста не было выявлено. Через 8 недель после родов произведена гистероскопия с полным кюретажем полости матки. Морфологическое исследование опухолевого роста не выявило. Данной пациентке была повторно введена Мирена® с целью профилактики рецидива заболевания, а также с целью контрацепции, до следующего планирования беременности.

## ВЫВОДЫ

Беременность и последующие роды в данном случае явились заключительным результатом проведенной комбинированной гормональной терапии и максимальным проявлением медико-социальной реабилитации женщины, излеченной от начальной формы рака эндометрия. Сочетанное применение агонистов гонадолиберина с

введением внутриматочных гормональных рилизинг - систем содержащих левоноргестрел, является эффективным методом лечения сложной атипической гиперплазии и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия IA стадии у женщин репродуктивного возраста с нереализованной репродуктивной функцией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов / Е.М. Аксель // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. - №1-2. – С. 76-80.
2. Аспирационная биопсия эндометрия – значение комплексного гистологического и цитологического исследования / Ю.Ю. Табакман, А.Ю. Костин, Г.Р. Бутенко, А.Г. Солопова // Сиб. онкол. журн. – 2007. – Прил. №1. – С. 85-88.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – СПб: Фолиант, 2002. - С. 309-381.
4. Новикова Е.Г. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста / Е.Г. Новикова, О.В. Чулкова, С.М. Пронин. – М.: Мед. информ. агентство, 2005. - 136 с.
5. Пашов А.И. Эпидемиология рака тела матки в Красноярском крае / А.И. Пашов, О.В. Дидук // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сборник научных трудов. – Красноярск: Изд-во ООО «Версо», 2009. – С. 93-98.
6. Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников / Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, С.В. Ивашина и др. // Практ. онкология. – 2009. – № 2. – С. 71-75.
7. Роль доплерометрии в дифференциальной диагностике патологических процессов эндометрия / А.И. Пашов, В.Б. Цхай, Ю.А. Дыхно и др. // Сиб. мед. обозрение. – 2002. – №4. – С. 18-25.
8. Чулкова О.В. Органосохраняющее и функционально щадящее лечение начального рака эндометрия / О.В. Чулкова, Е.Г. Новикова, С.М. Пронин // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. - №1-2. – С.50-53.
9. Color Doppler assessment of blood flow in endometrial cancer / V. Sawicki, B. Spiewankiewicz, J. Stelmachov, K. Cendrowski // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2005. - V.26, №3. – P. 279-284.
10. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium / T. Schmidt, M. Breidenbach, F.Nawroth et al. // Maturitas. – 2009. – V.62, №2. – P. 176-178.
11. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia / S.D. Reed, L.F. Voigt, K.M. Newton et al. // Obstet. Gynecol. – 2009. – V.113, №3. – P. 655-662.
12. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women / L. Minig, D. Franchi, S. Boveri // Annals of Oncology. – 2011.- V. 22. – P. 643-649.
13. Silverberg S.G. The endometrium / S.G. Silverberg // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2007. – V.131, № 3. – P.372-382.

## Фертильность подростков и молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина

ВИНОКУРОВ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ<sup>1</sup>, ВАРФОЛОМЕЕВА СВЕТЛАНА РАФАЭЛЕВНА<sup>1</sup>, ТАРУСИН ДМИТРИЙ ИГОРЕВИЧ<sup>2</sup>, АБДУЛЛАЕВ РУСЛАН ТАГИРОВИЧ<sup>3</sup>, ГРЕТЦОВ ЕВГЕНИЙ МИХАЙЛОВИЧ<sup>4</sup>, ЛУЦЕНКО ИРИНА НИКОЛАЕВНА<sup>4</sup>, ПИВНИК АЛЕКСАНДР ВАСИЛЬЕВИЧ<sup>4</sup>, МОИСЕЕВА ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА<sup>4</sup>

Одним из основных побочных эффектов терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ) является возникновение бесплодия. Учитывая то, что пик заболеваемости приходится на возраст 25-30 лет, сохранение фертильности имеет особое значение в данной группе пациентов.

Целью исследования стала оценка фертильности подростков и молодых мужчин, излеченных от ЛХ. Для этого были обследованы 63 пациента, получавших терапию в период с 1993 по 2011 гг. Оценивались показатели сперматогенеза, уровни половых гормонов (ЛГ, ФСГ, Тс), а также количество детей, зачатых с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и без них. Согласно полученным схемам терапии пациенты были разделены на IV группы: I гр. BEACOPP-14 (n=30); II гр. MOPP + ABVD (n=15); III гр. ABVD (n=11); IV гр. BEACOPP – Esc. (n=7).

В результате проведенной работы было установлено, что факторами риска возникновения азооспермии явились инициальные нарушения сперматогенеза, выявленные у 48% (10/21) пациентов. Азооспермия после лечения наблюдалась у 42% (25/63) пациентов, норма - у 12% (19/63). У пациентов с азооспермией отмечалось повышение уровней ФСГ (p=0,00) и ЛГ (p=0,02). Статистически значимых различий концентрации тестостерона у пациентов в зависимости от азооспермии (p=0,4) выявлено не было. После лечения родилось 17 детей, 14 из которых зачаты естественным путем и 3 - с помощью ВРТ (ЭКО). В группе ABVD минимальный интервал от окончания лечения до зачатия составил 1 мес.; в группе BEACOPP-14 - 8 мес. Терапия по протоколу BEACOPP-14 оказывает значительное негативное влияние на мужскую фертильность. Всем пациентам с диагнозом лимфома Ходжкина, до начала противоопухолевой терапии должно быть рекомендовано проведение криоконсервации спермы.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, BEACOPP-14, гонадотоксичность, бесплодие.

**Malign Tumours 2012;2:18-28. © 2012 RUSSCO**

### ВВЕДЕНИЕ

В результате эффективности терапии лимфомы Ходжкина количество излеченных пациентов значительно возросло. Современные методы терапии позволяют достичь полной ремиссии на ранних стадиях заболевания более чем в 80% случаев. Однако проблемы возникновения отдаленных последствий лечения по-прежнему играют основную роль среди факторов, негативно влияющих на качество жизни. У мужчин к наи-

более часто возникающим отдаленным последствиям терапии ЛХ относят гонадотоксичность, а также изменение уровней половых гормонов [1]. Алкилирующие препараты (АП) принято считать основной причиной развития гонадотоксичности. Длительность проявлений гонадной дисфункции может варьировать от нескольких лет до десятилетий и часто коррелирует с кумулятивной дозой АП, полученной пациентом [2]. Механизм действия АП основан на возможности встраивания в структуру молекулы ДНК и ин-

**Место работы авторов:** <sup>1</sup>Федеральный научно - клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва, Россия; <sup>2</sup>Научно-практический центр детской андрологии департамента здравоохранения, Москва, Россия; <sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова РАМН, Москва, Россия; <sup>4</sup>Гематологический научный центр РАМН, Москва, Россия.

**Контактная информация:** Винокуров Алексей Алексеевич, Федеральный научно - клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, ул. Саморы Машела, дом 1, Москва 117198, Россия, Email: maleoncofertility@gmail.com; тел. +7(495) 287-6570

Статья получена 01 мая 2012; утверждена в печать 06 августа 2012

дукции множественных разрывов, приводящих к прекращению синтеза и репликации наследственного материала в делящихся клетках [3,4]. Неклассические алкилирующие препараты превращаются из неактивного соединения в активное непосредственно внутри клетки. Например, прокарбазин или дакарбазин трансформируются в печени, и их последующее воздействие на клетки реализуется образованием множественных однонитевых разрывов, фрагментацией ДНК, генотоксическим эффектом, накоплением нерепарируемых повреждений, что, в конечном счете, приводит к индукции апоптоза [5,6]. Клинически гибель клеток герминативного эпителия или значительные нарушения их активности проявляются не только дисспермией или азооспермией, но и изменением интенсивности секреции половых гормонов [7]. Наиболее характерным признаком дисфункции гонад является увеличение секреции ФСГ, уменьшение секреции ингибина В и снижение уровня тестостерона. Считается, что гипотестостеронемия снижает качество жизни и здоровья пациентов старшего возраста и является причиной задержки наступления периода полового созревания у подростков [8].

В стремлении снизить токсичность схем химиотерапии и увеличить выживаемость пациентов создаются новые или оптимизируются существующие терапевтические схемы. Примером может являться схема BEACOPP-14, начавшаяся использоваться сравнительно недавно и ввиду своей эффективности получившая широкое распространение. До сих пор влияние указанной схемы на репродуктивную систему не изучалось.

Целью нашего исследования стала оценка гонадотоксичности различных схем лечения лимфомы Ходжкина (BEACOPP-14, MOPP+ABVD, ABVD и BEACOPP-Эскалированный) у подростков и молодых мужчин, оценка эндокринных проявлений гонадной дисфункции, а также определение количества детей, рожденных от излеченных пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы обследовали 63 пациента, излеченных от лимфомы Ходжкина по различным протоколам химиотерапии. Все мужчины проходили лечение в ГНЦ РАМН на базе отделения химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии в период с 1996 по 2011 гг. Обследование проводилось с 2008 по 2011 гг.; медиана наблюдения за группой составила 26 мес., (1 - 180 мес.); медиана возраста пациентов к началу лечения - 22 года (14 - 35 лет); медиана возраста

при обследовании - 27 лет (19 - 37 лет). Схемы лечения обследованных пациентов и дополнительные характеристики пациентов приведены в таблицах 1 и 2.

Согласно полученным схемам терапии обследованные пациенты разделялись на IV группы:

I - (BEACOPP-14). Медиана возраста пациентов к началу лечения 23 года (18-35 лет); медиана наблюдения - 10 мес. (1- 40 мес.); медиана возраста при обследовании - 25 лет (19-35 лет).

II - (MOPP + ABVD). Медиана возраста пациентов к началу лечения – 19 лет (16-24 года); медиана наблюдения – 124 мес. (95-180 мес.); медиана возраста пациентов при обследовании – 31 год (27-36 лет).

III - (ABVD). Медиана возраста пациентов к началу лечения – 20 лет (14-29 лет); медиана наблюдения за группой - 72 мес. (1 – 104 мес.); медиана возраста при обследовании – 27 лет (21-33 года).

IV - (BEACOPP-Эскалированный (BEACOPP - Esc)). Медиана возраста к началу лечения – 25 лет (17 – 28 лет); медиана продолжительности наблюдения - 27 мес. (5 - 135 мес.); медиана возраста при обследовании – 31 год (19 - 37 лет).

В зависимости от наличия или отсутствия признаков сперматогенеза пациенты каждой группы были распределены на А и В подгруппы: подгруппа А – пациенты с признаками сперматогенеза (дисспермии, нормальными показателями); подгруппа В – пациенты с отсутствием сперматогенеза (азооспермией).

Критерии включения в исследование:

- ремиссия лимфомы Ходжкина, достигнутая после первой линии терапии;
- ремиссия к моменту обследования;
- отсутствие коррекции интенсивности химиотерапии или лучевой терапии в интервале от 20 до 40 дней между схемами;
- отсутствие ВИЧ, сифилиса, вирусного гепатита В или С.

подавляющему большинству пациентов до начала лечения была проведена криоконсервация спермы в жидком азоте. Если же криоконсервация до лечения не проводилась, учитывались результаты обследований пациентов с доказанной фертильностью (беременности или рожденного ребенка). Рождение детей, подтверждает факт наличия сперматогенеза у некоторых отказавшихся от обследования пациентов. Это позволяет нам использовать данные указанных пациентов и включить их в когорту восстановивших сперматогенез пациентов.

Таблица 1. Схемы первой линии полихимиотерапии лимфомы Ходжкина [9].

| Название                          | Препараты<br>(*алкилирующие препараты) | Доза мг/м <sup>2</sup>          | День введения                                    |
|-----------------------------------|--|---------------------------------|--|
| ABVD                              | Доксорубицин                           | 25 внутривенно                  | 1-й и 14-й                                       |
|                                   | Блеомицин                              | 10 внутривенно                  | 1-й и 14-й                                       |
|                                   | Винбластин                             | 6 внутривенно                   | 1-й и 14-й                                       |
|                                   | Дакарбазин*                            | 375 внутривенно                 | 1-й и 14-й. Цикл возобновляют на 28 день.        |
| MOPP/ABVD                         | Мустарген*                             | 6 внутривенно                   | 1-й и 8-й  |
|                                   | Онковин (винкристин)                   | 1,4 внутривенно (не более 2 мг) | 1-й и 8-й  |
|                                   | Прокарбазин*                           | 100 внутрь                      | 1-14-й ежедневно                                 |
|                                   | Доксорубицин                           | 25 внутривенно                  | 1-й и 15-й                                       |
|                                   | Блеомицин                              | 10 внутривенно                  | 1-й и 15-й                                       |
|                                   | Винбластин                             | 6 внутривенно                   | 1-й и 15-й                                       |
|                                   | Дакарбазин*                            | 375 внутривенно                 | 1-й и 15-й.                                      |
|                                   | Преднизолон                            | 40 внутрь                       | 1-14-й ежедневно. Цикл возобновляют на 28-й день |
| BEACOPP – 14/<br>(эскалированный) | Циклофосфан*                           | 650/(1250)                      | 1-й  |
|                                   | Доксорубицин                           | 25/(35) внутривенно             | 1-й  |
|                                   | Этопозид                               | 100/(200) внутрь                | 1-3-й  |
|                                   | Прокарбазин*                           | 100 внутрь                      | 1-7-й  |
|                                   | Преднизолон                            | 40 внутрь                       | 1-8-й  |
|                                   | Онковин(винкристин)                    | 1,4 внутривенно (не более 2 мг) | 8-й  |
|                                   | Блеомицин                              | 10 внутривенно                  | 8-й. Цикл возобновляют на 15 день / (на 21 день) |

Анамнез формировался согласно документации лечебного учреждения, проводившего терапию. В анкетных данных фиксировались: осведомленность пациентов о необходимости криоконсервации спермы, результаты исследований показателей сперматогенеза до и/или после лечения, информация о возникавших от излеченных пациентов беременностях и их исходах.

Лабораторно оценивались уровни половых гормонов в крови (фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), общего тестостерона (Т)), а так же показателей сперматогенеза (спермограммы).

#### Исследование эякулята

Показатели сперматогенеза до начала лечения оценивались с использованием светоптического микроскопа, а также электронного аналитического оборудования Hamilton Thorn (НТМ-IVOS V12.1). Для сравнения concentra-

ции сперматозоидов, полученной с помощью гемоцитометра и электронного анализатора, применялся уравнивающий коэффициент [9]. Лабораторный анализ эякулята после лечения проводился с использованием светового микроскопа Zeiss Axiostar Plus. Оценка и трактовка полученных результатов осуществлялись согласно рекомендациям ВОЗ, 4-е издание (табл. 3).

Эякулят центрифугировался при отсутствии сперматозоидов, полученный в результате осадок микроскопировался. Выявление единичных живых или мертвых сперматозоидов расценивалось как восстановление сперматогенеза.

При ретроспективном анализе спермограмм, полученных в различных лабораториях, учитывались показатели эякулята, отраженные в спермограммах всех пациентов (объем спермы, концентрация и суммарная линейная подвижность сперматозоидов категорий А и В).

Таблица 2. Дополнительные характеристики обследованных пациентов

| Характеристики пациентов                                 | n общ (%) | n BEACOPP 14 (%) | nMOPP + ABVD (%) | nABVD (%) | nBeacoppEsc (%) |
|--|-----------|------------------|------------------|-----------|-----------------|
| n- пациентов   | 63        | 30 (47)          | 15 (24)          | 11 (18)   | 7 (11)          |
| n- блоков химиотерапии                                   | -         | 4 – 8            | 5 – 8            | 4 – 8     | 6 – 8           |
| Лучевая терапия  | 56 (89)   | 23               | 15               | 11        | 7               |
| Облучение остаточного очага в пахово-подвздошной области | 6 (9)     | 2 (7)            | 3 (20)           | 0         | 1 (14)          |
| Нодулярный склероз                                       | 52 (83)   | 27 (90)          | 14 (93)          | 8 (73)    | 5 (71)          |
| Смешанноклеточный вариант                                | 6 (9)     | 2 (7)            | 1(7)             | 2 (18)    | 2 (29)          |
| Лимфоидное истощение                                     | 5 (8)     | 1 (3)            | -                | 1 (9)     | -               |
| Наличие В - симптомов                                    | 21 (33)   | 21 (70)          | 11 (73)          | 4 (36)    | 5 (71)          |
| Стадия заболевания                                       |           |                  |                  |           |                 |
| I A-B  | 1 (2)     | -                | -                | 1 (9)     | -               |
| II A-B   | 22 (35)   | 6 (20)           | 6 (40)           | 7 (64)    | 2 (29)          |
| III A-B  | 22 (35)   | 13 (43)          | 6 (40)           | 2 (18)    | 2 (29)          |
| IV A-B   | 18 (28)   | 11 (37)          | 3 (20)           | 1 (9)     | 3 (42)          |

### Исследование половых гормонов

Сбор образцов крови проводился в соответствии с общими правилами подготовки к лабораторным исследованиям. Количественная оценка уровней гормонов осуществлялась методом иммуноферментного анализа на базе лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ЭНЦ РАМН. Результаты трактовались в соответствии с референсными значениями, указанными лабораторией: ЛГ (2,2-11,1 Ед/л), ФСГ (1,6-9,7 Ед/л) и Тс (11,0-33,5 нмоль/л).

### Методы статистического анализа наблюдений

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью программы STATISTICA 8.0. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось  $\leq 0,05$  (двусторонний тест, применимый к параметрическому распределению). В случае превышения достигнутого уровня значимости принималась нулевая гипотеза.

Проверка нормальности распределения вероятности количественных признаков с помощью критерия Колмогорова и критерия Шапиро-Уилки показала, что более 80% всех количественных признаков в группах сравнения не имели нормального распределения. Поэтому для сравнения центральных параметров групп использовались непараметрические методы:

дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с ранговыми метками Вилкоксона и критерий Ван дер Вардена [10-14]; учитывая малую выборку пациентов, получавших протоколы BEACOPP-Esc и ABVD, для анализа результатов использовалась дискриптивная статистика. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних показателей, медианы, размаха. Для сравнения количественных признаков использовался критерий Манна-Уитни. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности, с помощью критерия Пирсона Хи-квадрат. Для анализа взаимосвязи между количественными признаками использовался корреляционный анализ с оценкой ранговых коэффициентов корреляции Спирмена [10,12].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели сперматогенеза до лечения были оценены у 21 пациента (33%), у 10 из которых до начала противоопухолевой терапии были выявлены различные нарушения. У 9 из 10 пациентов с инициальной патоспермией после окончания лечения развилась азооспермия. У 11 пациентов с исходно нормальными показателями сперматогенеза после окончания лечения азооспермия не наблюдалась.

Таблица 3. Классификация диспермий согласно рекомендациям ВОЗ 1999г.

|                      |   |
|----------------------|---|
| Олигоспермия (О)     | Объем полученного образца менее 2,0 мл  |
| Олигозооспермия (Оз) | Концентрация сперматозоидов в 1 мл полученного образца менее 20 млн.  |
| Астенозооспермия (А) | Суммарная линейная подвижность сперматозоидов категорий А и В менее 50% или суммарная линейная подвижность сперматозоидов категории А менее 25% |
| Тератозооспермия (Т) | Менее 50% сперматозоидов с нормальной морфологией   |
| Некрозооспермия (Н)  | Количество живых сперматозоидов менее 75%   |
| ОАТ- синдром         | Сочетание олигозооспермии, астенозооспермии и тератозооспермии  |
| Азооспермия (Азоо)   | Отсутствие сперматозоидов в эякуляте  |
| Аспермия             | Отсутствие эякулята   |

Учитывая признаки диспермий у большинства пациентов до начала лечения, проверке подверглась гипотеза влияния исходных изменений в спермограмме на риск развития азооспермии. Мы выяснили, что различия между группами оказались статистически значимыми (критерий хи-квадрат с поправкой Йейтца = 13,85;  $p = 0,0002$ ).

После лечения лабораторное исследование эякулята проводилось 87% ( $n = 55/63$ ) пациентов. У 58% ( $n = 32/55$ ) пациентов определялся сперматогенез, у 42% ( $n = 23/55$ ) - выявлена азооспермия.

Все пациенты, получившие циклофосфан (Цф), вне зависимости от протокола лечения, разделялись на 2 группы. Было проведено сравнение кумулятивных доз циклофосфана, не показавшее статистически значимых различий ( $p = 0,66$ ). В группе пациентов с азооспермией ( $n = 17$ ) медиана суммарной дозы циклофосфана составила 3900 мг/кв.м (3250-10000), в группе пациентов без азооспермии ( $n = 19$ ) – 3900 мг/кв.м (2650-10000). Аналогично, пациенты, получившие терапию ВЕАСОРР-14, были разделены на 2 группы. При сравнении суммарных доз циклофосфана в обеих группах, статистически значимых различий получено не было ( $p = 0,94$ ).

Медиана суммарной дозы циклофосфана в группе пациентов с азооспермией ( $n = 13$ ) составила 3900 мг/кв.м (3250-10000), в группе пациентов без азооспермии ( $n = 16$ ) – 3900 мг/кв.м (2600-10000).

Анализ корреляций суммарных доз циклофосфана с показателями спермограммы показал отрицательные корреляции объема спермы (Spearman  $R = -0,1$ ,  $p = 0,56$ ), концентрации сперматозоидов (Spearman  $R = -0,04$ ,  $p = 0,81$ ), подвижности сперматозоидов А+В (Spearman  $R = -0,1$ ,  $p = 0,59$ ), подвижности сперматозоидов А

(Spearman  $R = -0,15$ ,  $p = 0,84$ ), количества живых сперматозоидов (Spearman  $R = -0,09$ ,  $p = 0,62$ ) и положительные корреляции, связанные с концентрацией мертвых сперматозоидов (Spearman  $R = 0,01$ ,  $p = 0,95$ ). Статистической значимости во всех случаях корреляционного анализа получено не было.

При анализе корреляций суммарных доз циклофосфана в схеме ВЕАСОРР-14 и показателей спермограммы были получены отрицательные корреляции концентрации сперматозоидов (Spearman  $R = -0,13$ ,  $p = 0,51$ ), подвижности А+В (Spearman  $R = -0,11$ ,  $p = 0,58$ ), подвижности сперматозоидов А (Spearman  $R = -0,22$ ,  $p = 0,26$ ), количества живых сперматозоидов (Spearman  $R = -0,08$ ,  $p = 0,7$ ) и положительные корреляции объема спермы (Spearman  $R = 0,06$ ,  $p = 0,78$ ) и концентрации мертвых сперматозоидов (Spearman  $R = 0,09$ ,  $p = 0,7$ ). Статистической значимости во всех случаях корреляционного анализа получено не было.

Далее будут рассмотрены результаты обследований каждой группы в отдельности.

#### ГРУППА I (ВЕАСОРР - 14).

##### **Результаты исследования сперматогенеза**

Показатели сперматогенеза после лечения были оценены у 93% (28/30) пациентов. Двое отказались от обследования по причине рождения здоровых детей. Частота азооспермии обследованных пациентов составила 43% (13/30). До начала лечения были обследованы 12 пациентов, у 6 из которых определялась инициальная диспермия (снижение объема, подвижности и/или концентрации). После окончания лечения у 5 из 6 пациентов с ранее диагностированными нарушениями возникла азооспермия.

После лечения выявлены статистически значимые изменения концентрации и подвижности сперматозоидов, тогда как объем эякулята существенно не изменился (табл. 4).

Все обследованные пациенты получили от 4 до 8 курсов химиотерапии (табл. 2). Статистически значимых различий отсутствия или наличия сперматогенеза в зависимости от количества курсов химиотерапии и возраста найдено не было ( $p=0,65$  и  $p=0,65$ )

Для пациентов подгрупп *A* и *B* медиана возраста оказалась равной, составив 23 года. В подгруппе *A* показатели сперматогенеза исследовались у 88% (15/19 чел.) (табл. 5).

Восстановление сперматогенеза менее чем через 30 дней после окончания лечения наблюдалось у 27% (4/15 чел.). В подгруппе *B* были обследованы все пациенты ( $n=13$  чел.). Медиана азооспермии составила 22 мес. (1-29 мес.). Спонтанное восстановление сперматогенеза через 14 мес. после окончания лечения наблюдалось у 1 чел. Показатели сперматогенеза указанного пациента характеризовались множественными нарушениями.

#### Результаты исследования половых гормонов

Оценка уровней ЛГ, ФСГ, Тс была проведена у 97% (29/30) пациентов. Изолированные изменения выявлены у 55% (16/29) пациентов, сочетанные - у 24% (7/29), нормальные значения - у 21% (6/29). Снижение уровня тестостерона выявлено у 38% (11/29) пациентов: изолированное снижение - у 45% (5/11), сочетанное - у 55% (6/11). В подгруппе *A* уровни половых гормонов были оценены у 94% (16/17), в подгруппе *B* - у 100% ( $n=13$ ) (табл. 6).

Изолированные изменения уровней половых гормонов выявлены у 44% (7/16) пациентов: увеличение ФСГ - 3 чел., снижение Тс - 3 чел., снижение ЛГ - 1 чел.; сочетанные отклонения - у 19% (3/16) пациентов: снижение Тс/ЛГ - 1 чел., снижение Тс/ФСГ - 1 чел., снижение Тс/увеличение ФСГ и ЛГ - 1 чел.

В подгруппе *B* изолированные отклонения от референсных значений выявлены у 39% (9/13) пациентов: повышение ФСГ - 7 чел., повышение ЛГ - 1 чел., снижение Тс - 1 чел.; сочетанные отклонения выявлены у 61% (4/13) пациентов: снижение Тс/увеличение ФСГ - 3 чел., снижение Тс/ЛГ - 1 чел.

В сравниваемых подгруппах *A* и *B* выявлены статистически значимые различия уровней ЛГ ( $p=0,017$ ) и ФСГ ( $p=0,0001$ ). При сравнении уровня тестостерона в тех же подгруппах статистически значимых различий найдено не было,  $p=0,4$ .

#### Беременности и рождение детей

Три беременности, возникшие через 8, 14 и 18 мес., после окончания лечения от трех излеченных пациентов, завершились рождением детей. Все дети были зачаты естественным путем. Еще одна беременность, возникшая в период проведения первых двух блоков химиотерапии, протекала без осложнений и патологии, но была прервана на сроке 12 недель.

### ГРУППА II (MOPP+ABVD)

#### Результаты исследования сперматогенеза

В группе II после лечения были обследованы 93% (14/15) пациентов. Один пациент отказался от обследования по причине рождения двух здоровых детей. Частота азооспермии в группе составила 40% (6/15). В связи с малым количеством имевшихся результатов спермограмм, проведенных до лечения ( $n=2$ ), сравнительный анализ объема эякулята, концентрации и подвижности сперматозоидов не проводился. Однако после лечения у одного из двух указанных пациентов, имевшего инициальную диспермию наблюдалось возникновение азооспермии.

В подгруппе *A* ( $n=9$ ), показатели сперматогенеза были обследованы у 89% (8/9) пациентов. Изолированные нарушения выявлены у 33% (3/9) пациентов, сочетанные - у 67% (5/9) паци-

Таблица 4. Сравнительные параметры сперматогенеза пациентов, обследованных до и после окончания лечения

|  | n  | до лечения        | после лечения   | Значение - p |
|--|----|-------------------|-----------------|--------------|
| объем эякулята, мл (min-max)   | 12 | 2,4 (1,0 - 5,0)   | 2,9 (1,5 - 3,5) | 0,77         |
| концентрация сперматозоидов, млн/мл (min-max)                          | 12 | 42,0 (8,1 - 100)  | 2,1 (0 - 150)   | 0,04         |
| концентрация подвижных сперматозоидов категорий А+ В, млн/мл (min-max) | 12 | 42,0 (1,1 - 70,3) | 0,48 (0 - 60)   | 0,04         |
| подвижность сперматозоидов категории А, млн/мл (min-max)               | 10 | 19,0 (3 - 87)     | 2,5 (0 - 2,8)   | 0,03         |

Таблица 5. Показатели сперматогенеза

| Тип нарушений сперматогенеза                     | Beacopp-14 | Beacopp-Esc | MOPP+ABVD | ABVD |
|--|------------|-------------|-----------|------|
| Норма  | 3          | 1           | 0         | 4    |
| Астенозооспермия                                 | 1          | -           | 2         | -    |
| Некрозооспермия                                  | 2          | -           | 1         | 2    |
| Некро- астенозооспермия                          | -          | 1           | 3         | 1    |
| Некро-астено - тератозооспермия                  | 1          | -           | -         | -    |
| Олигоспермия, некро-астенозооспермия             | 3          | 1           | -         | -    |
| Олигоспермия, олигозоо-астено - тератозооспермия | 1          | -           | 1         | -    |
| Олигозооспермия, астенозооспермия                | -          | -           | 1         | -    |
| Олигозооспермия, некро-астенозооспермия          | 2          | -           | -         | -    |
| Олигозооспермия, астено-тератозооспермия         | 2          | -           | -         | -    |
| Азооспермия                                      | 13         | 4           | 6         | -    |

ентов. Медиана восстановления сперматогенеза составила 110 мес. (1 - 156 мес.).

В подгруппе В (n = 6) медиана продолжительности азооспермии составила 126 мес. (102 - 180 мес.).

При сравнении частоты развития азооспермии в группах пациентов, получавших лечение схемами BEACOPP-14 и MOPP+ABVD, статистически значимых различий найдено не было (хи-квадрат = 0, p = 0,99).

#### Результаты исследования половых гормонов

Оценка уровней ЛГ, ФСГ, Тс проведена 73% (11/15) пациентов. Изолированные изменения выявлены - у 36% (4/11): снижение ЛГ – у 1 чел., увеличение ФСГ – у 3 чел.; сочетанные изменения - у 36% (4/11): снижение Тс / снижение ЛГ – у 2 чел., снижение Тс / увеличение ФСГ – у 2 чел., нормальные показатели - у 28% (3/11) пациентов.

В подгруппе А уровни половых гормонов оценены у 78% (7/9) пациентов. Изолированные отклонения выявлены у 3 чел.: увеличение ФСГ – у 2 чел., снижение ЛГ – у 1 чел.; сочетанные отклонения от референсных значений – у 2 чел: снижение Тс / снижение ЛГ – у 2 чел.; нормальные показатели – у 2 чел.

В подгруппе В – уровни половых гормонов были оценены у 67% (4/6) пациентов: повышение уровня ФСГ – у 1 чел.; снижение Тс / увеличение ФСГ – у 2 чел.; нормальные показатели – у 1 чел. Средние значения показателей половых гормонов групп I и II указаны в таблице 6.

В подгруппах А и В выявлены статистически значимые различия уровней ЛГ (p=0,006) и ФСГ (p=0,04). При сравнении уровня тестостерона в тех же подгруппах статистически значимых различий найдено не было p = 0,41.

#### Беременности и рождение детей

После окончания лечения рождено 7 здоровых детей от четырех излеченных пациентов. На фоне диагностированной азооспермии один из пациентов воспользовался собственной спермой из криобанка, в результате чего на свет появились трое детей; 4 ребенка были зачаты естественным путем.

#### ГРУППА III (ABVD)

##### Результаты исследования сперматогенеза

В группе III были обследованы 64% (7/11) пациентов; 4 отказались от лабораторного обследования эякулята по причине рождения здоровых детей. До проведения химиотерапии спермограмма оценивалась у 4 пациентов. Во всех случаях каких либо отклонений от референсных значений выявлено не было. После окончания лечения сперматогенез наблюдался у всех обследованных пациентов. Примечательно, что в большинстве случаев сперматогенез определялся в интервале от 1 до 6 мес. Медиана восстановления сперматогенеза составила 2 мес. (1 - 83 мес.). Изолированные нарушения сперматогенеза определялись у 2 чел., сочетанные - у 1 чел., нормальные показатели - у 4 чел. (табл.5).

##### Результаты исследования половых гормонов

Оценка уровней ЛГ, ФСГ, Тс проведена 36% (4/11) пациентов. У всех обследованных наблюдались изолированные отклонения от референсных значений: снижение тестостерона – у 2 чел., снижение ЛГ – у 2 чел.

**Беременности и рождение детей**

После лечения от 4 мужчин родились 5 здоровых детей, зачатых естественным путем. В двух случаях беременность возникла через 1 мес. после окончания химиотерапии.

**ГРУППА IV (BEACOPP-ESC)****Результаты исследования сперматогенеза**

В группе IV после лечения показатели сперматогенеза были оценены у всех пациентов (n=7). Частота азооспермии в группе составила 57% (4/7). До начала лечения оценка сперматогенеза проведена двум пациентам. В обоих случаях наблюдались инициальные диспермии. Оценка эякулята пациентов после окончания лечения показала отсутствие признаков сперматогенеза.

В подгруппе А (n = 3) медиана восстановления сперматогенеза составила 10 мес. (8 - 24 мес.). Диспермии наблюдались у 2 чел., нормальные показатели - у 1 чел. (табл. 5). В подгруппе В (n =

4) медиана продолжительности азооспермии составила 20 мес. (5 – 135 мес).

**Результаты исследования половых гормонов**

Оценка уровней ЛГ, ФСГ, Тс проведена 5 пациентам. Изолированные отклонения от референсных значений определялись у 3 чел. (снижение уровня тестостерона – у 2 чел., повышение ФСГ – у 1 чел.), нормальные показатели – у 2 чел.

**Беременности и рождение детей**

Один здоровый ребенок, зачатый естественным путем, был рожден через 17 мес. после окончания лечения.

**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Стандартом исследования мужской фертильности является количественная оценка параметров сперматогенеза с использованием световой микроскопии [14]. В ряде исследований у паци-

Таблица 6. Показатели уровней половых гормонов обследованных пациентов подгрупп I и II

| ВЕАСОРР-14                 | Обследованная группа<br>n=29 чел.   |              |               | группа А<br>n=15 чел.  |              |               | группа В<br>n=13 чел.  |              |               |
|----------------------------|-------------------------------------|--------------|---------------|------------------------|--------------|---------------|------------------------|--------------|---------------|
|                            | Тс<br>(нмоль/л)                     | ЛГ<br>(Ед/л) | ФСГ<br>(Ед/л) | Тс<br>(нмоль/л)        | ЛГ<br>(Ед/л) | ФСГ<br>(Ед/л) | Тс<br>(нмоль/л)        | ЛГ<br>(Ед/л) | ФСГ<br>(Ед/л) |
| Нормативные значения       | 11,0-33,5                           | 2,2-11,1     | 1,6-9,7       | 11,0-33,5              | 2,2-11,1     | 1,6-9,7       | 11,0-33,5              | 2,2-11,1     | 1,6-9,7       |
| Среднее значение параметра | 13,5                                | 5,8          | 10,7          | 14                     | 5,2          | 7,0           | 12,9                   | 6,7          | 15,6          |
| Медиана значения параметра | 14,2                                | 4,6          | 9,2           | 14,3                   | 2,7          | 4,6           | 13,2                   | 5,5          | 17,2          |
| Разброс значений параметра | 3,8 - 25,5                          | 1,4 - 15,5   | 1,3-2,4       | 3,8-25,5               | 1,6-7,2      | 1,3-18,4      | 5,2-20,8               | 1,4-15,5     | 5,7-24,0      |
| МОРР+ABVD                  | Обследованная группа<br>n = 11 чел. |              |               | группа А<br>n = 7 чел. |              |               | группа В<br>n = 4 чел. |              |               |
| Нормативные значения       | 11,0-33,5                           | 2,2-11,1     | 1,6-9,7       | 11,0-33,5              | 2,2-11,1     | 1,6-9,7       | 11,0-33,5              | 2,2-11,1     | 1,6-9,7       |
| Среднее значение параметра | 15,7                                | 4,0          | 11,0          | 17,1                   | 3,0          | 7,8           | 13,2                   | 6,0          | 16,5          |
| Медиана значения параметра | 17,0                                | 4,5          | 8,3           | 17,0                   | 3,7          | 6,8           | 15,0                   | 5,25         | 15,9          |
| Разброс значений параметра | 6,1 – 26,3                          | 1,4 – 7,9    | 3,1 – 22,5    | 6,1 – 26,3             | 1,4 – 4,6    | 3,1 – 16,2    | 9,1 – 21,5             | 5,2 – 7,9    | 8,3 – 22,5    |

ентов с лимфомой Ходжкина до начала химиотерапии отмечен рост инициальных диспермий. По разным оценкам их частота варьируется от 59% до 70% [15-17]. Наблюдаемая картина является характерной не только для ЛХ, но и для других злокачественных новообразований. К одной из вероятных причин нарушения сперматогенеза относится прямое или опосредованное влияние цитокинов, продуцируемых опухолью [18-23]. Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии инициальных нарушений, но у меньшего числа больных (48%). Интересно, что инициальные нарушения сперматогенеза у 90% пациентов ассоциированы с возникновением азооспермии, что не противоречит данным Bahadur и коллег, полученным в аналогичных исследованиях [24]. Таким образом, изменения в спермограмме до начала химиотерапии являются фактором риска развития азооспермии.

Несмотря на гонадотоксичность проводимой терапии сохранение сперматогенеза наблюдалось у более чем половины (58% (n = 32/55)) обследованных пациентов (8 пациентов, как указывалось ранее, отказались от обследования). Тем не менее, в большинстве случаев сперматогенез подвергался токсическому воздействию, что проявлялось в изменении показателей спермограмм. Лечение пациентов схемами, включавшими два или более алкилирующих препарата, в 78% (n=25/32) случаев сопровождалось тяжелыми диспермиями, среди которых в 53% (n=17/32) случаев наблюдались сочетанные нарушения роста и созревания сперматозоидов.

Схема BEACOPP относится к высокотоксичным схемам лечения и используется у пациентов, находящихся в высокой группе риска развития рецидива лимфомы Ходжкина. Гонадотоксичность схем BEACOPP-Base и BEACOPP-Esc описана в ряде работ, после которых, по данным авторов, частота азооспермий достигала 87-93% [25]. Аналогичных работ, оценивавших гонадотоксичность BEACOPP-14, в литературных источниках найти не удалось. Поэтому сравнение гонадотоксичности схемы BEACOPP-14 мы проводили с BEACOPP-Base. Полученные нами результаты указывают на сравнительно более низкую частоту азооспермий (43%) при сравнимой частоте диспермий у излеченных пациентов, а в указанных схемах - 97% для BEACOPP-Base и 80% для BEACOPP-14.

Дополнительным подтверждением функциональных нарушений гонад после лечения явилось статистически значимое снижение концентрации и подвижности сперматозоидов при сохранении показателей объема эякулята.

Обращает на себя внимание сохранение сперматогенеза у трех пациентов, получавших протокол BEACOPP-14 в пределах 30 дней после окончания терапии. Учитывая данный факт, мы можем предполагать возможность сохранения сперматогенеза у некоторых пациентов на протяжении всего периода противоопухолевого лечения.

Вследствие значительной токсичности комбинированная высокодозная схема MOPP + ABVD в настоящее время практически не используется [26]. Сочетание мустаргена, прокарбазина и дакарбазина в данном протоколе оказывает сильнейшее влияние на сперматогенный эпителий, что по разным данным способно индуцировать азооспермию, сохраняющуюся 12 и более лет [27]. Медиана продолжительности азооспермии у обследованных нами пациентов, получавших указанный протокол лечения, составила 10 лет. Тогда как максимальная продолжительность азооспермии достигала 15 лет. Основываясь на имеющихся литературных данных, а так же специфической картине гормональных изменений, вероятность спонтанного восстановления сперматогенеза в данной когорте пациентов крайне мала.

Частота возникшей азооспермии у пациентов, получавших BEACOPP-14 и MOPP+ABVD, составила 43% и 40% соответственно. Статистически значимых различий выявлено не было, что указывает на сравнимую гонадотоксичность описываемых схем химиотерапии.

Дополнительным признаком нарушений сперматогенеза является изменение гормональной регуляции, вызванной гибелью или значительным повреждением клеток Сертоли и Лейдига. Принято считать, что клетки Лейдига обладают большей устойчивостью к цитотоксической терапии, чем клетки Сертоли [28], тем не менее, снижение уровня общего тестостерона определялось у 39% (19/49) излеченных мужчин. Отклонения от нормативных показателей уровней половых гормонов определялись в 78% (38/49) случаев. Увеличение уровня ФСГ являлось наиболее характерным признаком, указывавшим на дисфункцию сперматогенного эпителия, и наблюдалось в 41% (20/49) случаев.

Сохранение нормального сперматогенеза, либо наличие минимальных его нарушений оставляют высокой вероятностью наступления беременности естественным путем. Нами получена информация о 17 детях, рожденных после окончания лечения, 14 из которых зачаты естественным путем и 3 - с помощью ЭКО. Наименьшие интервалы от окончания лечения до возник-

новения беременности составили 1 мес. (ABVD) и 8 мес. (BEACOPP-14). В подгруппе BEACOPP-14 одна беременность возникла в период проведения пациенту первых двух блоков химиотерапии.

В дальнейшем мы планируем продолжить изучение данной проблемы на сравнительно больших выборках пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Фактором риска развития азооспермии после окончания лечения ЛХ являются инициальные нарушения сперматогенеза.

2. Азооспермия в результате противоопухолевого лечения наблюдалась у 42% обследованных пациентов (BEACOPP-14 – 43%, MOPP-ABVD – 40%, ABVD – 0%, BEACOPP - Esc – 57%).

3. Наличие сперматогенеза после окончания лечения в 78% случаев сопровождалось диспермиями.

4. Вторичная гипотестостеронемия выявлена у 39% излеченных мужчин, что указывает на значительное влияние терапии на клетки Лейдига.

5. С целью сохранения фертильности всем пациентам репродуктивного возраста с ЛХ рекомендуется проведение процедуры криоконсервации спермы до начала лечения.

*Благодарности. Мы благодарим д.м.н. проф. А.В. Пивника и к.м.н. Т.Н. Моисееву за фундаментальный вклад в возможность проведения исследования. Мы выражаем особую признательность д.м.н. проф. Е.А. Деминой и д.м.н. проф. А.А. Пароконной за существенное содействие нашей работе.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Armitage J.O. Long-term toxicity of the treatment of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998;9(Suppl 5):133–6.
2. Puscheck E., Philip P.A., Jeyendran R.S. Male fertility preservation and cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2004 Apr;30(2):173–80
3. Vogel E.W., Nivard M.J. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. The subtlety of alkylating agents in reactions with biological macromolecules. *Mutat Res* 1994 Feb 1;305(1):13–32.
4. Vogel E.W., Barbin A., Nivard M.J., Bartsch H. Nucleophilic selectivity of alkylating agents and their hypermutability in *Drosophila* as predictors of carcinogenic potency in rodents. *Carcinogenesis* 1990 Dec;11(12):2211–7.
5. Ehrenberg L. Covalent binding of genotoxic agents to proteins and nucleic acids. *IARC Sci Pub* 1984;(59):107–14.
6. Angerer J., Ewers U., Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art. *Int J Hyg Environ Health* 2007 May;210(3–4):201–28.

7. Krawczuk-Rybak M., Solarz E., Wojtkowska M., Wysocka J., Matysiak M., Gadomski A., Kazanowska B., Sega-Pondel D., Gonadal function in young men after the treatment for Hodgkin lymphoma. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2009;15(2):85–92.

8. Swerdlov A.J., Barber J.A., Hudson G.V. et al. *J Clin Oncol* 2000;18(3):498–508.

9. Волкова М.А., Клиническая онкогематология: Руководство для врачей, 2-е изд., Москва «Медицина» 2007,1120, стр. 699-700

10. Johnson J.E., Boone W.R., Blackhurst D.W. Manual versus computer-automated semen analyses. Part II. Determination of the working range of a computer-automated semen analyzer. *HamiltonThorne Research Technical Note* 2217 (July, 2001).

11. Афифи А, Эйзен С.. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ. - М.:Мир, 1982; 488.

12. Справочник по прикладной статистике. В 2-х т. Т.1: Пер. с англ./ Под ред. Э.Ллойда, У.Ледермана, Ю.Н.Тюрина.- М.: Финансы и статистики, 1989; - 510с. Т. 2: 1990; - 526с.

13. Леонов В.П. Обработка экспериментальных данных на программируемых микрокалькуляторах. Томск, изд-во ТГУ. - 1990. - 376с.

14. Кендалл М., Стьюарт А. Статистические выводы и связи. Пер. с англ. М.: Главная редакция физ.-мат. литературы. 1973, с. 899.

15. WHO laboratory manual for examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction / пер. с англ. Р.А.Нерсеяна под научн. ред. рус. перевода Л.Ф. Курило — 4-е издание. — М.: Изд-во «МедПресс», 2001. — 144 с.

16. van der Kaaij M.A., Heutte N., van Echten-Arends J., Raemaekers J.M., Carde P. et.al. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials. 2009 Dec;94(12):1691-7. Epub 2009 Oct 22.

17. Rueffer U., Breuer K., Josting A. et.al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin disease prior to treatment. *Ann of Oncol.* Vol 12 №9 Sept 2001 p1307-1313.

18. Bahadur G., Ozturk O., Muneer A., Wafa R. et.al. *Hum Reprod.* Semen quality before and after gonadotoxic treatment. 2005 Mar;20(3):774-81. Epub 2005 Feb 2.

19. Buch J.P., Colon T.F., Maulik N. et. al. Cytokines stimulate lipid membrane peroxidation of human sperm. *Fertil Steril* 1994. 62 186-8

20. Dousset B., Hussenet F., Daudin M. et. al. Seminal cytokine concentrations. (IL-1p, IL-2, IL-6, sR IL2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility *Hum Reprod* 1997, 12 1476-9

21. Gruschwitz M.S., Brezinschek R., Brezinschek H.P. Cytokine levels in the seminal plasma of infertile males. *J Androl* 1996, 17' 158-63

22. Huleihel M., Lunenfeld E., Levy A. et. al. Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men *Fertil Steril* 1996, 66 135-9

23. Schulte H.M., Bamberger C.M., Elsen H. et. al. Systemic interleukin-1 alpha and interleukin-2 secretion in response to acute stress and to corticotropin-releasing

hormone in humans. *Eur J Clin Invest* 1994, 24 773-7

24. Shimonovitz S., Barak V., Zakut D. et. al. High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. *Hum Reprod* 1994. 9 653-5

25. Bahadur G., Gandini L., Lombardo F., Salacone P., Paoli D., Anselmo A.P., Culasso F., Dondero F. and Lenzi A. (2003) Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality. *Hum Reprod* 18,796–801.

26. Sieniawski M., Reineke T., Nogova L., Diehl V. et al. Fertility in male patients with advanced HL treated with BEACOPP. *Blood* 2008 Jan 1;111(1):71–6.

27. Пивник А.В., Расстриин Н.А., Моисеева Т.Н. и соавт. Результаты лечения лимфогранулематоза по

протоколу MOPP-ABVD в сочетании с лучевой терапией ( десятилетнее наблюдение). *Тер. архив* 2006, № 8,57-62

28. Hamilton V.M., Norris C., Bunin N., Goldwein J.W., Bunin G.R., Lange B., Meadows A.T. Cyclophosphamide-based, seven-drug hybrid and low-dose involved field radiation for the treatment of childhood and adolescent Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(2):84–8.

29. Винокуров А. А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И. Гонадотоксичность терапии лимфомы Ходжкина у подростков и молодых мужчин: актуальность проблемы и пути решения (обзор литературы); *Онкогематология*. 2011г; № 2 - С.12-18.

## Результаты органосохраняющих операций при пограничных злокачественных опухолях яичников

ШЕЛКОВИЧ СВЕТЛАНА ЕВГЕНЬЕВНА, ДЕМИДЧИК ЮРИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ,  
АНИЩЕНКО АННА ЕВГЕНЬЕВНА, ЛОБАЧЕВСКАЯ ОЛЬГА СТАНИСЛАВОВНА

В статье авторы рассматривают вопросы сохранения фертильности у женщин молодого возраста при лечении пограничных опухолей яичников. Исследование основано на ретроспективном анализе результатов лечения 39 (20,2%) из 193 больных пограничными злокачественными опухолями яичников. Авторы оценивают трудности первичной диагностики, значение анамнестических данных для выделения группы риска по данному заболеванию. Авторы рассматривают использование односторонней аднексэктомии, резекции сальника с контрольной биопсией париетальной брюшины и второго яичника с целью сохранения репродуктивных возможностей молодых пациенток.

**Ключевые слова:** выключение функции яичников, адъювантная терапия, рак молочной железы, рецепторы эстрогенов

**Malign Tumours 2012;2:29-34. © 2012 RUSSCO**

### ВВЕДЕНИЕ

Пограничные (низко злокачественные) эпителиальные опухоли яичников составляют от 4 до 20% в структуре всех гистологических типов злокачественных новообразований данной локализации. Эти опухоли отличаются от других карцином яичников отсутствием инвазивного роста и благоприятным клиническим течением [1], но представляют собой серьезную проблему, как для первичной, так и дифференциальной диагностики [2]. Данные новообразования называют также неинвазивным раком или пролиферирующей цистаденомой без инвазии стромы [3]. Несмотря на благоприятные исходы лечения у подавляющего большинства больных, многие тактические вопросы до сих пор не решены. Прежде всего, как у исследователей, так и практикующих специалистов нет единодушия в отношении стандартной тактики хирургического лечения. Операции по поводу новообразований с низким потенциалом злокачественности зачастую выполняются в неспециализированных учреждениях, где нет возможности для проведения интраоперационной морфологической экспресс-диагностики, от результата которой должен зависеть выбор адекватной операции.

Весьма важным следует считать и то обстоятельство, что большинство пациенток с данной патологией находятся в репродуктивном возрасте, и, к сожалению, у многих из них ко времени установления диагноза репродуктивная функция остается не реализованной. Потому вопросы сохранения фертильности у женщин молодого возраста при лечении пограничных опухолей яичников представляют собой не только медицинскую проблему, но в определенной мере имеют и социальное значение.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке возможности сохранения репродуктивной функции молодым пациенткам после лечения по поводу пограничных злокачественных опухолей яичников.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на ретроспективном анализе результатов лечения 39 больных пограничными злокачественными опухолями яичников, жительниц города Минска, лечившихся в период с января 2002 по декабрь 2010 г.г. Средний срок наблюдения составил 47,6 мес. (95%ДИ 36,7-58,4 мес.).

Средний возраст больных, прооперированных в объеме сохранения фертильности, состав-

**Место работы авторов:** Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

**Контактная информация:** Демидчик Юрий Евгеньевич, Белорусская медицинская академия последипломного образования, корпус 3, ул. П.Бровки 3, Минск, 220025, Беларусь, тел.+375172909838; +37517290982, E-mail: yu.demidchik@gmail.com

Статья получена 01 мая 2012; утверждена в печать 06 августа 2012

вил 28,2 года. Доминирующий контингент представлен пациентками с Ia стадией заболевания: у 25 пациенток (64,1%), Ib стадия диагностирована у 2 пациенток (5,1%), Ic стадия - у 9 (23,1%). В 3 (7,7%) наблюдениях имели место по одному случаю IIb, IIc и IIIb стадии опухолевого процесса. В рассматриваемой выборке не было ни одного случая отдаленного метастазирования.

Наиболее часто встречались серозные опухоли (n = 30, 76,9%). Муцинозные и смешанные карциномы выявлены в 8 (20,5%) и 1 (2,6%) случаях соответственно.

Первичная диагностика включала физикальный и гинекологический осмотр, морфологическое исследование соскобов из полости матки и цервикального канала, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, колоноскопию, фиброгастродуоденоскопию, определение уровня СА-125.

Хирургическое лечение в самостоятельном варианте предпринято у 28 (71,8%) пациенток. В эту группу вошли все наблюдения с Ia стадией и одна женщина со IIb стадией заболевания. В 11 (28,2%) случаях при Ic-IIc-IIIb стадиях болезни оперативное вмешательство дополнено курсами адъювантной комбинированной химиотерапии с использованием препаратов платины, циклофосфана, таксанов или 5-фторурацила. У больных с Ic-IIc стадиями болезни проведено по 3-4 курса, при IIIb стадии - 6 курсов полихимиотерапии.

Характер операции варьировал от лапароскопической цистэктомии до односторонней аднексэктомии с резекцией большого сальника и удалением визуально определяемых имплантационных очагов брюшины таза и биопсии второго яичника (табл.1).

Обработка данных осуществлялась с использованием лицензионной программы SPSS 12,0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA, GS-35F-5899N).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характер первых проявлений заболевания установлен в 31 (79,5%) наблюдении. Из них в 22 (70,9%) случаях клиническая симптоматика была скудной или отсутствовала, а диагноз устанавливался при профилактических (параллельных) осмотрах с использованием УЗИ органов брюшной полости и малого таза. Девять (29,0%) пациенток за врачебной помощью обратились самостоятельно с жалобами на увеличение живота в объеме (22,2%), обусловленный этим дискомфорт и (или) указывали на различной выраженности абдоминальные боли (88,8%).

Чаще всего выраженность клинических проявлений зависела от размеров и топографии новообразования. При наличии клинических проявлений период от момента верификации диагноза до начала специального лечения составил в среднем 1,3 мес. (0,0 – 6,4 мес.), а при отсутствии симптомов заболевания – 10,2 мес. (1,1 – 57,3 мес.). Таким образом, наличие кистозного образования в полости малого таза без клинических проявлений болезни не всегда являлось доводом как для врачей гинекологов, так и для пациенток, для срочного хирургического лечения.

Результаты ультрасонографии органов брюшной полости и малого таза далеко не всегда позволяли дифференцировать пограничные опухоли яичников с доброкачественными новообразованиями. Чаще всего при УЗИ выявляли наличие кистозной опухоли без признаков ее злокачественного поражения.

Точно также широко распространенный в настоящее время способ идентификации злокачественного поражения яичников, основанный на определении маркерного гликопротеина СА-125, применительно к пограничным карциномам не может считаться строго специфичным. В нашем исследовании уровень опухолевого маркера СА-125 до оперативного вмешательства был определен только у 7 (18%) пациенток. Значения СА-125 (> 35 Ед/мл) выше нормы отмечено у 4 (57,0%) обследованных. Однако повышение уровня СА-125 не превышало 90 Ед/мл, что также отмечается при доброкачественных эндометриоидных опухолях яичников и при общем генитальном эндометриозе. Лишь у пациентки с IIIb стадией заболевания данный маркер был повышен до 1443 Ед/мл.

Таким образом, отсутствие патогномичной симптоматики, сложности ультразвуковой и маркерной диагностики пограничных злокачественных опухолей яичников явились причиной направления данной категории больных на первоначальное лечение в стационары общего гинекологического профиля. Сложности морфологической экспресс-диагностики по замороженным срезам не всегда позволяли высказаться в пользу злокачественного поражения во время проведения хирургической операции, что приводило к нерадикальному характеру последних.

Большинство больных данной выборки первоначально оперированы в гинекологических стационарах общей лечебной сети по поводу предполагаемого диагноза доброкачественной кисты яичников (n=33; 84,6%). Злокачественный характер опухоли во время проведения хирургического лечения не был установлен. В полном

Таблица 1. Характеристика клинических наблюдений

| Признаки   | Частоты и средние значения |            |
|--|----------------------------|------------|
| Общее количество наблюдений  | 39(100%)                   |            |
| Средний возраст (лет):   | 28,2<br>(19,3 – 42,6)      |            |
| Морфологический вариант опухоли:   | серозный                   | 30 (76,9%) |
|  | муцинозный                 | 8 (20,5 %) |
|  | смешанный                  | 1 (2,6%)   |
|  |                            |            |
| Стадии и степень распространения по TNM UICC:                                      |                            |            |
|  | T1AN0M0                    | 25 (64,1%) |
|  | T1BN0M0                    | 2 (5,1%)   |
|  | T1CN0M0                    | 9 (23,1%)  |
|  | I стадия (S)               | 36 (92,3%) |
|  | T2BN0M0                    | 1 (2,6%)   |
|  | 2CN0M0                     | 1 (2,6%)   |
|  | II стадия (S)              | 2 (5,1%)   |
|  | IIIb стадия (S)            | 1 (2,6%)   |
| Оперативные вмешательства:   |                            |            |
| лапароскопическая цистэктомия  | 3 (7,7%)                   |            |
| лапароскопическая односторонняя аднексэктомия                                      | 4 (10,3%)                  |            |
| односторонняя аднексэктомия, биопсия контрлатерального яичника и резекция сальника | 32(82,0 %)                 |            |

объеме с проведением хирургического стадирования, удалением сальника и выполнением биопсии второго яичника прооперировано только 9 (27,3%) из них. После планового гистологического заключения и установления пограничного характера опухолевого поражения яичников повторно хирургическому лечению в онкологическом стационаре с целью рестадирования и для удаления сальника подверглись 17 (51,5%) пациенток, еще 7 (21,2%) женщин отказались от повторного хирургического лечения. Суммарные объемы органосохраняющего оперативного лечения у молодых больных с пограничными злокачественными опухолями яичников представлены в таблице 2.

Основным типом органосохраняющей операции была аднексэктомия на стороне поражения, дополненная резекцией противоположного яичника с целью его биопсии и резекцией большого сальника (n= 29, 74,4%). Операция в объеме только односторонней аднексэктомии произведена 4 (10,3%) женщинам. Минимальный хирургический объем (лапароскопическая цистэктомия) выполнен в 3 (7,7%) наблюдениях. Таким

образом, у 7 (18,0%) пациенток сальник остался нерезецированным из-за отказа от повторной операции. Еще у 6 (15,4%) больных остались неудаленными пораженные яичники, резецированные в пределах здоровых тканей (у одной - при IIIb, у двух при - Ib и у трех - при Ia стадии опухолевого процесса).

У двух пациенток пограничная злокачественная опухоль яичников выявлена при УЗИ во время беременности при постановке на учет в женской консультации. Кистозные образования удалены во время первого триместра беременности с одномоментным прерыванием беременности у одной женщины и ее пролонгированием у второй. Обе женщины имели Ia стадию заболевания. Сохраненная беременность протекала без осложнений и завершилась рождением здорового ребенка путем кесарева сечения, во время которого одновременно удален сальник, выполнена биопсия здорового яичника и брюшины.

Особого внимания заслуживает 39 летняя пациентка со IIb стадией пограничной злокачественной опухоли яичников, у которой в анам-

Таблица 2. Оперативные вмешательства у больных

| Оперативное вмешательство   | Стадия |    |    |    |     | Всего      |
|---|--------|----|----|----|-----|------------|
|   | Ia     | Ib | Ic | II | III |            |
| Односторонняя аднексэктомия, резекция второго яичника и резекция большого сальника                          | 18     | 2  | 9  |    |     | 29 (74,4%) |
| Односторонняя аднексэктомия, оментэктомия и удаление тазовой брюшины, биопсия второго яичника (если он был) |        |    |    | 2  |     | 2 (5, 1%)  |
| Резекция обоих яичников, оментэктомия и тазовая перитонэктомия  |        |    |    |    | 1   | 1 (2, 6%)  |
| Лапароскопическая односторонняя аднексэктомия   | 4      |    |    |    |     | 4 (10, 3%) |
| Лапароскопическая цистэктомия   | 3      |    |    |    |     | 3 (7, 7%)  |
| Всего   | 25     | 2  | 9  | 2  | 1   | 39 (100%)  |

незе несколькими годами ранее была выполнена односторонняя аднексэктомия по поводу эндометриоидной кисты яичника. В 2009 г. при ультразвуковом исследовании органов малого таза в оставшемся единственном яичнике выявлена киста с внутренним пристеночным компонентом, от удаления которой она отказалась т.к. не имела детей. На фоне этой кисты женщина забеременела и только в сроке беременности 19 недель в октябре 2010г согласилась на ее удаление с условием сохранения беременности. Во время операции, кроме опухоли яичника с папиллярными разрастаниями по его поверхности, визуализированы имплантационные отсевы по брюшине малого таза. Выполнена аднексэктомия единственного яичника, удаление брюшины таза и резекция сальника (удалены все видимые опухолевые очаги), беременность сохранена. Диагноз пограничной злокачественной серозной цистаденомы верифицирован гистологически в пределах T2BN0M0. Во время пролонгации беременности прогрессирование опухолевого процесса не отмечено ни клинически, ни по данным ультрасонографии и уровню СА-125. В сроке беременности 39 недель началась родовая деятельность, проведено родоразрешение кесаревым сечением 10.03.2011 г. с одновременным выполнением экстирпации матки, удалением остатков сальника и выполнением множественных биопсий брюшины таза и брюшной полости. Опухолевых отсевов не было выявлено ни макро-, ни микроскопически. Таким образом, беременность не спровоцировала возобновление роста опухолевых очагов. Аджьювантная химиотерапия не проводилась, больная наблюдается.

Еще в двух случаях органосохраняющие операции произведены больным распространен-

ным опухолевым процессом в пределах IIC и IIIB стадии. Пациенткам на первом этапе лечения произведена лапароскопическая цистэктомия в стационарах общего профиля. Обе больные не рожали и не дали согласие на удаление матки и придатков, поэтому при повторном вмешательстве им выполнен органосохраняющий объем. Больной с IIIB стадией заболевания произведена резекция обоих пораженных яичников в пределах здоровых тканей с исследованием краев отсечения, тазовой перитонэктомией и оментэктомией, а у пациентки со IIC стадией выполнена односторонняя аднексэктомия, биопсия второго яичника, удаление опухолевых имплантатов на брюшине таза и резекция сальника. В послеоперационном периоде больным проведены курсы полихимиотерапии.

Молодые женщины, включенные в исследуемую группу, имели в анамнезе разнообразные и длительно существующие заболевания репродуктивной системы (n=21; 53,9%), наиболее часто – воспалительные процессы придатков матки (n=10; 25,6%) и доброкачественные кистозные новообразования яичников (n=5; 12,8%). Реже встречались гинекологические заболевания шейки матки и эндометрия (табл.3).

К моменту начала лечения 20 (51,3%) пациенток не имели в анамнезе ни одной беременности (3 из них – virgo) и 25 (64,1%) женщин ни разу не рожали (табл. 4)

После хирургического и комбинированного лечения по поводу злокачественных пограничных опухолей яичников в органосохраняющем объеме менструальный цикл восстановился у 38 (97,4%) женщин в ближайшие три месяца.

В процессе диспансерного наблюдения у 14 (36,0%) пациенток при контрольных ультрасоно-

Таблица 3. Сопутствующие заболевания репродуктивной системы

| Заболевание                  | Число больных |
|------------------------------|---------------|
| Хронический аднексит (всего) | 10 (25,6%)    |
| в т.ч. в сочетании с         |               |
| первичным бесплодием         | 5 (12,8%)     |
| Кисты яичников (всего)       | 5 (12,8%)     |
| Дисплазии шейки матки        | 1(2,6%)       |
| Эрозии шейки матки           | 3 (7,7%)      |
| Гиперплазия эндометрия       | 1(2,6%)       |
| Полипоз эндометрия           | 1(2,6%)       |

графических исследованиях были выявлены рецидивные кистозные образования. В 13 (33,3%) случаях выполнены повторные резекции измененных яичников по поводу доброкачественных кист. У одной пациентки рецидивная киста выявлена во время беременности. Она была прооперирована в объеме аднексэктомии (основное лечение заключалось в односторонней цистэктомии) резецированного ранее яичника с удалением сальника и биопсией второго яичника во время родоразрешения кесаревым сечением.

Единственный рецидив пограничной злокачественной муцинозной цистаденомы выявлен у пациентки с Ia стадией заболевания на седьмом году наблюдения, удален лапароскопически в объеме аднексэктомии с одномоментной аппендектомией.

Эффективность лечения молодых женщин определяется не только радикализмом специального лечения, но и качеством их жизни, а именно – сохранением функций женского организма. Основная цель, которая преследуется при выполнении операций с оставлением матки, яичников и маточных труб – сохранение детородной функции. У 18 из 39 (46,2%) излеченных нами пациенток данная цель была достигнута, в процессе последующей жизни у них наступила беременность. Причем у большинства из 14 пациенток, имеющих в анамнезе роды, не было заинтересованности в последующем деторождении, многие из этих женщин предохранялись от беременности. В результате наступило всего 4 (28,6%) беременности, одна из которых – внематочная, одна закончилась выкидышем в сроке 20 недель, одна - аборт и только одна - родами. Две пациентки, не имеющие в прошлом родов, остаются *virgo*. Фертильность 23 женщин, не

имевших детей до начала лечения по поводу пограничных злокачественных опухолей яичников, составила 60,8% (14 беременностей). Две беременности возникли с помощью ЭКО. Одна (4,4%) беременность закончилась выкидышем, десять (43,8%) пациенток родили здоровых детей и три (13%) женщины беременны в настоящее время. Одна из трех женщин, пролонгирующих беременность в настоящее время, изначально страдающая первичным бесплодием, лечилась по поводу IIIb стадии пограничной серозной цистаденомы. В настоящее время срок беременности составляет 16 недель, признаков прогрессирования заболевания не отмечено (табл.5).

## ВЫВОДЫ

1. Пограничные опухоли яичников характеризуются скудной клинической симптоматикой и отсутствием патогномичных клинических проявлений, что создает значительные трудности при первичной диагностике этих новообразований.

2. Возникновению низкоккачественных карцином яичников часто предшествуют воспалительные заболевания этой локализации (25,6%) и доброкачественные кисты (12,8%), что позволяет считать пациенток с этими заболеваниями контингентом риска в отношении карцином яичников.

3. Хирургическое лечение позволяет в большинстве случаев достичь излечения больных. У молодых пациенток с целью сохранения фертильности следует считать допустимым выполнение односторонней аднексэктомии, резекции сальника с контрольной биопсией париетальной брюшины и второго яичника.

4. Пациентки, оперированные по поводу пограничных злокачественных опухолей яични-

Таблица 4. Репродуктивная функция до начала лечения

| Детородная функция до лечения          | Количество больных |
|--|--------------------|
| Не жили половой жизнью                 | 3 (7,7%)           |
| Не беременели                          | 20 (51,3%)         |
| Не рожали                              | 25 (64,1%)         |
| Опухоль выявлена во время беременности | 3 (7,7%)           |
| Рожали один раз                        | 14 (35,9%)         |
| Рожали два раза                        | 1(2,6%)            |

Таблица 5. Репродуктивная функция после лечения.

| Количество забеременевших женщин, всего                            | Количество беременностей, не завершившихся родами | Количество беременностей, закончившихся родами | Беременны в настоящее время |
|--|---|--|-----------------------------|
| Детородная функция после лечения у женщин, имеющих детей (n=14)    |   |  |                             |
| 4 (28,6%)  | 3(21,4%)  | 1 (7,1%)                                       | 0 (0,0%)                    |
| Детородная функция после лечения у женщин, не имеющих детей (n=23) |   |  |                             |
| 14 (60,9%)   | 1 (4,4%)  | 10(43,5%)                                      | 3 (13,0%)                   |

ков с сохранением матки и яичников, должны тщательно наблюдаться для своевременного выявления и устранения рецидивов доброкачественных кист (33,3%), а также и пограничных опухолей (2,6%).

5. Органосохраняющее лечение позволяет реализовать репродуктивную функцию у большинства молодых пациенток (60,8%), не имеющих детей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Новикова Е.Г. Пограничные опухоли яичников / Е.Г. Новикова, Г.Ю. Батталова. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 152 с.

2. Батталова Г.Ю. Отдаленные результаты органосохраняющих операций пограничных опухолей яичников у женщин детородного возраста / Г.Ю. Батталова

ва // Акушерство и гинекология. 2005. № 2. С. 57–60.

3. Gershenson D. Is micropapillary serous carcinoma for real? / D. Gershenson // Cancer. 2002. Vol. 95, № 4. P. 677–680.

4. Scollo P. Borderline ovarian tumors. Case report and review of literature / P. Scollo, M.R. Pagano // Europ. J. Gynecol. Oncol. 1995. 16 (3). P. 232–237.

5. Батталова Г.Ю. Особенности репродуктивной функции женщин после лечения по поводу пограничной опухоли яичника / Г.Ю. Батталова // Российский вестник акушера-гинеколога. 2004. Т. 4, № 4. С. 51–54.

6. Батталова Г.Ю. Современные представления о пограничных опухолях яичников / Г.Ю. Батталова, Е.Г. Новикова // Вопросы онкологии. 2005. Т. 51, № 2. С. 173–181.

7. Онкогинекология: руководство для врачей / под ред. З.Ш. Гилязутдиновой и М.К. Михайлова. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 384 с.

## Гормон лептин и проблемы репродукции

ПЕРЕДЕРЕЕВА ЕЛИЗАВЕТА ВАЛЕРЬЕВНА, ЛУШНИКОВА АННА АЛЕКСАНДРОВНА,  
ФРЫКИН АНТОН ДМИТРИЕВИЧ, ПАРОКОННАЯ АНАСТАСИЯ АНАТОЛЬЕВНА

В обзоре представлены результаты современных исследований роли гормона лептина в регуляции репродуктивных функций у человека.

**Ключевые слова:** лептин, репродукция

**Malign Tumours 2012;2:35-39. © 2012 RUSSCO**

### ВВЕДЕНИЕ

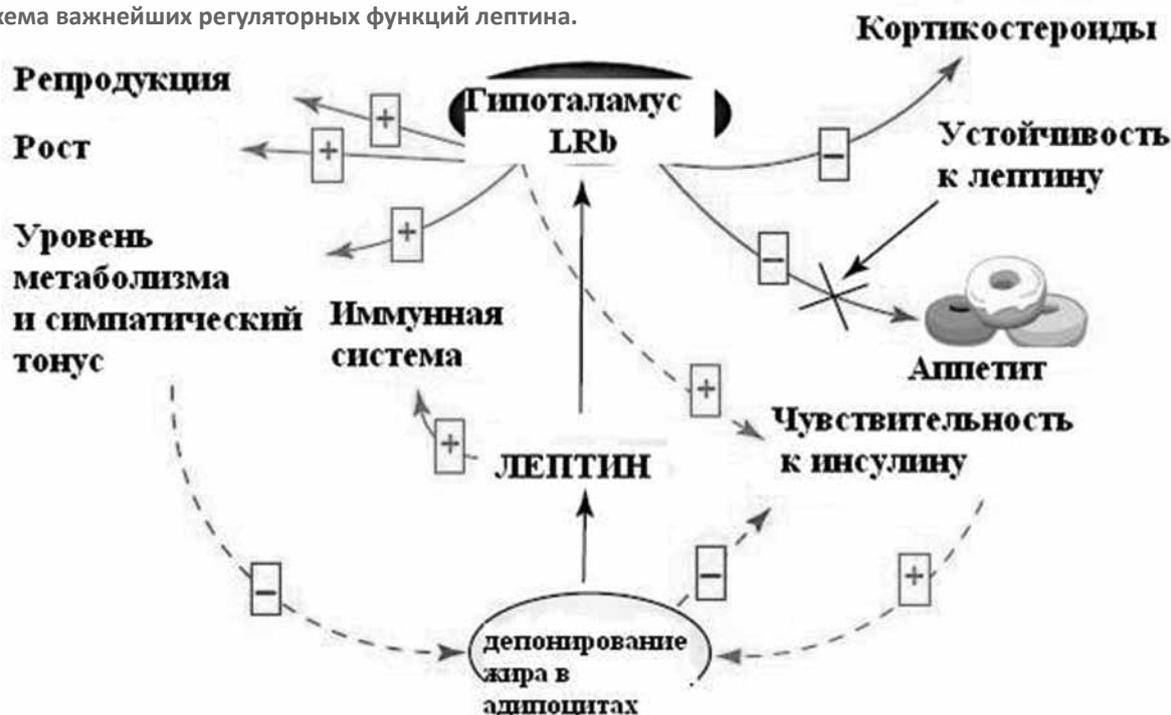
Гормон лептин представляет собой низкомолекулярный  $\alpha$ -спиральный белок (16 кДа, 167 аминокислот), который по своей кристаллической структуре относится к семейству цитокинов. Молекулы лептина циркулируют в крови, как в свободной, так и в связанной с другими белками форме. Лептин играет важную роль в регуляции метаболизма и функций нейроэндокринной системы, включая гипофиз, гипоталамус, надпочечники, иммунную систему (рис. 1).

Лептин, продуцируемый адипоцитами, взаимодействует с длинной изоформой лептинового рецептора LRb в ядрах гипоталамуса, активируя обмен веществ, тонус симпатической нервной си-

стемы, функции щитовидной железы, синтез половых гормонов и гормонов роста. Лептин усиливает иммунный ответ, активируя LRb на Т-клетках, а также повышает чувствительность к инсулину и регулирует массу тела путем ингибирования чувства голода (насыщения): (+) - стимулирующее действие, (-) - ингибирующее действие.

В последние годы появились экспериментальные данные об участии лептина в индукции и регуляции хронических воспалительных процессов и дегенеративных заболеваний, в том числе, аутоиммунных патологий, диабета 2-го типа и рака [1]. У человека лептин синтезируется клетками белой и бурой жировой ткани, скелетных мышц, желудка и плаценты. Адипоциты подкожной жировой клетчатки вырабатывают в 2,5 раза больше лепти-

Рис.1 Схема важнейших регуляторных функций лептина.



на, чем висцеральный жир. Лептин действует на центры голода и насыщения в гипоталамусе, участвует в регуляции энергетического гомеостаза и контролирует массу тела путем снижения биосинтеза и высвобождения нейропептида Y, вызывающего чувство голода. Секреция лептина, как и других гормонов, непостоянна: ее пик наблюдается около полудня, а минимальный уровень - после полуночи. Исследователи полагают, что при ожирении возникает компенсаторная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина, что в последующем по механизму отрицательной обратной связи приводит к гиперлептинемии. Считается, что лептин является связующим звеном между адипоцитами и  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина при снижении чувствительности к инсулину. Была выявлена прямая зависимость между уровнем лептина и степенью инсулинорезистентности с учетом изменений объема жировой ткани у женщин в постменопаузе. В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* было обнаружено, что лептин функционирует как фактор роста, стимулирует ангиогенез, пролиферацию гемопоэтических клеток и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Кроме того, подавляя синтез нейропептида Y в гипоталамусе, лептин стимулирует секрецию гормона роста в гипофизе. Полагают, что уровень лептина является сигнальным маркером достаточного накопления жировой ткани [2]. Этот процесс необходим для полового созревания, регулярности менструальных циклов и обеспечивает способность к репродукции. У здоровых детей в препубертатном периоде уровень лептина повышается параллельно увеличению массы тела, достигая своего максимума в период полового созревания. Таким образом, лептин рассматривают в качестве одного из пусковых факторов, инициирующих половое созревание [3, 4].

## ЛЕПТИН И РЕПРОДУКЦИЯ

В последнее время активно проводится исследование роли лептина не только в развитии ожирения и поддержании энергетического гомеостаза, но и в регуляции репродуктивных функций человека (5). В развитых странах наблюдается тен-

денция массового ожирения в детском и половозрелом возрасте. Это создает целый ряд проблем, включая нарушение фертильности у женщин репродуктивного возраста, низкую эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и невынашивание беременности. Популяционные исследования в ряде стран Европы и США в период 1990-2005 гг. выявили увеличение доли женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением, с 9,9% до 16,0%. Жировая ткань является эндокринным органом, продуцирующим адипокины - лептин и адипонектин, которые регулируют жировой обмен и риск развития новообразований, включая рак простаты, молочной железы, эндометрия (6). Как правило, уровень лептина в крови у женщин с высоким (> 25) индексом массы тела также повышен. Это приводит к нарушению секреции яичниками гонадотропного гормона и стероидов, к аномальному созреванию фолликулов, нарушению овуляции и к дефектам развития эндометрия, а также к дефектам имплантации и раннего эмбриогенеза, которые негативно влияют на женскую фертильность. В норме концентрация свободного лептина в сыворотке крови достигает максимума в последней лютеиновой фазе и снижается в ранней фолликулярной фазе. При ожирении такая цикличность содержания лептина, а также эстрадиола, часто нарушается и затрагивает процесс овуляции. В лютеиновой фазе цикла лептин стимулирует апоптоз, а также синтез простагландина F<sub>2a</sub>, активируя регрессию желтого тела. Баланс концентрации лептина обеспечивает лютеолиз и апоптоз клеток желтого тела в отсутствие беременности. Однако при оплодотворении и имплантации яйцеклетки этот баланс важен для нормального развития желтого тела. В культуре лютеинизированных гранулезных клеток, полученных от женщин - участниц программы ЭКО, избыточная концентрация лептина подавляла экспрессию эстрадиола этими клетками. Отмечено, что нарушение нормального баланса лептина негативно влияет на функции яичников, снижая секрецию эстрадиола в гранулезных клетках. Кроме того, лептин может регулировать овуляцию, стимулируя протеолиз и высвобождение содержимого фолликулов (7).

В период беременности уровень лептина в крови повышается, а после родов или прерывания беременности - падает. При беременности лептин дополнительно продуцируется в плаценте и в плодных оболочках, а также в тканях матки, ингибируя сокращение гладкой мускулатуры матки (3,8). В последнее время появились данные о плейотропном влиянии лептина на репродукцию и течение беременности. В частности, экспрес-

---

**Место работы авторов:** Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

**Контактная информация:** Лушникова Анна Александровна, лаборатория онкогеномики ФБГУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН, тел.+7 (499) 323 58 66, Email: LAN21@yandex.ru  
Статья получена 01 мая 2012; утверждена в печать 06 августа 2012

сия лептина в плаценте усиливает пролиферацию и дифференцировку трофобластных клеток. Продукция лептина в плаценте регулируется 17β-эстрадиолом, который играет ключевую роль в имплантации blastocysta, в дифференцировке и инвазии трофобласта, а также в регуляции роста сосудистой сети матки и в активации протеинкиназных сигнальных путей (9).

При ожирении и аномальной концентрации лептина в сыворотке, как правило, наблюдаются патологические изменения эндометрия и низкая вероятность имплантации оплодотворенной яйцеклетки в матку, а также привычное невынашивание беременности (9). Рецепторы лептина обнаружены в покровном и в железистом эпителии эндометрия, их взаимодействие с лептином активирует пролиферацию клеток стромы и эпителия эндометрия, что обеспечивает успешную имплантацию яйцеклетки. Имеются данные о вкладе лептина в патогенез эндометриоза путем аутокринной и паракринной регуляции (11,12). Многовариантный анализ 2527 замужних бездетных женщин и контрольной группы многодетных замужних женщин показывает, что с ростом массы тела у них увеличивается риск циклов без овуляции, а риск низкой фертильности статистически значим уже при индексе массы тела > 23,9 (13). Как правило, при ожирении обнаруживается гиперлептинемия и резистентность к лептину. Такая резистентность вызвана несколькими причинами: нарушением продукции различных изоформ лептинового рецептора, инактивацией молекул лептина за счет связывания с белками крови, нарушением транспорта гормона через гематоэнцефалический барьер и инсулинорезистентностью. Показано, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность связаны с высокой концентрацией свободного лептина в крови, независимо от индекса массы тела (14).

Лептин регулирует целый ряд нейроэндокринных функций. В частности, нарушение взаимодействия молекул лептина со своим рецептором приводит к гипоталамической аменорее. Связывание молекул лептина с длинной изоформой лептинового рецептора опосредует сигнальную трансдукцию и стимулирует синтез множества нейропептидов в гипоталамусе, которые играют ключевую роль в половом созревании и репродукции. Описаны мутации гена *Lep*, кодирующего лептин у человека, которые приводят к гиполептинемии и резкой задержке гонадотропной функции гипофиза с развитием гипогонадизма, обусловленного недостаточностью гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH). Выявлена миссенс-мутация гена *Lep*, ассоции-

рованная с врожденным дефицитом лептина, ожирением средней степени и признаками гипогонадотропного гипогонадизма. Редкая миссенс-мутация в экзоне 6 гена *LepR* (P316T) также ассоциирована с ранним ожирением, выраженной гиперфагией, гипогонадотропным гипогонадизмом, нейроэндокринной и метаболической дисфункцией (15, 16, 17).

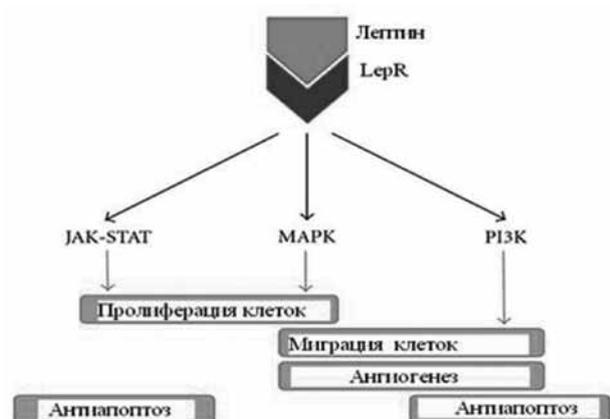
Лептин не синтезируется клетками яичника, но его концентрация в фолликулярной жидкости близка к концентрации этого гормона в крови. Действие лептина на функции яичников неоднозначно и зависит от стадии полового созревания. Было обнаружено, что лептин влияет на активность стероидогенных ферментов и фолликулогенез. С помощью иммуоцитохимических методов транскрипты генов *Lep* и *LepR* (мРНК), кодирующих лептин и его рецепторы, были выявлены в яичниках взрослых женщин и подростков, а также в эмбриональных яичниках на 2-3 неделе беременности. Экспрессия лептина и длинной изоформы его рецептора, а также соответствующие мРНК, были выявлены в овоцитах примордиальных и более зрелых фолликулов, а экспрессия лептина – в гранулезных клетках (18). Имеются также данные о ключевой роли лептина в развитии поликистоза яичников. Показано, что у пациенток с этим синдромом, снизивших массу тела до нормального значения, менструальный цикл нормализовался, значительно реже наблюдались олиго- или ановуляции и возростала вероятность беременности. Это связано с восстановлением баланса гормонов, регулирующих развитие фолликулов и созревание яйцеклеток. (5). Гиперлептинемия, ассоциированная с избыточным весом и ожирением, рассматривается как фактор риска хронической олиго- или ановуляции, которая вызвана как резистентностью к инсулину, так и лептин-зависимыми функциональными нарушениями в яичниках (19, Gambineri A., 2006).

## ЛЕПТИН-ЗАВИСИМЫЙ СИГНАЛИНГ И РАК

Лептин – многофункциональный гормон с функциями цитокинов, который может активировать важнейшие сигнальные пути, индуцируя клеточную пролиферацию, инвазию, ангиогенез и рост опухоли (рис 2).

В норме поддерживается баланс между пролиферативной активностью лептина и антипролиферативной – адипонектина. По-видимому, нарушение этого баланса вследствие гиперэкспрессии лептина и его рецептора с последующей гиперактивацией клеточных сигнальных

Рис 2. Лептин-зависимая активация клеточных сигнальных путей индуцирует рост опухоли. При гиперэкспрессии лептина и различных изоформам его рецептора (LepR) происходит гиперактивация киназных сигнальных путей, ускоряющая пролиферацию, миграцию клеток и ангиогенез, при этом блокируется апоптоз.



пути играет решающую роль в индукции целого ряда опухолей, включая рак молочной железы, колоректальный рак, глиобластомы, рак простаты и эндометрия (20, 21). Показана ассоциация некоторых неоплазий с определенными аллелями и полиморфизмами генов Lep/LepR. Например, генотип Gln223Arg LepR описан как молекулярный маркер прогрессии и прогноза немелкоклеточного рака легкого у китайских больных (22). Носительство полиморфизма LEPR Q223R вносит статистически значимый вклад в риск рака молочной железы в странах Восточной Азии (23). Мета-анализ 1065 европейских и американских пациенток с первичным инвазивным раком молочной железы и 1108 здоровых женщин выявил ассоциацию генотипа LEP – 2548 AA с повышенным риском развития опухолей молочной железы, особенно при избыточной массе тела (24). ПЦР-анализ геномной ДНК 308 тунисских пациенток с раком молочной железы и 222 здоровых женщин контрольной группы позволил обнаружить ассоциацию аллельных вариантов LEP9(-2548)GA и LEP(-2548)AA, а также LEPR 223QR и LEPR 223 RR с высоким риском заболевания. Аллель LEP (-2548)A был ассоциирован с низкой безрецидивной выживаемостью, а аллель LEPR 223R – с низкой общей выживаемостью больных раком молочной железы (25). Предварительный анализ генетических изменений, обуславливающих гиперэкспрессию лептина и его рецептора, показывает важную роль аллельных полиморфизмов Lep/LepR в повышении риска развития опухолей репродуктивной сфе-

ры. Средний уровень лептина в крови и опухолях российских больных с доброкачественными и злокачественными опухолями молочной железы и повышенной массой тела превышает средне-популяционный, что может иметь прогностическое значение (26). В последнее время основными мишенями для митогенов и воспалительных цитокинов, включая лептин, считают стволовые опухолевые клетки (27). Некоторые исследователи рассматривают активирующий комплекс Lep-LepR как уникальную молекулярную мишень для прогноза и терапии рака молочной железы, особенно при избыточном весе и ожирении пациенток (28).

Таким образом, гормон лептин обеспечивает целый ряд важнейших механизмов репродукции: синтез и секрецию гонадотропного гормона, продукцию лютеинового и фолликулостимулирующего гормонов, функциональную регуляцию стероидных гормонов, пролиферацию клеток эндометрия и эпителиальных клеток железы, апоптоз клеток при регрессии желтого тела, подавление синтеза гормонов яичника, зависимость от инсулина и инсулиноподобного фактора роста, и другие процессы. Длительное поддержание высокой концентрации лептина в крови и тканях, по-видимому, усиливает риск развития опухолей репродуктивной сферы вследствие пролиферативной активности этого гормона и лептин-зависимой активации клеточных сигнальных путей (6). Популяционные исследования показывают, что ожирение или избыточный вес негативно влияют на фертильность, как женщин, так и мужчин. Иммуноферментный анализ концентраций лептина и тестостерона у 154 мужчин, 130 из которых страдали различными нарушениями сперматогенеза, выявил ряд закономерностей. Была показана отрицательная корреляция между уровнем лептина в крови и уровнем тестостерона ( $p < 0,001$ ). Уровень лептина у фертильных мужчин и у пациентов с бесплодием разной степени, имеющих высокий индекс массы тела ( $>24$ ), был значительно больше, чем у фертильных и нефертильных мужчин с индексом  $<24$ . При этом аномальный уровень лептина был ассоциирован со сниженной фертильностью (29). Бесплодие у мужчин с избыточной массой тела и ожирением многие исследователи связывают с нечувствительностью к лептину и с ингибированием лептин-зависимых механизмов активации гонадотропина, тестостерона и экспрессии пептида Kiss1 в гипоталамусе, а также с другими нарушениями, которые обуславливают снижение фертильности (30). Более того, пациенты с избыточной массой тела по сравнению с

нормальным весом значительно хуже поддаются лечению бесплодия. Беременные с избыточным весом находятся в группе риска с высокой частотой осложнений, как у матери, так и у плода (4). Дальнейший анализ роли лептина в регуляции различных функций организма, включая репродуктивную сферу, позволит решить проблемы, связанные с избыточной массой тела, дисфункцией яичников, невынашиванием беременности и пери/постнатальными нарушениями обмена веществ, а также с развитием опухолей репродуктивной сферы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Iikuni N., Lam Q.L., Lu L. et al. Leptin and inflammation // *Curr Immunol.Rev.* 2008. – Vol. 4, N 2. – P. 70-79
2. Cottrell E.C., Mercer J.C. Leptin receptors/ *Handb Exp Pharmacol.* - 2012 - Vol. 209.- P.3-21.
3. Cervero A., Domínguez F., Horcajadas J.A. et al. The role of leptin in reproduction // *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006 Vol 18, N 3, P.297-303
4. Brannian J.D. Obesity and fertility // *S D Med.* – 2011. – Vol 64, N 7. – P. 251-254.
5. Brewer C.J., Balen A.H. The adverse effects of obesity on conception and implantation // *Reproduction.* - 2010. – Vol. 140, N 3. – P. 347-364.
6. Paz-Filho G., Lim E.L., Wong M.L., Licinio J. // *Associations between adipokines and obesity-related cancer // Front Biosci.* – 2011. - Vol.16. - P. 1634-1650.
7. Ghizzoni L., Barreca A., Mastorakos G. et al. Leptin inhibits steroid biosynthesis by human granulose-lutein cells // *Horm Metab Res.* - 2001. - Vol. 33, N 6. – P. 323-326.
8. Moynihan A.T., Hehir M.P., Glavey S.V. et al. Inhibitory effect of leptin on human uterine contractility in vitro // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 2. – P.504-509
9. Gambino Y.P., Maymó J.L., Pérez Pérez A. et al. Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Molecular mechanisms underlying estrogen functions in trophoblasts cells – focus on leptin expression. *Placenta.* – 2011. – Dec., e. 23.
10. Tamer Erel C., Senturk L.M. The impact of body mass index on assisted reproduction // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 21, N3. – P. 228-235.
11. Wu M.H., Chuang P.C., Chen H.M. et al. Increased leptin expression in endometriosis cells is associated with endometrial stromal cell proliferation and leptin gene up-regulation // *Mol Hum Reprod.* – 2002. – Vol. 8, N 5. – P.456-464.
12. Lima-Couy I., Cervero A., Bonilla-Musoles F. Et al. Endometrial leptin and leptin receptor expression in women with severe/moderate endometriosis // *Mol Hum Reprod.* – 2004. – Vol. 10, N 11. – P. 777-782.
13. Hassan M.A., Killick S.R. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity // *Fertil Steril.* – 2004. – Vol.81, N 2. P. 384-392.
14. Segal K., Landt M., Klein S. Relationships between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. // *Diabetes.* – 1996. – Vol. 45, N 7. – P. 988-991.
15. Beate K., Josef N., Nicolas de R., Wolfram K. Genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism: role of GnR receptor and other genes // *Int.J.Endocrinol.*-2012; 2012:147893
16. Fischer –Popovszky P., von Schnurben J., Moepps B. et al. A new missense mutation in the leptin gene causes mild obesity and hypogonadism without affecting N cell responsiveness // *J. Clin.Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol.95, N 6. – P.2836-2840.
17. Mazen I., El-Gamma M., Abdel-Hamid M. et al. Homozygosity for novel missense mutation in the leptin receptor gene (P316N) in two Egyptian cousins with severe early onset obesity // *Mol Genet Metab.* – 2011. – Vol. 102, N 4. – P. 461-464.
18. Abir R., Ao A., Jin S. Leptin and its receptors in human fetal and adult ovaries // *Fertil Steril.* – 2005. – Vol.84, N 6. – P. 1779-1782).
19. Pasquali R., Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction // *Reprod Biomed Online.* – 2006. – Vol. 12, N 5. – P. 542-551.
20. Cirillo D., Rachiglio A.M., la Montagna R. et al. Leptin signaling in breast cancer: an overview // *J.Cell Biochem.* – 2008. – Vol. 105, N 4. – P. 956-964.
21. Han G., Wang L., Zhao R. et al. Leptin promotes human glioblastoma growth through activating signal transducers and activators of transcription 3 signalling // *Brain Res bull.* – 2011. - Nov.30.
22. Li Y., Geng J., Wang Y. et al. The role of leptin receptor gene polymorphism in determining the susceptibility and prognosis of NSCLC in Chinese patients // *J.Cancer Res Clin Oncol.* – 2011. – Nov.30.
23. Liu C., Liu L. Polymorphisms in three obesity-related genes (LEP, LEPR, and PON1) and breast cancer risk: a meta-analysis // *Tumor Biol.* – 2011. – N 6. – P. 1233-1240.
24. Cleveland R.J., Gammon M.D., Long C.M. et al. Common genetic variations in the LEP and LEPR genes, obesity and breast cancer incidence and survival // *Breast Cancer Res Treat.* – 2010. . – Vol. 120, N 3. – P. 745-752.
25. Snoussi K., Strosberg A.D., Bouaouina N. et al. Leptin and leptin receptor polymorphisms are associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma // *BNC Cancer.* – 2006. – Feb 20. – P. 6-38.
26. Лушникова А.А., Передереева Е.В., Пароконная А.А. и др. Продукция лептина в опухолевой ткани и плазме крови при фиброаденоме и раке молочной железы. *Молекулярн. Медицина.* – 2011. – № 3. – С.36-40.
27. Feldman D.E., Chen Ch., Punj V. et al. Pluripotency factor-mediated expression of the leptin receptor (OB-R) links obesity to oncogenesis through tumor-initiating stem cells // *PNAS.* – 2011. – Dec.29.
28. Guo S., Liu M., Wang G. et al. Oncogenic role and the therapeutic target of leptin signaling in breast cancer and cancer stem cells // *Biochim Biophys Acta.* – 2012. – Jan 24.
29. Jahan S., Bibi R., Ahmed S., Kafeel S. Leptin levels in infertile males // *J.Coll Physicians Surg Pak.* - 2011. – Vol. 21, N 7. – P. 393-397
30. Teerds K.J., de Rooij D.G., Keijer J. Functional relationships between obesity and male reproduction: from humans to animal models // *Hum Reprod Update.* – 2011. – Vol. 17, N 5. – P. 667-683.

## Листовидные опухоли молочных желез

ДЕНЧИК ДАНИЛА АЛЕКСАНДРОВИЧ, ВОРОТНИКОВ ИГОРЬ КОНСТАНТИНОВИЧ,  
БЫКОВА АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА, ЛЮБЧЕНКО ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА

В статье авторы рассматривают вопросы, связанные с диагностикой и лечением листовидных опухолей молочных желез, приводятся клинические случаи.

**Ключевые слова:** листовидные опухоли молочных желез

**Malign Tumours 2012;2:40-43. © 2012 RUSSCO**

В группу фиброэпителиальных опухолей молочной железы относят двухкомпонентные опухоли с пролиферацией соединительнотканного и эпителиального компонентов. Фиброаденомы — довольно частая опухоль молочной железы, а листовидные опухоли встречаются в онкологической практике сравнительно редко и не превышают 2% от всех фиброаденом [2]. Все эти опухоли характеризуются как новообразования, имеющие двухкомпонентное строение с преобладающим развитием соединительнотканного компонента, который в саркомах является абсолютным, а в группе фиброэпителиальных опухолей сочетается с параллельным развитием эпителиальной ткани. Редкостью данных новообразований, своеобразием клинического течения и полиморфизмом морфологического строения объясняются ограниченная осведомленность о них врачей и разнородность их взглядов, как на природу указанных процессов, так и на принципы лечебных подходов [1].

Фиброаденома — доброкачественная опухоль, развивающаяся из выстилки протоков и из стромы терминальной части протоковой системы и сочетающая в себе пролиферацию эпителиальных и стромальных элементов. Встречается преимущественно у молодых женщин, пик заболеваемости приходится на третье десятилетие жизни. Преимущественная локализация фиброаденомы — верхненаружный квадрант молочных желез, при этом правая и левая молочные железы поражаются с одинаковой частотой. Опу-

холь обычно одиночная, однако в 25 % случаев встречаются множественные синхронно и асинхронно развивающиеся узлы.

Подавляющее большинство описанных в мировой литературе листовидных опухолей молочных желез обнаружено у женщин. Описаны лишь единичные случаи развития данного новообразования у мужчин [5].

Листовидная опухоль может возникнуть практически в любом возрасте — от периода раннего полового созревания до старости. В доступной нам литературе этот временной интервал колеблется от 10 до 90 лет [6].

Этиология листовидных опухолей неясна, равно как и ее патогенез. Считается, что опухоль возникает под воздействием нарушения гормонального баланса в организме, и, в первую очередь, при нарушении содержания эстрогенов. Описаны случаи возникновения филоидной фиброаденомы и развитие ее рецидива во время беременности. Лактация и беременность являются факторами, стимулирующими рост опухоли [4].

Доброкачественные и злокачественные заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, заболевания печени, описаны как факторы, способствующие нарушению метаболизма гормонов и, как следствие, развитию данного новообразования [8].

Листовидная опухоль (листовидная фиброаденома, гигантская миксоматозная фиброаденома, интраканаликулярная фиброаденома с клеточной стромой, филоидная фиброаденома и др.) похожа на фиброаденому, однако характеризуется преобладанием соединительнотканного компонента. Листовидные опухоли представляют собой трудно диагностируемые образования с непредсказуемым течением, склонностью к рецидивированию и большой вероятностью озлокачествления. В Международ-

**Место работы авторов:** Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

**Контактная информация:** Денчик Данила Александрович, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Каширское шоссе 24, Москва 115478, Россия  
Статья получена 01 мая 2012; утверждена в печать 06 августа 2012

ной гистологической классификации ВОЗ (1995) в разделе фиброэпителиальных новообразований выделена группа листовидных опухолей (9020/0) с 3-мя возможными формами — доброкачественной (рис.1), пограничной (рис.2) и злокачественной (рис.3).

Рис. 1. Доброкачественная форма листовидной опухоли. Ув. 100

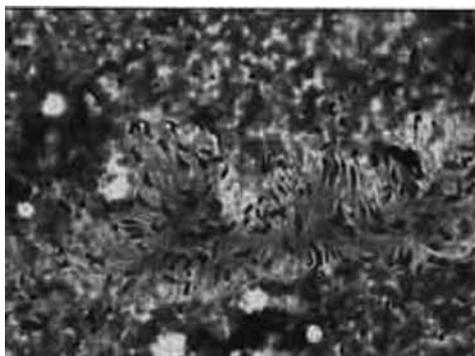


Рис. 2. Пограничная форма листовидной опухоли. Ув. 400

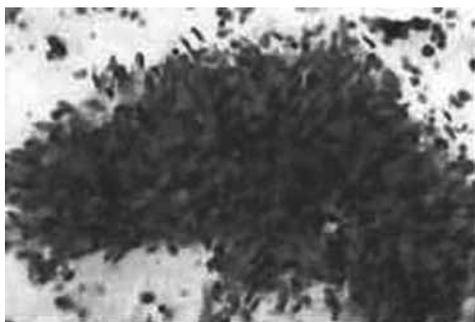
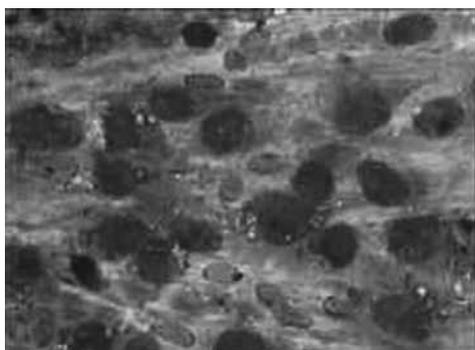


Рис. 3. Злокачественная форма листовидной опухоли. Ув. 1000



Листовидная опухоль отличается потенциальной возможностью трансформации в саркому молочной железы за счет злокачественных изменений в строме. Кроме того, наличие эпителиального компонента не исключает развития карциномы [2].

Также возможна малигнизация двух компонентов одновременно с развитием карциносаркомы.

Карциносаркома - очень редкая опухолевая патология, характеризуется малигнизацией как стромального, так и эпителиального компонента. Характерно как лимфогенное, так и гематогенное метастазирование.

Ведущим морфологическим признаком листовидных опухолей молочных желез является гиперцеллюлярность, богатство стромы веретенообразными клетками типа фибробластов. Отсутствие указанного признака исключает диагноз листовидной опухоли. С другой стороны, малигнизированную филлодную фиброаденому от "стромальной" саркомы молочной железы отличает наличие в ее составе эпителиальных структур.

Способность к рецидивированию и малигнизации с развитием саркомы молочной железы является основной особенностью листовидных опухолей. Наиболее частым и характерным клиническим симптомом листовидной опухоли считаются ее большие размеры. Описаны опухоли до 45 см в диаметре. Средний размер опухолей составляет от 5 до 9 см. При этом опухоль около 1,1 см может быть уже листовидной фиброаденомой [1]. Размер новообразования не является прогностическим фактором (описан случай метастазирования опухоли в 2 см), но большинство авторов указывают на большую частоту малигнизации опухолей больших размеров [9].

Клиническая картина не отличается специфичностью и варьирует от небольших опухолей с четкими контурами до новообразований, занимающих всю молочную железу. В последнем случае кожа багрово-синюшного цвета, истончена, с резко расширенными подкожными сосудами. Нередко наблюдается изъязвление кожи, что, впрочем, не всегда указывает на злокачественность процесса [1].

Не установлено рентгенологических критериев, позволяющих отличить злокачественный вариант листовидных опухолей от саркомы молочных желез (рис. 4, 5).

Существующие методы исследований (рентгенологическое, УЗИ молочных желез, цитологическое), не обладают достоверными критериями диагностики неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочных желез, не позволяют дифференцировать различные гистологические варианты этих новообразований.

Необходимый и достаточный объем оперативного вмешательства при доброкачественной и промежуточной формах листовидной опухоли

Рис.4. Доброкачественная листовидная опухоль у больной Б., 39 лет. В правой молочной железе в нижненаружном квадранте определяется дольчатое узловое образование однородной структуры с четкими контурами, размером 6,5\*5,0 см. Кожа, сосок и ареола не изменены.

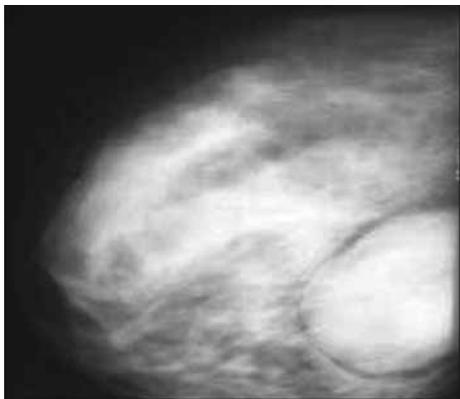


Рис.5. Рентгенограмма правой молочной железы краниокаудальной проекции больной А., 20 лет. Нейрогенная саркома правой молочной железы. В верхнем квадранте определяется дольчатое узловое образование размером 7\*6 см, контуры четкие, полоска просветления по периметру опухолевого узла.



— секторальная резекция; при тотальном поражении молочной железы, при злокачественном варианте листовидных опухолей — мастэктомия; оснований для выполнения лимфаденэктомии нет [1].

Исследования последних лет выявляют существенные изменения генотипа в ядрах опухолевых клеток при листовидных опухолях [4].

Остается много вопросов, касающихся этиологии и патогенеза листовидных опухолей: почему некоторые опухоли рецидивируют, некоторые переходят в саркому молочной железы, а некоторые метастазируют?

Исследования на генетическом уровне в листовидных опухолях практически отсутствуют. Наиболее значимыми молекулярно-генетическими маркерами являются мутации и однонуклеотидные полиморфные варианты генов-супрессоров BRCA1/2, TP53 [3]. Аллельные потери

и цитогенетические перестройки зоны гена FHIT (локус D3S1300) 3p12-p14 были описаны как в стромальном, так и в эпителиальном компонентах листовидных опухолей. Эти данные подтверждают, что оба компонента являются частью неопластического процесса. Делеция короткого плеча хромосомы 1(1p) и аллельный дисбаланс были ассоциированы с более агрессивным течением и рецидивированием опухоли [10]. У пациенток с множественными и контралатеральными листовидными опухолями была определена специфическая панель локусов с потерей гетерозиготности (LOH), которая не характерна для фиброаденом [11]. Первичные листовидные опухоли и их рецидивы имели единую клональную природу, а специфический локус LOH был также характерен для патологической прогрессии и метастазирования. В этом же исследовании получены данные, подтверждающие, что злокачественные эпителиальный и стромальный компоненты имеют единый генотип LOH, определяющий общий патобиологический механизм [11]. В работе K. Rhiem и соавт., обнаружена ассоциация миссенс-варианта R1699W гена BRCA1 с развитием злокачественной листовидной опухоли молочной железы. Авторы считают, что у носителей этой редкой делетирующей (изменяющей функцию белка) герминальной мутации гена BRCA1 высока вероятность развития данного гистопатологического варианта [7]. Показано так же, что аллельная потеря локуса D22S264 гена TP53 определяет прогрессию листовидных опухолей.

На наш взгляд ответ на часть вопросов может дать клинико-генетическое исследование листовидных опухолей с учетом генетических изменений структурно-функциональных перестроек генов (BRCA1/2 и TP53).

*Работа частично поддержана грантом Министрства образования и науки Российской Федерации №16.512.11.2094*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воротников И.К., Богатырев В.Н., Корженкова Г.П. Листовидные опухоли и саркомы молочных желез: клиника, диагностика, лечение// Маммология-№1- 2006. С. 20-23.
2. Григорук О.Г., Богатырев В.Н., Лазарев А.Ф., Соколова В.К., Фролова Т.С., Базулина Л.М. Цитологическая диагностика листовидных опухолей и сарком молочной железы// Маммология- №1- 2005. С 30-32.
3. Любченко Л. Н., Портной С. М., Поспехова Н. И. и др. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы // Молекул. мед. - № 1-2007. С. 8-9.
4. Draghi F., Sabolla L., Campani R. Radiol-Med-Torino. 1996 May. 91(5). P.585-590.

5. Kahan Z., Toszegi A.M., Szarvas F. et al. Recurrent phyllodes tumor in a man. *Pathology Research and Practice*. 1997. 193/9. P.653-658.

6. Mallebre B., Ebert A., Perez-Canto A. et al. Cystosarcoma phylloides of the breast. A retrospective analysis of 12 cases. *Geburtshilfe-Frauenheilkd.* 1996 Jan. 56(1) P. 35-40.

7. Reiem K., Flucke U., Engel C. et al. Associated of the BRCA1 missense variant R1699W with a malignant phyllodes tumor of the breast // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 2007. — Vol. 176. — P.76—79.

8. Salvadori B., Cusumano F., Del Bo R. Chirurgia e tumori fillodi deiia mammella. *Argomenti oncol.* 1990. 11.

№ 2. P. 157-163.

9. Salvadori B., Cusumano F., Del Bo R. *Argomenti oncol.* 1th ed. — UFO, 1990. — P. 157—163.

10. Sawyer E., Hanby A., Lakhani S. et al. Molecular analysis of phyllodes tumors reveals distinct changes in the epithelial and stromal components // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 156, N 3. — P. 1093—1098.

11. Wang Z., Buraimoh A., Iglehart J. et al. Genome-wide analysis for loss of heterozygosity in primary and recurrent phyllodes tumor and fibroadenoma of breast using single nucleotide polymorphisms array // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2006. — Vol. 97, N 3. — P. 301—309.

## Листовидная опухоль молочной железы и беременность. Случай из практики.

ПАРОКОННАЯ АНАСТАСИЯ АНАТОЛЬЕВНА<sup>1</sup>, НЕЧУШКИН МИХАИЛ ИВАНОВИЧ<sup>1</sup>,  
ЛЮБЧЕНКО ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА<sup>1</sup>, ПОСПЕХОВА НАТАЛИЯ ИВАНОВНА<sup>2</sup>,  
ЛУШНИКОВА АННА АЛЕКСАНДРОВНА<sup>1</sup>, ЕРМИЛОВА ВАЛЕРИЯ ДМИТРИЕВНА<sup>1</sup>

В статье приводятся три клинических случая возникновения листовидной опухоли на фоне беременности.

**Ключевые слова:** листовидная опухоль, рак молочной железы, беременность

**Malign Tumours 2012;2:44-46. © 2012 RUSSCO**

Авторам известны 3 случая возникновения листовидной опухоли на фоне беременности. Приводим подробное описание одного из них. Пациентка З., 23 лет, находилась в отделении радиохирургии ФБГУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН с клиническим диагнозом: листовидная опухоль правой молочной железы промежуточного гистологического типа. Состояние после секторальных резекций правой молочной железы в 2002—2003 гг. Фиброаденома левой молочной железы. Беременность 20 недель.

Из анамнеза известно, что более 10 лет назад, в 1998 г. больная впервые заметила уплотнение в правой молочной железе. К врачам не обращалась. На фоне наступившей в том же году беременности пациентка обратила внимание, что опухоль быстро увеличивается. Беременность была завершена медицинским абортom, однако опухоль со слов больной продолжала расти. При обращении к врачу в 2002 г., когда опухолевое образование занимало весь верхне-внутренний квадрант, поставлен диагноз фиброаденомы и выполнено хирургическое вмешательство в объеме секторальной резекции. Спустя 6 месяцев больная вновь обратилась за медицинской помощью в связи с рецидивом заболевания. Вновь была выполнена секторальная резекция. К моменту госпитализации в РОНЦ пациентка перенесла 3 хирургических вмешательства по поводу рецидива опухоли.

В 2003 году наступила вторая беременность, во время которой, помимо появившейся вновь рецидивной опухоли в правой молочной железе, стала определяться опухоль и во внутренних квадрантах левой молочной железы. Со слов больной образование слева за 2 недели наблюдения увеличилось в 3 раза, появились болезненность, чувство «распираания». При сроке 17 недель беременности пациентка обратилась в РОНЦ.

При осмотре правая молочная железа деформирована за счет послеоперационных рубцов. Всю оставшуюся часть железы занимает бурристая опухоль диаметром до 6,5 см. Слева кожа молочной железы истончена, с выраженным венозным рисунком, синюшного цвета, половина молочной железы занята множественными узловыми образованиями, общим диаметром до 10 см. Регионарные лимфатические узлы не определяются (рис. 1).

С учетом быстрого роста опухоли, тенденции к рецидивированию поставлен диагноз «рецидив листовидной опухоли правой молочной железы. Листовидная опухоль левой молочной железы», который был подтвержден при ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии.

С учетом данных анамнеза (длительный срок наблюдения, рецидивирующий характер опухоли), большого объема образований, предполагаемой возможности озлокачествления опухолей, а также объема предстоящего хирургического вмешательства решением консилиума пациентке было предложено прерывание беременности с последующим хирургическим лечением. Однако от прерывания беременности пациентка отказалась. Проведена консультация в Центре планирования семьи и репродукции. Противопоказаний к хирургическому вмешательству при сроке беременности 19—20 недель не определено. Вви-

**Место работы авторов:** 1Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия; 2Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, Россия

**Контактная информация:** Пароконная Анастасия Анатольевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Каширское шоссе 24, Москва 115478, Россия, Email: ANAPAR1@yandex.ru

Статья получена 01 мая 2012; утверждена в печать 06 августа 2012

Рис.1. Внешний вид пациентки



ду большого объема опухолевых масс, быстро экспансивного роста, возможности озлокачествления опухоли выполнено хирургическое вмешательство в объеме двусторонней мастэктомии.

#### Описание макро- и микропрепаратов.

«Правая молочная железа: ... определяется неправильной формы узел размерами 8 x 4 x 4,3 см, дольчатого вида плотноэластической консистенции с участками более рыхлой ткани белесоватого цвета....Узел в правой молочной железе имеет строение, характерное для листовидной опухоли. ...Строма сосочков обильная, то почти бесклеточная, то образована «более клеточной» рыхлой соединительной тканью. Клеточные участки стромы составляют небольшие очаговые зоны, в которых видны рыхло лежащие клетки вытянутой или округло-овальной формы. Ядра клеток умеренно полиморфны, слабо окрашены, встречаются единичные фигуры деления. Подобные изменения в узле позволяют отнести его к листовидной опухоли промежуточного типа, без достоверных признаков озлокачествления». «...Левая молочная железа:...узел дольчатого строения, размерами 11x10,5 x 5,5 см... . Узел в левой молочной железе имеет типичное гистологическое строение фиброаденомы с участками периканаликулярного строения. Эпителиальный и стромальный компоненты представлены в равном объеме.... Размеры узла позволяют отнести его к так называемой гигантской фиброаденоме».

### МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

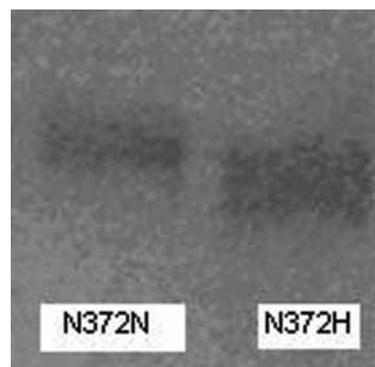
Интенсивные разработки молекулярных технологий в последнее десятилетие позволили

добиться значительных успехов в изучении генетических факторов, задействованных в процессах канцерогенеза при опухолях молочных желез и в некоторых случаях определяющих предрасположенность к возникновению заболевания, развитию контралатеральных и рецидивирующих опухолей, возможности метастазирования.

Несмотря на отсутствиеотягощенного семейного анамнеза у больной З., двустороннее поражение молочных желез и рецидивирование процесса указывают на высокую вероятность генетических нарушений.

Наиболее значимыми молекулярно-генетическими маркерами являются мутации и однонуклеотидные полиморфные варианты генов-супрессоров BRCA 1, BRCA 2, TP53. В этой связи было проведено молекулярно-генетическое исследование этих генов. При анализе ДНК, выделенной из периферической крови и ткани опухоли, с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и конформационно-чувствительного гель-электрофореза проведен скрининг мутаций и однонуклеотидных полиморфных вариантов, характерных для патологии молочной железы: гена BRCA 1 — экзонов 20 (5382insC), 5 (C61G), 2 (185delA) 11.8 (2080delA), (4154delA), 11.4 (E1038G), BRCA 2 — экзонов 10 (N372H), 2 (203G/A) и гена TP53 (локус R72P). Мутаций изучаемых генов не выявлено, однако структура гена BRCA2 представлена частым однонуклеотидным полиморфизмом в экзоне 10 — N372H в гетерозиготном состоянии, расположенном в зоне аминокислотных остатков 230—453, взаимодействующих с гистоновой ацетилтрансферазой P/CAF, что приводит к активации транскрипции других генов (рис. 2).

Рис.2. Пример электрофоретического разделения полиморфных аллелей N372H гена BRCA2. Гетерозиготный вариант N372H представлен в виде двух полос - двух фрагментов ДНК (ПЦР - продуктов) с различной подвижностью.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность благополучно завершилась срочными родами. При обследовании пациентки через 7 лет после операции рецидива заболеваний не отмечено. За период наблюдения у пациентки родился третий ребенок. Во время последней беременности роста опухоли также не наблюдалось.

Разработки молекулярных технологий в последнее десятилетие позволили добиться значительных успехов в изучении генетических факторов, задействованных в процессах канцерогенеза при опухолях молочных желез и в некоторых случаях определяющих предрас-

положенность к возникновению заболевания, развитию контралатеральных и рецидивирующих опухолей, возможности метастазирования. По нашему мнению, при выявлении подобных клинических случаев беременность пациентки не должна являться причиной отказа от операции. Для определения оптимальных и наиболее безопасных сроков выполнения хирургического вмешательства необходима консультативная поддержка акушеров-гинекологов. Больные с листовидными опухолями нуждаются также в проведении тщательного молекулярно-генетического исследования для выявления факторов риска и возможных причин патологии с целью оптимизации лечения и наблюдения.

## Характеристики тройного негативного рака молочной железы у пациенток с мутацией BRCA1: результаты популяционного исследования молодых женщин.

LEE E, MCKEAN-COWDIN R, MA H, SPICER DV, VAN DEN BERG D, BERNSTEIN L, URSIN G.

«Тройной негативный рак молочной железы» (ТНПМЖ) либо слабо экспрессирует рецепторы эстрогена, прогестерона и человеческого эпидермального фактора роста, либо не экспрессирует вовсе. Такие опухоли отличаются неблагоприятным прогнозом и чаще встречаются у женщин с мутацией BRCA1. В исследовании изучалось, появляются ли отличительные черты у ТНПМЖ после того, как установлен статус мутации гена BRCA1. Произведено секвенирование генов BRCA1 и BRCA2 у 1469 пациенток с РМЖ в возрасте 20-49 лет, проживающих в округе Лос-Анджелес (Калифорния). Клинические, патоморфологические и гормональные характеристики были сравнены в подгруппах, определенных мутацией BRCA1 и тройным негативным фенотипом. У 48% носителей мутации BRCA1 был диагностирован ТНПМЖ, у не носителей – в 12% случаев. В обеих группах тройной негативный

фенотип опухоли был ассоциирован с более молодым возрастом. У женщин без мутации BRCA1 и с тройным негативным фенотипом опухоли был выше пременопаузальный индекс массы тела и более ранний возраст первой беременности по сравнению с женщинами без тройного негативного статуса опухоли. Возраст наступления менархе и другие репродуктивные факторы не были связаны с тройным негативным фенотипом вне зависимости от наличия мутации BRCA1. Среди носителей мутации BRCA1 у евреек из группы Ашкенази вероятность развития ТНПМЖ была выше примерно в 5 раз. Результаты исследования показали, что среди носителей и не носителей мутации BRCA1 существуют специфические характеристики, связанные с тройным негативным фенотипом опухоли.

*Источник: J Clin Oncol. 2011 Nov 20;29(33):4373-80. Epub 2011 Oct 17.*

## Носители BRCA1/2: их репродуктивные планы и возможности проведения преимплантационной и пренатальной генетической диагностики.

JULIAN-REYNIER C, FABRE R, COUPIER I, STOPPA-LYONNET D, LASSET C, CARON O, MOURET-FOURME E, BERTHET P, FAIVRE ., FRENAY M, GESTA P, GLADIEFF L, BOUHNIC AD, PROTIÈRE C, NOGUÈS C.

Целью своего исследования авторы определили влияние анализа мутаций генов BRCA1/2 на принятие решения о планировании беременности и возможности проведения преимплантационной (ПИД) и пренатальной (ПНД) генетической диагностики. В данное исследование были включены носители мутаций генов BRCA1/2 репродуктивного возраста (N = 605; 449 женщин; 151 мужчин). Использовались результаты проведенного анкетирования. В целом, 32,5% и 50% участников отметили, что пройдут ПИД и ПНД при следующей беременности; 12.1% опрошенных не планируют следующую

беременность. Намерение выполнить ПНД не зависело от пола и возраста, но чаще появлялось у лиц, не планирующих иметь ребенка (OR 95%, доверительный интервал 3,5 (1,9-6,4)) и у лиц, у которых было меньшее количество родственников с онкологическими заболеваниями (OR 1,5 95% доверительный интервал (1,0-2,3)). Соответственно, чем большее число носителей мутаций обсуждают свои репродуктивные планы, тем реже они прибегают к применению ПНД.

*Источник: Genet Med. 2012 Jan 12. Doi: 10.1038/gim.2011.27.*

## Беременность после аутотрансплантации яичниковой ткани

DITTRICH R, LOTZ L, KECK G, HOFFMANN I, MUELLER A, BECKMANN MW, VAN DER VEN H, MONTAG M.

Авторы приводят описание первого случая живорождения после трансплантации яичниковой ткани после ее трансплантации до замораживания. Женщине 25 лет с диагнозом «лимфома Ходжкина, рецидив» до начала химиотерапии произведен забор овариальной ткани. Яичниковая ткань держалась охлажденной более 20 часов в специальной среде. После преждевременной яичниковой недостаточности, вызванной химиотерапией по поводу основного заболевания, криоконсервированная яичниковая ткань была пересажена ортотопически. Авторы проводят оценку восстановлению яичниковой функции после трансплантации. Оценивают фертильность и возможность беременности.

Функция яичников восстановилась через 3 мес. после аутотрансплантации: отмечено развитие фолликулов и продукция эстрогенов. На 5 менструальном цикле была проведена умеренная стимуляция ФСГ по короткому протоколу. Когда на УЗИ обнаружили фолликул размерами 18-20 мм в трансплантате яичника был добавлен ХГЧ и было совершено оплодотворение. На 14-й день лютеиновой фазы были подтверждены уровень ХГЧ и маточная беременность, завершившаяся родами. Требуются дальнейшие исследования перед тем, как данный метод сохранения репродуктивной функции будет внедрен в широкую клиническую практику.

*Источник: Fertil Steril. 2011. Dec 16.*

## Опухоли поджелудочной железы при беременности: диагностика, осложнения и лечение

BOYD CA, BENARROCH-GAMPEL J, KILIC G., KRUSE EJ, WEBER SM, RIALI TS.

Опухоли поджелудочной железы редко встречаются при беременности. В мировой литературе описано менее 25 случаев как доброкачественных, так и злокачественных опухолей.

Авторы представляют 3 уникальных наблюдения опухолей поджелудочной железы, диагностированных во время беременности: одна – муцинозная кистозная опухоль и 2 - аденокарциномы. Проанализирована литература, посвященная опухолям поджелудочной железы, диагностированным во время беременности и вопросам диагностики, осложнениям и лечению. Авторы подчеркивают, что при беременности пользуются такими методами диагностики как МРТ и УЗИ. У пациенток с доброкачественными опухолями или предопухолевыми заболеваниями хирургическое лечение может быть отложено до второ-

го триместра. При появлении симптомов или в случае сдавления матки опухолью можно выполнить операцию в срочном порядке. В случае злокачественных опухолей откладывание операции должно быть соотнесено с риском прогрессии онкологического заболевания. Вопрос о прекращении беременности обсуждается, если опухоль диагностирована в первом триместре. Если опухоль обнаружена в третьем триместре, ее можно удалить после родоразрешения. В случае злокачественной опухоли, возможно родоразрешение на более раннем сроке при адекватной зрелости плода. Диагностика опухоли во время беременности предоставляет комплексную дилемму, лечение варьирует и зависит от срока гестации и предпочтений пациентки.

*Источник: J Gastrointest Surg. 2011 Dec 9.*

## Фертильность после брахитерапии простаты постоянными источниками I-125 при локализованном раке предстательной железы.

DELAUNAY B, DELANNES M, BACHAUD JM, BOUAZIZ M, SALLOUM A, THOULOZAN M, SOULIÉ M, PLANTE P, HUYGHE E.

Авторы отмечают, что интерес к сохранению фертильности у мужчин средних лет постоянно растет. Рак простаты, являясь вторым по распространенности у мужчин, сегодня диагностируется в более раннем возрасте. Брахитерапия позволяет сохранить эякуляцию. Целью исследования авторов явилось изучение фертильности мужчин при проведении брахитерапии. В наблюдение включено 270 сексуально активных мужчин с локализованным раком простаты, которым проводилась брахитерапия (постоянные импланты с I-125) в Институте Claudius Regaud в 2000-2006 г.г, средний возраст больных составил 65 лет (43-80), 4 пациента самостоятельно, без информации врача, проявили интерес к сохранению своей ре-

продуктивной функции. Четырем пациентам 43, 48, 57, 61лет провели анализ спермы по окончании лечения (через год после брахитерапии). Отмечены астеноспермия и гипоспермия. Тем не менее, даже при таких спермограммах у супруг пациентов случались спонтанные беременности.

Авторы делают вывод о том, что необходимо информировать мужчин о возможности сохранения их репродуктивной функции, о возможных негативных эффектах противоопухолевого лечения на фертильность. Необходимо всем больным предоставлять информацию о способах сохранения репродуктивной функции.

*Источник: Prog Urol. 2012 Jan; 22(1):53-7. Epub 2011 Jul 19.*

АННАЛЫ: ENDOCRINE SOCIETY

## Возможности использования антимюллера гормона для оценки фертильности у онкологических больных.

Подготовил КРАВЧЕНКО Д.Н.

Активность фолликулов, сохранившихся после проведения гонадотоксичного лечения, косвенно демонстрирующая состояние репродуктивной функции молодых женщин после химиотерапии (ХТ), можно определить по результатам анализа гормона. Это анализ «антимюллера» гормона (АМН), определяющий овариальный резерв. На данный момент врачи используют его, чтобы подсчитать овариальный резерв до начала программы экстракорпорального оплодотворения.

Исследователи из Шотландии выяснили, что измерение АМН показывает, какова вероятность сохранения фолликулов после химиотерапии. «Сохранение репродуктивной функции волнует многих молодых женщин с онкологическими заболеваниями», – сказал ведущий исследователь, д.м.н., профессор клинической репродук-

тологии при Эдинбургском Университете Richard Anderson. «Этот анализ будет полезен женщинам, которым недавно поставлен онкологический диагноз. С его помощью можно определить, требуется ли им предпринять что-либо для сохранения фертильности». По данным Американского Общества Рака в одних лишь Соединенных Штатах РМЖ диагностируется более чем у 25000 женщин моложе 45 лет.

В это исследование R. Anderson включил 50 женщин в состоянии пременопаузы, которым только поставили диагноз раннего РМЖ. У всех женщин была сохраненная менструальная функция. Пациенток попросили ежедневно вести дневник менструаций. До начала ХТ был оценен уровень АМН. Повторно его уровень оценили через один и два года после начала лечения.

До ХТ, средний уровень АМН равнялся 0.4 нг/

мл. После противоопухолевого лечения уровень гормона быстро упал и перестал определяться (меньше 0.16 нг/мл) у 68% женщин после одного курса ХТ. Через год 11 женщин покинули исследование, в основном, из-за рецидива заболевания. Дневники менструаций велись 39 женщинами после первого года, 29 – после второго.

Низкий уровень АМН после лечения соответствовал состоянию аменореи – отсутствию менструаций. У женщин с низким уровнем АМН до лечения (меньше 0.4 нг/мл) вероятность пре-

кращения менструаций после ХТ в 16 раз выше. У женщин с высоким уровнем АМН до лечения (более 0.92 нг/мл) вероятность сохранения менструаций после ХТ в 5 раз выше.

«Наши данные показали, что анализ на АМН, выполненный до начала лечения, позволит индивидуализировать риск конкретной женщины в отношении потери фертильности после ХТ по поводу РМЖ», - отметил Anderson. Ученый отметил, что результаты исследования, возможно, будут экстраполированы и на другие виды рака.

## Оценка овариального резерва при помощи анти-мюллера гормона у взрослых лиц с диагностированным и пролеченным в детстве злокачественным новообразованием.

LIE FONG S, LAVEN JS, HAKVOORT-CAMMEL FG, SCHIPPER I, VISSER JA, THEMME AP, DE JONG FH, VAN DEN HEUVEL-EIBRINK MM.

С помощью анти-мюллера гормона (АМГ) исследователи оценили степень гонадотоксического влияния примененного в детстве противоопухолевого лечения на примере наблюдения 185 женщин (кагорная группа). Контрольную группу составили 42 пациентки. Средний период наблюдения составил 18,1 лет (4,1-43,2 года).

Средние концентрации АМГ в когортой группе не отличались от концентраций в контрольной группе (1,7 vs 2,1 microg/l; P = 0,57). Однако уровни АМГ были ниже, чем 10-й перцентиль нормальных значений в 27% (49/182) выживших пациентов. Также у 43% (79/182) уровень АМГ был ниже 1,4 microg/l, что является установленной пороговой величиной, предсказывающей развивающуюся беременность после применения вспомогательных репродуктивных технологий. Не отмечены различия в уровне АМГ в подгруппах

женщин в зависимости от вида опухоли. Однако лица, получившие 3 и более курса химиотерапии с прокарбазином, имели значительно меньший показатель АМГ, чем в контрольной группе (0,5 microg/l; P = 0,004). Величина этого гормона также была снижена у лиц, которым проводили тотальное облучение в детстве или дистанционную лучевую терапию на область брюшной полости и малого таза (< 0,1 microg/l; P < 0,001).

Авторы считают, что АМГ можно использовать для определения группы пациенток, которым угрожает снижение фертильности или преждевременная яичниковая недостаточность. В таких случаях до начала противоопухолевого лечения необходимо информировать больных и рассмотреть возможности сохранения фертильности.

*Источник: Hum Reprod. 2009 Apr;24(4): 982-90. Epub 2009 Jan 18.*