

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

## QUALITY OF LIFE

### Медикаментозная защита яичников в период проведения программной противоопухолевой лекарственной терапии у больных с классической лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами

### Pharmacological Protection of Ovaries During Program Drug Chemotherapy in Classical Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma Patients

*И.Е. Антух<sup>1</sup>, В.О. Шпирко<sup>2</sup>, Т.А. Назаренко<sup>1</sup>, Я.О. Мартиросян<sup>1</sup>, А.М. Бирюкова<sup>1</sup>, С.В. Хохлова<sup>1</sup>, Г.С. Тумян<sup>2</sup>*

*IE Antukh<sup>1</sup>, VO Shpirko<sup>2</sup>, TA Nazarenko<sup>1</sup>, YaO Martirosyan<sup>1</sup>, AM Biryukova<sup>1</sup>, SV Khokhlova<sup>1</sup>, GS Tumyan<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ул. Академика Опарина, д. 4, Москва, Российская Федерация, 117997

<sup>1</sup> VI Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4 Akademika Oparina ul., Moscow, Russian Federation, 117997

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

<sup>2</sup> NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

#### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценить эффективность защиты яичников и возможности сохранения фертильности при использовании агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) у больных с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) и неходжкинскими лимфомами (НХЛ) в период проведения программной противоопухолевой лекарственной терапии.

**Материалы и методы.** В настоящее исследование включено 247 пациенток (кЛХ — 187, НХЛ — 60), получавших программное противоопухолевое лечение в период с 2019 по 2023 г. Больные были в возрасте 13–42 года (медиана 24 года). Перед началом противоопухолевой терапии и после ее завершения у всех больных оценивали уровень антимюллерового гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола в сыворотке. Кроме того, выполнялось УЗИ органов малого таза для определения числа антральных фолликулов. С целью защиты яичников в период проведения противоопухолевой терапии 67 (27 %) из 247 больных получали аГнРГ. Состояние овариального резерва по результатам УЗИ и уровню АМГ, ФСГ, эстрадиола оценивали через 2–3 мес. после окончания программы противоопухолевого лекарственного лечения либо после спонтанного восстановления менструации.

**Результаты.** Менструальный цикл восстановился у 194 (78,5 %) из 247 пациенток вне зависимости от варианта злокачественной лимфоидной опухоли. При кЛХ этот показатель составил 79,7 % ( $n = 149$ ), при НХЛ — 75 % ( $n = 45$ ). Таким образом, потеря функции яичников имела место у 20,3 % ( $n = 38$ ) больных кЛХ и у 25 % ( $n = 15$ ) — НХЛ. Предикторами нормализации функции яичников оказались возраст  $\leq 28$  лет и уровень АМГ  $> 2,45$  нг/мл. Вероятность восстановления менструального цикла не зависела

#### ABSTRACT

**Aim.** To assess the efficacy of ovarian protection and options for fertility preservation with the use of gonadotropin-releasing hormone agonists (a-GnRH) in patients with classical Hodgkin lymphoma (cHL) and non-Hodgkin lymphomas (NHLs) during program drug chemotherapy.

**Materials & Methods.** The study enrolled 247 female patients (187 with cHL and 60 with NHLs) undergoing program drug chemotherapy from 2019 to 2023. The patients were aged 13–42 years (median 24 years). Prior to chemotherapy and after it was completed, the serum anti-Müllerian hormone (AMH), follicle-stimulating hormone (FSH), and estradiol levels were measured. Besides, antral follicle count was estimated by pelvic ultrasound. To provide ovarian protection during chemotherapy, a-GnRH was administered to 67 (27 %) out of 247 patients. Ovarian reserve was assessed based on ultrasound and AMH, FSH, and estradiol levels in 2–3 months after completing the program of drug chemotherapy or after spontaneous menstrual recovery.

**Results.** Menstrual cycle recovered in 194 (78.5 %) out of 247 patients, regardless of lymphoid malignancy variant. Among them, there were 79.7 % ( $n = 149$ ) of cHL patients and 75 % ( $n = 45$ ) of NHL patients. Accordingly, ovarian function was lost in 20.3 % ( $n = 38$ ) of cHL patients and 25 % ( $n = 15$ ) of NHL patients. Predictors of ovarian function recovery appeared to be age  $\leq 28$  years and AMH level  $> 2.45$  ng/mL. Pharmacological protection of ovaries did not impact the probability of menstrual cycle recovery. Regardless of immunomorphological variant of lymphoid malignancy, a regular menstrual cycle was completely restored in 48 (71.6 %) out of 67 a-GnRH recipients and in 146 (81.1 %) out of 180 patients without a-GnRH treatment.

от проведения медикаментозной защиты яичников. Независимо от иммуноморфологического варианта злокачественной лимфоидной опухоли у 48 (71,6 %) из 67 пациентов, получавших аГнРГ, и у 146 (81,1 %) из 180, которым аГнРГ не назначался, регулярный менструальный цикл восстановился в полном объеме.

**Заключение.** Большинство больных кЛХ и НХЛ раннего репродуктивного возраста ( $\leq 30$  лет) имеют шанс на восстановление менструального цикла по завершении программного противоопухолевого лекарственного лечения по схемам, подобным BEACOPP, EACODD(PP)-14, R-CHOP, R-Da-EPOCH и др. Назначение аГнРГ в период проведения противоопухолевой терапии не обеспечивает сохранение овариального резерва. Исходная высокая концентрация ФСГ и сниженная — АМГ косвенно свидетельствует о нарушениях в системе овариального резерва. Именно у этой категории больных при планировании интенсивных режимов комбинированной цитостатической терапии целесообразно выполнить предварительный забор ооцитов/эмбрионов с последующей их криоконсервацией из-за высокого риска преждевременной потери функции яичников.

**Ключевые слова:** репродуктивная функция, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, классическая лимфома Ходжкина, диффузная В-крупноклеточная лимфома, первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, фертильность у больных с гематологическими злокачественными опухолями.

**Получено:** 15 июля 2023 г.

**Принято в печать:** 9 декабря 2023 г.

*Для переписки:* Валерия Олеговна Шпирко, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(909)988-70-58; e-mail: shpirko.valerya@yandex.ru

*Для цитирования:* Антух И.Е., Шпирко В.О., Назаренко Т.А. и др. Медикаментозная защита яичников в период проведения программной противоопухолевой лекарственной терапии у больных с классической лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами. Клиническая онкогематология. 2024;17(1):59–65.

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-59-65

**Conclusion.** Most of cHL and NHL patients of early reproductive age ( $\leq 30$  years) have a fair chance of menstrual cycle recovery after completing the program drug chemotherapy similar to BEACOPP, EACODD(PP)-14, R-CHOP, R-Da-EPOCH and other regimens. Ovarian reserve cannot be preserved by means of a-GnRH administration during chemotherapy. High baseline FSH and low baseline AMH levels indirectly indicate evidence of impaired ovarian reserve. Patients belonging to this category are those who, if intensive combined cytostatic therapy regimens are planned, should undergo prior oocyte/embryo retrieval with subsequent cryopreservation due to the risk of premature loss of ovarian function.

**Keywords:** reproductive function, gonadotropin-releasing hormone agonists, classical Hodgkin lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, fertility in patients with hematological malignancies.

**Received:** July 15, 2023

**Accepted:** December 9, 2023

*For correspondence:* Valeriya Olegovna Shpirko, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(909)988-70-58; e-mail: shpirko.valerya@yandex.ru

*For citation:* Antukh IE, Shpirko VO, Nazarenko TA, et al. Pharmacological Protection of Ovaries During Program Drug Chemotherapy in Classical Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma Patients. Clinical oncohematology. 2024;17(1):59–65. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-59-65

## ВВЕДЕНИЕ

Эффективность современных программ лечения злокачественных лимфоидных опухолей высокая и позволяет говорить о долгосрочной выживаемости, а при классической лимфоме Ходжкина (кЛХ) — о полном излечении большинства больных. Необходимо отметить, что кЛХ является самой частой гематологической опухолью в возрасте 15–24 года. Это значит, что основная задача исследователей — это не только избавление пациента от злокачественной опухоли, но и обеспечение высокого уровня качества жизни с сохранением фертильности. Вместе с тем приблизительно у  $\frac{2}{3}$  больных женского пола после лекарственного противоопухолевого лечения впоследствии диагностируется преждевременная недостаточность

яичников (ПНЯ) [1–4]. Хорошо известно, что цитотоксическое воздействие противоопухолевых препаратов на интенсивно пролиферирующие клетки в таких органах, как костный мозг, желудок, тонкая кишка, толстая кишка и др., обычно является обратимым. В то же время в яичниках, начиная с эмбрионального периода, число половых клеток ограничено и они не способны к регенерации. По этой причине повреждение яичников обычно расценивается как прогрессирующее и необратимое. ПНЯ не только ухудшает качество жизни женщин вследствие развития бесплодия и менопаузальных симптомов, но и увеличивает риск возникновения других серьезных осложнений, таких как остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания и деменция [5, 6]. В ряде публикаций показано, что у 30 % лиц женского пола до 20 лет менструальный цикл не восстанавливается в полном объеме после противо-

опухолечного лечения, а у женщин старше 30 лет частота данного осложнения достигает уже 80 % [7–9]. В связи с этим вопросы защиты яичников от повреждающего воздействия противоопухолевых препаратов до настоящего времени остаются чрезвычайно актуальными и в целом нерешенными [10, 11].

Одним из активно используемых в клинике способов защиты овариального резерва служит медикаментозное подавление функции яичников на весь период противоопухолевого лечения [2, 12]. Было отмечено, что у пациенток до периода полового созревания нарушения репродуктивной функции после противоопухолевой терапии наблюдаются значительно реже в сравнении с больными более старшего возраста [13, 14]. Действительно, в ранних исследованиях показана определенная целесообразность применения агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) для сохранения овариального резерва у молодых пациенток после интенсивных режимов противоопухолевой терапии [13, 15]. Несмотря на то что данный подход изучается уже около 30 лет, его эффективность до настоящего времени остается под сомнением, а механизм действия аГнРГ до конца неизвестен. В литературе существует много противоречащих друг другу исследований. В одних показана эффективность аГнРГ для защиты фолликулярного резерва яичников. В других продемонстрированы одинаковая частота развития ПНЯ и сходные уровни фолликулостимулирующего гормона у пациенток, получавших противоопухолевое лечение с медикаментозной защитой яичников и без таковой [16–18].

**Цель настоящего исследования** — оценить эффективность защиты яичников и возможности сохранения фертильности при использовании аГнРГ у больных КЛХ и неходжкинскими лимфомами (НХЛ) в период проведения лекарственной противоопухолевой терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее ретроспективное исследование включено 247 пациенток с КЛХ ( $n = 187$ ) и НХЛ ( $n = 60$ ), получавших противоопухолевое лечение в период с 2019 по 2023 г. Больные были в возрасте 13–42 года (медиана 24 года). Диагноз КЛХ у всех 187 (76 %) больных подтвержден иммуногистохимически. У остальных 60 (24 %) пациенток с НХЛ диагностированы диффузная В-крупноклеточная лимфома ( $n = 18$ ; 30 %), первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома ( $n = 13$ ; 22 %), фолликулярная лимфома ( $n = 18$ ; 30 %), лимфомы маргинальной зоны ( $n = 7$ ; 11 %), лимфома Беркитта ( $n = 4$ ; 7 %). Режимы противоопухолевого лечения включали алкилирующие препараты, антрациклиновые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы II, винкаалкалоиды, производные платины и др. При КЛХ наиболее часто использовались ВЕАСОРР-подобные схемы лечения, а при НХЛ — R-СНОР/R-ЕРОСН-подобные режимы. У 33 (13 %) больных с рецидивами проводилась высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

**Таблица 1.** Распределение больных КЛХ и НХЛ в группы с учетом назначения аГнРГ и восстановления менструального цикла в период проведения лекарственной противоопухолевой терапии

Группа пациенток	Число пациенток	Группа I	Группа II
		(менструальный цикл восстановился), $n$	(менструальный цикл не восстановился), $n$
Получавшие аГнРГ	67 (27,0 %)	48 (71,6 %)	19 (28,4 %)
Не получавшие аГнРГ	180 (73,0 %)	146 (81,1 %)	34 (18,9 %)

аГнРГ — агонисты гонадотропин-рилизинг гормона; КЛХ — классическая лимфома Ходжкина; НХЛ — неходжкинские лимфомы.

Перед началом противоопухолевой терапии, т. е. еще до введения аГнРГ у всех 67 больных оценивали уровень антимюллерового гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола в сыворотке. При обращении пациентки в первую фазу менструального цикла исследования выполнялись во 2–5-й день цикла. Учитывая узкий спектр колебания значений АМГ, допускается определение уровня этого показателя вне зависимости от дня цикла. Кроме того, проводилось УЗИ органов малого таза с целью определить число антральных фолликулов. По тем же методикам оценивалось состояние овариального резерва через 2–3 мес. после окончания противоопухолевого лечения либо после спонтанного начала менструации. Исследование концентрации гормонов проводилось с использованием реагентов для определения ФСГ и эстрадиола. Реагенты Elecsys АМН Plus производства Roche Diagnostics GmbH (Швейцария) применялись для количественного определения АМГ методом электрохемилюминесценции.

С учетом состояния репродуктивной функции после завершения лекарственного этапа противоопухолевой терапии все больные были распределены в две группы. Первую составили 194 (78,5 %) пациентки, у которых регулярная менструальная функция восстановилась в полном объеме, вторую — 53 (21,5 %) больных, у которых менструальный цикл не восстановился. В свою очередь, в каждой группе были выделены подгруппы пациенток, получавших медикаментозную защиту яичников в период проведения противоопухолевой терапии и без таковой. В качестве аГнРГ больным в основном назначался гозерелин в дозе 3,6 мг п/к в переднюю брюшную стенку каждые 28 дней (табл. 1).

### Статистический анализ

Для статистического анализа и построения графиков использовалась статистическая программа GraphPad Prism (GraphPad Software, США) и программа SPSS Statistics 28 (IBM, США) с пакетом модулей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В работе определен ряд параметров, сопряженных с высоким риском потери репродуктивной функции после завершения противоопухолевого лечения. Фактором, в значительной степени определяющим развитие ПНЯ, оказался возраст. При развитии ПНЯ отмечается

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика исходных клинико-лабораторных параметров у больных кЛХ и НХЛ с восстановившимся менструальным циклом и без такового после противоопухолевой терапии

Параметр	Пациентки с восстановившимся менструальным циклом (n = 194)	Пациентки без восстановления менструального цикла (n = 53)	p
Средний возраст, лет	23,4	27,4	<b>0,001*</b>
Медиана (Q1; Q3) числа антральных фолликулов	13,8 (7,8; 15,9)	9,7 (5,8; 13,1)	0,060**
Медиана (Q1; Q3) продолжительности менструального цикла, дни	28 (26,5; 29,0)	28 (28,0; 30,0)	<b>0,030**</b>
Медиана (Q1; Q3) АМГ, нг/мл	3,3 (1,8; 4,8)	1,9 (1,2; 3,1)	<b>0,040**</b>
Медиана (Q1; Q3) ФСГ, мМЕ/мл	5,0 (3,2; 8,1)	9,7 (5,2; 10,9)	<b>0,040**</b>
Число пациенток с операциями по поводу заболевания яичников в анамнезе	4 (2,1%)	6 (11,3%)	<b>0,010***</b>
Среднее (SD) число циклов химиотерапии	5,9 (2,0)	6,1 (1,6)	0,500*
Среднее (SD) число условных баллов, отражающих степень гонадотоксичности цитостатических препаратов	21,5 (10,1)	24,6 (12,3)	0,180*
Число пациенток с ВДХТ и аутоТГСК	0	33 (62,3%)	<b>&lt; 0,001***</b>

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Q1, Q3 — 1-й, 3-й квартили; SD — стандартное отклонение; АМГ — антимюллеров гормон; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; кЛХ — классическая лимфома Ходжкина; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

\* t-тест; \*\* тест Манна—Уитни; \*\*\* точный тест Фишера.

значимо более низкий уровень АМГ и более высокий уровень ФСГ еще до начала противоопухолевой терапии. Так, уровень АМГ составил 1,9 нг/мл в сравнении с 3,3 нг/мл у больных с восстановленным менструальным циклом ( $p = 0,04$ ). Концентрация ФСГ в сыворотке составила 9,7 и 5,0 мМЕ/мл соответственно ( $p = 0,04$ ).

В зависимости от иммуноморфологического варианта злокачественной лимфоидной опухоли и этапа ее течения (первая линия терапии, рецидив, рефрактерное течение) пациентки получали соответствующие режимы противоопухолевого лекарственного лечения. Хорошо известно, что цитостатические препараты имеют разную степень гонадотоксичности. Наибольший риск для фертильности представляют алкилирующие агенты, причем их токсичность напрямую зависит от кумулятивной дозы препарата и возраста больных. Так, суммарная доза циклофосфамида, которая приводит к ПНЯ, составляет 20 г у больных в возрасте до 20 лет, 9 г — в возрасте до 30 лет и 5 г — в возрасте до 40 лет [19].

С целью систематизации результатов для обобщенного собственного анализа, а также опираясь на данные литературы о степени гонадотоксичности различных цитостатических средств, в настоящем исследовании было принято решение о присвоении каждому противоопухолевому препарату от 0 до 2 баллов. Препарату с недоказанной или низкой степенью гонадотоксичности присваивается 0 баллов, с умеренной — 1 и высокой — 2. Баллы суммировались в соответствии со схемой и количеством циклов противоопухолевой терапии.

Как правило, пациентки получали 6 циклов лекарственной противоопухолевой терапии. Общая сумма условных баллов на программу, включавшую 6 циклов лечения, в среднем составила 21. Различия по сумме баллов у больных кЛХ (24) и НХЛ (15) оказались статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ). Кроме того, анализу подвергнуты данные пациенток ( $n = 33$ ), которым выполнена аутоТГСК. У всех 33 больных с аутологичной

трансплантацией зарегистрирована потеря функции яичников. Все эти клинические наблюдения подтверждают абсолютную необходимость предварительного забора и криоконсервации ооцитов/эмбрионов у пациенток, которым предстоит интенсивная ВДХТ в качестве режима кондиционирования с последующей аутоТГСК. Сравнительная характеристика исходных клинических и лабораторных данных больных, включенных в настоящее исследование, представлена в табл. 2.

В настоящем исследовании с помощью ROC-анализа определены показатели, наличие которых оказывает влияние на репродуктивный потенциал больных. Возраст старше 28 лет как прогностический фактор отрицательно влияет на исход с точки зрения восстановления менструального цикла с чувствительностью модели 71,2% и специфичностью 68,8%. Уровень АМГ  $< 2,45$  нг/мл позволяет оценить аналогичный исход с чувствительностью модели 63% и специфичностью 81,3%. Использование обеих переменных позволило построить модель логистической регрессии (рис. 1).

В работе подвергнута анализу вероятность восстановления менструального цикла в зависимости от приема аГнРГ на протяжении всего периода противоопухолевой терапии (см. табл. 1). Восстановление менструального цикла отмечено у 48 (71,6%) из 67 больных, получавших аГнРГ с целью защиты яичников. В группе пациенток, не получавших аГнРГ в период противоопухолевого лечения, регулярная менструальная функция восстановилась в полном объеме у 146 (81,1%) из 180. Однако различия между анализируемыми группами больных оказались статистически незначимыми ( $p = 0,47$ ).

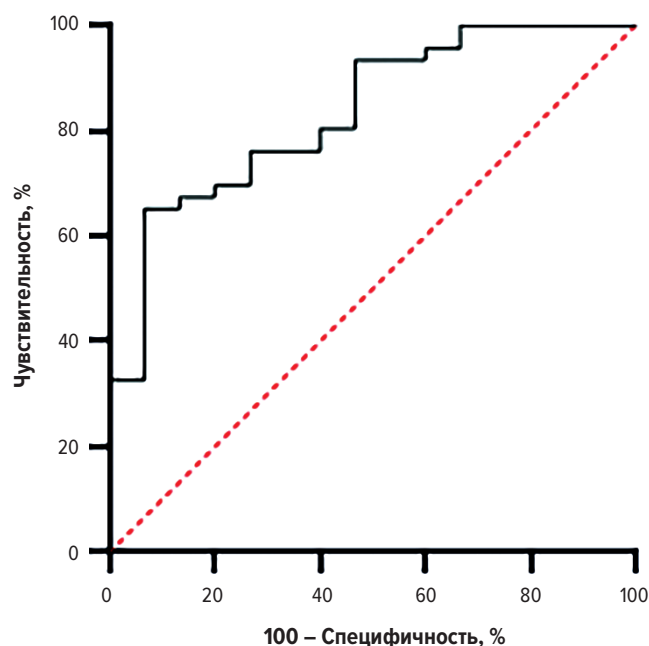
Всем пациенткам, включенным в настоящее исследование, до и после проведения противоопухолевой терапии выполнена оценка гормонального статуса в группе с медикаментозной защитой яичников аГнРГ и без таковой. Концентрации АМГ, ФСГ, ЛГ (лютеинизирующего гормона) и Е2 (эстрадиола) в сыворотке до противоопухолевой терапии

были сопоставимыми у всех пациенток. Ко времени завершения противоопухолевого лечения в группе больных, получавших аГнРГ, средний уровень АМГ снизился с 2,8 (диапазон 1,5–5,9 нг/мл) до 0,65 нг/мл (диапазон 0,19–1,20 нг/мл). У больных, которые не получали аГнРГ, уровень АМГ снизился с 1,5 (диапазон 0,7–3,6 нг/мл) до 0,37 нг/мл (диапазон 0,12–0,90 нг/мл). Выявленные различия оказались статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). У пациенток, получавших аГнРГ, средний уровень ФСГ, наоборот, повышался с 5,8 (диапазон 3,7–7,4 МЕ/л) до 12,2 МЕ/л (диапазон 5,7–55,7 МЕ/л). У больных, которым не назначался аГнРГ, средний уровень ФСГ повысился с 5,8 (диапазон 3,5–10,4 МЕ/л) до 11,0 МЕ/л (диапазон 6,2–22,8 МЕ/л). Различия также оказались статистически значимыми ( $p = 0,01$ ). Уровни ЛГ и Е2 были вполне сопоставимыми до и после химиотерапии в обеих группах.

В группе пациенток, получавших аГнРГ, суммарное число антральных фолликулов в правом и левом яичниках до проведения противоопухолевой терапии составило 13 (диапазон 7,5–19,5), а в группе без аГнРГ — 8,5 (диапазон 3,0–12,5). В указанных группах на фоне цитостатической терапии количество антральных фолликулов в яичниках уменьшилось до 5 (диапазон 2–8) и 4 (диапазон 2–7) соответственно. Полученные различия оказались статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, после подтверждения негативного влияния цитостатической терапии на состояние овариального резерва нами были определены группы больных КЛХ и НХЛ с высоким и низким риском преждевременной потери функции яичников. Проведен анализ эффективности защиты яичников аГнРГ у больных с низким и высоким прогнозируемым риском ПНЯ. При первичном обследовании овариальный резерв расценивался как нормальный/высокий — у 194 (78,5 %) из 247 пациенток и как промежуточный/низкий — у 53 (21,5 %). Полученные результаты оказались полностью сопоставимыми при сравнении с группами больных с восстановившимся или невосстановившимся менструальным циклом. Следовательно, изучение на первичном этапе риска потери функции яичников в совокупности с интенсивностью предстоящей противоопухолевой терапии с большой долей вероятности позволяет прогнозировать состояние овариального резерва и возможности сохранения репродуктивной функции у пациенток с КЛХ и НХЛ.

У пациенток раннего репродуктивного возраста ( $\leq 30$  лет) с высоким уровнем АМГ и нормальным — ФСГ после завершения лекарственного противоопухолевого лечения наблюдалось значительное снижение овариального резерва. Необходимо отметить, что вне зависимости от возраста больных в результате проведения цитостатической терапии происходит снижение овариального резерва в той или иной степени в сравнении с исходным. Это подтверждается наличием корреляционной связи между уровнем АМГ до противоопухолевой терапии и после ее завершения. В настоящем исследовании установить связь между медикаментозной защитой яичников и состоянием овариального резерва после завершения лекарственной противоопухолевой терапии не удалось.



**Рис. 1.** Риск развития преждевременной недостаточности яичников у больных КЛХ и НХЛ разного возраста и с разным уровнем АМГ. Результаты ROC-анализа: площадь под кривой (AUC) составила 76,2 %, чувствительность модели — 78,4 %, специфичность — 75,5 %

**Fig. 1.** Risk of premature ovarian failure in cHL and NHL patients of different age and with different AMH levels. The results of ROC analysis: area under curve (AUC) accounted for 76.2 %, model sensitivity was 78.4 %, and specificity was 75.5 %

## ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы сохранения репродуктивной функции у молодых женщин с гематологическими злокачественными опухолями широко обсуждаются в литературе [3, 20–22]. В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в этом направлении. Они заключаются в необходимости обязательного консультирования молодых пациенток гинекологом-репродуктологом с решением вопроса о необходимости забора и криоконсервации репродуктивного материала для отсроченного деторождения либо медикаментозной защиты яичников в период проведения противоопухолевого лекарственного лечения [1, 7]. Пожалуй, к одной из первых попыток защиты яичников от повреждающего воздействия химиотерапии можно отнести применение в клинической практике аГнРГ, назначаемых в период проведения противоопухолевого лечения [11, 12, 13, 15]. Эффективность такого подхода до настоящего времени не вполне определена. По мнению одних авторов, назначение аГнРГ снижает повреждающее действие цитостатических препаратов на яичники, других — существенных преимуществ такого подхода не обнаружено [15, 16, 18, 23]. Злокачественные лимфоидные опухоли, в частности КЛХ и НХЛ, вполне могут служить наиболее показательными нозологически очерченными заболеваниями для оценки репродуктивной функции у молодых ( $\leq 30$  лет) пациенток после завершения лекарственного противоопухолевого лечения. Во-первых, КЛХ и некоторые агрессивные варианты НХЛ чаще развиваются у женщин молодого

возраста; во-вторых, химиотерапия разной степени интенсивности остается базовым методом противоопухолевого лечения у данной категории больных. Кроме того, специалисты указывают на довольно частое восстановление менструального цикла у пациенток после завершения противоопухолевого лечения [5, 23, 24]. В настоящем исследовании у 194 из 247 пациенток с кЛХ и НХЛ в среднем через 3 мес. после окончания лекарственной противоопухолевой терапии отмечалось восстановление регулярного менструального цикла в полном объеме. У остальных 53 больных появились признаки ПНЯ. Анализ прогностических факторов в отношении восстановления или потери репродуктивной функции показал, что возраст женщин до 28 лет и уровень АМГ > 2,45 нг/мл статистически значимо связаны с нормализацией менструального цикла после завершения лекарственного этапа программного противоопухолевого лечения. Следовательно, пациентки более старшего возраста, имеющие сниженные показатели овариального резерва до начала лечения лимфом, составляют группу высокого риска преждевременной потери функции яичников.

Следует отметить, что лечение лимфом проводилось с использованием различных схем химио- либо иммунохимиотерапии. Режимы лечения оценивались по балльной шкале гонадотоксичности. Абсолютное большинство больных получали лечение цитостатическими препаратами с промежуточной степенью гонадотоксичности, за исключением 33 пациенток, которым проводилась ВДХТ с последующей аутоТГСК, что послужило причиной полной потери овариального резерва.

Таким образом, возраст пациенток, исходное состояние овариального резерва и степень гонадотоксичности противоопухолевых препаратов могут выступать в качестве прогностических факторов в отношении восстановления или потери репродуктивной функции после завершения противоопухолевого лечения. В настоящем исследовании применение аГнРГ с целью защиты яичников не подтвердило своей эффективности, причем как у пациенток с исходным нормальным/высоким овариальным резервом, так и при исходных сниженных параметрах резерва. Вместе с тем анализ состояния овариального резерва после завершения химиотерапии продемонстрировал значимое изменение уровня всех показателей в сравнении с исходными значениями. Таким образом, цитостатическая терапия любой степени интенсивности у всех включенных в настоящее исследование пациенток, так или иначе, негативно влияет на последующие репродуктивные возможности. Наши результаты подтверждают данные о гораздо более быстром наступлении менопаузы у женщин, перенесших химиотерапию [5]. Вместе с тем в литературе представлены результаты исследований, в которых сообщается о том, что в случаях применения медикаментозной защиты яичников менопауза у женщин наступает позже, чем в ситуациях, когда такая защита не предусматривается [11, 15]. Подвергнуть собственному анализу это предположение в настоящей работе не представлялось возможным, поскольку подтверждение или опровержение его требуют более длительных сроков наблюдения за больными.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациентки молодого возраста с кЛХ и НХЛ, заинтересованные в сохранении репродуктивной функции, еще до начала лекарственного противоопухолевого лечения в обязательном порядке должны быть консультированы специалистами-репродуктологами. Такой подход позволяет оценить состояние овариального резерва и прогноз в отношении восстановления репродуктивной функции после завершения лекарственного противоопухолевого лечения. Прогностически благоприятными факторами, связанными с возможным восстановлением регулярного менструального цикла в полном объеме, оказались возраст до 28 лет и уровень АМГ в сыворотке выше 2,45 нг/мл. Медикаментозная защита яичников аГнРГ в период лекарственной противоопухолевой терапии, к сожалению, не улучшила возможности сохранения фертильности. В настоящем исследовании показано, что у всех пациенток независимо от варианта злокачественной лимфоидной опухоли происходит снижение овариального резерва после окончания химиотерапии. У женщин с нормальными/высокими исходными показателями овариального резерва и восстановившимся регулярным менструальным циклом уровень АМГ существенно снижается, а количество антральных фолликулов соответственно уменьшается почти в 2 раза. Примерно у половины пациенток с исходно сниженными показателями овариального резерва после окончания этапа химиотерапии зафиксирована ПНЯ, что делает невозможным забор ооцитов/эмбрионов. Таким образом, больным с исходно сниженным овариальным резервом, а также в случаях планирования интенсивных режимов лекарственной противоопухолевой терапии показана криоконсервация ооцитов. После завершения противоопухолевого лечения необходимо оценить состояние овариального резерва в динамике. При тенденции к снижению функции яичников у женщин, планирующих отсроченное деторождение, целесообразно провести забор ооцитов/эмбрионов с последующей их криоконсервацией.

---

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

---

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

---

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** И.Е. Антух.

**Предоставление материалов исследования:** И.Е. Антух, Т.А. Назаренко.

**Анализ и интерпретация данных:** И.Е. Антух.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kreuser ED, Hetzel WD, Billia DO, Thiel E. Gonadal toxicity following cancer therapy in adults: significance, diagnosis, prevention and treatment. *Cancer Treat Rev.* 1990;17(2-3):169-75. doi: 10.1016/0305-7372(90)90043-f.
2. Zhong Y, Lin Y, Cheng X, et al. GnRHa for Ovarian Protection and the Association between AMH and Ovarian Function during Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Cancer.* 2019;10(18):4278-85. doi: 10.7150/jca.31859.
3. Sutcliffe SB. Cytotoxic chemotherapy and gonadal function in patients with Hodgkin's disease. Facts and thoughts. *JAMA.* 1979;242(17):1898-9. doi: 10.1001/jama.1979.03300170044028.
4. Behringer K, Thielen I, Mueller H, et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1818-25. doi: 10.1093/annonc/mdr575.
5. Behringer K, Breuer K, Reineke T, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7555-64. doi: 10.1200/JCO.2005.08.138.
6. Tan SJ, Lee LJ, Tzeng CR, et al. Targeted anti-apoptosis activity for ovarian protection against chemotherapy-induced ovarian gonadotoxicity. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(5):612-20. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.07.014.
7. ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(6):465-8. doi: 10.1007/s10815-012-9786-y.
8. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):688-701. doi: 10.1093/humupd/dmu020.
9. Martinez F, International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril.* 2017;108(3):407-15.e11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.024.
10. Leung PC, Cheng CK, Zhu XM. Multi-factorial role of GnRH-I and GnRH-II in the human ovary. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;202(1-2):145-53. doi: 10.1016/s0303-7207(03)00076-5.
11. Scaruffi P, Stigliani S, Cardinali B, et al. Gonadotropin Releasing Hormone Agonists Have an Anti-apoptotic Effect on Cumulus Cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6045. doi: 10.3390/ijms20236045.
12. Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, et al. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotropin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Hum Reprod.* 1996;11(8):1620-6. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019457.
13. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update.* 2008;14(6):543-52. doi: 10.1093/humupd/dmn022.
14. Imai A, Sugiyama M, Furui T, et al. Direct protection by a gonadotropin-releasing hormone analog from doxorubicin-induced granulosa cell damage. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;63(2):102-6. doi: 10.1159/000096062.
15. Blumenfeld Z, Dann E. GnRH agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3721. doi: 10.1200/JCO.2012.47.8222.
16. Behringer K, Wildt L, Mueller H, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol.* 2010;21(10):2052-60. doi: 10.1093/annonc/mdq066.
17. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(22):2568-74. doi: 10.1200/JCO.2015.65.8864.
18. Hasky N, Uri-Belapolsky S, Goldberg K, et al. Gonadotrophin-releasing hormone agonists for fertility preservation: unraveling the enigma? *Hum Reprod.* 2015;30(5):1089-101. doi: 10.1093/humrep/dev037.
19. Harel S, Ferme C, Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2011;96(11):1692-9. doi: 10.3324/haematol.2011.045856.
20. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.  
[Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, eds. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). (Malignant neoplasms in Russia in 2018 (incidence and mortality.) Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMI Ts radiologii" Publ.; 2019. 250 p. (In Russ)]
21. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551.
22. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;95(3):906-14.e144. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.017.
23. Roness H, Spector I, Leichtmann-Bardoogo Y, et al. Pharmacological administration of recombinant human AMH rescues ovarian reserve and preserves fertility in a mouse model of chemotherapy, without interfering with anti-tumoural effects. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(9):1793-803. doi: 10.1007/s10815-019-01507-9.
24. Von Wolff M, Montag M, Dittrich R, et al. Fertility preservation in women—a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(2):427-35. doi: 10.1007/s00404-011-1874-1.

## ОБЗОРЫ

## REVIEWS

## Значение ПЭТ, совмещенной с КТ, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме: история вопроса, эволюция представлений и современные возможности метода (обзор литературы)

## The Value of Combined PET/CT in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Historical Background, Evolution of Views, and Current Opportunities of the Method (Literature Review)

*А.А. Вовченко, Н.А. Фалалеева, А.А. Даниленко, А.Ю. Терехова, М.М. Ходжибекова, А.М. Челмаков, А.Г. Замотина, А.С. Дикова, С.В. Ручкова, Ю.В. Сеницына, В.Ю. Ковальская, А.Н. Перепелицына, А.Н. Балашова, Д.А. Манаенков, С.А. Иванов*

*AA Vovchenko, NA Falaleeva, AA Danilenko, AYU Terekhova, MM Khodzhibekova, AM Chelmakov, AG Zamotina, AS Dikova, SV Ruchkova, YUV Sinitysyna, VYU Kovalskaya, AN Perepelitsyna, AN Balashova, DA Manaenkov, SA Ivanov*

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

AF Tsyb Medical Radiological Research Centre, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036

## РЕФЕРАТ

## ABSTRACT

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), широко используется не только на этапе первичного стадирования неходжкинских лимфом (НХЛ), но и во время, а также после лечения. Благодаря большому количеству непрерывно поступающих данных по классической лимфоме Ходжкина, при которой ПЭТ-КТ сыграла огромную роль, быстро накапливается подобная информация о НХЛ. В настоящее время существует консенсус в отношении того, что результаты ПЭТ-КТ эффективно используются в стратификации пациентов на прогностические группы при различных вариантах НХЛ, например диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ). Однако в огромном количестве информации, накопленной к настоящему времени, вариабельность клинических ситуаций при ДВКЛ, срока и метода оценки результатов ПЭТ-КТ затрудняет понимание полной картины. В настоящем обзоре предполагается рассмотреть роль ПЭТ-КТ в диагностике и оценке ответа на лечение при ДВКЛ.

Combined positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is broadly used not only during initial staging of non-Hodgkin lymphomas (NHL) but also during as well as after treatment. Due to an increasing body of accessible data on classical Hodgkin lymphoma revealing high significance of PET/CT, the amount of relevant information on NHL is also growing day by day. At the moment, there is a consensus that PET/CT results can be effectively used in prognostic risk stratification of patients with different NHL variants, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). However, a huge volume of information collected by now hinders a full insight because of clinical variability of DLBCL, different time-points and methods of evaluating PET/CT results. The present review focuses on the role of PET/CT in the diagnosis and assessment of response to DLBCL therapy.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома, ПЭТ-КТ, промежуточная ПЭТ-КТ, оценка противоопухолевого ответа.

**Keywords:** diffuse large B-cell lymphoma, PET/CT, interim PET/CT, antitumor response assessment.

**Получено:** 26 июля 2022 г.

**Received:** July 26, 2023

**Принято в печать:** 23 ноября 2023 г.

**Accepted:** November 23, 2023

*Для переписки:* Артем Андреевич Вовченко, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036; тел.: +7(919)034-58-81; e-mail: dr.vovchenkoartem@gmail.com

*For correspondence:* Artem Andreevich Vovchenko, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036; Tel.: +7(919)034-58-81; e-mail: dr.vovchenkoartem@gmail.com