

Нарушения фертильности у пациентов, излеченных от злокачественной опухоли в детском и подростковом возрасте

Кулева С.А., Цырлина Е.В., Звягинцева Д.А., Сидорова Н.А., Берштейн Л.М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., 68)

Резюме

При целом ряде злокачественных новообразований различной локализации в настоящее время удается достичь высоких результатов выживаемости пациентов, что делает актуальным исследование и коррекцию отдаленных последствий противоопухолевого лечения. В последнее время этой проблеме уделяется все большее внимание, однако, в отечественной практике не существует какой-либо четкой системы маршрутизации больных, получивших различные схемы противоопухолевой терапии и излеченных в детском возрасте от рака. В статье представлены сведения об особенностях строения и функции репродуктивной системы детского и юношеского возраста, гонадотоксичности химиолучевого лечения и некоторых методах сохранения фертильности. Необходимо делать акцент на снижении доз алкилирующих препаратов и лучевой терапии, а также на профилактику вторичного гипогонадизма.

Ключевые слова: *дети, подростки, злокачественная опухоль, химиотерапия, лучевая терапия, фертильность.*

Fertility damages in childhood and adolescent cancer survivors

Kulyova S.A., Tsyrlina E.V., Zvyagintseva D.A., Sidorova N.A., Berstein L.M.

Scientific Research Institute of Oncology. N.N. Petrova

Abstract

A rather high survival rate is demonstrated at present in several malignant tumors types, and as a result the problem of late consequences of antineoplastic treatment gradually moves into forefront. An evaluation of this important issue is performed by scientific groups as well as clinicians. However, there is no accurate system of routing of cancer patients cured in very young age. This article presents data on gonadotoxicity of radiochemotherapy in this group of patients and concentrates on several measures helping to escape or correct undesirable consequences of such therapy. It is necessary to place emphasis on decrease of alkylating medicines and decrease of doses of radiotherapy, and also on prophylaxis of a secondary hypogonadism.

Key words: children, adolescents, cancer, chemotherapy, radiotherapy, fertility.

В последние пять десятилетий отмечается заметное улучшение отдаленных результатов лечения большинства злокачественных новообразований у детей и подростков. Так, в США показатели общей 5-летней выживаемости в 60-х гг. прошлого века составляли менее 30%, а к 1990 г. они повысились до 70% [22, 26]. В Санкт-Петербурге 5-летняя выживаемость пациентов детского возраста, леченных в 1980-87 гг., была 34,1% (в Англии по данным Манчестерского детского ракового регистра эта цифра равнялась 60%), в 1994-99 гг. - 60,9%, а у леченных в 2000-04 гг. – 69,3% (в Европе 5-летняя выживаемость для излеченных в 1990-94 гг. равнялась 71,8%). Улучшение показателей выживаемости в первую очередь следует объяснять успехами в терапии наиболее распространенных заболеваний – лейкозов (которые составляют 30,6% от всех заболевших) и опухолей головного и спинного мозга (36,2% от общего числа детей с онкологической патологией). Традиционно хорошие результаты наблюдаются при

лимфоме Ходжкина и опухолях почки (частота возникновения которых по публикациям первого десятилетия нынешнего столетия составляла соответственно 6,9% и 5,5%) [6, 22].

В связи с улучшением результатов лечения во всех странах увеличивается популяция взрослых, которые в детском возрасте были подвергнуты лечению по поводу той или иной формы злокачественного заболевания и которая представляется уникальной по двум обстоятельствам:

1. Используя сведения об этих пациентах, можно постараться понять природу механизмов и причины, которые привели к злокачественному заболеванию. Наиболее вероятными являются генетические поломки, поскольку влияние внешней среды, учитывая возраст части заболевших (дети с нейробластомой, опухолью Вильмса, рабдомиосаркомой мочеполового тракта), скорее всего, не могло быть причиной возникновения злокачественного заболевания.
2. Эта когорта позволяет изучить отдаленные последствия применявшегося в детстве лечения (лучевой терапии – ЛТ, химиотерапии – ПХТ), т.е. особенности своеобразной «платы за излечение» [5, 25].

Поскольку молодой возраст пациентов предполагает их продолжительную жизнь, отсроченные последствия имеют даже большее значение, чем острые осложнения лучевой и полихимиотерапии. С увеличением контингента излеченных и сроков наблюдения за ними стали выявляться и серьезные отдаленные последствия применявшейся терапии, включающие дисфункции различных органов и систем (сердечно-сосудистой, тиреоидной, репродуктивной, метаболической и др.), снижение роста и интеллектуальных функций, появление вторых опухолей, ранние смерти [6, 18, 20, 26]. В связи с этим, важной задачей является своевременная диагностика и оценка отдаленных эффектов противоопухолевой терапии, проведенной в детском и юношеском возрасте, и адекватное лечение этих осложнений. Следует отметить, что частота отдаленных последствий зависит не только от агрессивности применяемого лечения, но и возраста пациентов, в котором это лечение проводится. В среднем, нарушения в той или иной из систем наблюдаются у 30% пациентов, получивших противоопухолевую терапию в детском возрасте [20].

Наиболее частым следствием противоопухолевой терапии являются эндокринные дисфункции, которые диагностируются в отдаленные сроки у 20-50 % взрослых, лечившихся в детстве по поводу злокачественных новообразований [27]. Основными осложнениями, наблюдающимися в этой группе пациентов, являются расстройства в

репродуктивной системе, задержка пубертатного развития, дисфункция щитовидной железы, уменьшение минеральной плотности костей, ожирение и нарушение углеводного обмена [7, 20]. Особенно высокий риск эндокринной патологии отмечается после лучевой терапии, применения высоких доз алкилирующих агентов, трансплантации костного мозга. Если говорить о варианте заболевания, то гормональные осложнения чаще возникают при лечении опухолей центральной нервной системы и лимфомы Ходжкина [28, 30, 36].

Одним из наиболее важных осложнений для пациентов, находящихся в стойкой и длительной ремиссии после лечения в детстве злокачественных опухолей, являются дисфункции репродуктивной системы, которые в обобщенном виде и с упоминанием особенностей эффекта различных лечебных воздействий представлены в табл. 1.

Табл. 1

Осложнения со стороны гонад под влиянием противоопухолевого лечения [1, 4, 8]

ОСЛОЖНЕНИЯ	ФАКТОРЫ РИСКА	РИСК РАЗВИТИЯ ГИПОГОНАДИЗМА
Яички Дисфункция клеток Лейдига	Алкилирующие препараты	Протекает субклинически, кумулятивная вероятность 10-57%
Дисфункция зародышевых клеток	ЛТ Алкилирующие препараты ЛТ	Доза > 24 Гр Доза циклофосфида > 10 г/м ² Доза > 0,15 Гр – возможный риск Доза > 2 Гр – высокий риск При комбинированном лечении – кумулятивный риск 40-60%
Яичники Гипергонадотропный гипогонадизм	Алкилирующие препараты ЛТ на яичники	Риск выше у более старших детей Доза > 20 Гр – кумулятивный риск 70%
Ранняя менопауза	Алкилирующие препараты	Риск выше у более старших детей При комбинированном лечении – кумулятивный риск 30%

Репродуктивная система мужчин и последствия противоопухолевого лечения

Тестикулы человека имеют две функции: продукция половых стероидных гормонов, необходимая для нормальной половой дифференцировки, появления мужского фенотипа и способности к оплодотворению, и продукция сперматозоидов. Хотя эти функции и взаимосвязаны, они находятся под раздельным контролем, в который

включается большое число эндокринных, паракринных и аутокринных факторов. Тестикулярная функция регулируется гормонами гипофиза, фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим (ЛГ), находящимися под влиянием соответствующих релизинг-гормонов гипоталамуса [1]. Нарушения репродуктивной системы мужчин, помимо влияния химиотерапевтических препаратов на гипоталамо-гипофизарную систему, определяются и изменениями на уровне гонад. В яичках человека имеются 3 вида клеток: клетки Лейдига, в которых происходит синтез тестостерона, стволовые клетки сперматогенеза (СКС) и клетки Сертоли, участвующие в процессах образования сперматозоидов.

Дисфункция СКС и клеток Сертоли. Продуцирующие сперму зародышевые клетки более чувствительны к противоопухолевому лечению, чем клетки Лейдига. Они очень часто повреждаются облучением и некоторыми цитостатиками. Дисфункция СКС с сопровождающим ее бесплодием ассоциируются с уменьшением объема яичек, повышенной концентрацией ФСГ и уменьшением концентрации в плазме ингибина В [24, 25]. Для клинических целей более информативно исследование спермы, поскольку ни один из лабораторных тестов не может с высокой точностью предсказать формирование и исход этой дисфункции у конкретного больного.

На способность к зачатию более всего влияет применение алкилирующих препаратов. Снижение фертильности отмечается у 40-60% молодых взрослых, подвергнутых в детстве противоопухолевому лечению. Высокая вероятность азооспермии и бесплодия ассоциируются с дозами циклофосфида $> 20 \text{ г/м}^2$. Напротив, у многих больных, получивших кумулятивные дозы в границах $7,5\text{-}10 \text{ г/м}^2$, сохраняется нормальная продукция спермы. Прокарбазин и другие алкилирующие цитостатики вызывают снижение продукции спермы в зависимости от суммарной дозы [18]. К примеру, сперматогенез меньше страдает, когда больной вместо 6 циклов по схеме МОРР ([M]ustargen, [O]ncovin, [P]rocarbazine, [P]rednisolone – мустарген, онковин, прокарбазин, преднизолон) получает 3 цикла МОРР и 3 цикла АВВД ([A]driblastine, [B]leomycin, [V]epeside, [D]acarbazine – адрибластин, блеомицин, вепезид, дакарбазин) [35]. Использование бусульфана и циклофосфида в режиме кондиционирования перед трансплантацией приводит к повреждению эпителия зародышевых клеток с возможным восстановлением его при применении низких суммарных доз этих препаратов (120 мг/кг циклофосфида и 16 мг/кг бусульфана).

Вторым важным фактором, вызывающим повреждение зародышевых клеток, является лучевая терапия. Снижение продукции спермы может отмечаться даже при использовании низких (0,15 Гр) суммарных доз излучения. Если доза ниже 1-2 Гр, восстановление сперматогенеза возможно, однако при дозах > 2-3 Гр оно наблюдается редко [6, 7, 10, 25]. Дисфункция зародышевых клеток отмечается практически у всех мужчин, подвергнутых тотальному облучению тела, и восстановления сперматогенеза практически не происходит [1, 3]. Учитывая это обстоятельство, рационально перед началом противоопухолевой терапии у мужчин детородного возраста воспользоваться созданием банка спермы [10, 35, 37].

Клетки Сертоли поддерживают и питают развивающиеся зародышевые клетки, а также продуцируют ингибин В, который участвует в регуляции продукции ФСГ. Сперматогенез у человека в норме начинается в пубертатном периоде (около 12 лет) и продолжается до глубокой старости. Сперматозоиды образуются в извитых семенных канальцах. В ходе сложного процесса спермиогенеза сперматиды дифференцируются в зрелые сперматозоиды. Дифференцирующиеся сперматиды лежат в углублениях плазматической мембраны клеток Сертоли. Повреждение клеток Сертоли и нарушение сперматогенеза происходит, как отмечалось, при использовании алкилирующих соединений. Особенно сильные нарушения сперматогенеза возникают, если яички попадают в зону облучения при применении лучевой терапии в дозе > 2,5 Гр. [2].

Дисфункция клеток Лейдига. Обусловленная лечением дисфункция клеток Лейдига и недостаточная выработка тестостерона наблюдаются реже, чем дисфункция зародышевых клеток и бесплодие. В то же время, если недостаточность этих клеток и снижение уровня тестостерона возникают до наступления половой зрелости, это приводит к замедлению или остановке полового развития, к недостаточному проявлению или отсутствию вторичных половых признаков. Если же недостаточность клеток Лейдига возникает по завершении нормального полового развития, могут быть отмечены снижение либидо, эректильные дисфункции, уменьшение минеральной плотности костей и мышечной массы [1-3, 11, 15, 21]. Повышенная концентрация ЛГ в плазме в комбинации с низким уровнем тестостерона характеризуют дисфункцию клеток Лейдига. Следует отметить, что трудно оценить или предсказать функциональное состояние клеток Лейдига у мальчиков предпубертатного возраста. Эти клетки, по мнению ряда исследователей, менее подвержены неблагоприятным влияниям противоопухолевой терапии, чем зародышевые, и заместительная терапия тестостероном требуется очень редко [1-3].

Дисфункция клеток Лейдига, как и клеток Сертоли, может наблюдаться после применения алкилирующих цитостатиков [12]. В работах J. Blatt с соавт. (1981), J.H. Bramswig с соавт. (1990), M.A. Siimes с соавт. (1995) показано, что у 10-57% представителей мужского пола, перенесших в юности онкологическое заболевание, отмечается повышенная концентрация ЛГ в сыворотке [11, 12, 29]. В то же время, клетки Лейдига более чувствительны к лучевой терапии [29]. Интерпретация роли облучения в функциональном состоянии клеток Лейдига затруднена вследствие одновременного использования химиотерапии у большинства больных и возможного влияния самого злокачественного процесса (к примеру, тестикулярный рецидив при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ)). Дисфункция клеток Лейдига появляется после применения более высоких доз облучения, соотносится с отпускаемой дозой и обратно пропорциональна возрасту на момент лечения [11]. Нормальный уровень тестостерона наблюдается у тех мужчин, которые в детстве подверглись облучению в дозе < 20 Гр на тестикулы. Дозы > 24 Гр при лечении молодых мужчин с рецидивом ОЛЛ в яичках ассоциируются с очень высоким риском возникновения дисфункции клеток Лейдига, что требует заместительной терапии андрогенами. Дозы облучения яичек, превышающие 33 Гр, у 50% пациентов подросткового возраста и молодых мужчин приводят к полной функциональной недостаточности клеток Лейдига [25].

Репродуктивная система женщин и последствия противоопухолевой терапии на ранних этапах жизни

Яичники

В клетках тека-ткани, гранулезы, а также стромы яичника вырабатываются эстрогены, прогестерон, тестостерон, дигидротестостерон. Основное физиологическое действие эстрогенных гормонов заключается в их влиянии на развитие женского фенотипа, формирование молочных желез, половых органов (матки, труб, влагалища), подготовке слизистой для действия прогестерона и, следовательно, слизистой матки к восприятию яйцеклетки и беременности. Нарушение функции яичников и возникающее при этом снижение продукции эстрогенных гормонов могут приводить в том числе и к различным вариантам патологии фертильности, вплоть до полного бесплодия [32]. Важную роль в чувствительности яичников к действию повреждающих факторов играет возраст пациенток, что определяется различным содержанием в яичниках зародышевых клеток. У новорожденных девочек имеется несколько миллионов овоцитов, но постепенно их число снижается и к моменту полового созревания находится на уровне 300 тыс. Чем

младше девочка в момент получения противоопухолевого лечения, тем больший резерв фолликулов у нее имеется. Старший возраст девочек может быть существенным фактором риска недостаточности яичников, обусловленной лечением [17]. Признаками овариальной недостаточности (в том числе у подростков и молодых взрослых) является снижение уровня эстрадиола и повышение уровня ФСГ [16].

О состоянии овариального резерва позволяют судить также содержание в сыворотке антимюллерова гормона и ингибина В, которые, в целом, являются более надежными показателями изменения овариального резерва, чем уровень ФСГ и ЛГ [23].

Потеря функции яичников, обусловленная лечением злокачественных опухолей, может проявляться как в процессе терапии, так и в различные сроки после ее завершения. Эти нарушения могут включать различные формы овариальной недостаточности - временное прекращение цикла с последующим его восстановлением, снижение фертильности, а также стойкое выключение менструального цикла до достижения 40-летнего возраста (так называемая преждевременная менопауза) [9, 31]. Со временем дефицит продукции эстрогенов приводит к развитию остеопороза и заболеваниям коронарных сосудов [18]. Частота ранней недостаточности яичников составляет 6,3% [13], в то время как кумулятивная частота преждевременной менопаузы равна 8%, что в 10 раз выше, чем в группе сравнения, не подвергавшейся противоопухолевой терапии в детском/подростковом возрасте [37]. Обладая большим фолликулярным резервом, яичники девочек предпубертатного возраста более резистентны к химиотерапии в сравнении с взрослыми [19]. Тем не менее, цитостатики, в первую очередь алкилирующие агенты, при использовании в высоких дозах могут быть причиной недостаточности яичников даже у молодых пациенток (табл. 2).

Табл. 2

Химиопрепараты, обладающие гонадотоксичностью

ХИМИОПРЕПАРАТЫ	
Алкилирующие агенты	Циклофосфамид Ифосфамид Производные нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин) Хлорамбуцил Мелфалан Бусульфан
Винкаалколоиды	Винбластин
Антиметаболиты	Цитарабин
Препараты платины	Цисплатин
Другие	Прокарбазин

Высокий риск развития недостаточности яичников наблюдается у пациенток при использовании прокарбазина в любом возрасте и циклофосфида в возрасте 13-20 лет [12, 37], а также при применении миелоаблативной химиотерапии большими дозами алкилирующих препаратов (бусульфан, мелфалан) [34]. Надежное восстановление функции яичников при этих видах химиотерапии происходит очень редко. Напротив, у большинства девочек предпубертатного возраста и подростков, получивших стандартную химиотерапию, возможно сохранение или восстановление функции яичников по окончании лечения. Однако, после достижения 20-30-летнего возраста у ряда из них может наблюдаться преждевременная менопауза [14].

Конкомитантный режим химиолучевой терапии приводит к дисфункции яичников даже при использовании низких доз ЛТ. Преждевременная менопауза, факторами риска для которой являются и облучение живота и химиотерапия алкилирующими препаратами, наблюдается в 30% случаев [31]. Если у женщин старше 40 лет доза в 6 Гр достаточна, чтобы вызвать необратимое поражение яичников, то у большинства девочек дозы порядка 10-20 Гр приводят лишь к временному выключению функции яичников. Облучение яичников и матки в дозе > 5 Гр существенно, в сравнении с контролем, снижает возможность возникновения беременности [37].

Беременность при достижении зрелого возраста после перенесенного ранее облучения наступает реже, чем у соответствующих по возрасту здоровых женщин и у пациентов, получавших терапию алкилирующими агентами. В то же время, значительных нежелательных исходов беременности не наблюдается [9, 14, 17].

Как уже кратко говорилось, важным вопросом в ведении пациентов, лечившихся в детские и юношеские годы с использованием противоопухолевой терапии, является сохранение фертильности. Пациентам, у которых планируется облучение живота, таза и спинного мозга, особенно в ситуации, когда оба яичника попадают в поле облучения, для защиты гонад предпринимается транспозиция яичников к средней линии живота или за крыло подвздошной кости. Используют также криоконсервацию ткани яичника или яйцеклетки, применение оральных контрацептивов и агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов, которые задерживают примордиальные фолликулы в фазе покоя [33].

Все вышеперечисленное доказывает актуальность оптимизации последствий лечения злокачественных опухолей у детей и подростков. Несмотря на вековой опыт лечения и несомненный успех, немалое число проблем пока остаются открытыми. Основные из них – это поиск максимально эффективных режимов химиотерапии,

обладающих минимальной токсичностью, а также разработка программ динамического наблюдения за пациентами, излеченными от злокачественных опухолей в детском и подростковом возрасте. Учитывая обширный перечень развития поздних осложнений, в обследовании пациентов должны принимать участие врачи-онкологи, эндокринологи, кардиологи, гинекологи, маммологи и другие специалисты. Пациенты и их родители должны быть информированы о рисках развития как ранних, так и поздних осложнений лечения. Только создание единой скрининговой программы наблюдения позволит в полной мере оценить поздние эффекты использовавшихся терапевтических подходов.

Понимание механизмов возникновения побочных эффектов противоопухолевой терапии дает возможность обосновать рекомендации для дальнейшей оптимизации риск-адаптированных программ лечения злокачественных опухолей у детей. Ретроспективный характер накопленных данных может, по крайней мере, в определенной степени снижать их значение, однако, в настоящее время при решении задач подобного плана есть основания надеяться на результаты, которые могут быть получены в рамках рандомизированных исследований, число которых постепенно растет.

Список литературы

1. Винокуров А.А. Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин // Онкогематология. – 2013. - №3. – С. 258-273.
2. Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И., Абдуллаев Р.Т., Пивник А.В., Моисеева Т.Н. Фертильность подростков и молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина // Гематол. и трансфузиол. – 2013. - № 2. – Р. 11-18.
3. Винокуров А.А., Новичкова Г.А., Румянцев А.Г. Профилактика мужского бесплодия при лечении опухолей. Проблемы и решения // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. - №4. – С. 42-50.

4. Волочаева М.В., Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Влияние противоопухолевого лечения на репродуктивную систему женщин: методы защиты и сохранения функции яичников // Онкогематология. - 2014. – № 2. – С. 114-121.
5. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии, проведенной в детском и подростковом возрасте. // Medline.ru. - 2011. - №1. – С. 50-68.
6. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Последствия противоопухолевой терапии у детей. – СПб.: Гиппократ, 2011. – 184 с.
7. Кулева С.А., Колыгин Б.А. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии у детей // Вопросы онкологии. – 2012. - №4. – С. 454-463.
8. Шмаков Р.Г., Абубакиров А.Н., Волочаева М.В., Демина Е.А. Сохранение фертильности у пациентов с онкологическими заболеваниями // Medica mente. – 2016. - № 2. – С. 11-17.
9. Andrieu J.M., Ochoa-Molina M.E. Menstrual cycle, pregnancies and offspring before and after MOPP therapy for Hodgkin's disease // Cancer. – 1983. – V. 52. – P. 435-438.
10. Bath L.E., Wallace W.H., Critchley H.O. Late effects of the treatment of childhood cancer on the female reproductive system and the potential for fertility preservation // BJOG. – 2002. – V. 109. – P. 107-114.
11. Blatt J., Poplack D., Sherins R.J. Testicular function in boys after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia // N. Engl. J. Med. – 1981. – V. 304. – P. 1121-1124.
12. Bramswig J.H., Heimes U., Heiermann E. et al. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Result of 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence // Cancer. – 1990. – V. 65. – P. 1298-1302.
13. Chemaitilly W., Mertens A.C., Mitby P. et al. Acute ovarian failure in the Childhood Cancer Survivor Study // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2006. – V. 91. – P. 1723-1728.
14. Chiarelli A.M., Marrett L.D., Darlington G.A. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer // Epidemiology. – 2000. - V. 11. – P. 161-166.
15. Da Cunha M.F., Meistrich M.L., Fuller L.M. et al. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy // J. Clin. Oncol. – 1984. – V. 2. – P. 571-577.
16. El-Shalakany A.H., Ali M.S., Abdelmaksoud A.A., Abd El-Ghany S., Hasan E.A. Ovarian function in female survivors of childhood malignancies // Pediatr. Hematol. Oncol. – 2013. – V. 30(4). – P. 328-335.

17. Green D.M. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – № 16. – P. 2677-2685.
18. Gurney J.G., Kadan-Lottick N.S., Parker R.J. et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study // *Cancer.* – 2003. – V. 97. – P. 663-673.
19. Horning S.J., Hoppe R.T., Kaplan H.S., Rosenberg S.A. Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease // *N. Engl. J. Med.* – 1981. – V. 304. – P. 1377-1382.
20. Hudson M.M., Mertens A.C., Yasui Y. et al. Health status of adult longterm survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *J.A.M.A.* – 2003. – V. 290. – P. 1583-1592.
21. Izard M.A. Leydig cell function and radiation: a review of the literature // *Radiother. Oncol.* – 1995. – V. 34. – P.1-8.
22. Jemal A., Thomas A., Murray T. et al. Cancer statistics 2002 // *CA.* – 2002. – V. 52. – P. 23-47.
23. Krawczuk-Rybak M., Leszczynska E., Poznanska M., Zelazowska-Rutkowska B., Wysocka J. Anti-müllerian hormone as a sensitive marker of ovarian function in young cancer survivors // *Int. J. Endocrinol.* – 2013: 125080.
24. Longhi A., Macchiagodena M., Vitali G. et al. Fertility in male patients treated with neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2003. – V. 25. – P. 292-296.
25. Relander T., Gavallin-Stahl E., Garwicz S. et al. Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2000. – V. 35. – P. 52-63.
26. Robinson L.L., Green D.M., Hudson M. et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. Results from the Childhood Cancer Survivor Study // *Cancer.* – 2005. – V. 104. (Suppl. 11). – P. 2557-2564.
27. Robinson L.L., Mertens A.C., Boice J.D. et al. Study design and cohort characteristics of the childhood cancer survivor study: a multi-institutional collaborative project // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2002. – V. 38. – P. 229-239.
28. Sanders J.E., Buckners C.D., Amos D. et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 1988. – V. 6. – P. 813-818.

29. Siimes M.A., Rautonen J., Makiperna A. Testicular function in adult males surviving childhood malignancy // *Pediatr. Hematol. Oncol.* – 1995. – V. 12. – P. 231-241.
30. Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1999. – V. 33. – P. 2-8.
31. Sklar C., Boulad P., Small T., Kerman N. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation // *Front. Biosci.* – 2001. – V. 6. – P. 17-22.
32. Sklar C.A., Mertens A.C., Mitby P. et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – V. 96. – P. 890-896.
33. Tao T., Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application // *J. Assist. Reproduct. Genetic.* – 2008. – V. 25. – P. 287-296.
34. Thiboud E., Rodriguez-Macias K., Trivin C. et al. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood // *Bone Marrow Transplant.* – 1998. – V. 21. – P. 287-290.
35. Van der Berg H., Furstner F., van den Bos C., Behrendt H. Decreasing the number of MOPP courses reduces gonadal damage in survivors of childhood Hodgkin's disease // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2004. – V. 42. – P. 210-215.
36. Whitehead E., Shalet S.M., Blackledge G. et al. The effects of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin's disease // *Cancer.* – 1983. – V. 52. – P. 988-993.
37. Zaletel L., Bratanic N., Jereb B. Gonadal function in patients treated for Hodgkin's disease in childhood // *Radiol. Oncol.* - 2010. – №3. - P. 187-193.