

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-47-53

Репродуктивная функция пациенток со злокачественными герминогенными опухолями яичников

Д. А. Чекини, А. А. Трякин, М. Ю. Федянин, К. И. Жордания, И. А. Покатаев, А. А. Буланов, Т. И. Захарова, С. А. Тюляндин

НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия
Для корреспонденции: jenneta@inbox.ru

Резюме: Злокачественные герминогенные опухоли яичников (ЗГОЯ) чаще встречаются у молодых женщин. Оптимальным объемом хирургического лечения в настоящее время признана односторонняя аднексэктомия. Химиотерапия (ХТ) по схеме ВЕР является наиболее эффективным режимом лекарственного лечения. Поскольку данным заболеванием страдают преимущественно девочки-подростки и молодые женщины репродуктивного возраста, одним из важнейших приоритетов у данной категории пациенток является сохранение детородной функции.

Цель. Изучение овариальной и репродуктивной функции у больных ЗГОЯ после ранее проведенного комбинированного лечения, включавшего органосохранное лечение и ХТ.

Материалы и методы. Критериями включения в настоящее ретроспективное исследование были: 1) морфологически верифицированная ЗГОЯ; 2) органосохраняющее хирургическое лечение (односторонняя аднексэктомия тубоовариэктомия); 3) проведение ХТ первой линии на основе цисплатина; 4) возраст 16–49 лет на момент начала ХТ; 5) наличие менструаций до начала лечения; 6) срок не менее 12 месяцев после завершения ХТ; 7) согласие пациентки. С целью оценки овариальной и репродуктивной функций яичников проведено исследование гормонального статуса: определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, антимюллера гормона (АМГ), ингибина Б.

Результаты. Медиана времени с момента окончания ХТ до даты заполнения анкеты составила 90 мес. (12–228 мес.). 58 (93,5%) из 62 включенных в данный анализ пациенткам проведена современная схема ХТ (ВЕР/ЕР), 4 (6,5%) получили другие режимы. Во время проведения лекарственного лечения у 42 (71,2%) больных развилась аменорея вследствие токсического эффекта ХТ. Среди 47 женщин с регулярной менструацией после окончания ХТ 23 (49,0%) пытались забеременеть, беременность наступила у 18 женщин (78,3%). На этих 18 пациенток приходится 32 беременности, 20 (62,5%) из которых завершились срочными родами. Все рожденные дети здоровы и не имеют отклонений в развитии. Четыре (12,5%) женщины на момент заполнения анкеты были беременны. В 8 (25%) случаях беременность была прервана, в 6 из них – по желанию женщины. Уровень ингибина Б был нормальным у всех 15 пациенток, сдавших кровь (медиана 74,4 пг/мл, 10–120). Медиана уровня АМГ составила 0,97 нг/мл (0,08–6). У 10/19 (52,6%) пациенток уровень АМГ был менее 1 нг/мл, что отражает снижение овариального резерва.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, дисгерминома, фертильность, репродуктивная функция, химиотерапия

Введение

Злокачественные герминогенные опухоли яичников являются редкой патологией. По данным различных источников литературы, на их долю приходится до 2–3% всех злокачественных опухолей яичников. ЗГОЯ поражают преимущественно девочек подросткового возраста и молодых женщин, средний возраст заболевших составляет 19 лет [1].

Редкость ЗГОЯ не позволяет провести большие проспективные исследования, и вся доказательная база основывается, как правило, на ретроспективном анализе опыта отдельных клиник. Первоначально в лечении ЗГОЯ применялись те же агрессивные подходы, что и при эпителиальных опухолях, имеющих значительно худший прогноз. Однако высокая чувствительность ЗГОЯ к ХТ, позволяющая излечивать около 80% пациенток даже при наличии метастазов, привела к постепенному переходу от концепции излечения любой ценой к концепции излечения

без ухудшения качества жизни. Так, на сегодняшний момент оптимальным объемом хирургического вмешательства является односторонняя сальпингоовариэктомия [2, 3]. При этом остается неопределенным необходимый объем стадирования: требуется ли удаление большого сальника и взятие смывов с брюшины, выполнение биопсии контралатерального яичника, что в ряде случаев может приводить к бесплодию. Поскольку данным заболеванием страдают преимущественно девочки-подростки и молодые женщины репродуктивного возраста, одним из важнейших приоритетов у данной категории пациенток является сохранение детородной функции [4].

Таким образом, акцент последующих исследований по изучению ЗГОЯ направлен на длительное наблюдение за девушками и молодыми женщинами, с пристальным вниманием за овариальной и репродуктивной функцией, в том числе и изучение тератогенного эффекта, особенно после проведения комбинированной ХТ.

Таблица 1. Характеристика пациенток, заполнивших опросник.

Признак	Число пациенток (n=62)
Средний возраст	22,4 (16–49 лет)
Образование	
• высшее	44 (71,0%)
• средне-специальное	12 (19,3%)
• среднее	6 (9,7%)
Семейное положение	
• замужем	38 (61,3%)
• не замужем	24 (38,7%)
Медиана возраста менархе (мин.–макс.)	13 (10–16)
Число беременностей до ХТ	25 (у 13 женщин)
• роды	14
• аборт	8
• выкидыши	3
Стадия болезни	
• I стадия	17 (27,4%)
• II стадия	14 (22,6%)
• III стадия	27 (43,6%)
• IV стадия	3 (4,8%)
• неизвестно	1 (1,6%)
Морфологические варианты первичной опухоли:	
• дисгерминома	20 (32,3%)
• незрелая тератома	9 (14,5%)
• недисгерминома	33 (53,2%)
Метастазы	
• по брюшине	18 (29,0%)
• забрюшинные л/у	13 (21,0%)
• большой сальник	6 (9,7%)
• контрлат. яичник	5 (8,0%)
• печень	2 (3,2%)
• верифиц. плеврит	1 (1,6%)

Цель исследования

Целью настоящего исследования стало изучение овариальной и репродуктивной функции у больных ЗГОЯ после ранее проведенного комбинированного лечения, включавшего органосохранное лечение и ХТ.

Материалы и методы

Критериями включения в настоящее ретроспективное исследование были: 1) морфологически верифицированная ЗГОЯ; 2) органосохраняющее хирургическое лечение (односторонняя аднексэктомия/тубоовариэктомиа); 3) проведение ХТ первой линии на основе цисплатина; 4) возраст 16–49 лет на момент начала ХТ; 5) наличие менструаций до начала лечения; 6) срок не менее 12 месяцев после завершения ХТ; 7) согласие пациентки. Со всеми пациентками устанавливался телефонный контакт, и на почту высылались анкета-опросник. Пациенткам было предложено прохождение контрольного обследования в РОНЦ, включавшего в себя УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, а также определение уровня опухолевых маркеров. Те, кто не смог приехать на контроль-

ный осмотр, прошли рекомендованное обследование по месту жительства.

Также для оценки репродуктивной функции всем нерожавшим пациенткам, у которых была выполнена органосохраняющая операция, рекомендовано определение уровня следующих гормонов: лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулстимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол, анти-мюллеровский гормон (АМГ), ингибин Б.

Результаты

Из 163 пациенток ЗГОЯ, получивших комбинированное лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии «ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в период с 1987 по 2015 год, на момент изучения отдаленной токсичности ХТ и ее влияния на репродуктивную функцию 139 (85,3%) пациенток оставались живы. В анализ отдаленной токсичности и оценки репродуктивной функции вошли 62 пациентки.

Медиана времени с момента окончания ХТ до даты заполнения анкеты составила 90 мес. (12–228 мес.). Их характеристика представлена в табл. 1. Медиана возраста менархе составила 13 лет (10–16 лет). У 3 пациенток в результате дисгенезии гонад менархе не наступило (вследствие чего в последующем они были исключены из анализа), 2 пациентки не ответили на этот вопрос. У 13 (21%) женщин до развития болезни наступило 25 беременностей, 14 (56%) из которых завершились рождением ребенка.

58 (93,5%) из 62 включенных в данный анализ пациенткам проведена современная схема ХТ (ВЕР/ЕР), 4 (6,5%) получили другие режимы. Медиана числа курсов ХТ составила 4 (2–14 курсов), включая пациенток, получивших несколько линий ХТ (n=7). Все анализируемые пациентки были на момент настоящего анализа без признаков прогрессирования заболевания.

Оценка менструальной функции и фертильности

Во время проведения лекарственного лечения у 42 (71,2%) больных развилась аменорея вследствие токсического эффекта ХТ. У 1 (1,7%) пациентки аменорея вызвана применением гонадотропин-рилизинг гормона. Он назначался пациентке за 14 дней до начала ХТ с целью защиты овариальной функции. У 38 (90,4%) из 42 женщин менструальная функция восстановилась в течение 6 месяцев после окончания ХТ, у 4 (9,6%) – в течение 7–12 месяцев. Впоследствии только у 1 пациентки наступила ранняя менопауза. Среди 47 женщин с регулярной менструацией после окончания ХТ 23 (49,0%) пытались забеременеть, беременность наступила у 18 женщин (78,3%). На этих 18 пациенток приходится 32 беременности, 20 (62,5%)

Таблица 2. Менструальная функция и фертильность у пациенток после проведения химиотерапии.

Признак	Число пациенток
Аменорея во время ХТ:	
• вследствие воздействия ХТ	42 (71,2%)
• вследствие применения гозерелина	1 (1,7%)
• не было аменореи	4 (6,8%)
Срок восстановления менструальной функции:	
• 1–3 мес.	19 (45,2%)
• 4–6 мес.	19 (45,2%)
• 7–12 мес.	4 (9,6%)
Менструальная функция на момент заполнения анкеты:	
• регулярная	32 (68,0%)
• нерегулярная	6 (12,8%)
• отсутствует вследствие беременности или кормления грудью	8 (17,0%)
• преждевременная менопауза	1 (2,2%)
Попытки зачатия после ХТ:	
• да	23 (49,0%)
• нет	24 (51,0%)
Бесплодие после ХТ	7 (30,4%)
Число беременностей после ХТ	32 (у 18 женщин)
Срок от окончания ХТ до наступления первой беременности:	
• 1–3 года	6 (33,3%)
• 4–6 лет	7 (38,9%)
• 7–10 лет	4 (22,2%)
• более 10 лет	1 (5,6%)
Исход беременностей:	
• роды	20 (62,5%) (у 16 женщин)
• аборт	6 (18,7%) (у 4 женщин)
• выкидыши	2 (6,3%) (у 2 женщин)
• беременны в наст. вр.	4 (12,5%)

Таблица 3. Уровень опухолевых маркеров и гормональный статус овариальной функции

Признак	Значение медиана (мин.-макс.)	Норма	Число пациенток с ненормальными значениями
АФП (МЕ/мл) n=48	1,85 (1-90)	до 5	n=3
ХГЧ (мМЕ/мл) n=48	16 (0–5000)	до 5	n=2
ЛДГ (Ед/л) n=41	275 (101–406)	до 450	n=0
СА 125 (МЕ/мл) n=22	15 (3–124)	до 35	n=2
Эстрадиол (пмоль/л) n=21	125,5 (30–407)	68–1269	n=1 (ниже НГН)
ЛГ (мЕд/мл) n=22	5,23 (2–14)	1,68–15,00	n=0
ФСГ (мЕд/мл) n=23	7,55 (4–34)	1,37–9,90	n=5 (выше ВГН)
Ингибин Б (пг/мл) n=15	74,4 (10–120)	23,0–257,0	n=2 (ниже НГН)
АМГ (нг/мл) n=19	0,97 (0,8–6)	до 12,60	n=9 (менее 1 нг/мл)

из которых завершились срочными родами. Все рожденные дети здоровы и не имеют отклонений в развитии. Четыре (12,5%) женщины на момент заполнения анкеты

были беременны. В 8 (25%) случаях беременность была прервана, в 6 из них – по желанию женщины. Подробная характеристика фертильной функции всех пациенток представлена в табл. 2.

Уровни ЛГ и ФСГ были нормальными у всех сдавших анализы пациенток. Медиана уровня ингибина Б составила 74,4 пг/мл (10–120) (табл. 3).

Отдельно хотелось бы подчеркнуть, что медиана уровня АМГ равна 0,97 нг/мл (0–6). Снижение уровня АМГ < 1,00 нг/мл трактуется как снижение овариального резерва, а его уровень менее 0,8 нг/мл сопровождается низкой вероятностью наступления беременности в результате ЭКО. По нашим данным, среди 19 пациенток у 4 (21%) уровень АМГ превышал значение 3 нг/мл, в то время как в работе O. Solheim из 22 женщин, сдавших этот анализ, лишь у двух (9%) пациенток он был более 3 [5].

Уровни гормонов овариальной функции, количество беременностей и родов в обеих группах статистически не различались.

При сроке наблюдения за женщинами менее 5 лет выявлено достоверно меньшее число попыток зачатия: 20% против 50% при наблюдении более 5 лет ($p=0,02$) и, как следствие, меньшее количество родов, а именно 77,8% нерожавших женщин в группе наблюдающихся менее 5 лет против 26,3% наблюдающихся более 5 лет ($p=0,01$). Возможно, это связано с тем, что данная категория пациенток – более молодого возраста, не желающая заводить семью и, как правило, опасаясь непосредственного тератогенного эффекта проведенного лечения.

Клинические случаи развития ЗГОЯ на фоне беременности

В нашей работе отдельно проведено наблюдение за пациентками, у которых опухоль обнаружена во время беременности ($n=10$).

Из 10 больных 4 имели I стадию болезни, у 5 пациенток была III стадия заболевания, у одной стадия неизвестна.

4 пациенткам беременность прервана (одна пациентка с III стадией болезни, две больные с I стадией, у одной стадия неизвестна). При этом 2 пациенткам с дисгерминомой выполнена органосохраняющая операция, еще двум женщинам после получения заключения аденокарциномы по данным срочного гистологического исследования выполнена экстирпация матки с придатками.

Шести женщинам беременность была сохранена. Всем им на различных сроках выполнена операция в объеме аднексэктомии. В двух случаях опухоль имела строение чистой дисгерминомы, еще в одном случае – сочетание дисгерминомы и опухоли желточного мешка. У одной женщины опухоль была представлена только опухолью желточного мешка, еще у одной – комбинацией опухоли желточного мешка с опухолью эндодермального синуса.

Еще у одной пациентки удаленная опухоль была представлена только незрелой тератомой (данная пациентка в настоящее время находится в 3 триместре беременности).

Среди 10 женщин, у которых опухоль обнаружена во время беременности, 8 пациенткам проведена ХТ (из них 4 женщинам – после родоразрешения, еще 4 – после прерывания беременности и удаления первичной опухоли). Только одной пациентке с IA стадией дисгерминомы ХТ не проводилась. Данная пациентка в течение одного года находится под наблюдением без признаков болезни. Из 8 пациенток, получивших лекарственное лечение, 7 больным проведена ХТ по схеме ВЕР в качестве первой линии с полным эффектом. Одной пациентке с неизвестной стадией болезни первая линия ХТ начата по месту жительства Винбластином. После обращения в РОНЦ ей было проведено 4 курса ВЕР, однако в дальнейшем у нее развилось прогрессирование болезни, и она погибла.

Таким образом, на основании наших наблюдений видно, что половина женщин имела III стадию болезни и большинству из них удалось сохранить беременность. Еще двум пациенткам с I стадией беременность также была сохранена.

Обсуждение

В настоящее время наиболее оптимальным объемом хирургического вмешательства при всех стадиях ЗГОЯ признана органосохраняющая операция в объеме односторонней тубовариэктомии (аднексэктомии) [2, 3]. В ранее проведенной работе мы также получили аналогичные результаты, выявив схожие показатели выживаемости у пациенток II–IV стадии вне зависимости от объема вмешательства на матке с придатками [6]. Циторедуктивное вмешательство должно стремиться к оптимальному объему, но не ценой калечащих операций или роста послеоперационных осложнений, которые могут привести к отсрочке начала ХТ. Следует также учитывать, что двустороннее поражение яичников встречается достаточно редко, поэтому послеоперационное проведение ХТ позволяет элиминировать опухолевые клетки в вовлеченных соседних органах, в том числе и контралатеральном яичнике, сохраняя при этом шанс на дальнейшее планирование беременности. В случае рецидива болезни в оставшемся яичнике предпочтительным является выполнение цистэктомии или резекции яичника с опухолью с дальнейшим проведением ХТ [7, 8].

При распространенных стадиях болезни с вовлечением мочевыводящих путей и кишечника выполнение их резекции не рекомендуется, поскольку ЗГОЯ высокочувствительны к ХТ [7, 9].

Выполнение аднексэктомии во время беременности не ухудшает ее течение, а высокая курабельность болезни позволяет сохранить плод и отказаться от проведения

адьювантной ХТ до родоразрешения с последующим обсуждением вопроса уже после него. Тщательный мониторинг пациентки во время беременности с определением уровня опухолевых маркеров и проведение инструментальных методов исследования с целью визуализации опухоли позволяет контролировать проявления болезни. Имеются сообщения о том, что размеры опухоли более 6–8 см значительно повышают риск перекрута ножки опухоли и разрыва капсулы и, как следствие, выполнения экстренного оперативного вмешательства [10, 11].

Согласно рекомендациям мировой литературы лечебная тактика направлена на сохранение беременности путем выполнения оперативного вмешательства в середине гестационного срока с последующим динамическим наблюдением или проведением ХТ [12, 13]. Так, Yong-Soon Kwon с соавторами опубликовали данные 10-летнего ретроспективного анализа 27 беременных женщин с опухолями яичников. У 5 из них диагностирована ЗГОЯ, у 15 женщин выявлены пограничные опухоли, у 7 пациенток – эпителиальный рак яичников. Всем пациенткам с диагнозом ЗГОЯ выполнена органосохраняющая операция в объеме цистэктомии или односторонней тубовариэктомии. У трех больных гистологически выявлена незрелая тератома, у одной – дисгерминома, еще у одной обнаружена опухоль эндодермального синуса. Всем пациенткам после хирургического вмешательства проведена ХТ, состоящая из 4-х курсов ВЕР. Причем троим из них ХТ проведена на 23–30 неделе гестационного срока, оставшимся двум – через 2 недели после родоразрешения. Во всех случаях беременность завершилась рождением здоровых детей [13].

В настоящее время обнаружение опухоли во время беременности не составляет сложности благодаря использованию в рутинной практике УЗИ. Неопределенным остается вопрос дальнейшей тактики, так как ведение таких пациенток базируется на рассмотрении конкретных клинических случаев и наблюдательных исследованиях. Так, большинство исследователей сходятся во мнении, что наиболее оптимальным для выполнения операции по удалению первичной опухоли является второй триместр беременности, поскольку основные органы плода уже сформированы, а риск развития преждевременных родов более низок, чем в третьем триместре. Проведение ХТ без вреда здоровью плода и матери также возможно уже со второго триместра беременности [14, 15].

Проводимая ХТ первой линии приводит к временной аменорее у 71,2% больных, которая в 100% случаев носит обратимый характер. Среди женщин, планировавших беременность, 78% удалось забеременеть и 89% из них – родить здоровых детей. Полученные результаты сопоставимы с имеющимися данными в мировой литературе [16, 17, 18].

Таким образом, выполнение органосохраняющей операции при различных стадиях болезни не ухудшает прогноз

больных и позволяет сделать вывод о том, что оптимальным объемом первичного хирургического вмешательства вне зависимости от стадии заболевания является односторонняя тубовариоэктомия.

Сохранение беременности на фоне установленного диагноза ГО согласуется с концепцией излечения с сохранением качества жизни, поскольку женщины, которым в перспективе потребуется односторонняя аднексэктомия и ХТ, справедливо опасаются, что не смогут забеременеть в будущем. В данном анализе из 10 больных, опухоли которых были выявлены на фоне беременности, только в 4 случаях беременность была прервана. Во всех случаях болезнь завершилась благоприятно. Крайне малое число таких наблюдений не позволяет сделать однозначный вывод о безопасности тактики, направленной на сохранение беременности, особенно при выявлении опухоли в I триместре. Тем не менее индивидуальный подход с учетом мнения пациентки в отношении возможности сохранения беременности при ГО необходим, поскольку прогноз для большинства остается благоприятным и доказана безопасность применения ряда цитостатиков, в том числе цисплатина в поздние сроки беременности [19].

В 2003 году представлены результаты исследования, включавшего 86 пациенток I–IV стадией ЗГОЯ. 64 из них выполнена органосохраняющая операция с последующей ХТ.

При медиане наблюдения 122 месяца среди 38 пациенток, планировавших беременность, она наступила у 29 (76%) [16].

В 2007 году опубликованы данные еще одного наблюдения, проведенного исследовательской группой GOG. У 62 (87,3%) из 71 пациентки после выполнения органосохраняющей операции и проведения ХТ с включением препаратов платины отмечено восстановление менструальной функции, а 24 (39%) из них родили 37 детей. [17].

Заключение

Таким образом, на основании собственных данных, а также по результатам международных наблюдений можно сделать вывод о том, что органосохраняющие операции даже у пациенток с распространенной стадией ЗГОЯ являются эффективными для сохранения репродуктивной функции. После проведения ХТ менструальная функция в большинстве случаев восстанавливается, и можно ожидать наступления здоровой беременности. А количество выкидышей не превышает их частоту в общей популяции. Сохранение репродуктивной функции у пациенток со ЗГОЯ является важной и выполнимой задачей.

Информация об авторах

Дженнет А. Чекини, врач отделения клинической фармакологии и химиотерапии, e-mail: jenneta@inbox.ru

Алексей А. Трякин, д.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, e-mail: atryakin@mail.ru

Михаил Ю. Федянин, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, e-mail: fedyaninmu@mail.ru

Кирилл И. Жордания, профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения, e-mail: k.zhordania@osors.com

Илья А. Покатаев, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, e-mail: pokia@mail.ru

Анатолий А. Буланов, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, e-mail: maknun@mail.ru

Татьяна И. Захарова, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологической анатомии опухолей человека, e-mail: zakharova@mail.ru

Сергей А. Тюляндин, профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, e-mail: stjulandin@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-47-53

For citation: Chekini D. A., Tryakin A. A., Fedyanin M. Y., Zhordania K. I., Pokataev I. A. et al. Reproductive function in patients with malignant ovarian germ cell tumours. *Malignant Tumours* 2017; 2: 47–53. (In Russ.)

Reproductive function in patients with malignant ovarian germ cell tumours

D. A. Chekini, A. A. Tryakin, M. Y. Fedyanin, K. I. Zhordania, I. A. Pokataev, A. A. Bulanov, T. I. Zakharova, S. A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
For correspondence: jenneta@inbox.ru

Abstract: Malignant ovarian germ cell tumors (MOGCT) generally affect young women. The optimal volume of surgical treatment is unilateral adnexectomy. BEP-regimen chemotherapy (ChT) is the most effective regimen of treatment. Since this disease affects mainly adolescents and young women of reproductive age, one of the most important priorities concerning this category of patients is the fertility preservation.

The aim of this study was analysis of long-term effects of ChT on reproductive function in a large population of young women treated for MOGCT in our center.

Materials and methods. Inclusion criteria in our study were MOGCT, fertility-sparing surgery, cisplatin- and etoposide-based induction ChT (BEP/EP regimen), age 16-49 years. Presence of menstruation before treatment; no relapse following ChT at least 1 year. Blood tests were taken for hormones of ovarian function (follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, anti-Mullerian hormone (AMH), inhibin B) to assess their menstrual and reproductive function.

Results. The median time from the end of ChT until first follow-up was 90 months (12–228 months). 58 (93.5%) of the 62 patients received BEP/EP regimen as a first line treatment, 4 (6.5%) treated with other regimens. During the ChT 42 (71.2%) patients developed amenorrhea due to the toxic effect of ChT. Among 47 women with regular menstruation after completion of ChT 23/47 (49%) patients attempted conception, 18/23 (78.3%) women conceived, 20 patients gave birth. Correspondingly there were 2/18 (11%) miscarriages and 6/18 (33.3%) terminations. Four women were pregnant at the moment of the analysis. Inhibin B level was normal in all 15 evaluated pts (median 74,4 pg/ml, range 10–120). Median of AMH level was 0,97 ng/ml (range 0.08-6). In 10 (52.6%) of 19 pts AMH level was < 1 ng/ml, that was considered a decrease of ovarian reserve.

Keywords: germ cell tumors, dysgerminoma, fertility, reproductive function, chemotherapy

Information about the authors

Dzhennet A. Chekini, MD, Clinical Pharmacology and Chemotherapy Department, e-mail: jenneta@inbox.ru

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, Chemotherapy and Combined Treatment Department, e-mail: atryakin@mail.ru

Mikhail Y. Fedyanin, MD PhD, Clinical Pharmacology and Chemotherapy Department, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Kirill I. Zhordania, MD, PhD, Gynecology Department, e-mail: k.zhordania@osors.com

Ilya A. Pokataev, MD, PhD, Clinical Pharmacology and Chemotherapy Department, e-mail: pokia@mail.ru

Anatoly A. Bulanov, MD, PhD, Clinical Pharmacology and Chemotherapy Department, e-mail: maknun@mail.ru

Tatiana I. Zakharova, MD, PhD, Pathology Department, e-mail: zakharova@mail.ru

Sergei A. Tjulandin, MD, PhD, Clinical Pharmacology and Chemotherapy Department, e-mail: stjulandin@mail.ru

Литература • References

1. Creasman W. T., Soper J. T. Assessment of the contemporary management of germ cell malignancies of the ovary, *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1985, Vol. 153, pp. 828–835.
2. Zanetta G., Bonazzi K. et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors, *J. Clin. Oncol.*, 2001, Vol. 19, pp. 1015–1020.
3. de La Motte Rouge T., Pautier P., Duvillard P. et al. Survival and reproductive function of 52 women treated with surgery and bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) chemotherapy for ovarian yolk sac tumor, *Ann. Oncol.*, 2008, Vol. 19, No. 8, pp. 1435–1441.
4. Brewer M., Gershenson D. M., Herzog C. E. et al. Outcome and reproduction function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma, *Clin. Oncol.*, 1999, Vol. 17, pp. 2670–2675.
5. Solheim O., Trope C. G., Rokkones E. et al. Fertility and gonadal function after adjuvant therapy in women diagnosed with a malignant ovarian germ cell tumor (MOGCT) during the “cisplatin era”, *Gynecol. Oncol.*, 2015, Vol. 136, No. 2, pp. 224–229.
6. Чекини Д.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю., Покатаев И.А., Жордания К.И., Ахмедова М.Д., Захарова Т.И., Тюляндин С.А. Факторы прогноза и эффективность лечения злокачественных герминогенных опухолей яичников // *Онкогинекология*. 2017. № 2 (22). С. 52–63. [Chekini D. A., Tryakin A. A., Fedyanin M. Y., Pokataev I. A., Zhordania K. I., Akhmedova M. D., Zakharova T. I., Tjulandin S. A., Prognostic factors and effectiveness of the treatment in patients of ovarian germ cell tumors, *Onkoginekologia*, 2017, Vol. 22, No. 2, pp. 52–63. (In Russ.)].
7. Gershenson D. M. Management of ovarian germ cell tumors, *J. Clin. Oncol.*, 2007, Vol. 25, pp. 2938–2943.

8. Gershenson D. M. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary, *Gynecol. Oncol.*, 2012, Vol. 125, No. 3, pp. 515–517.
9. Gershenson D. M. Treatment of ovarian cancer in young women, *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2012, Vol. 55, No. 1, pp. 65–74.
10. Yen C. F., Lin S. L., Murk W. et al. Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy, *Fertil. Steril.*, 2009, Vol. 91, No. 5, pp. 1895–902.
11. Caspi B., Levi R., Appelman Z. et al. Conservative management of ovarian cystic teratoma during pregnancy and labor, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, Vol. 182, No. 3, pp. 503–505.
12. Giuntoli R. L., Vang R. S., Bristow R. E. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy, *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2006, Vol. 49, No. 3, pp. 492–505.
13. Kwon Y. S., Mok J. E., Lim K. T. et al. Ovarian Cancer during pregnancy: Clinical and Pregnancy outcome, *J. Korean. Med. Sci.*, 2010, Vol. 25, No. 2, pp. 230–234.
14. Horbelt D., Delmore J., Meisel R. et al. Mixed germ cell malignancy of the ovary concurrent with pregnancy, *Obstet. Gynecol.*, 1994, Vol. 84, No. 4, Pt 2, pp. 662–664.
15. Huang H. P., Fang C. N., Kan Y. Y. Chemotherapy for ovarian mucinous cystadenocarcinoma during pregnancy: a case report, *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2004, Vol. 25, No. 5, pp. 635–636.
16. Tangir J., Zelterman D., Ma W., Schwartz P. E., Ovarian Germ Cell Malignancies, *Obstet Gynecol*, 2003, Vol. 101, No. 2, pp. 251–257.
17. Gershenson D. M., Miller A. M., Champion V. L. et al. Reproductive and sexual function after platinum based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a gynecologic oncology group study, *J. Clin. Oncol.*, 2007, Vol. 25, pp. 2792–2797.
18. Cicin I., Eralp Y., Saip P. et al. Malignant ovarian germ cell tumors: a single institution experience, *J. Clin. Oncol.*, 2009, Vol. 32, No. 2, pp. 191–196.
19. Boyd A., Cowie V., Gourley C. The use of cisplatin to treat advanced stage cervical cancer during pregnancy allows fetal development and prevents cancer progression: report of a case and review of the literature, *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2009, Vol. 19, No. 2, pp. 273–276.