

Лавринович О.Е., Носов А.К., Мамижев Э.М.,
Артемяева А.С., Ишматова И.В., Яковлева М.Г.,
Заозерский О.В., Карицкий А.П., Осепашвили М.Н.,
Павлова М.Н., Корнилов Н.В., Рогачев М.В.



СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ



Учебное пособие

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н. Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Клиника репродукции и генетики «Next Generation Clinic»,
г. Санкт-Петербург

Лавринович О. Е., Носов А. К., Мамижев Э. М., Артемьева А. С., Ишматова И. В.,
Яковлева М. Г., Заозерский О. В., Карицкий А. П., Осепаишвили М. Н.,
Павлова М. Н., Корнилов Н. В., Рогачев М. В.

СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Учебное пособие

Санкт-Петербург
НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова
2022

УДК 616-006:612.663(07)

ББК 55.6я7

Рецензент: Беляев Алексей Михайлович — директор ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-онколог Северо-Западного Федерального округа, заведующий кафедрой онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, президент Ассоциации онкологов Северо-Запада

Лавринович О. Е., Носов А. К., Мамижев Э. М., Артемьева А. С., Ишматова И. В., Яковлева М. Г., Заозерский О. В., Карицкий А. П., Осепаишвили М. Н., Павлова М. Н., Корнилов Н. В., Рогачев М. В.

С54 Сохранение фертильности онкологических больных: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.— Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2022.— 78 с., ил.
ISBN 978-5-6046978-9-4

Это руководство было создано на основе изучения имеющихся научных данных в попытке объединить в одном труде необходимые знания для консультирования по поводу сохранения фертильности онкологических больных.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, акушеров-гинекологов, репродуктологов, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации и профессиональная переподготовка).

УДК 616-006:612.663(07)

ББК 55.6я7

ISBN 978-5-6046978-9-4

УТВЕРЖДЕНО
В КАЧЕСТВЕ УЧЕБНОГО ПОСОБИЯ
УЧЕНЫМ СОВЕТОМ ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н. Н. ПЕТРОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ,
протокол № 12 от 2 ноября 2021 г.

*Все права защищены. Никакая часть данной книги
не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме
без письменного разрешения владельцев авторских прав*

ISBN 978-5-6046978-9-4

© Лавринович О. Е., коллектив авторов, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. ОРГАНИЗАЦИЯ КОНСУЛЬТАТИВНОГО ПРИЕМА.....	9
ГЛАВА 2. СОХРАНЕНИЕ ЖЕНСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ.....	12
2.1. Влияние гонадотоксичных факторов.....	12
2.1.1. Химиотерапия.....	12
2.1.2. Лучевая терапия.....	17
2.1.3. Гормонотерапия.....	18
2.1.4. Таргетная терапия и иммунотерапия.....	18
2.2. Органосохраняющее хирургическое лечение.....	18
2.2.1. Рак шейки матки.....	19
2.2.2. Транспозиция яичников.....	20
2.2.3. Рак тела матки.....	20
2.2.4. Злокачественные опухоли яичников.....	22
2.2.5. Метастазы в яичники при опухолях различных локализаций.....	23
2.3. Вспомогательные репродуктивные технологии в сохранении фертильности женщин, больных онкологическими заболеваниями.....	25
2.3.1. Основы фолликулогенеза.....	25
2.3.2. Влияние опухолевого процесса на фолликулогенез.....	27
2.3.3. Стимуляция овуляции и криоконсервация ооцитов/эмбрионов.....	28
2.3.4. Транзиторная гиперэстрогения при стимуляции овуляции больных с гормонозависимыми злокачественными опухолями.....	31
2.3.5. Прогностическая роль определения рецепторов ER/PR в различных опухолях.....	33
2.3.6. Дозревание ооцитов in vitro (IVM).....	36
2.3.7. Криоконсервация ткани яичников.....	38
2.4. Планирование беременности онкологическими пациентами, находящимися в ремиссии.....	41
ГЛАВА 3. СОХРАНЕНИЕ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ.....	43
3.1. Влияние комбинированного лечения на фертильность пациентов с герминогенными опухолями яичка.....	44
3.1.1. Органосохраняющее хирургическое лечение.....	44
3.1.2. Лучевая терапия.....	46
3.1.3. Химиотерапия.....	46
3.1.4. Влияние забрюшинной лимфаденэктомии на фертильность.....	46
3.2. Влияние комбинированного лечения на фертильность мужчин со злокачественной опухолью предстательной железы.....	47
3.3. Стратегия сохранения фертильности мужчин с онкологическим диагнозом.....	48
3.4. Вспомогательные репродуктивные технологии в сохранении фертильности мужчин, больных онкологическими заболеваниями.....	50
3.4.1. Криоконсервация спермы.....	52
3.4.2. Криоконсервация ткани яичка.....	53
3.4.3. Культивирование SSC in vitro.....	54
3.4.4. Лиофилизация спермы.....	54
3.4.5. ИКСИ.....	55
3.4.6. ИМСИ.....	55
3.4.7. ПИКСИ.....	55
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ.....	57
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	59
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	66

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона
АМГ – антимюллеров гормон
антГнРГ – антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона
АФП – альфафетопротеин
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ВИЧ – Вирус иммунодефицита человека
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон
ГОЯ – герминогенная опухоль яичка/яичника
Гр – Грей (единица измерения дозы при лучевой терапии)
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИКСИ – (ICSI) IntraCytoplasmic Sperm Injection – (Внутрицитоплазматическая инъекция спермы)
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИМСИ – (IMSI) Intracytoplasmic morphologically-selected sperm injection (Интрацитоплазматическая инъекция морфологически отобранных сперматозоидов)
КАФ – количество антральных фолликулов
КТ – компьютерная томография
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛГРГ – лютеинизирующего гормона релизинг гормона
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛПС – липосахарид
ММАЕ – Монометилауристатин Е (противоопухолевое средство, связано с моноклональным антителом)
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПИКСИ – (PICS) Physiological intracytoplasmic sperm injection – физиологическая интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов
ПМКК – периферические мононуклеарные клетки крови
ПХТ – полихимиотерапия
СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников
СОД – суммарная очаговая доза
СПКЯ – синдром поликистозных яичников
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО – фактор некроза опухоли
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ – хорионический гонадотропин
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
ABVD – Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine and Dacarbazine (режим химиотерапии с включением доксорубина, дакарбазина, блеомицина, винбластина)
BEACOPP – Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisone (режим химиотерапии с включением блеомицина, этопозиды, доксорубина, циклофосфамида, винкристина, дакарбазина, винбластина)

BEP – Bleomycin, Etoposide, Platinol (режим хи-миотерапии с включением блеомицина, этопозиды, цисплатина)

BRCA – Breast Cancer Gene (мутация в этом гене отвечает за предрасположенность к развитию рака молочной железы и рака яичников)

BV – Brentuximab vedotin (противоопухолевое средство брентуксимаб ведотин)

EORTC – European Organization for Research and Treatment Cancer (Европейская организация по исследованию и лечению рака)

ER – Estrogen Receptor (рецепторы эстрогенов)

ESD – effective sterilizing dose (эффективная стерилизующая доза)

ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology (Европейское общество репродукции человека и эмбриологии)

FIGO – Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (Международная федерация гинекологии и акушерства)

GHSg – German Hodgkin's Lymphoma Study Group (Немецкая группа по изучению лимфомы)

HER2 – human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста, тип 2)

HR – Hazard ratio (отношение рисков)

HNPCC – Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (наследственный неполипозный колоректальный рак)

IGCCCG – International Germ Cell Consensus Classification Group (Международная объединенная группа по герминогенным опухолям)

IVM – in vitro maturation (созревание ооцитов in vitro)

MESA/MESE – Microsurgical epididymal sperm aspiration/ extraction – микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка яичка

Micro-TESE – Microdissection testicular sperm extraction – микрохирургическая аспирация/экстракция сперматозоидов из яичка

MMP – Matrix metalloproteinases (матриксные металлопротеиназы)

OR – odds ratio (отношение шансов)

OTO-IVM – Ovarian tissue oocyte in-vitro maturation (Созревание ооцитов ткани яичника in vitro)

PD-1 – Programmed Cell Death Protein 1 (белок запрограммированной смерти клетки 1)

PD-L1 – Programmed Death-Ligand 1 (лиганд запрограммированной смерти 1)

PESA – Percutaneous epididymal sperm aspiration – пункционная аспирация сперматозоидов из придатка яичка проводят

PR – Progesteron Receptor (рецепторы прогестерона)

R-CHOP – Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (режим химиотерапии с включением ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубина, винкристина и преднизолона)

SSC – сперматогониальные стволовые клетки

TGF- β – Transforming growth factor beta (Транс-формирующий фактор роста бета)

TIMP – Tissue inhibitor of metalloproteinase (Тканевые ингибиторы металлопротеиназ)

ВВЕДЕНИЕ

Ежемесячно в РФ выявляется около 50 000 новых случаев онкологических заболеваний, при этом в 15–20% случаев это люди моложе 40 лет. По мере увеличения выживаемости, возможность иметь в будущем биологически родных детей чрезвычайно важна для подавляющего большинства из них. Сохранение фертильности взрослых и детей становится критически важной темой в онкологии и требует взаимодействия онкологов и репродуктологов с включением исследований, вмешательств и процедур, направленных на расширение перспектив сохранения репродуктивной реализации после выздоровления.

Обсуждение вопросов с пациентами молодого возраста, связанных с фертильностью и беременностью, должно считаться обязательным, подразумевая благоприятный прогноз заболевания, возможность в будущем иметь семью и жить с минимально возможным количеством побочных эффектов (Lambertini M. et al., 2016).

ГЛАВА 1. ОРГАНИЗАЦИЯ КОНСУЛЬТАТИВНОГО ПРИЕМА

В практику современного консультирования онкологических пациентов репродуктивного возраста обязательно должно быть введено предоставление информации о риске бесплодия в результате заболевания и/или лечения, а также о доступных методах сохранения биологического материала и возможностях реализации деторождения в дальнейшем.

Любое онкологическое лечение может оказать влияние на способность к зачатию.

С 1 января 2021 года в Российской Федерации вступил в силу обновленный Приказ Минздрава России от 31.07.2020 N 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», в котором подтверждено право онкологических больных на сохранение фертильности перед химиотерапией или лучевой терапией, рекомендовано хранение половых клеток, эмбрионов и/или тканей репродуктивных органов по желанию пациента, в том числе в случае «отложенного материнства», а также создание банка биологического материала (Порядок использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказания и ограничения к их применению. Приложение N 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. N 803н. Часть 3, пункт 31–34).

В клинических рекомендациях, посвященным вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), выявление или наличие в анамнезе онкологической патологии является показанием для консультации у онколога, который должен дать заключение о возможности проведения вспомогательных репродуктивных технологий [Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации 21.02.2019 № 15-4/466-07].

Согласно этим рекомендациям, задачами консультирования пациентов на первичном приеме, обратившихся в центр (клинику, отделение) ВРТ, являются: установление/подтверждение показаний к применению и выбор программы ВРТ, исключение возможных противопоказаний, выявление факторов, снижающих шансы на успешное завершение лечения (рождение здорового ребенка), принятие решения о необходимости дополнительного обследования, оценка необходимости, характера и объема подготовки к проведению лечебного цикла ВРТ (программы) и возможности вступления в него, профилактики и минимизация возможных осложнений.

Прием онкологического пациента должен вести специалист, обладающий достаточными знаниями как в онкологии, так и в репродуктологии. В первую очередь должна быть определена тактика лечения онкологического заболевания, и лишь следующим этапом, на основании установленного диагноза и прогноза заболевания, допустимо обсуждение методов сохранения фертильности.

Принцип быстрого принятия коллегиальных решений (онколога и репродуктолога) еще до начала или во время специализированного онкологического лечения очень сложно реализовать на практике. Требуется быстрое взаимодействие комплексного многопро-

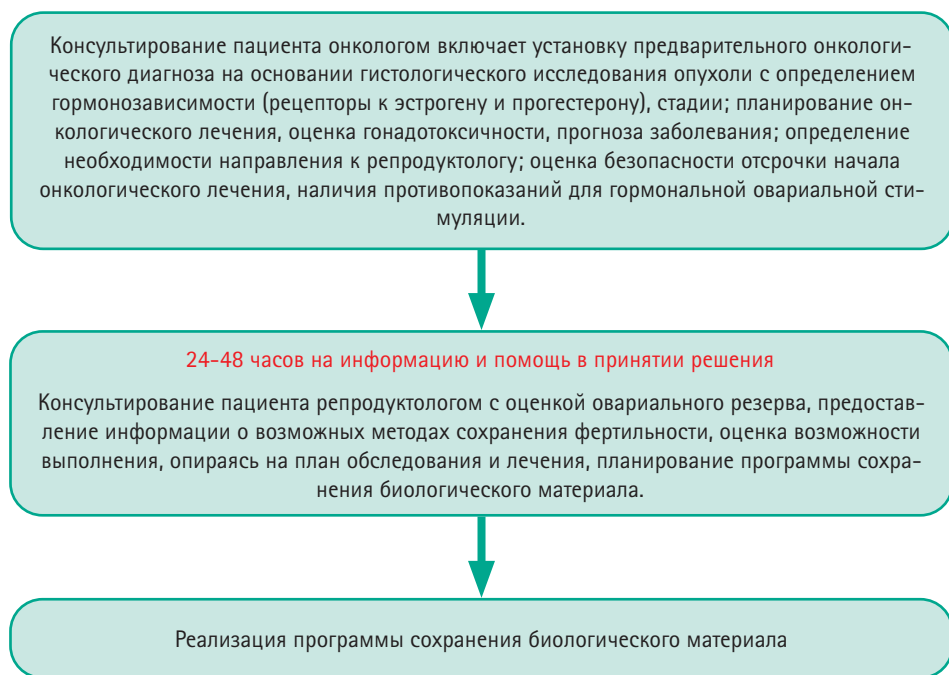


Рис. 1. Алгоритм консультирования по поводу сохранения фертильности онкологических больных

фильного, всегда индивидуального, подхода к пациентам с применением максимально безопасных методов ВРТ. Это правило, зачастую, может быть реализовано только в условиях онкологического учреждения. Рекомендуемый временной интервал между установлением предварительного онкологического диагноза и консультацией репродуктолога — не более 1–2 дней.

На рисунке 1 представлен алгоритм консультирования по поводу сохранения фертильности онкологических больных.

Основываясь на нашем опыте, можно утверждать, что в консультации онкологических пациентов важно одновременное обсуждение и методов органосохраняющего лечения, и методов вспомогательных репродуктивных технологий, и гарантий безопасности их применения. Пациенты также заинтересованы в получении исчерпывающей информации о перспективе репродуктивной реализации — беременности, в том числе о существующих возможностях использования донорского материала и суррогатного материнства. Подобное предварительное обсуждение помогает в психологической адаптации к информации о существующих рисках потери фертильности, в принятии решения о необходимости сохранения фертильности и в поисках возможных способов преодоления проблем, связанных с предстоящим лечением.

Мы видим решение в организации работы по сохранению фертильности онкологических больных только на базе онкологических учреждений с привлечением к консультированию специалистов, обладающих знаниями и в онкологии, и в репродуктологии. Только так можно действовать эффективно и безопасно при принятии решения, результатом которого является сохранение биологического материала, обеспечение быстрого начала онкологической терапии, коррекция специфических побочных эффектов, в том числе

сексуальных расстройств, назначение своевременной контрацепции. С этой точки зрения консультации по поводу бесплодия приобретают более широкое значение и должны проводиться параллельно с онкологическим лечением и наблюдением, даже если пациент не хочет иметь детей или пока не задумывался о беременности.

Получение специализированных консультаций и развернутой информации по риску потери репродуктивной функции ассоциируется с большей мотивацией к лечению и более высоким качеством жизни после выздоровления. Кроме того, предоставление помощи в осуществлении сохранения фертильности позволит женщинам принимать более активные действия в этом направлении.

Известно, что 67–80% онкологических пациентов, грамотно проконсультированных онкологом и репродуктологом, принимают меры для сохранения фертильности (Klock S.C. et al., 2010).

ГЛАВА 2. СОХРАНЕНИЕ ЖЕНСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Злокачественные опухоли в репродуктивном возрасте у женщин встречаются в 2 раза чаще, чем у мужчин, при этом во всем мире от 3 до 10% пациенток со злокачественными новообразованиями относятся к возрастной категории моложе 40 лет (Massarotti C. et al., 2017). Необходимость проведения противоопухолевого лечения может приводить к преждевременной недо-статочности функции яичников.

Решение вопроса о возможностях преодоления данного осложнения противоопухолевого лечения у женщин, желающих сохранить фертильность, является актуальной проблемой.

2.1. Влияние гонадотоксичных факторов

Рак молочной железы, меланома, рак шейки матки и лимфома представляют собой наиболее распространенные виды рака у женщин репродуктивного возраста. Ранняя диагностика, совершенствование методов лечения обеспечивают относительно хороший прогноз и улучшают выживаемость молодых пациентов (Syrowatka A. et al., 2017). Многие из них сталкиваются с недостаточностью функции репродуктивных органов вследствие проведенного лечения.

Часто больные не осознают реальных рисков онкологического лечения (удаление половых органов, облучение малого таза и нижней части брюшной полости, химиотерапия) и не задумываются о необходимости сохранения биологического материала (Lavery S. et al., 2014).

Определяющими факторами в тактике сохранения фертильности, активности принимаемых действий, являются возраст и характер противоопухолевой терапии. Известно, что пик фертильности наступает в возрасте около 30 лет, а в возрасте 35–38 лет происходит ускоренное снижение фолликулярного пула, которое сопровождается истощением запаса примордиальных фолликулов, нарушением созревания фолликулов, ухудшением качества ооцитов из-за старения (Jirge P., 2016; Torino F. et al., 2014).

2.1.1. Химиотерапия

У пациенток младше 35 лет вероятность развития необратимой аменореи при проведении химиотерапевтического лечения значительно ниже, чем у пациенток более старшего возраста. Следует отметить, что у каждой женщины свой размер исходного фолликулярного пула и различные скорости его истощения, поэтому всегда репродуктивный резерв и возраст наступления менопаузы индивидуальны (Hansen K. et al., 2008).

Проведение химиотерапии, обладающей гонадотоксичным воздействием, приводит к преждевременной недостаточности яичников, для которой характерны изменения, свойственные естественному старению: редуцируется фолликулярный пул, повреждается фолликулярный резерв, нарушается кровоснабжение и фиброзируется кортикальный слой, что приводит к атрофии яичников (Meng K. et al., 2013). Следовательно, женщина, вступающая в протокол противоопухолевого лечения после 35 лет, имеет очень низкий потенциал естественного зачатия после излечения. А после 38–40 лет, даже при применении химиотерапевтических схем с низким риском гонадотоксичности (например, доксорубицин, блеомицин, винбластин и другие), чаще всего яичниковый резерв и способ-

ность к естественному зачатию минимальны (ESHRE guideline group, Anderson R. A. et al., 2020).

У женщин моложе 40 лет аменорея, индуцированная химиотерапией, развивается в 10–71 %, тогда как у женщин старше 40 лет — в 49–100 % случаев и восстанавливается менструация лишь у 11% пациенток (Torino F. et al., 2014).

Риск бесплодия у женщин при использовании системной лекарственной противоопухолевой терапии

В таблице 1 представлены возможные риски развития бесплодия на фоне проведения противоопухолевого лечения наиболее часто используемыми схемами химиотерапии у женщин репродуктивного возраста.

Гонадотоксичность химиотерапевтических препаратов на примере лечения гематобластов

Около 33 % гематологических онкологических больных это пациенты младше 30 лет. Сегодня, благодаря достижениям онкогематологии, развитию инновационных методов лечения, появлению новых препаратов и их сочетаний, позволяющих пациентам получить долговременную ремиссию и в результате выздороветь, а также сохранять оптимальное

Таблица 1. Риск бесплодия у женщин при использовании системной лекарственной противоопухолевой терапии (Lambertini M. et al. 2016)

Степень риска	Тип противоопухолевого лечения
	Женщины
Высокий риск > 80 % риска постоянной аменореи у женщин	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с циклофосфамидом /тотальное облучение всего тела или с циклофосфамидом /бусульфаном ▪ Облучение внешним пучкомобласти, которая включает яичники — CMF, CEF, CAF, TAC × 6 циклов у женщин ≥ 40 лет
Средний риск 40–60 % постоянной аменореи у женщин	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BEACOPP, CMF, CEF, CAF, TAC × 6 циклов у женщин в возрасте 30–39 лет ▪ AC или EC × 4 → Таксаны
Низкий риск Риск перманентной аменореи у женщин < 20 %	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ABVD в женских ≥ 32 лет ▪ CHOP × 4–6 циклов ▪ CVP ▪ CMF, CEF, АКР, TAC × 6 циклов у женщин ≤ 30 лет ▪ AC × 4 циклов у женщин ≤ 40 ▪ Терапия острого миелобластного лейкоза (антрациклин /цитарабин) ▪ Терапия острого лимфобластного лейкоза (многоагентная)
Очень низкий риск или его отсутствие Риск постоянной аменореи у женщин	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ABVD в женских < 32 лет ▪ метотрексат ▪ фторурацил ▪ винкристин ▪ тамоксифен
Неизвестный риск Риск постоянной аменореи у женщин	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб) ▪ Ингибиторы тирозинкиназы (эрлотиниб, иматиниб)

качество жизни как в период проводимой противоопухолевой терапии, так и после ее завершения, особенно актуальной становится проблема сохранения фертильности.

Наиболее часто встречающимися лимфомами в фертильном возрасте являются: диффузная крупноклеточная В-клеточная, включающая В-клеточную первичную медиастинальную (тимическую), а также классическая лимфома Ходжкина. Другие гистологические типы неходжкинских лимфом могут встречаться с меньшей частотой: фолликулярная, лимфома из клеток зоны мантии, лимфома Беркитта, лимфома из малых лимфоцитов. Некоторые из вышеперечисленных вариантов демонстрируют высокую потенциальную излечиваемость.

Так, пятилетняя выживаемость пациентов с лимфомой Ходжкина достигла медианы более, чем 75%, с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой — 67%, первичной медиастинальной лимфомой — 95%, фолликулярной лимфомой — 70%, мантийно-клеточной — 66%, а лимфомы Беркитта — 70%.

Данные обнадеживающие обстоятельства перспективны с точки зрения сохранения фертильности, что следует обсуждать перед началом химиотерапевтического лечения. Выбор стратегии сохранения фертильности должен учитывать несколько факторов и, в первую очередь, тяжесть состояния в дебюте заболевания и определение срочности начала противоопухолевой терапии.

Сегодня доступны для анализа результаты рандомизированных исследований с репрезентативной выборкой пациентов с лимфомами, посвященные этой проблеме (Behringer K. et al., 2012; Anderson R. A. et al., 2018). Примерно у 10% пациентов с рецидивом или первично-резистентным течением лимфомы Ходжкина и 40% с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой противоопухолевая терапия сопровождается консолидацией эффекта с применением аутологичной трансплантации костного мозга, имеющей высокую гонадотоксичность и негативное влияние на фертильность.

Лимфомы из клеток зоны мантии и лимфома Беркитта, как правило, с самого начала получают агрессивную высокодозную терапию, а для лимфомы из клеток зоны мантии, и аутологичную трансплантацию в первой линии.

В отличие от высокозлокачественных лимфом, хронические лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов у молодых пациентов лечатся соответственно цитогенетическому риску и иммунохимиотерапией и/или таргетной терапией в течение длительного времени с общей 10-летней выживаемостью 75% для группы стандартного риска.

Периферическая Т-клеточная лимфома все еще предполагает плохой прогноз. 5-летняя общая выживаемость для анапластической Т-клеточной крупноклеточной лимфомы ALK+ — 80%, тогда как для других гистологических типов, например, периферической Т-клеточной, неспецифицированной лимфомы всего 25–35%.

Учитывая такую общую выживаемость, необходимо оценивать базовую фертильность с целью сохранить возможность планирования детей.

Уровни гонадотоксичности варьируют в соответствии с количеством курсов противоопухолевой терапии, продолжительности общего программного лечения, дозы и класса химиопрепаратов и их сочетаний. Для упомянутых гистологических вариантов лимфом мы можем наблюдать гонадотоксичность от пренебрежительно малой, например, несколько курсов ABVD в рамках терапии лимфомы Ходжкина, до высокого риска бесплодия, как, например, при более 2 курсах BEACOPP esc.

Таким образом, это действие распространяется и на женскую репродуктивную систему — различные химиотерапевтические агенты, в большей или меньшей мере, могут приводить к полной атрофии яичников (что имеет прямо пропорциональную зависимость от

возраста и примордиального резерва женщины), редукции овариального резерва за счет апоптоза растущих фолликулов и чрезмерной активации покоящихся фолликулов и истощения последних.

Суть действия химиотерапевтических препаратов — остановка митотического деления клетки, как за счет алтерации ДНК, так и за счет оксидативного стресса.

Крайне важна роль химиопрепаратов в возможности нарушения генома собственно ооцитов. Вышеперечисленные гонадотоксичные эффекты выражены у алкилирующих химиопрепаратов (циклофосфан, мелфалан), препаратов платины (цисплатин, карбоплатин) и у антрациклиновых антибиотиков (за счет оксидативного стресса, чем за счет повреждения ДНК (доксорубин, идарубин)). Данные препараты активно используются в терапии лимфом и лейкозов ввиду экстремально высокой чувствительности неоплазий к этому химиотерапевтическому воздействию, а также в лечении многих опухолей других локализаций.

Признаком для выявления гонадотоксичности, в некоторых исследованиях, являлась аменорея. Она служила суррогатным показателем оценки овариальной функции.

Другой контрольной точкой является анти-Мюллеровский гормон (АМГ), который также использовался для оценки гонадотоксичности, поскольку его уровень достоверно снижается на фоне и сразу после ПХТ и восстанавливается до референсных значений после завершения терапии в разной степени в зависимости от режима ПХТ.

Например, классическая Лимфома Ходжкина, наиболее часто представлена во 2 и 3 декадах жизни с частотой излечения более 70% (по данным немецкой группой по изучению лимфомы Ходжкина GHSg и европейской организации по исследованию и лечению рака EORTC). Стандартный химиотерапевтический режим лечения — ABVD (доксорубин, винбластин, дакарбазин, блеомицин), включающий как алкилирующие, так и неалкилирующие химиотерапевтические агенты. Данная схема полихимиотерапии редко приводит к развитию функциональной недостаточности яичников (Brusamolino E. et al., 2000; Bonadonna G. et al., 2004; Decanter C. et al., 2010). В исследовании Behringer и др. для ранних стадий заболевания (2–4 курса ABVD) 90% пациенток сообщили о восстановлении регулярного менструального цикла и репродуктивной способности (медиана восстановления около 1 года (Behringer et al., 2012).

Для распространенных стадий заболеваний (6 курсов ABVD) большинство респондентов возрастом менее 35 лет сообщили о полном восстановлении показателей уровня АМГ, менструального цикла и репродуктивной функции в течение 3-летнего периода наблюдения, респонденты возрастом более 35 лет — всего лишь в 37% случаев.

В то же время эскалированный BEACOPP (циклофосфамид, доксорубин, этопозид, блеомицин, винкристин, прокарбазин, преднизолон), включающий высокие дозы алкилирующих химиопрепаратов, главным образом применяется для лечения молодых пациентов с развернутыми стадиями заболевания, ассоциирован с высокой частотой наступления аменореи и бесплодия (Behringer et al., 2005). В этом же исследовании показано, что лечение агонистами гонадотропин-рилизинг гормонами не показало сохранение фертильности у данных пациентов.

В исследовании K. Behringer и др., восстановление регулярного цикла отличалось в зависимости от возраста (82% у женщин моложе 30 лет и 45% в возрасте старше 30 лет), но данных о количестве беременностей у этих пациенток нет. Для лечения пациентов, у которых была диагностирована диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома или первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, в основном используется в первой линии ПХТ режим R-CHOP. Риск потери фертильности после R-CHOP и R-CHOP-подобных режимов — ме-

нее 20%, однако, он может увеличиться у женщин старше 35 лет. Кокрэйновским анализом сообщено об эффективности гонадотропин-рилизинг гормона в предотвращении аменореи, однако доказательных данных о сохранении репродуктивной функции недостаточно.

Применение гонадотропин рилизинг-гормона привело к снижению потери фертильности на 33 %, но риск развития ранней менопаузы и бесплодия зависит от кумулятивных доз препаратов, количества курсов, проведенных ранее, и возраста.

Отдельного внимания заслуживают таргетные препараты, которые применяются в терапии хронического лимфолейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов, требующие постоянного длительного приема. В течение последних лет в онкогематологическую практику пришли новые молекулы, которые показали высокую эффективность и увеличили общую выживаемость у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, не только в дебюте, но и для рефрактерных и рецидивирующих лимфом после нескольких линий терапии. В связи с коротким периодом использования препаратов данных для оценки влияния на фертильность недостаточно.

Ритуксимаб представляет собой синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. Данных о гонадотоксичности недостаточно, однако известно, что иммуноглобулин G может проникать через плацентарный барьер и вызывать В-клеточную деплецию у плода. Пациентам, получающим ритуксимаб, как мужчинам, так и женщинам рекомендовано избегать беременности в течение 12 месяцев после завершения терапии (Chakravarty E. F. et al., 2011)

Брентуксимаб ведотин (BV) — это конъюгат моноклонального антитела и противоопухолевого вещества, который доставляется к опухолевым клеткам, экспрессирующим антиген CD30, и вызывает их избирательный апоптоз. В доклинических исследованиях было обнаружено, что биологическая активность брентуксимаба ведотина является результатом многоэтапного процесса. Связывание конъюгата антитела и противоопухолевого агента с антигеном CD30 на поверхности клетки запускает процесс эндцитоза, вследствие которого комплекс «конъюгат-CD30» попадает внутрь клетки и транспортируется к лизосомам.

Внутри клетки активный компонент MMAE высвобождается в результате протеолитического расщепления. Связывание MMAE с тубулином приводит к разрушению сети микротрубочек внутри клетки, угнетению клеточного цикла, и, в конечном счете, к гибели CD30-экспрессирующей опухолевой клетки. Данных о влиянии на фертильность недостаточно для анализа. В связи с этим, мужчины и женщины, получающие противоопухолевую терапию, включающую брентуксимаб ведотин, должны быть предупреждены об отказе от беременности в течение 6 месяцев после окончания BV-содержащей терапии.

Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Ниволумаб представляет собой иммуноглобулин G4 (IgG4), его приблизительная молекулярная масса составляет 146 кДа. PD-1 рецептор является негативным регулятором активности Т-клеток. Связывание PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые способны экспрессироваться клетками опухолей или иными клетками микроокружения опухолей, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов. Ниволумаб потенцирует иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2.

Сегодня ниволумаб включен в протоколы терапии лимфомы Ходжкина, меланомы, рака почки и печени. Важно отметить, что пациенты, получающие ниволумаб, зачастую

ранее уже получали не один курс противоопухолевой терапии по причине резистентности течения заболевания, и, поэтому, анализ данных о фертильности затруднителен.

Леналидомид используется в комбинированной терапии неходжкинских лимфом, таких как фолликулярной, из клеток зоны мантии, множественной миеломы, лимфоплазмочитарной лимфомы. Это противоопухолевое средство, иммуномодулятор, который обладает как иммуномодулирующими, так и антиангиогенными свойствами. Ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая ФНО α , интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6 и ИЛ-12, из липосахарид-(ЛПС)-стимулированных периферических мононуклеарных клеток крови (ПМКК).

Леналидомид повышает продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из ЛПС-стимулированных ПМКК, вследствие этого происходит ингибирование экспрессии, но не ферментной активности ЦОГ-2. Леналидомид индуцирует пролиферацию Т-клеток и повышает синтез ИЛ-2 и интерферона гамма-1, а также повышает цитотоксическую активность собственных клеток-киллеров.

Леналидомид ингибирует пролиферацию клеток различных линий гемопоэтических опухолей, главным образом тех, которые имеют цитогенетические дефекты хромосомы 5. Обладает тератогенным эффектом, при его применении также рекомендовано избегать беременности.

2.1.2. Лучевая терапия

При оценке рисков развития преждевременной недостаточности яичников следует учитывать зону и дозу облучения при проведении лучевой терапии.

В таблице 2 представлено влияние подведенной дозы при проведении лучевой терапии на яичники.

Таблица 2. Гонадотоксичность лучевой терапии при облучении зоны малого таза у женщин (Schüring A.N. et al., 2017)

Влияние лучевой терапии на яичники	Доза лучевой терапии (Гр)
Нет влияния	≤0,6
Нет значимых эффектов <40 лет	≤0,5
Истощение пула фолликулов на 50%	2,0
Риск недостаточности яичников 60% (15–40 лет)	2,5–5,0
*ESD 0 лет (при рождении)	20,3
ESD 10 лет	18,4
ESD 20 лет	16,5
ESD 30 лет	14,3
ESD 40 лет	6,0

*ESD – effective sterilizing dose (эффективная стерилизующая доза)

ESD определяется как доза лучевой терапии, которая сокращает пул фолликулов яичников до менее 1000 фолликулов у 97,5% женщин

В случае проведения комбинированной радиохимиотерапии повреждающее воздействие на яичники определяется общей и местной дозой лучевой терапии в зависимости

от возраста. Использование платины в качестве радиосенсибилизатора в химиолучевом лечении вызывает усиление гонадотоксического воздействия. Доза лучевой терапии 14,3 Гр в сочетании с химиопрепаратом в качестве радиосенсибилизатора приводит к полной стерилизации яичников у 97,5% женщин в возрасте 30 лет (Wallace W. H. et al., 2005).

Механизмы нарушения функции матки после лучевой терапии четко не определены. Тем не менее, это связано с нарушением кровоснабжения матки, нарушением функции эндометрия и недостаточной растяжимостью матки. Повреждение сосудистой сети матки в итоге снижает фетоплацентарный кровоток, вызывая задержку роста плода при последующей беременности. Развитие постлучевого фиброза миометрия вызывает снижение эластичности и объема матки, что приводит к преждевременным родам (Critchley H. O. et al., 2005).

Лучевая терапия матки при облучении всего тела 12 Гр связана с более высоким риском выкидыша, преждевременных родов и низкой массы тела при рождении. Доза лучевой терапии более 25 Гр непосредственно на матку в детстве вызывает необратимые повреждающие последствия и беременность нежелательна из-за высокого риска невынашивания (Teh W. T., 2014).

В литературе очень малое количество данных об исходах беременности у женщин, перенесших облучение органов малого таза. В настоящее время нет сообщений ни об одной успешной беременности после прямой радикальной дозы (> 45 Гр) на таз (Teh W. T., 2014; Griffiths M. J., 2020).

2.1.3. Гормонотерапия

Адьювантная гормонотерапия является стандартом лечения злокачественных опухолей молочных желез с положительным статусом рецепторов к эстрогену и прогестерону и используется и при других гормоночувствительных заболеваниях.

Хотя адьювантная эндокринная терапия сама по себе не гонадотоксична, ее длительность представляет значительный риск для фертильности из-за естественного снижения резерва яичников во время терапии. Чаще прием гормональных препаратов рассматривается в аспекте продолжительной отсрочки возможности наступления беременности. От 30 до 40% молодых женщин готовы сократить рекомендуемый срок терапии или прервать, чтобы зачать и родить ребенка, несмотря на возможное повышение риска развития рецидива (Azim H. A. et al., 2016).

2.1.4. Таргетная терапия и иммунотерапия

В настоящее время гонадотоксичное воздействие таргетных и иммунотерапевтических методов лечения в онкологии в большинстве случаев неизвестно (ESHRE guideline, 2020).

Разбор частных случаев применения данной группы препаратов описан в в подглаве 2.1.1. Химиотерапия, разделе «Гонадотоксичность химиотерапевтических препаратов на примере лечения гематобластозов».

2.2. Органосохраняющее хирургическое лечение

Из всех случаев гинекологического рака молодые женщины составляют 23% случаев рака шейки матки, 5% случаев рака эндометрия и примерно 12% случаев рака яичников. В настоящее время совершенствуется методы диагностики, хирургического лечения,

инструментальное оснащение операционных, и врачи онкологи все чаще обсуждают и реализуют органосохраняющие принципы хирургии. Этот подход применим к пациентам молодого возраста с целью сохранения фертильности не в ущерб показателям выживаемости (Feichtinger M. et al., 2016; Siegel R. L., 2021).

Условия для выполнения органосохраняющего лечения:

- репродуктивный возраст;
- заинтересованность пациентки в сохранении репродуктивной функции;
- наличие условий для полной резекции патологического очага;
- отсутствие признаков регионарного и отдаленного метастазирования;
- выполнение хирургического лечения в онкологическом стационаре должного уровня;
- возможность тщательного динамического наблюдения онкологами;
- соответствие условиям онкологической безопасности.

2.2.1. Рак шейки матки

Несмотря на то, что рак шейки матки отвечает всем требованиям популяционного скрининга, в возрастной группе 30–39 лет (период наибольшей репродуктивной активности) он является основной причиной смертности (24,4%), а в возрасте 40–49 лет составляет 14,8%, уступая лишь новообразованиям молочной железы (22,6%), что является одной из глобальных проблем здравоохранения (Каприн А. Д., 2018).

Органосохраняющее лечение рака шейки матки возможно при:

1. Стадия 1A1 по FIGO (микроинвазии < 3 мм) без инвазии в лимфоваскулярное пространство — возможно выполнение конизации шейки матки.
2. Стадия 1A1 по FIGO с инвазией в лимфоваскулярное пространство или стадии 1A2 и 1B1 (опухоль размерами менее 2 см) возможно выполнение расширенной трахелэктомии с тазовой лимфодиссекцией (при отрицательном статусе лимфатических узлов).
3. При необходимости сохранить детородную функцию у больных РШМ 1B1 стадии при опухолях < 2 см, глубине инвазии опухоли < 1 см без лимфоваскулярной инвазии и отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах в редких случаях, при настоятельном желании пациента и полном информировании, возможно рассмотреть возможность выполнения ультраконсервативного лечения в объеме ампутации шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала (отсутствие опухоли в крае резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала) и тазовой лимфодиссекции.
4. У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

Для принятия решения об органосохраняющем лечении рака шейки матки необходимо ориентироваться на гистологическую форму и степень дифференцировки опухоли.

Больные злокачественной опухолью шейки с применением различных вариантов органосохраняющего лечения могут достичь беременность в 47% случаев, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания составляет 97% (Fagotti A., 2011).

На рисунке 2 представлена схема принятия решения о возможностях сохранения фертильности у пациенток, больных раком шейки матки.

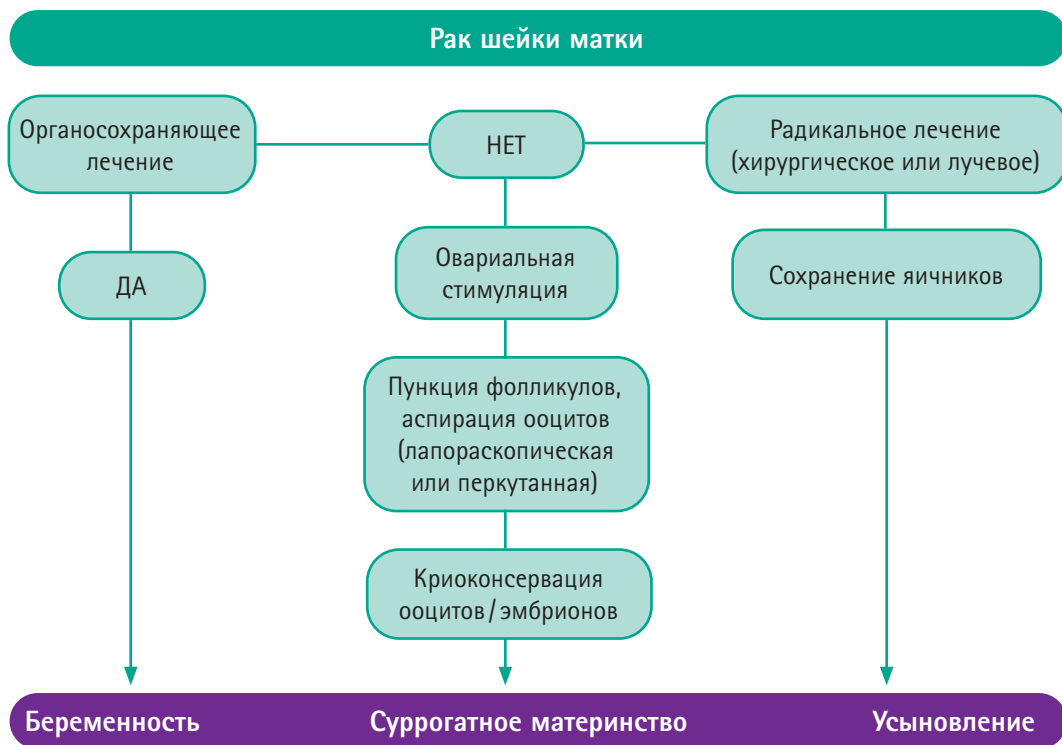


Рис. 2. Схема консультации больного с диагнозом рак шейки матки

2.2.2. Транспозиция яичников

Сохранение яичников с последующей транспозицией (оофоропексия) может быть предложено женщинам репродуктивного возраста, когда в рамках протокола лечения проводится облучение таза, что особенно актуально для пациенток с диагнозом рак шейки матки. Однако, из-за рассеивания излучения, яичники не всегда защищены, и пациенты должны знать, что данный метод не всегда успешен. Около 80% пациенток сохраняют функцию яичников, у 20% пациенток, тем не менее, происходит снижение функции (Loren A. W., 2013).

Крайне важно при планировании адьювантной лучевой терапии вывести яичники из зоны облучения для сохранения овариального резерва и гормональной активности. В таких случаях прибегают к транспозиции яичников, эффективность которой определяется хирургической техникой. Расстояние от поля излучения имеет решающее значение, поскольку 10% дозы излучения все еще активны на расстоянии 10 см от границы зоны облучения (Winarto H. et al., 2013). Яичник должен располагаться как минимум на 2 см выше гребня подвздошной кости. Кроме того, необходимо учитывать возможное изменение расположения яичника после операции (Soda I. et al., 2015). Данный метод может сохранить возможность забора яйцеклеток после окончания онкологического лечения, но это сопряжено с большими техническими трудностями.

Противопоказаниями для транспозиции яичников являются:

- любая патология яичников (опухоли и кисты),

- исходно низкий овариальный резерв яичников (АМГ менее 1,0 нг/мл, по некоторым данным менее 0,5 нг/мл, низкое количество антральных фолликулов — менее 5)
- возраст старше 36 лет.

Следует помнить о сохраняющемся риске метастазирования в яичники.

2.2.3. Рак тела матки

Наиболее клинически и статистически значимыми факторами риска прогрессирования патологического процесса эндометрия являются: рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия, морбидное ожирение (индекс массы тела ≥ 35), сахарный диабет второго типа, синдром поликистозных яичников, ановуляция, наличие патологических образований яичников, например гранулезоклеточные опухоли, бесплодие (первичное или вторичное), сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз), отягощенный онкологический анамнез, возраст 50 лет и старше, прием Тамоксифена и эстрогенов (Baak J. P. et al., 2005).

Около 5% случаев рака тела матки ассоциированы с наследственным синдромом Линча, признаком которого является развитие опухолей толстой кишки (до 85%), рака эндометрия (до 71%), рака яичников (до 10%) (Resnick K. E. et al., 2009; Паяниди Ю. Г., 2016).

Показания к органосохраняющему лечению при атипической гиперплазии эндометрия, рака тела матки *in situ*–IA стадии:

- заинтересованность пациентки в сохранении репродуктивной функции;
- высокодифференцированная гистологическая форма опухоли;
- экзофитный рост опухоли;
- минимальная инвазия в миометрий, которая доступна гистерорезектоскопическому способу удаления (по данным УЗИ органов малого таза и МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием);
- наличие условий для полной прицельной резекции патологического очага (локализация в полипе, экзофитная форма роста опухоли, наличие условий для выполнения резекции миометрия);
- возможность проведения адьювантной гормонотерапии;
- доступность тщательного динамического мониторинга пациентки.

Полный ответ на комбинированное лечение (резекция патологического очага и гормонотерапия) частота полного ответа составляет 58,5–89%, а частота рецидивов — 14,3–50% (Wang Y. et al., 2018).

При органосохраняющем лечении минимального рака эндометрия с последующей гормонотерапией достаточно высокий процент полного ответа, но и высокий уровень рецидивов, даже после морфологически диагностированной ремиссии.

Главной задачей консервативной тактики лечения является отсрочка радикального лечения для реализации репродуктивной функции.

На рисунке 3 представлена схема принятия решения о возможностях сохранения фертильности у пациенток больных раком тела матки.

2.2.4. Злокачественные опухоли яичников

Органосохраняющее хирургическое лечение рака яичников (с сохранением контралатерального яичника) возможно при стадиях IA–IC1 стадии высокодифференцирован-



Рис. 3. Консультация больного с диагнозом рак тела матки

ной гистологической формы при условии адекватного хирургического стадирования, а для светлоклеточной карциномы возможно только при IA стадии (FIGO (2014) и TNM (8-е издание, 2017)).

Выполнение биопсии контралатерального яичника рекомендовано при раке яичников как этап стадирования, и нежелательно при пограничных эпителиальных или герминогенных опухолях яичников из-за риска снижения овариального резерва.

При отсутствии инструментальных и интраоперационных данных о поражении серозной оболочки матки имплантационными метастазами, вероятно, возможно обсуждать вопрос ее сохранения из-за низкого процента изолированного метастазирования в миометрий и шейку матки (Лавринович О.Е. с соавт., 2021).

При злокачественных опухолях яичников на начальной стадии частота микрометастазов в контралатеральном яичнике очень низкая, от 0 до 2,5%, если макроскопически яичник не изменен (Zanetta G. et al., 1997; Benjamin I. et al., 1999).

По данным ряда авторов частота рецидивов в контралатеральном яичнике при органосохраняющем лечении рака яичников составляла 8–9% (Colombo N. et al., 1994; Zanetta G. et al., 1999).

Герминогенные опухоли яичников встречаются редко (3–5% опухолей яичников), но являются наиболее частыми опухолями яичников у молодых женщин младше 20 лет, и у большинства пациентов диагностируются на I стадии заболевания. Показатели общей выживаемости высокие, и операции по сохранению фертильности не связаны с ухудшением онкологического прогноза. Герминогенные опухоли даже при распространенных стадиях

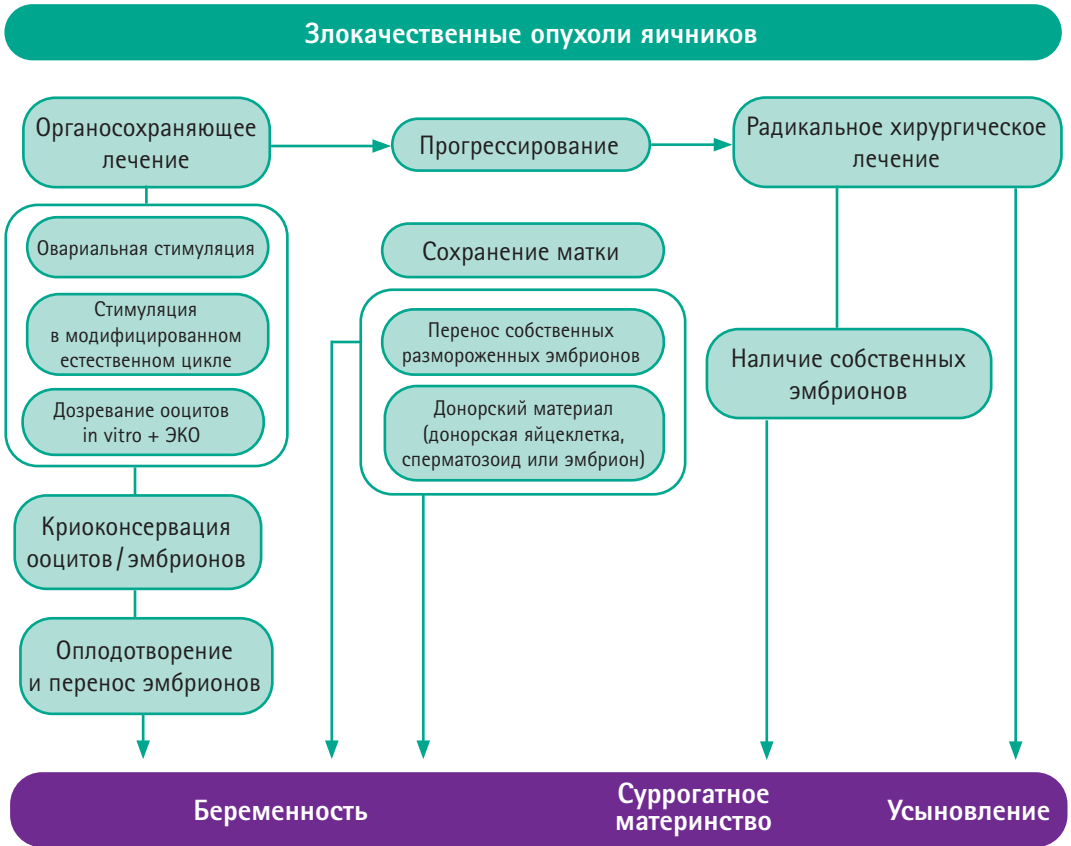


Рис. 4. Консультация больного со злокачественной опухолью яичника

(II–IV) редко проявляется поражением второго яичника и, следовательно, не являются противопоказанием для операции с сохранением фертильности. Однако, при чистых дисгерминомах частота поражения второго яичника составляет 10–15% (Low J. et al., 2000). По данным J. Low et al. частота поражения герминогенной опухолью второго яичника составила 2,7% и была представлена только у пациентов с III и IV стадией заболевания. В связи с высокой чувствительностью к лекарственному лечению, при герминогенных опухолях рекомендуется только резекция яичника даже при макроскопическом поражении яичника.

На рисунке 4 представлена схема принятия решения о возможностях сохранения фертильности у пациенток, больных злокачественными опухолями яичников.

2.2.5. Метастазы в яичники при опухолях различных локализаций

Рак шейки матки

Аденокарциномы шейки матки метастазируют в яичники чаще, чем плоскоклеточные карциномы — от 1,7% до 18,9% и от 0,4% до 1,3% соответственно. В большинстве сообщений сохранение яичников при аденокарциноме шейки матки на ранних стадиях безопасно и при I стадии составляет 4,5% (у 14 из 312 исследуемых), но прогрессивно воз-

растает с увеличением стадии заболевания. M. Shimada et al. (2006) в своем исследовании пришли к выводу, что аденокарцинома шейки матки связана с более высоким риском метастазирования и сохранение яичников может быть безопасно у молодых пациенток только на ранней стадии FIGO без глубокой стромальной инвазии, при отсутствии инвазии тела матки, без вовлечения параметрия и инфильтрации матки или влагалища. Частота метастазов в яичники у пациентов с диагнозом плоскоклеточный рак шейки матки составляла 0,22% для стадии Ib, 0,75% для стадии IIa, 2,17% для стадии IIb и 3,72%, 5,26% и 9,85% соответственно для аденокарциномы (Shimada M. et al., 2006).

Метастазы в яичники на ранних стадиях рака шейки матки без факторов риска встречаются нечасто, однако при аденокарциноме у молодых женщин риск значительно выше по сравнению с плоскоклеточным раком, по данным L. Bastings—8,2 против 0,4% соответственно (Bastings L. et al., 2013).

При оценке частоты рецидивов рака шейки матки в яичниках после их сохранения, Sutton G. et al. в своем исследовании 990 пациентов с диагнозом рак шейки матки Ib стадии сообщают о частоте рецидивов в яичники в 1,7% для аденокарциномы и 0,5% для плоскоклеточного рака; это различие статистически незначимо (Sutton G.P. et al., 1992).

По данным мета-анализа 2016 г сообщается, что сохранение яичников не влияет на прогноз у женщин с аденокарциномой шейки матки на ранней стадии. Факторами риска метастазов в яичники были IIb стадия, глубокая инвазия стромы шейки матки, метастазы в лимфатические узлы, инвазия тела матки и инвазия параметрия. У женщин с аденокарциномой шейки матки на ранней стадии без данных факторов риска можно рассмотреть возможность сохранения яичников. Для молодых женщин фертильного возраста при IIa стадии, которые настроены на репродуктивную реализацию, можно обсуждать сохранение яичников, если нет вышеуказанных факторов риска. Но необходима адекватная предоперационная оценка распространенности процесса и тщательное информирование пациентов о потенциальных рисках (Chen J. et al., 2016).

Рак эндометрия

Рак эндометрия является наиболее распространенным злокачественным новообразованием органов малого таза у женщин в развитых странах и обычно диагностируется на ранней стадии (80% диагностируются на I стадии, 5-летняя выживаемость составляет более 95%). Сопутствующее злокачественное новообразование яичника выявляется у 2–11% этих женщин. Поражение яичников может быть истолковано как метастатическое заболевание или как синхронный первичный рак яичников. Карцинома эндометрия в более молодом возрасте сопряжена с большей частотой развития рака, ассоциированного с синдромом Линча [наследственного неполипозного колоректального рака (HNPCC)], а также синхронным или метахронным раком яичников, возникающим вне рамок HNPCC. И даже в этой ситуации рак эндометрия I клинической стадии с метастазами в яичник встречается редко и составляет только 5% случаев. Частота карциномы эндометрия любой стадии с синхронным злокачественным новообразованием яичников может достигать 10–29,4% (Chiva L. et al., 2009).

В исследовании, включающем 2158 женщин, больных раком эндометрия, метастазы в яичники диагностированы у 131, что составило 6,1%. Чаще всего факт метастазирования наблюдался при инвазии миометрия более 50%, при недифференцированных неэндометриоидных опухолях и при наличии лимфоваскулярной инвазии. Наличие менее

50% инвазии миометрия, эндометриоидный гистотип, высокая дифференцировка и отсутствие лимфоваскулярной инвазии были ассоциированы с очень низкой частотой (0,5%) обнаружения метастазов в яичниках (Ignatov T. et al., 2018).

В другом исследовании авторы отмечают повышенный риск метастатического поражения придатков больных раком эндометрия в возрасте младше 45 лет, но он не является статистически значимым (8,9% против 4,2%; $p = 0,13$) (Baicocchi G. et al., 2020).

Риски метастазирования в яичники при опухолях различных локализаций (Wolff M. et al., 2018).

- Низкий риск:
 - Рак молочной железы I–II стадии и инфильтрирующий протоковый подтип
 - Плоскоклеточная карцинома шейки матки
 - Лимфома Ходжкина
 - Остеогенная карцинома
 - Опухоль Вильмса
 - Негенитальная рабдомиосаркома
- Средний риск:
 - Рак молочной железы IV стадия и инфильтрирующий дольчатый подтип
 - Рак толстой кишки
 - Аденокарцинома шейки матки
 - Неходжкинская лимфома
 - Саркома Юинга
- Высокий риск:
 - Лейкемия
 - Нейробластома
 - Лимфома Беркитта
 - Карцинома яичников

Онкологи должны информировать пациентов о возможностях органосохраняющего лечения и стратегиях реализации фертильности, которые требуют мультидисциплинарного подхода (онкологов, хирургов, патологоанатомов, репродуктологов и эмбриологов).

2.3 Вспомогательные репродуктивные технологии в сохранении фертильности женщин, больных онкологическими заболеваниями.

До недавнего времени пациентки, состоящие на учете в онкологическом учреждении, были формально лишены возможности иметь детей после завершения лечения (Пароконная А. А. с соавт, 2009).

С развитием криоконсервирующих технологий и совершенствованием методик органосохраняющего лечения у онкологических пациентов появляются реальные шансы на деторождение и сохранение гормональной активности гонад.

На рисунке 5 представлена схема принятия решения о возможностях сохранения фертильности у пациенток с онкологическим заболеванием.



Рис. 5. Варианты сохранения фертильности женщинам с онкологическим заболеванием (Richard A.A., 2015)

2.3.1. Основы фолликулогенеза

Примордиальный фолликул является основной единицей женской репродуктивной системы. К моменту рождения их количество составляет примерно 1 миллион. В течение всей жизни за счет созревания и апоптоза количество ооцитов уменьшается, пока не достигнет количества менее 1000 фолликулов и не наступит менопауза (Ahmed S.F. et al., 2002; Braw-Tal R., 2002).

Ведущей теорией о причинах начала менопаузы является критическое уменьшение числа фолликулов. M.J. Faddy et al. еще в 1992 году разработал математическую модель, которая позволяет сопоставить темп возрастного уменьшения числа фолликулов для определения ориентировочного времени окончания репродуктивного возраста. Установили, что это соответствует 37,5 годам.

Причины возрастного ускорения темпов апоптоза в настоящее время не определены. Но такие факторы, как генетическая предрасположенность и токсичные воздействия различной этиологии являются доказанными факторами, ведущими к более раннему угасанию яичников (Faddy M.J. et al., 1992).

Морфологически примордиальный фолликул состоит из первичного ооцита, окруженного одним слоем сквамозных гранулезных клеток и базальной мембраны. Примордиальные фолликулы расположены в корковом слое яичника и у них отсутствует кровоснабжение. Следует помнить, что *период развития фолликула от примордиального до антрального – гонадотропин-независимый период.*

Примордиальные фолликулы невозможно визуализировать при рутинном ультразвуковом исследовании яичников. Только с появлением в фолликуле полости (antrum), наполненной фолликулярной жидкостью, становится возможной ультразвуковая визуализация и такой фолликул называется «антральным». Диаметр таких фолликулов в среднем составляет от 2,5 до 3,0 мм.

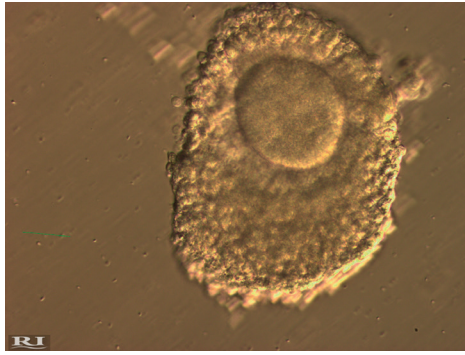


Рис. 6. Ооцит-кумулюсный комплекс, яйцеклетка на стадии МII – метафазы второго мейотического деления (оригинальный рисунок)

Для сохранения генетического материала у женщины – необходимо получить ооциты (яйцеклетки) из зрелых, преовуляторных фолликулов на стадии МII – метафаза второго мейотического деления.

После пункции репродуктологом фолликулов оценку зрелости ооцитов проводит эмбриолог. Для этого применяется методика *денудирования ооцитов*, которая представляет из себя их «очистку» от клеток кумулюса с последующей оценкой наличия в перивителлиновом пространстве полярного тела, что свидетельствует о завершении процессов созревания ооцита и достижения им стадии метафазы второго мейотического деления – МII (рис. 6). На такой стадии зрелости яйцеклетка готова к оплодотворению, может быть использована в программе ЭКО, в программе криоконсервации.

Золотым стандартом для сохранения фертильности женщин в настоящее время является криоконсервация ооцитов и эмбрионов. Лучшие результаты накопления биологического материала достигаются при проведении стимуляции овуляции яичников.

В естественном менструальном цикле все фолликулы, кроме одного, который станет доминантным, подвергнутся физиологическому апоптозу с течением времени. Не каждая полученная яйцеклетка в естественном цикле может быть оплодотворена. Таким образом, с целью получения большого количества ооцитов за одну пункцию применяется медикаментозная стимуляция созревания фолликулов. Которая не приводит к снижению овариального резерва яичника, но дает шанс каждому фолликулу в данном менструальном цикле представить свой биологический материал в качестве зрелой яйцеклетки.

Процесс стимуляции овуляции не приводит к снижению овариального резерва.

Среди арсенала препаратов для роста фолликулов не существует одного «избранного» и универсального гонадотропина. Выбор использования рекомбинантного или менопаузального гонадотропина, их комбинации и дозы осуществляется индивидуально для каждого пациента и зависит от конкретного клинического случая. Несмотря на наличие систематических обзоров и метаанализов, посвященных теме предпочтений в выборе гонадотропинов для стимуляции, единого мнения нет и чаще личный опыт врача определяет выбор препарата для стимуляции (Назаренко Т. В., 2020).

При выборе стартовой дозы гонадотропинов, как и в классических протоколах овариальной стимуляции, рекомендуется учитывать следующие параметры пациентки: овариальный резерв, возраст, ИМТ.

Прогноз протоколов ВРТ зависит от *овариального резерва женщины*. Оценка овариального резерва осуществляется на основании многих параметров, таких как возраст женщины, количество антральных фолликулов при ультразвуковом исследовании; уровень антимюллера гормона; уровень фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола; ответ на стимуляцию гонадотропинами, и оценка ооцитов и/или эмбрионов во время программы ВРТ, основанная на числе, морфологии или генетической оценке ооцитов и/или эмбрионов. Но основными показателями являются количество антральных фолликулов в яичниках (КАФ) и уровень антимюллера гормона (АМГ).

Количество антральных фолликулов (КАФ)— подсчет количества антральных фолликулов в яичнике по данным ультразвукового исследования. Уменьшение количества фолликулов до 5 в обоих яичниках расценивается как снижение овариального резерва.

Антимюллеров гормон (АМГ)— гликопротеид, продуцируется гранулезными клетками первичных, антральных, преантральных, небольших антральных фолликулов и клетками кумюлюса. Является лабораторным показателем овариального резерва и количества примордиальных фолликулов, фолликулов, способных потенциально к росту и развитию. Может определяться в сыворотке крови в любой день менструального цикла. Снижение уровня АМГ менее 0,5–1,1 нг/мл и КАФ ниже 5–7 в обоих яичниках являются прогнозом субоптимального ответа на стимуляцию в программе ЭКО.

Овариальный резерв, наряду с возрастом пациентки, видом протокола стимуляции яичников и дозой гонадотропина является одним из важнейших факторов, оказывающих влияние на успех вспомогательных репродуктивных технологий (Martínez F. et al., 2015).

2.3.2. Влияние опухолевого процесса на фолликулогенез

Рак— это системное заболевание, в котором, помимо непосредственного местного воздействия, задействованы иммунные, эндокринные, метаболические и другие изменения всех органов и систем.

Исследование А. Volodarsky-Perel et al. (2019) посвящено исследованию физиологических механизмов влияния злокачественной опухоли на фертильность. Представлен обзор исследований, на основании которых можно предположить, что рост рака сопровождается прогрессирующей инфильтрацией, инвазией и разрушением окружающей ткани, вызывая активацию системных воспалительных реакций с участием многих систем органов, что аналогично системному эффекту аутоиммунных и хронических заболеваний. Существует предположение, что измененная целостность эндотелия и рекрутированные иммунные клетки могут напрямую влиять на прогрессирование злокачественного новообразования, изменяя среду в органах-мишенях для метастазирования, тем самым определяя место имплантации метастаза еще до его прибытия.

Кроме того, предполагается, что при опухолевом процессе в организме сосудистая функция нарушается в отдаленных органах, не затронутых напрямую ни первичной опухолью, ни метастазами. У человека различные семейства протеаз, такие как матриксные металлопротеиназы (ММП), вовлечены в инвазию опухолевых клеток, и катаболические эффекты распространенного рака вызывают повышение уровня их циркуляции. Предполагается, что соотношение внеклеточных матриксных металлопротеиназ и тканевых инги-

биторов металлопротеиназ (TIMP) имеет важное значение для создания и/или сохранения микросреды, благоприятной для фолликулярной и лютеиновой функции яичников.

Увеличение соотношения MMP/TIMP может иметь функциональные последствия для процессов, связанных с функцией яичников, таких как ингибирование фолликулогенеза, влияя на разрушение фолликулярной стенки или образование стигмы, что может привести к задержке или захвату ооцитов. Активация MMPs, включая MMP-1, -2 и -9, способствует атрезии фолликулов и лютеолизу. Развитие и поддержание системной воспалительной реакции постоянно наблюдается как на ранней, так и на поздней стадии онкологического заболевания. Этот результат может частично объяснить снижение эффективности методов сохранения фертильности по мере увеличения стадии злокачественного опухолевого процесса. Кроме того, существует мнение о том, что фактор роста опухоли (TGF- β) участвует в регуляции функции яичников, влияя на пролиферацию и дифференцировку фолликулярных клеток, развитие и атрезию фолликулов, вызывая ингибирование овуляции, играя важную роль в процессе фолликулогенеза.

Поэтому сверхэкспрессия TGF- β вследствие опухолевого процесса влияет на фолликулогенез. Установлено, что существует достоверная разница в результатах стимуляции яичников пациентов с низкой и высокой степенью злокачественности опухолевого процесса, что наглядно отражено в количестве биологического материала, пригодного для криоконсервации — у пациентов из группы высокой степени злокачественности количество зрелых ооцитов на 27% меньше, чем в сравнительной группе. Авторы пришли к выводу, что степень злокачественности оказывает значительное влияние на количество извлеченных зрелых ооцитов, пригодных для криоконсервации, а также на общее количество криоконсервированных эмбрионов.

Следует принимать во внимание степень и стадию злокачественного новообразования при консультации женщин перед лечением с целью сохранения фертильности и учитывать это в подборе доз гонадотропинов для овариальной стимуляции (Volodarsky-Perel A. et al., 2019).

2.3.3. Стимуляция овуляции и криоконсервация ооцитов/эмбрионов

Криоконсервация эмбрионов — это признанный метод сохранения фертильности, который заключается в консервации эмбрионов после оплодотворения яйцеклеток *in vitro*. Криоконсервация неоплодотворенных ооцитов является вариантом сохранения биологического материала, когда нет партнера-мужчины или имеются религиозные, или этические возражения против замораживания эмбрионов.

Криоконсервация ооцитов и эмбрионов онкологических больных требует высокой квалификации эмбриологов, так как зачастую существует только одна попытка сохранения биологического материала.

Как правило, стимуляция яичников занимает 10–14 дней. Отсрочка начала противоопухолевого лечения должна быть одобрена лечащим онкологом.

Современные представления о требованиях, предъявляемые к протоколам овариальной стимуляции для онкологических больных:

- они должны отвечать требованиям безопасности,
- должна быть легкая управляемость протоколами,
- возможные осложнения овариальной стимуляции должны быть сведены к минимуму,

- должна быть комфортная реализация и небольшая продолжительность овариальной стимуляции.

Для стимуляции яичников у женщин с онкологическим диагнозом с целью получения достаточного количества яйцеклеток предпочтение отдается *протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ)*, поскольку он возможен в неотложных ситуациях, может начинаться с любого дня цикла, реализуем в короткие сроки и безопасен для онкологических пациентов (ESHRE guideline group, Anderson R. A. et al., 2020).

При использовании антагонистов ГнРГ укорачивается время стимуляции, снижается количество использованных гонадотропинов и несколько уменьшается суммарная стоимость цикла (Казначеева Т. В. с соавт., 2010).

Синдром преждевременной лютеинизации и синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) могут быть препятствием к успешному завершению овариальной стимуляции. Назначение антагонистов ГнРГ в протоколах стимуляции яичников проводится для предупреждения спонтанных пиков гонадотропинов. Без назначения аналогов ГнРГ выброс ЛГ происходит приблизительно у 20% пациенток в протоколах стимуляции. Антагонисты ГнРГ не приводят к образованию функциональных кист яичников (Devroey P. et al., 2009). Применение антагонистов ГнРГ позволяет снизить вероятность развития синдрома гиперстимуляции яичников. Возможность снижения риска СГЯ в коротких протоколах — это замена традиционного триггера овуляции ХГЧ на однократное введение агониста ГнРГ, которые вызывают более физиологичное высвобождение эндогенных ЛГ и ФСГ.

Рекомендации к протоколу с целью снизить риски осложнений стимуляции (ESHRE guideline group, Anderson R. A. et al., 2020):

- использование антГнРГ, так как пул фолликулов уже сформирован под влиянием собственного ФСГ, и мы стимулируем лишь то, что уже заложено в яичниках в данный момент.
- использование антГнРГ для предупреждения «паразитарного» ЛГ за счет моментального угнетения функции гипофиза (снижение уровня ЛГ наблюдается уже через несколько часов), без предварительного повышения синтеза и секреции гонадотропинов;
- замена триггера финального созревания на агонист ГнРГ (вместо традиционного ХГ) в качестве триггера овуляции позволяет снизить вероятность развития СГЯ.

Random-start (протокол «случайного начала») — протокол, который крайне актуален для онкологических пациентов, когда нет времени ориентироваться на день менструального цикла для начала овариальной стимуляции, тем самым обеспечивая своевременное начало противоопухолевого лечения. Не рекомендован к применению в стандартных ситуациях (Pereira N. et al., 2017).

Протокол «случайного начала» стимуляции яичников может служить лучшим вариантом для сохранения фертильности у пациентов, нуждающихся в срочном лечении рака, при котором можно получить такое же количество ооцитов, как и в классическом. Данный эффект реализуется за счет теории волнообразного непрерывного фолликулогенеза. Извлечение зрелых ооцитов во время любой фазы менструального цикла предполагает, что фолликулогенез происходит постоянно на протяжении менструального цикла и не только одной волной.

В настоящее время существуют *три основные теории фолликулогенеза*: теория единого рекрутирования, теория непрерывного рекрутирования и теория фолликулярных волн.

Теория единого рекрутирования предполагает, что один раз в течение каждого менструального цикла, когорта фолликулов размером 2–5 мм начинает свое развитие во

время предшествующей поздней лютеиновой фазы или ранней фолликулярной фазы в результате падения уровней эстрадиола и ингибина и повышении уровня ФСГ в лютеиновую фазу менструального цикла. Затем из этой когорты фолликулов выделяется один доминирующий фолликул, который и овулирует. Оставшиеся фолликулы регрессируют и атрезируются. Классически почти все стандартные протоколы стимуляции яичников начинаются с ранней фолликулярной фазы.

Теория же непрерывного рекрутирования предполагает, что антральные фолликулы небольших размеров 4–6 мм постоянно растут и регрессируют в течение всего менструального цикла. Доминантный фолликул «выбивается» случайно из данного пула антральных фолликулов.

Наконец, фолликулярная волновая теория предполагает развитие множественных «волн» (2–3 фолликулярных волн) антральных фолликулов во время менструального цикла, что было подтверждено ультразвуковым и эндокринологическими исследованиями. Таким образом, успешность результатов протоколов произвольной стимуляции яичников, по-видимому, свидетельствуют в пользу фолликулярной волновой теории.

В настоящее время установлено, что количество извлеченных зрелых ооцитов во время ранней фолликулярной, поздней фолликулярной и лютеиновой фаз менструального цикла сопоставимы. В то же время отмечено, что стимуляция яичников в позднюю фолликулярную или лютеиновую требуют большей продолжительности и более высоких доз гонадотропинов.

Сегодня использование протоколов овариальной стимуляции с анТГнРГ, запускаемых случайным образом в любой день менструального цикла, является рекомендуемой процедурой в тех случаях, когда получение ооцитов является неотложной задачей, в частности при злокачественных заболеваниях (Danis R.B. et al., 2017; Назаренко Т.А. с соавт. 2020).

У пациенток с плохим ответом на стимуляцию может быть предложена *двойная стимуляция яичников* с целью получения максимального количества ооцитов, извлеченных в течение одного менструального цикла, и, в свою очередь, увеличения шансов получить репродуктивно компетентный эмбрион (Vaiarelli A. et al., 2017; Tsampras N. et al., 2017).

Двойная стимуляция (*Duostim*) может быть рекомендована пациентам, когда есть возможность отодвинуть старт онкологического лечения без рисков для прогрессирования заболевания.

Стимуляция в лютеиновую фазу начинается через 4–5 дней после пункции фолликулов.

Степень распространенности онкологического процесса должна учитываться при планировании стимуляции яичников.

Обследование пациентов и проведение программ ВРТ в рамках программы «отложенного материнства» может не включать пункты обследования, предназначенные для непосредственного планирования беременности и переноса эмбриона.

Обследование перед стимуляцией овуляции

В случае экстренного начала стимуляции яичников достаточной может являться оценка следующих параметров:

- анализ крови для определения уровня АМГ в любой день менструального цикла,
- подсчет количества антральных фолликулов,

- оценка индекса массы тела,
- определение абсолютных противопоказаний для стимуляции яичников,
- анализ крови на сифилис, гепатиты В и С, ВИЧ.
- клинический анализ крови,
- биохимический анализ крови,
- коагулограмма,
- общий анализ мочи,
- микроскопическое исследование влагалищных мазков.
- ЭКГ,
- консультация терапевта.

Криоконсервация ооцитов и эмбрионов безопасна, но женщины должны быть информированы о том, что качество яйцеклеток, эмбрионов и частота наступления беременности у онкологических пациентов могут быть ниже, чем в общей популяции. Поэтому рекомендуется криоконсервация как можно большего количества яйцеклеток и, желательно, эмбрионов (при наличии постоянного полового партнера), принимая во внимание тот факт, что другой возможности забора генетического материала может не быть (ESHRE guideline group, Anderson R. A. et al., 2020).

2.3.4. Транзиторная гиперэстрогения при стимуляции овуляции больных с гормонозависимыми злокачественными опухолями

Одной из самых обсуждаемых проблем в вопросе контролируемой стимуляции яичников является вопрос безопасности введения высоких доз гонадотропных гормонов, предполагая возможность потенцирующего воздействия на опухоль при наличии рецепторов к эстрогену и прогестерону. Безопасность влияния кратковременного транзиторного гипергонадотропного воздействия при контролируемой стимуляции яичников чаще всего исследуется на примере пациентов с заболеванием молочных желез, наиболее часто встречающегося онкологического заболевания у женщин, а в возрасте 15–39 лет занимающее второе место после рака шейки матки (Woolston C., 2015). Примерно у 7% женщин рак молочной железы диагностируется в возрасте до 40 лет (Кравченко Д. Н. и др., 2018).

На примере рака молочной железы были разработаны и внедрены альтернативные протоколы стимуляции яичников для гормонозависимых опухолей с использованием селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (например, Тамоксифен) или ингибиторов ароматазы (например, Летрозол) (Meirow D. et al., 2014; Revelli A. et al., 2013).

При анализе результатов использования данных протоколов не было получено данных об отрицательном влиянии препаратов данных групп на качество ооцитов и эмбрионов, а частота наступления беременности была аналогична ожидаемой в здоровой популяции с применением методов экстракорпорального оплодотворения (Oktay K. et al., 2015; ESHRE guideline group, Anderson R. A. et al., 2020).

При чувствительных к эстрогену злокачественных заболеваниях молочных желез и опухолей других локализаций с экспрессией рецепторов к прогестерону и эстрогену, в том числе гинекологических, существует возможность применения протоколов контролируемой стимуляции яичников с использованием антиэстрогенных препаратов и ингибиторов ароматазы, таких как Тамоксифен или Летрозол (Loren A. W. et al., 2013; Lambertini M. et al., 2016; Azim A. A. et al., 2008).

Тамоксифен—сложный препарат по механизму действия, проявляет комплексное гормональное действие. Он действует, прежде всего, как антиэстрогенный препарат, однако, также обладает умеренным эстрогенным действием в зависимости от органа-мишени, уровней эндогенного эстрогена и дозы Тамоксифена. Существуют данные, демонстрирующие статистически значимую связь между раком эндометрия и приемом Тамоксифена у женщин в постменопаузе с диагнозом рак молочной железы. Кроме того, воздействие Тамоксифена может быть связано с развитием кист яичников (Lee S. et al., 2018).

Летрозол—противоопухолевый препарат, который вызывает торможение активности ароматазы, что приводит к снижению биосинтеза эстрогенов во всех тканях, в том числе в эстрогензависимых опухолях.

Ежедневный прием летрозола в суточной дозе 0,1–5 мг приводит к снижению концентрации эстрогенов в плазме крови на 75–95% от исходного содержания. Снижение синтеза эстрогенов должно поддерживаться на протяжении всего периода овариальной стимуляции. При этом не наблюдается значительного снижения преовуляторных уровней эстрадиола во время стимуляции яичников с использованием ингибиторов ароматазы.

Для пациентов с гормоночувствительными опухолями протоколы стимуляции должны быть дополнены ингибиторами ароматазы для снижения выработки собственного эстрогена, а именно Летрозолом в дозировке 2,5–5 мг ежедневно на протяжении всего периода стимуляции. Предпочтение отдается Летрозолу поскольку считается, что он приводит к более значимому снижению пиковых уровней эстрогенов (Oktay K. et al., 2005).

В настоящее время проводятся рандомизированные исследования, сопоставляющие данные эффективности протоколов стимуляции с использованием Летрозола и Тамоксифена (Letourneau J. et al, 2021).

В инструкции препарата летрозол не прописано применение с целью профилактики транзиторной гиперэстрогении.

Возможность его назначения и применения с этой целью в протоколах стимуляции онкологических пациентов (off label) должно быть обосновано решением врачебной комиссии.

В ретроспективном когортном исследовании 2010 года было проведено сравнение между характеристиками опухолей 18 пациенток, у которых был диагностирован рак груди в течение 24 месяцев после стимуляции яичников (исследуемая группа) и 102 женщинами того же возраста со злокачественной опухолью молочной железы без предшествующего лечения бесплодия (контрольная группа). Исследование установило, что характеристики опухолей молочной железы, диагностированных в течение первых 2 лет после стимуляции яичников (гонадотропинами, кломифен цитратом, с применением антГнРГ), не различаются от характеристик опухолей, диагностированных у пациентов без предшествующей стимуляции яичников, тем самым опровергая утверждение о возможном потенцирующем влиянии транзиторной гиперэстрогении на опухолевые клетки (Sönmezger M. et al., 2010).

Стимуляция яичников в комбинации летрозола и гонадотропинов не оказывает отрицательного влияния на показатели безрецидивной и общей выживаемости пациентов, что было подтверждено на примере больных злокачественными опухолями молочных желез (Schüring A. N. et al., 2018; ESHRE guideline group, Anderson R.A. et al., 2020).

В исследовании A. Marklund et al. в 2020 году использование Летрозола привело к такому же количеству криоконсервированных ооцитов и эмбрионов, как и в циклах без его использования, при этом результаты не зависели от протокола стимуляции (классиче-

ский и протокол «случайного начала»). При этом замена триггера овуляции на аналог ГнРГ была связана с большим количеством извлеченных ооцитов ($p < 0,05$) и криоконсервированных эмбрионов ($p < 0,005$) по сравнению с обычным триггером ХГЧ. Выживаемость у женщин, перенесших овариальную стимуляцию, и женщин без нее была одинаковой (Marklund A. et al., 2020).

Заключение:

- Для пациентов с эстрогенчувствительными опухолями, в том числе опухолями яичников, протоколы стимуляции должны быть дополнены ингибиторами ароматазы для снижения выработки эндогенного эстрогена.
- Летрозол является профилактическим средством, снижающим негативные эффекты транзиторной гиперэстрогении.
- Летрозол снижает уровень эстрогена без ущерба для созревания яйцеклеток или скорости оплодотворения при прохождении цикла контролируемой стимуляции яичников.
- Применение ингибиторов ароматазы должно быть обосновано гистологическим диагнозом, то есть выявлением в опухоли прогностически значимой экспрессии рецепторов стероидных гормонов.

2.3.5. Прогностическая роль определения рецепторов ER/PR в различных опухолях

Традиционно рецепторы к эстрогену (ER) и прогестерону (PR) определяются в злокачественных опухолях молочных желез, эндометрия, яичников (при высокодифференцированных и пограничных опухолях яичников). Карциносаркома, лейомиосаркома, рак желудка, рак мочевого пузыря, опухоли головного мозга, меланома также могут быть включены в разряд гормоночувствительных из-за присутствия в них рецепторов к эстрогену и прогестерону (Deli T. et al., 2020).

Рак молочной железы

Наличие экспрессии ER является одним из индикаторов принадлежности опухоли к определенному суррогатному молекулярному подтипу, что в свою очередь определяет лечебную тактику при карциномах молочной железы. Порогом позитивности является 1% опухолевых клеток, демонстрирующих иммуногистохимическое окрашивание любой интенсивности, что является основанием для назначения антигормональной терапии. Экспрессирующие ER опухоли составляют группу люминальных подтипов (HER2-негативные: люминальный А и люминальный В), возможно наличие коэкспрессии рецепторов ER и эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), а также сочетанной экспрессии ER, PR и HER2 (трижды-позитивные карциномы), профиль экспрессии рецепторов стероидных гормонов и рецептора эпидермального фактора роста имеют как предиктивное, так и независимое прогностическое значение.

Кроме того, среди ER-позитивных случаев отдельно выделяют группу с низким уровнем экспрессии рецепторов эстрогена, когда доля окрашенных клеток оказывается в диапазоне от 1 до 10%. Пациенты, попадающие в данную категорию, зачастую не демонстрируют ожидаемого при ER-позитивных карциномах ответа на эндокринную терапию, а по профилю экспрессии генов нередко схожи с гормоннегативными раками.

Опухоли женских половых органов

Карциномы из эпителиев Мюллера типа (опухоли тела и шейки матки, яичников, маточных труб).

В карциномах, развивающихся из производных Мюллера протока экспрессия рецепторов стероидных гормонов может наблюдаться в разной степени (как по количеству позитивных случаев, так и по количеству позитивных опухолевых клеток в пределах одного случая и/или интенсивности окрашивания), чаще всего она выявляется в эндометриоидных карциномах низкой степени злокачественности (высокодифференцированных) и серозных карциномах, в муцинозных вариантах встречается реже, в светлоклеточных, как правило, отсутствует. Таким образом, мишенью для направленной терапии ER/PR становятся чаще всего опухоли тела матки (самым частым гистологическим вариантом которых является высокодифференцированная эндометриоидная карцинома) и их прекурсорах (атипической гиперплазии эндометрия). Гормональная терапия в таком контексте — одна из опций консервативного лечения атипической гиперплазии эндометрия и ранней локализованной эндометриоидной карциномы тела матки. При опухолях других стадий и/или других отделов женского репродуктивного тракта гормональная терапия может быть использована в качестве одного из элементов комбинированного и/или комплексного лечения при наличии экспрессии рецепторов эстрогена.

Экспрессия рецепторов ER/PR может наблюдаться с высокой частотой и в неэпителиальных опухолях внутренних женских половых органов: лейомиомах, гладкомышечных опухолях с неопределенным потенциалом злокачественности, лейомиосаркомах, эндометриальных стромальных саркомах. Антигормональная терапия одна из эффективных доступных опций системного лечения таких новообразований низкой степени злокачественности, которые не отвечают на противоопухолевую химиотерапию в силу низкого содержания активно делящихся клеток (имеют низкий митотический/пролиферативный индекс Ki67). Это крайне актуально при таких состояниях как доброкачественная метастазирующая лейомиома, лейомиоматоз, диссеминированные опухоли с низким или неопределенным потенциалом злокачественности гладкомышечного или эндометриального стромального генеза, при отсутствии возможности локального контроля за счет хирургического вмешательства и наличии клинических проявлений заболевания.

Опухоли мягких тканей

Фиброматоз десмоидного типа (агрессивный фиброматоз).

Это местноагрессивное, но не метастазирующее, глубокорасположенное миофибробластическое новообразование с инфильтративным ростом и потенциалом к локальному рецидивированию. Относится к опухолям с неопределенным потенциалом злокачественности, может возникать как в поверхностных мягких тканях, чаще всего на конечностях, так и располагаться глубоко, в том числе интраабдоминально и ретроперитонеально. Для него характерно непредсказуемое поведение в виде непрогнозируемого роста, стабилизации или самопроизвольного регресса. Локальный контроль трудно достижим за счет инфильтративного роста и объективной сложности в интраоперационной оценке статуса краев резекции. Десмоидный фиброматоз может демонстрировать экспрессию рецепторов стероидных гормонов и тогда антигормональная терапия позволяет контролировать данное заболевание в определенной степени, избегать повторных хирургических вмешательств.

Саркомы мягких тканей

Не только саркомы женских половых органов могут нести рецепторы ER/PR, они обнаруживаются в лейомиосаркомах мягких тканей, забрюшинного пространства, саркомах другого генеза разных локализаций. В целом терапевтические опции, доступные при саркомах мягких тканей ограничены, в связи с этим наличие такой мишени, как рецепторы стероидных гормонов в ряде случаев может быть использовано, когда другие варианты исчерпаны или отсутствуют.

Менингиомы

Это группа опухолей мягкой мозговой оболочки. Подавляющее большинство из них доброкачественные, но есть варианты с более высоким риском местного рецидива и злокачественные формы. Экспрессия рецепторов прогестерона характерна для менингиом grade I по ВОЗ (доброкачественных), по мере нарастания морфологических признаков атипии и анаплазии окрашивание PR теряется, что является одним из индикаторов более агрессивного биологического поведения. Таким образом этот маркер (PR) имеет диагностическое значение в плане установления варианта менингиом, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, и, косвенно — прогностическое значение.

У женщин экспрессия рецепторов стероидных гормонов может в определенной степени наблюдаться в любых тканях и в совершенно различных опухолях, но при этом не имеет ни диагностического, ни предиктивно-прогностического значения за пределами обозначенных видов опухолей.

Гормональная стимуляция яичников требует терапевтического «прикрытия» у пациентов с гормонально-зависимыми опухолями/опухолями гормонально-зависимых органов: рак молочной железы, опухоли внутренних женских половых органов (в первую очередь яичников). Опухоли других локализаций и другого гистогенеза, даже при наличии экспрессии рецепторов стероидных гормонов в той или иной степени, как правило не демонстрируют изменения характера роста на фоне гормональной стимуляции яичников.

Заключение:

1. Учитывая недостаточное количество однозначных результатов исследований овариальной стимуляции больных злокачественным опухолями, в том числе с экспрессией рецепторов стероидных гормонов, необходимо информировать пациентов о потенциально существующих рисках.
2. Доказана безопасность проведения 3–4 циклов стимуляции яичников.
3. Для обеспечения хорошего репродуктивного результата желательна криоконсервация не менее 20 зрелых ооцитов.
4. Овариальную стимуляцию не стоит проводить при наличии опухолевых масс в малом тазу, а только после хирургического лечения в связи с риском диссеминации опухолевого процесса при проведении пункции.
5. Нельзя допускать нарушение целостности опухоли и обсеменения опухолевыми клетками органов малого таза при пункции фолликулов, это может повлиять на прогноз заболевания.

2.3.6. Дозревание ооцитов *in vitro* (*in vitro* maturation – *IVM*)

Что делать, когда противопоказана овариальная стимуляция?

Для тех пациентов, кому противопоказана стимуляция яичников, в настоящее время существует процедура *IVM* (*in vitro* maturation) – созревание ооцитов *in vitro*, вне тела женщины. Подразумевает пунктирование антральных фолликулов в любую фазу менструального цикла и получение незрелых ооцитов. Традиционное и широко принятое определение *IVM* – это созревание незрелых кумулюсно-ооцитных комплексов, собранных из антральных фолликулов, которые прогрессируют от стадии зародышевых пузырьков (*GV*) до *MII in vitro* в течение определенного периода времени в специальных средах, с последующей криоконсервацией или оплодотворением и криоконсервацией.

У данного метода есть большое преимущество в отсутствии использования и воздействия больших доз гонадотропинов, возможности забора половых клеток в любой день менструального цикла (Creux H. et al., 2018)

В настоящее время *IVM* может быть применен, когда нельзя отложить начало онкологического лечения для проведения стимуляции и когда стимуляции яичников противопоказана (Roesner S. et al., 2012; Cao Y.X. et al., 2009).

Этот метод может предлагаться параллельно криоконсервации яичниковой ткани, а в некоторых случаях, как единственный метод сохранения фертильности, например, пациентам с онкологическими заболеваниями крови (Grynberg M. et al., 2013).

IVM актуален к применению у больных:

- При злокачественных образованиях тела матки на фоне синдрома поликистозных яичников, морбидного ожирения, ановуляции, бесплодия, наличия патологических образований яичников, например, гранулезоклеточной опухоли (Baak J.P. et al., 2005). При данной патологии предпочтение может быть отдано методам вспомогательных технологий без овариальной стимуляции из-за высокого риска синдрома гиперстимуляции яичников.
- При злокачественных и пограничных опухолях яичников, в исследовании стимуляции овуляции, которых еще нет однозначных выводов.
- При отказе пациентом от овариальной стимуляции или отсутствии времени в связи с безотлагательностью начала онкологического лечения.

Пациенты с высоким риском поражения яичников опухолевыми клетками, например, злокачественные опухоли яичников, лейкоз, нейробластома и лимфома Беркитта, могут быть наиболее подходящей группой для *IVM* ооцитов из удаленной ткани яичника (*OTO-IVM*). Но метод требует дальнейшего совершенствования, так как отмечены более низкие темпы созревания ооцит – кумулюсных комплексов. (De Vos M. et al., 2021).

Возможно и перспективно применение метода *интраоперационного забора кортикального слоя яичников* для извлечения ооцитов. Является либо дополняющим методом, либо мерой отчаянного спасения (Abir R. et al., 2016).

Клинический пример

Пациентка 21 года с диагнозом: Рак поперечной ободочной кишки (p)T4aN2M1 с метастатическим поражением яичников.

Учитывая высокую заинтересованность пациентки в сохранении биологического материала, во время хирургического этапа лечения интраоперационно, непосредственно сразу после удаления пораженных опухолью яичников, выполнен забор визуально неизмененного коркового слоя яичников с целью попытки доразривания ооцитов в искусственных средах.



Рис. 7. Яичники, пораженные метастазами рака поперечной ободочной кишки (перстневидноклеточная карцинома), препарированы с целью получения ткани для извлечения ооцитов (оригинальный рисунок)

дукции овуляции, которая, несмотря на свою эффективность, все-таки приводит к получению ограниченного числа ооцитов и эмбрионов. Фактически конечной целью этих разработок является создание искусственного яичника, жизнеспособной системы культивирования фолликулов человека *in vitro* для получения жизнеспособных зародышевых клеток.

Специалисты добились больших успехов в области IVC (*in vitro cultivation*) или IVM (*in vitro maturation*) за последние десятилетия. Уже существуют многоступенчатые ступени культивирования незрелых фолликулов с последующим получением и оплодотворением ооцитов, они испытаны на животных и получено здоровое потомство (O'Brien M.J. et al, 2003; Hirao Y. et al, 2013).

Внедряются и испытываются методы трехмерного (3D) культивирования ооцитов с использованием широкого спектра подходов, таких как встраивание клеток во внеклеточные матрицы, печать трехмерных каркасов, трехмерная биопечать биосовместимых материалов/клеток и другие методы. В настоящее время ведутся испытания созданного трехмерного фолликула яичника со встроенными клетками гранулезы и теки, которые лучше имитируют среду, необходимую для поддержки дозревания ранних ооцитов, как структурно, так и гормонально. Искусственно сконструированные фолликулы яичников демонстрируют неизменную эндокринную функцию, о чем свидетельствует продукция эстрадиола, прогестерона и андростендиона. Это системы позволяет инкапсулировать и дорастить ооциты из первичных и ранних вторичных фолликулов, и адаптирована для развития ооцитов млекопитающих. Важно отметить, что эту микрофлюидную систему можно легко воспроизводить в стерильных эмбриологических лабораториях (Healy M.W. et al., 2021).

Это многообещающая революционная разработка в вопросе стратегии сохранения и восстановления фертильности женщин и девочек.

Пациентка консультирована после решения консилиума о тактике лечения, предупреждена о прогнозируемой низкой эффективности метода. Расценивает эту возможность получения материала, как единственный шанс, который должен быть использован.

Выполнено: интраоперационный забор ооцитов, IVM, получено 4 ооцита, криоконсервировано 3 ооцита.

Активно ведутся исследования изобретенного гидрогеля, который действует как трехмерная капсульная система жизнеобеспечения фолликула и заключенного в него созревающего ооцита вне женского организма. Разработка системы культивирования фолликулов *in vitro* представляет собой уникальную перспективную возможность тканевой инженерии в развитии репродуктивных технологий (West E.R. et al., 2007).

Помимо сохранения генетического материала, методы культивирования фолликулов могут также кардинально изменить подходы к лечению женского бесплодия, тем самым исключить необходимость гормональной терапии для ин-

2.3.7. Криоконсервация ткани яичников

Одним из методов сохранения фертильности является криоконсервация яичниковой ткани с последующей аутотрансплантацией после выздоровления. Данный метод не только может восстановить гормональный репродуктивный фон женщин, но и имеет шансы на живорождение.

Криоконсервация ткани яичников—это независимый от овариальной стимуляции метод, который позволяет сохранить репродуктивный биологический материал в виде примордиальных фолликулов (рис. 10). Реимплантация ткани может осуществляться гетеротопически (подкожно в предплечье, во влагалище прямой мышцы живота передней брюшной стенки, в жировую клетчатку передней брюшной стенки между лобком и пупком), которая может быть рекомендована для восстановления и поддержания гормонального фона, и ортотопически (рис. 8), что наиболее эффективно в восстановлении фертильности.

В случае наличия яичника в малом тазу, атрофированная кора удаляется с помощью ножниц, тем самым создавая ложе для трансплантата, на которое помещаются размороженные фрагменты коры яичника. Если придатки удалены, то фрагменты расконсервированного кортекса помещают в перитонеальное окно, созданное в брюшине широкой связки матки, в области визуализируемого кровоснабжения (забрюшинные капилляры). Для достижения беременности достаточно 15–20% ткани яичника.

Минусами метода является его инвазивность, так как извлечение и аутотрансплантация ткани яичника осуществляется лапароскопически. Кроме того, сохраняется потенциальный риск присутствия неопластических клеток в коре яичника, что требует высокой профессиональной гистологической оценки материала в процессе подготовки к криоконсервации. Пациенты должны быть грамотно информированы о минимальном, но сохраняющемся, риске аутотрансплантации опухолевых клеток. Первые признаки гормональной активности яичников наступают примерно через 3 месяца. Если маточные трубы проходимы, то может быть предпринята попытка самостоятельного зачатия и беременности.

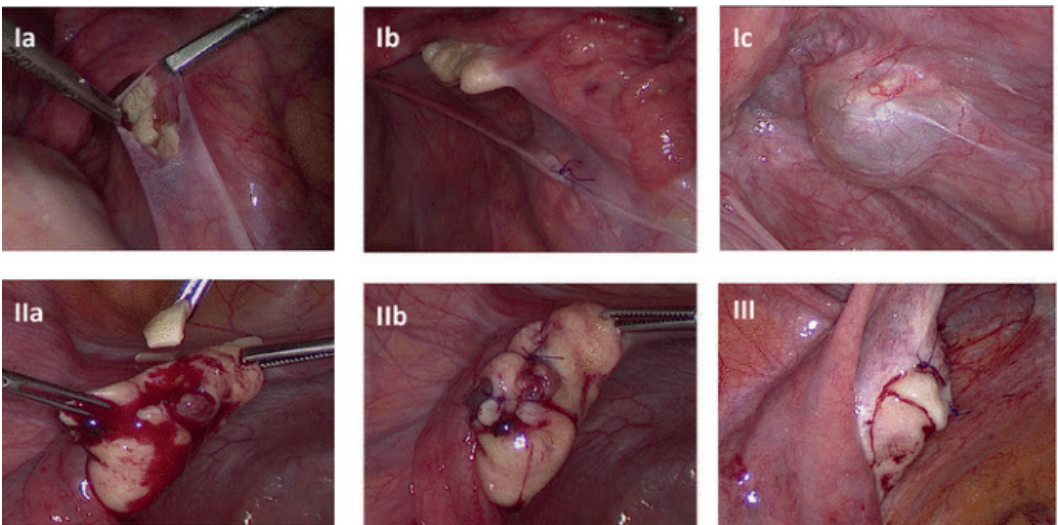


Рис. 8. Ортотопическая реимплантация кортекса яичника (ESHRE guideline, 2020)

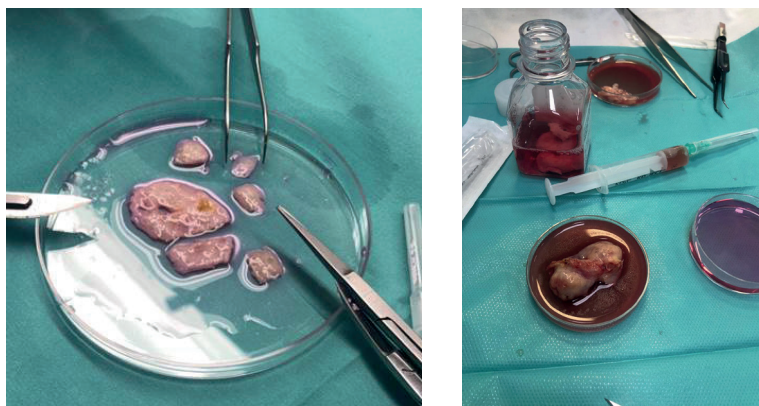


Рис. 9. Подготовка ткани яичника для криоконсервации

Данный метод восстановления фертильности *не рекомендован*:

- пациентам с низким овариальным резервом, когда показатель АМГ менее 0.5 нг/мл, количество антральных фолликулов менее 5;
- пациентам старшего репродуктивного возраста (старше 35 лет);
- а также пациентам с возможным присутствием опухолевых клеток в ткани яичника.

Криоконсервация ткани яичников — единственный возможный метод сохранения фертильности для девочек препубертатного возраста. Может быть рекомендован пациентам, которым невозможно отложить противоопухолевое гонадотоксичное лечение или при наличии противопоказаний к стимуляции яичников (ESHRE guideline group, Anderson R. A. et al., 2020).

На рисунке 9 представлены этапы подготовки ткани яичника для криоконсервации.

Репродуктивные результаты после аутотрансплантации ткани яичника разнообразны: возможно самостоятельное зачатие или с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий (MacKlon K. T. et al., 2014).

Хирургическая реимплантация замороженной–размороженной ткани яичника восстанавливает эндокринную функцию яичников примерно через 3–6 месяцев.

К 2018 году были уже рождены 131 ребенок, но не было зарегистрировано ни одного случая рецидива опухоли, связанного с ортотопической трансплантацией яичниковой ткани (Gellert S. E. et al., 2018).

На рисунке 10 представлены примордиальные фолликулы в корковом слое яичника человека.

Метод криоконсервации кортекса яичника требует совершенствования и до настоящего времени является экспериментальным. Частота наступления беременностей невысока даже после нескольких попыток экстракорпорального оплодотворения.

Существует предположение о «пустых» фолликулах, составляющих около 35% после аутотрансплантации ткани яичника, что может быть обусловлено преждевременной активацией и гибелью фолликулярных клеток из-за ишемии и травматизации (Dueholm Hjorth I. M. et al., 2020). Также высока частота прерываний беременности на различных сроках (от 40 до 60%). Известно, что продолжительность функционирования ткани яичников после аутотрансплантации составляет примерно 4–5 лет, у различных пациентов колеблется от 1 года до 10 лет и более (Andersen C. Y. et al., 2012).

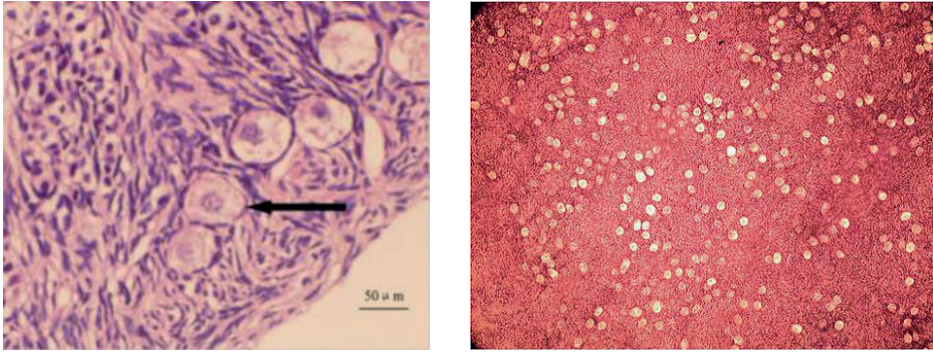


Рис. 10. Примордиальные фолликулы в корковом слое яичника человека (Andersen C. Y., 2016)

Ортотопическая трансплантация ткани яичника может быть предложена пациентам с мутациями BRCA 1 и 2 в качестве альтернативы, когда замораживание яйцеклеток или эмбрионов невозможно. После завершения репродуктивной реализации рекомендуется удалять яичники (Pacheco F. et al., 2017).

В некоторых ситуациях стимуляцию яичников можно сочетать с криоконсервацией ткани яичников, чтобы повысить шансы на успешную беременность. При этом 50% яичника удаляется лапароскопически, а стимуляция яичников начинается через 1–2 дня после хирургического вмешательства. Согласно проведенным исследованиям, нет повышенного риска осложнений, и нет значимого снижения количества полученных в овариальной стимуляции ооцитов после частичного удаления ткани яичника. Время, необходимое для комбинации обоих методов лечения, составляет около 2,5 недель (Dolmans M. M. et al., 2014; Huober-Zeeb C. et al., 2011).

На рисунке 11 представлены основные способы сохранения ооцитов и этапность их применения перед началом противоопухолевого лечения.

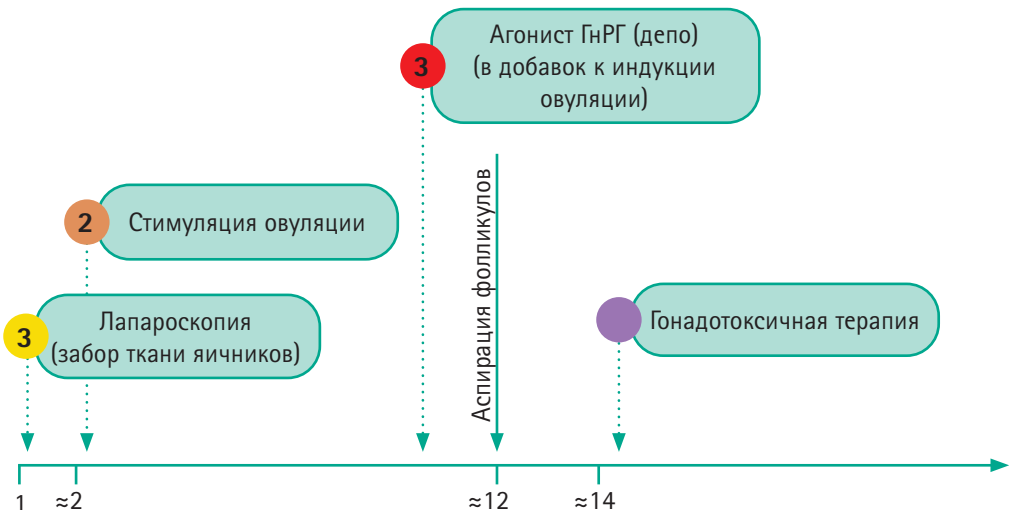


Рис. 11. Схема комбинации трех основных методов сохранения фертильности перед гонадотоксической терапией (von Wolff M. et al., 2018)

2.4. Планирование беременности онкологическими пациентами, находящимися в ремиссии.

Исследования демонстрируют, что до 75% молодых женщин в возрасте от 18 до 40 лет интересуются возможностью иметь детей после выздоровления. Значительная часть онкологических больных детородного возраста (примерно 50%) желает забеременеть на момент постановки диагноза рака (Letourneau J. M. et al., 2012).

В 2021 году проводился опрос онкологических пациентов, в котором от 47 до 63% пациентов сообщили о желании иметь детей после окончания лечения, при этом самые высокие показатели заинтересованности были среди женщин с лейкозом (59%) и лимфомой Ходжкина (63%), являющиеся самой молодой группой дебюта заболевания (Letourneau J. M. et al., 2011).

У пациентов с гормоночувствительным раком высказывались опасения относительно возможного неблагоприятного прогностического эффекта беременности. Последние данные, включающий метаанализ 19 ретроспективных исследований продемонстрировали, что у женщин, беременных после перенесенного в анамнезе рака груди, риск рецидива был незначительно снижен (ОР 0,84, 95% ДИ 0,69–1,02) и значительно улучшенные показатели общей выживаемости (ОР 0,63, 95% ДИ 0,51–0,79) по сравнению с пациентами без последующей беременности (Hartman E. K. et al., 2016).

В метаанализе 14 исследований, посвященных влиянию беременности на показатели выживаемости больных злокачественными опухолями молочных желез в анамнезе, установлено, что у женщин, забеременевших после постановки диагноза рака груди, риск смерти был на 41% ниже, чем у женщин, которые не были заинтересованы в деторождении. Анализ не выявил значимых различий и в показателях безрецидивной выживаемости (Azim H. A. et al., 2011)

Одно крупное ретроспективное исследование было специально посвящено изучению безопасности беременности женщин со злокачественной опухолью молочных желез в анамнезе, в 90% положительной по рецепторам стероидных гормонов. Обновленные результаты 10-летнего периода наблюдения с момента установки первичного диагноза не продемонстрировали никаких различий ни в безрецидивной выживаемости (HR 0,94, 95% ДИ 0,70–1,26), ни в общей выживаемости (HR 0,84; 95% ДИ 0,60–1,18) между пациентками с последующей беременностью или без нее (Lambertini M. et al., 2018).

Полученные результаты обнадеживают, поскольку предоставляет доказательства того, что беременность у женщин с ранее перенесенным раком молочных желез безопасна и не ставит под угрозу общую выживаемость.

До недавнего времени принято было считать, что меланома во время беременности снижает показатели выживаемости. Однако, когортное исследование, проведенное в Швеции, не показало статистически значимой разницы в общей выживаемости между беременными и небеременными женщинами с диагнозом меланома (Lens M. B. et al., 2004).

В среднем, процент беременностей среди женщин, переживших рак, на 40% ниже, чем среди населения в целом, с учетом возраста, уровня образования и других факторов.

Когда возможно планировать беременность после окончания лечения?

По разным данным планирование беременности возможно через:

- 6–12 месяцев после окончания химиотерапии;
- через 3 месяца после окончания гормонотерапии;
- через 6 месяцев после завершения таргетной и иммунотерапии.

- через 12 месяцев после завершения лучевой терапии на область малого таза;

Обсуждение возможности и планирования зачатия у онкологических больных, находящихся в ремиссии, должно быть индивидуальным (Hartnett K. P. et al., 2018; Lambertini M. et al., 2019) с учетом:

- перспектив излеченности онкологического заболевания;
- оценки риска развития рецидива и продолжительности необходимого динамического наблюдения;
- сроков выведения противоопухолевой терапии из организма;
- возраста и состояния овариального резерва.

Женщинам после органосохраняющего лечения рака эндометрия, рака яичников и пограничных опухолей яичников желательно быстрое достижение беременности (в течение 1–2 лет), до развития возможного рецидива. При консервативном хирургическом лечении пограничных опухолей яичника рецидив возникает примерно в 20% случаев при удалении пораженного яичника и в 60% случаев при резекции яичника. При консервативном лечении рака яичников, даже при удалении пораженного яичника, биопсии контралатерального и выполнении полного хирургического стадирования, рецидивы возникают не менее, чем в 12% случаев. При консервативном лечении рака тела матки рецидив развивается в 50% случаев, чаще всего в первые 1.5–2 года (Feichtinger M., 2016).

Данная категория пациенток должна находиться под наблюдением онколога в случае наступления беременности из-за высокого риска рецидива.

Беременность должна быть достигнута в кратчайшие сроки, в том числе с помощью вспомогательных репродуктивных методов лечения для сокращения времени до зачатия. После лечения рекомендуется отказ от контрацепции и не более 3–6 месяцев самостоятельных попыток зачать. При безуспешности естественного зачатия, следует прибегнуть к помощи вспомогательных репродуктивных технологий.

В исследовании, посвященном оценке качества жизни онкологических пациентов, было отмечено, что женщины, получившие полную информацию о риске бесплодия в результате лечения рака и о возможных мерах по сохранению репродуктивной функции, значительно меньше переживали из-за агрессивности терапии и имели более высокий потенциал к излеченности. Исследования демонстрируют, что потенциальная ятрогенная потеря фертильности, потеря потенциального ребенка, оказывает глубокое влияние на молодых женщин и иногда может быть более стрессовым фактором, чем сам диагноз рака (Letourneau J. M. et al., 2012).

ГЛАВА 3. СОХРАНЕНИЕ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

В мире от бесплодия страдают около 20–30% мужчин и 15% пар (Agarwal A. et al. 2015). Рак яичка и печени — наиболее частая онкологическая патология у мужчин молодого возраста.

Рост заболеваемости гипоспадией, крипторхизмом и раком яичка, часто сочетающихся с бесплодием, является общей тенденцией для мужчин из развитых стран.

Рак яичек является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у молодых мужчин с соотношением рисков 1 из 250 в течение жизни. Средний возраст проявления заболевания — 25–29 лет, и этот период напрямую совпадает с пиком возраста мужчин, заинтересованных в зачатии детей. Благодаря значительным улучшениям в методах лечения, мужчины, которые когда-то могли умереть от рака яичка, теперь могут жить достаточно долгой и здоровой жизнью.

Рак яичек может оказывать серьезное пагубное воздействие на репродуктивное здоровье мужчин. Более половины мужчин с диагнозом рак яичек изначально имеют олигоспермию до начала какого-либо лечения (Albers P. et al., 2015). Только 48% мужчин, получающих химиотерапию на основе цисплатина, в итоге способны к оплодотворению по сравнению с более чем 90% в группе наблюдения после только орхиэктомии.

Практически все пролеченные пациенты демонстрируют значительное нарушение сперматогенеза с пониженной концентрацией и количеством сперматозоидов.

Для мужчин репродуктивного возраста одной из ключевых проблем, возникающих после лечения рака, является их способность иметь детей. Исследования показали, что более 50% этих социально значимых, молодых и полностью излеченных мужчин задумываются об отцовстве после лечения, включая 75% тех, кто был бездетным на момент диагностики.

Терапевтические методы лечения герминогенных опухолей яичка, такие как химиотерапия и лучевая терапия, высоко эффективны при лечении рака, но их гонадотоксические побочные эффекты могут серьезно влиять на фертильность и ухудшать ее показатели.

Ряд исследований указывают на повышенный психологический стресс, связанный с потенциальной потерей фертильности (Logan S. et al., 2019).

В совокупности 22% мужчин с диагнозом рак яичек в анамнезе, желающих иметь ребенка, будут нуждаться в применении вспомогательных репродуктивных технологий.

Несмотря на эти хорошо известные последствия для фертильности, лишь менее 50% онкологов регулярно консультируют мужчин по сохранению фертильности до начала лечения.

К сожалению, недостаточная осведомленность молодых мужчин и врачей общей практики как о самом заболевании, так и о необходимости позаботиться о репродуктивном потенциале до начала специального лечения, является частой причиной поздней обращаемости, диагностических ошибок и потери фертильности. Учитывая, что больные герминогенными опухолями яичка в абсолютном большинстве находятся в репродуктивном возрасте, своевременная оценка и сохранение их фертильного статуса, в том числе методом криоконсервации спермы, может явиться единственной возможностью иметь детей после успешного комбинированного лечения.

Поскольку герминогенная опухоль яичка считается наиболее распространенным онкологическим заболеванием, поражающим мужчин репродуктивного возраста, но с хорошими показателями излечиваемости и выживаемости, пациентам необходимо оценивать фертильность до начала специализированной терапии. Текущие клинические руковод-

ства рекомендуют направлять пациентов с впервые выявленной опухолью для консультирования и обсуждения бесплодия в рамках комплексной онкологической помощи, включая тех, кто, возможно, уже имел детей до лечения. Отсюда возникает важность обсуждения и консультирования по вопросам криоконсервации спермы до начала терапии (Sonnenburg D.W. et al., 2015).

Лечение рака репродуктивной системы часто приводит к значительному снижению фертильности, наиболее заметному в первые несколько лет после лечения (Howell S.J. et al., 2005). В литературе сообщается, что бесплодие возникает примерно у 25% пролеченных герминогенных опухолей яичка в течение первых 2–5 лет после лечения (Chaudhary U.B. et al., 2003). Любые режимы химиотерапии и лучевой терапии в той или иной степени могут оказывать пагубное влияние на мужскую фертильность и эндокринную функцию, особенно на сперматогенез (Ghezzi M. et al., 2016).

Сперматогонии особенно чувствительны к химиотерапии и лучевой терапии. Если популяция сперматогониальных стволовых клеток не полностью истощена, то гонадотоксичный эффект онкологической терапии может быть временным.

Пока не изучена степень отрицательного влияния иммунной и таргетной терапии рака на мужскую фертильность.

Кроме того, следует помнить, что любые хирургические вмешательства на тазовых органах могут повлиять на анатомию или нормальное функционирование репродуктивных органов.

3.1. Влияние комбинированного лечения на фертильность пациентов с герминогенными опухолями яичка

Тактика лечения больных герминогенными опухолями яичка зависит от гистологического типа опухоли, стадии заболевания и группы прогноза. У пациентов с первой стадией опухолевого процесса и хорошим прогнозом лечение может быть ограничено орхфуникулэктомией с последующим активным наблюдением, всем остальным потребуются комбинированный подход, включающий химиотерапию или лучевое лечение с последующим удалением резидуальных опухолей.

Каждый этап лечения вносит свой вклад в развитие инфертильности у тех пациентов, которые имели нормальную репродуктивную функцию до начала лечебного процесса.

В ряде случаев по истечению времени отмечается улучшение качества спермы после проведенного лечения. S. D. Fossa et al. (1989) объясняют это тем, что при достижении уверенного противоопухолевого эффекта, прекращается угнетение сперматогенеза клетками герминогенных опухолей.

3.1.1. Органосохраняющее хирургическое лечение

Стандартным подходом к больным, у которых имеются клинические признаки рака яичка, является радикальная орхфуникулэктомия.

Орхфуникулэктомия практически всегда должна быть первым этапом лечебно-диагностического процесса, представляя собой точную гистологическую верификацию заболевания и удаление первичной опухоли.

Рекомендации Европейской Ассоциации Урологов (Witjes J.A. et al., 2021) допускают в исключительных случаях при наличии диссеминированного опухолевого процесса и

угрожающих жизни метастазов начинать лечение с упреждающей химиотерапии, отложив выполнение орхофуникулэктомии до момента стабилизации состояния больного (Albers P. et al., 2015). Такая тактика не может считаться оправданной и должна применяться только в исключительных ситуациях.

Но даже удаление одного из яичек может приводить к андрогенному дефициту и снижению фертильности (Heidenreich A. et al. 2001), при этом негативные гормонально-репродуктивные изменения могут возникать в отдаленный период после операции.

По мнению Weissbach L. (1995) концепция частичной орхиэктомии или операции с сохранением яичка (*резекция яичка*) в определенных условиях получила все большее распространение, учитывая потенциальные последствия радикальной орхиэктомии. У пациентов с диагнозом рак яичек радикальная орхиэктомия связана с пожизненной заместительной терапией андрогенами, бесплодием и эмоциональным стрессом.

В литературе сообщалось о частичной орхиэктомии для лечения различных типов опухолей, включая препубертатную тератому, эпидермоидную кисту, опухоли надпочечников, опухоли из клеток Лейдига и Сертоли, злокачественных опухолях половых клеток. Европейские руководства называют частичную орхиэктомию хирургической альтернативой пациентам с двусторонними новообразованиями яичек или новообразованиями в единственном яичке (Ross J. H., 2009).

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, с осторожностью и соблюдением хирургических принципов можно применить органосохраняющее лечение у отобранных больных с нормальным уровнем тестостерона и опухолевым поражением обоих яичек или единственного яичка, при условии, что новообразование занимает менее 30% объема яичка.

Органосохраняющее лечение направлено на снижение риска развития послеоперационных осложнений: патозооспермии, мужского бесплодия, андрогенного дефицита, который может способствовать появлению метаболических и копулятивных расстройств (Bonde J. P. et al., 1998).

В последнее время появляется все больше публикаций, свидетельствующих о возможности расширения показаний к проведению органосохраняющего лечения, в частности при инциденталомах яичка. Авторы пришли к заключению, что около 3% мужчин, подвергшихся УЗИ мошонки по поводу бесплодия, имели образование в яичке.

Хотя большинство инциденталом не демонстрируют значительного роста, образования размером более 5 мм с васкуляризацией предпочтительнее подвергать хирургическому лечению, так как потенциально они могут быть злокачественными.

Хотя срочное гистологическое исследование коррелирует с плановым, его надежность существенно варьирует в разных учреждениях. Влияние ложно-негативного заключения на онкологический прогноз заболевания ограничено.

У тех пациентов, кому изначально выполнено органосохраняющее хирургическое лечение, а радикальное (орхэтомия) только после получения результатов планового гистологического исследования, нет отрицательного влияния на результаты онкологической терапии. При семиоме, наиболее частой злокачественной опухоли, выявляемой при небольших, непальпируемых образованиях яичка, нет негативного влияния задержки времени до начала лечения на показатели выживаемости в течение 5 лет.

Важное значение имеют: соблюдение онкологических принципов лечения, динамического наблюдения и соответствующий отбор пациентов. Таким образом, у тщательно отобранных пациентов и в опытных руках частичная орхиэктомия – это перспективный

метод сохранения функциональной ткани яичек и потенциальной фертильности (Huddart R. A. et al., 2005).

3.1.2. Лучевая терапия

Показанием к лучевой терапии ГОЯ сегодня является наличие чистой семиномы стадии IIa–b, только клетки семиномы чувствительны к облучению. M. J. Rowley et al. в 1974 году продемонстрировали отрицательное воздействие радиации на сперматогенез здорового яичка. Азооспермия наблюдается при превышении СОД в 6–8 Гр. Giwerstap и соавт. 1991 доказали, что доза лучевого лечения в 20 Гр приводит к полному уничтожению сперматоцитов контралатерального яичка. Hansen и соавт. в 1990 году изучали влияние лучевой терапии на сперматогенез и установили, что после лучевой терапии в дозе 1,5 Гр восстановление сперматогенеза наблюдалось только у 14% больных в течение 5 лет и у 49% в период до 9 лет после лечения.

В своей работе B. Gerstl et al. (2020) отметили, что для тех мужчин, которые получали комплексное лечение с орхиэктомией и последующей лучевой терапией, в последующем отмечены низкие показатели наступления беременности в семейной паре — около 20%.

3.1.3. Химиотерапия

Химиотерапия на основе препаратов платины при герминогенных опухолях яичка является стандартом лечения в настоящее время. S. P. Leitner et al. (1986) продемонстрировали проявления острой токсичности цисплатина в стандартной дозировке. Азооспермия развилась у всех пациентов, получавших химиотерапию, восстановление сперматогенеза отмечено у 50% больных в период от 2 до 4 лет.

В другом исследовании C. Vokemeyer et al. (1996) отметили, что при длительном воздействии токсического эффекта химиопрепарата отмечается не только снижение качества, но и количества сперматозоидов. Спустя 18–79 месяцев после химиотерапии с дозой цисплатина 600 мг/м² среднее количество сперматозоидов в эякуляте находится в диапазоне 0,01–82 млн/мл, при этом у 50% больных разовьется стойкая азооспермия.

По данным G. Brigitte et al. (2020) только у 22% мужчин, которые получали комбинированное лечение: орхиэктомия с последующей химиотерапией, в последующем наступила беременность у супруги. Из тех пар, которые успешно забеременели, у 34% наступили роды здоровым ребенком.

В таблице 3 представлен риск развития бесплодия на фоне проведения противоопухолевого лечения наиболее часто используемыми схемами химиотерапии у мужчин репродуктивного возраста.

3.1.4. Влияние забрюшинной лимфаденэктомии на фертильность

При наличии радиологически определяемой резидуальной опухоли больше 1 см после проведенной химиотерапии, при достижении нормальных уровней опухолевых маркеров по рекомендациям NCCN показано хирургическое удаление всех остаточных опухолевых очагов в пределах здоровых тканей. Подобное хирургическое вмешательство является крайне сложным и требует манипуляций с внутренними органами и на крупных сосудах, что зачастую сопровождается большой кровопотерей, ишемией и потерей функции органов.

Таблица 3. Риск бесплодия у мужчин при использовании системной лекарственной противоопухолевой терапии (Lambertini M. et al. 2016)

Степень риска	Тип противоопухолевого лечения
	Мужчины
Высокий риск Длительная азооспермия у мужчин	<ul style="list-style-type: none"> ■ Излучение > 2,5 ГР на яички ■ хлорамбуцил (1,4 г/м²) ■ циклофосфамид (19 г/м²) ■ прокарбазин (4 г/м²) ■ мelfалан (140 г/м²) ■ цисплатин (500 мг/м²) ■ BCNU (1 г/м²) и CCNU (500 мг/м²)
Средний риск Вероятность азооспермии у мужчин, особенно при применении с другими стерилизующими средствами	<ul style="list-style-type: none"> ■ Бусульфан (600 мг/кг) ■ Ифосфамид (42 г/м²) ■ BCNU (300 мг/м²) ■ азотистый иприт – актиномицин D
Низкий риск Только временное снижение количества сперматозоидов у мужчин, особенно когда не вводится с другими стерилизующими средствами	<ul style="list-style-type: none"> ■ Карбоплатин (2 г/м²) ■ доксорубицин (770 мг/м²) ■ тиотепа (400 мг/м²) ■ цитозинарабинозид (1 г/м²) ■ винбластин (50 г/м²) ■ винкристин (8 г/м²)
Очень низкий риск или его отсутствие Временное снижение количества сперматозоидов у мужчин, но возможны дополнительные эффекты	<ul style="list-style-type: none"> ■ амсакрин ■ блеомицин ■ дакарбазин ■ даунорубицин ■ эпирубицин ■ этопозид ■ флударабин ■ фторурацил ■ 6-меркаптопурин ■ метоксантрон ■ тиогуанин ■ преднизон
Неизвестный риск Влияние на выработку спермы у мужчин	<ul style="list-style-type: none"> ■ Оксалиплатин ■ Иринотекан ■ Моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб) ■ Ингибиторы тирозинкиназы (эрлотиниб, иматиниб) ■ Таксаны

A. Joseph et al. (2009) при анализе 341 пациента, перенесших забрюшинную нервосберегающую лимфаденэктомию определили, что ретроградная эякуляция возникла в 79% случаев.

Nijman J. M. (2009) продемонстрировал, что из 105 прооперированных больных ретроградная эякуляция имела у 89 пациентов, у 17 отмечалось снижение сексуального влечения, 12 пациентов испытывали трудности достижения оргазма и у 6 больных отмечена эректильная дисфункция.

Так же, по результатам G. Brigitte et al. (2020), у мужчин, получивших комбинированное лечение с орхиэктомией забрюшинной лимфаденэктомией в 21% сохранялась вероятность наступления беременности со своим партнером и 34% пар стали родителями после лечения.

3.2. Влияние комбинированного лечения на фертильность мужчин со злокачественной опухолью предстательной железы

Лечение рака предстательной железы (РПЖ) оказывает непосредственной повреждающее действие на репродуктивную функцию. РПЖ является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1,6 миллиона случаев РПЖ. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает второе место, что соответствует 14,5% от всех диагностированных новообразований у мужчин после опухолей трахеи, бронхов, легкого (17,4%) (Pernar С. Н. et al., 2018).

Проблема криоконсервации спермы редко обсуждается с больными раком предстательной железы в следствие того, что большая часть пациентов — это люди старше 60 лет, которые имеют детей и более не планируют. Однако, рак предстательной железы встречается менее, чем в 3 процентах в возрасте до 50 лет (в 2,44% по данным статистики НМИЦ онкологии им Н. Н. Петрова с 2018 по 2021 год), когда обсуждение вопросов сохранения фертильности может быть актуальным.

Во всех случаях лечения данной патологии идет нарушение функции семенных пузырьков, которые вырабатывают семенную жидкость, что приводит к нарушению самого процесса сперматогенеза. Семенная жидкость — жидкий компонент спермы, который образован секретами предстательной железы и семенных пузырьков. Смешиваясь со сперматозоидами, образует сперму. Семенная жидкость сообщает сперматозоидам подвижность, снижает кислотность среды влагалища и обеспечивает сперматозоиды энергетическими субстратами (глюкоза и фруктоза), сохраняя тем самым их способность к оплодотворению.

Оперативное лечение, в объеме радикальной простатэктомии, подразумевает удаление предстательной железы с ее капсулой и семенными пузырьками, тем самым выработка спермы в дальнейшем не возможна (Hegarty J. et al., 2010).

В случае проведения лучевой терапии, в зону облучения включены предстательная железа и семенные пузырьки что приводит к стойке потере фертильности после окончания лечения (Mohler J. L. et al, 2019).

При проведении гормональной терапии злокачественной опухоли предстательной железы используются агонисты и/или антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), действие которых подавляет продукцию лютеинизирующего гормона гипофиза и, в дальнейшем, приводит к снижению выработки тестостерона клетками Лейдига в яичках. Это негативно сказывается на качестве сперматогенеза, так как он инициируется и регулируется гормонами гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (Пашкова Е. Ю. др., 2013)

3.3. Стратегия сохранения фертильности мужчин с онкологическим диагнозом.

В исследовании J. T. Hartmann et al. (1999) только 14% пациентов мужского пола выполнили криоконсервацию спермы до начала гонадотоксичного противоопухолевого лечения, и эти показатели соответствуют другим исследованиям, в которых сообщается о столь же низких показателях при заготовке и хранении спермы у онкологических больных (от 10% до 20%) (Sonnenburg D. W. et al., 2015). Причины столь низкого обращения пациентов по поводу криоконсервации спермы лежат в основе отсутствия преимущественно-

сти и направления к специалисту по репродукции, плохие знания у врачей общей практики о влиянии лечения злокачественных опухолей яичек на фертильность, стоимость криоконсервации спермы и желание пациента/клинициста срочно начать лечение. Стоит отметить, что в исследованиях не учтены данные пациентов, которые не желали отцовства по личным причинам или которым не была предложена криоконсервация спермы, или тех, кто был направлен специалистом, но решил не сохранять свой биологический материал.

Около 30% пациентов, перенесших гонадотоксичную терапию, сталкиваются с перманентным снижением фертильности.

Результаты метаанализа G. Brigitte et al. (2020) показали, что общий коэффициент зачатия после излечения от рака яичка составляет 22%, при этом более половины всех пар (52,29%) предпринимали попытки стать родителями. К услугам ЭКО прибегнули 31,8% пар. Это были процедуры либо с внутривитроплазматической инъекцией сперматозоидов и оплодотворением *in vitro*, либо с внутриматочной инсеминацией (Brydoy M. et al., 2005; Ukita Y. et al., 2018).

Возможности для отцовства значительно улучшились за последние 5 лет благодаря достижениям в методах сохранения фертильности, повышению осведомленности о криоконсервации спермы и применения методов извлечения сперматозоидов из яичек для хранения. Эти методы в сочетании с ЭКО помогли улучшить результаты восстановления фертильности (Howell S.J. et al., 2005).

Следует отметить, что у онкологических пациентов проблемы с бесплодием могут быть не связаны с их онкологическим диагнозом, а являться сопутствующей патологией (например, низкая выработка спермы, нарушение функции сперматозоидов, импотенция, диабет, трудности с эрекцией и эякуляцией, а также причины, препятствующие доставке спермы, и травмы). Данная категория пациентов подвержена наибольшему риску бесплодия.

Воздействие лечения герминогенных опухолей яичка на ДНК и хроматин сперматозоидов во время процесса восстановления важно, поскольку повреждение отцовского генома может иметь разрушительные последствия для потомства (Forman E.J. et al., 2010).

В литературе описаны спорные результаты, связанные с изменениями ДНК сперматозоидов (Vujan L. et al., 2013).

В одном из исследований подчеркивалось увеличение повреждений ДНК через 6–24 месяца после лечения (O'Flaherty C. et al., 2010). Напротив, в другом исследовании не сообщалось об увеличении повреждений ДНК (Smit M. et al., 2010).

В исследовании L. Vujan et al. (2013) сообщается о неблагоприятных гонадотоксических эффектах, особенно при использовании химиотерапии и лучевой терапии, на сперматогенез пациентов с герминогенными опухолями яичка, но восстановление сперматогенеза, по данным авторов, наступало через 2 года после лечения. В исследовании сообщалось о повышенном влиянии лучевой терапии на изменения хроматина через 6 месяцев после лечения рака, с увеличением анеуплоидии в течение 17 месяцев после использования химиотерапевтических агентов, таких как блеомицин, этопозид и цисплатин (ВЕР), которые используются для лечения ГОЯ. Эти данные были подтверждены результатами другого исследования, где гонадотоксичное воздействие на сперматозоиды наблюдалось в течение первых двух лет после окончания лечения (Paoli D. et al., 2015).

Пары должны быть информированы о рисках носительства сперматозоидами поврежденной ДНК после завершения лечения и о возможной передаче дефектного генома потомству (Li Z. et al., 2006).

В целом расчетный показатель прерывания беременности по медицинским показаниям во время лечения составил 10% (Ping P. et al., 2014). Кроме того, G. Brigitte et al. (2020) провели субанализ отцовства (коэффициентов живорождения) и установили, что менее половины всех пар, забеременели после лечения герминогенных опухолей яичка и только 37% доносили и родили живых детей.

S. D. Fossa et al. (2000) сообщают, что у мужчин, прошедших курс лечения герминогенных опухолей яичка, коэффициент фертильности ниже на 30%, по сравнению с мужчинами в общей популяции.

S. W. Tang et al. (2016) сообщают, что у мужчин, переживших онкологическое лечение, на 23% меньше шансов стать отцом потомства по сравнению с здоровыми мужчинами в общей популяции. Кроме того, у мужчин, у которых диагностировано онкологическое заболевание в детстве (0–12 лет), вероятность родов после взросления на 38% ниже по сравнению с мужчинами, у которых диагностирован рак в подростковом или взрослом возрасте. По данным других авторов (Green et al., 2007), у мужчин, излечившихся от рака, в семейной паре шансы на беременность на 44% ниже, чем в общей популяции.

3.4. Вспомогательные репродуктивные технологии в сохранении фертильности мужчин, больных онкологическими заболеваниями

Наиболее важным аспектом в работе с онкологическими пациентами является проведение процедур в ускоренном режиме и возможность криоконсервировать самый разный материал с применением всех возможных методик.

Проверенным и надежным вариантом сохранения фертильности для мужчин, мальчиков пубертатного и подросткового возраста, которые способны на донацию образца спермы, является сбор и криоконсервация спермы. Клиническую оценку полового созре-

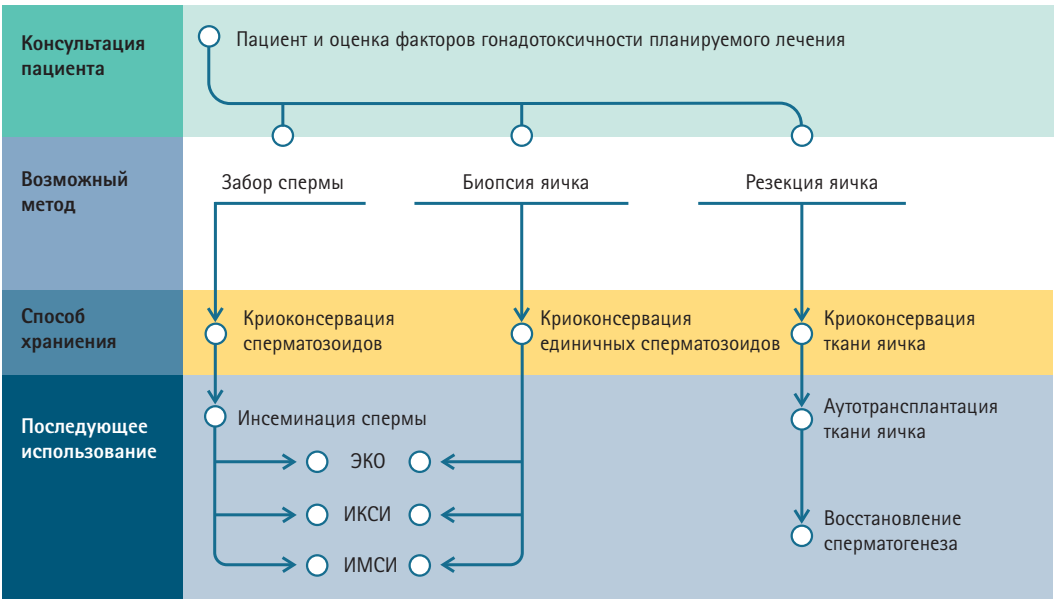


Рис. 12. Варианты сохранения фертильности мужчинам с онкологическим заболеванием (Richard A.A., 2015)

вания должен проводить врач, имеющий опыт оценки полового созревания. Следует подчеркнуть, что ни один клинический параметр не может точно предсказать наличие и качество спермы.

На рисунке 12 представлена схема принятия решения о возможностях сохранения фертильности у мужчин с онкологическим заболеванием.

3.4.1. Криоконсервация спермы

У мужчин криоконсервация спермы — легкодоступный вариант сохранения фертильности более чем у 95% пациентов и о нем надо широко информировать онкологических больных, заинтересованных в последующем деторождении.

Криоконсервация спермы производится для пациентов в двух вариантах. Возможна криоконсервация в виалах объемом 1–2 мл, если у пациентов высокая концентрация сперматозоидов. Если у пациента криптозооспермия, то возможна криоконсервация единичных сперматозоидов на индивидуальных носителях. Для онкологических пациентов важно, чтобы биологический материал для криоконсервации был разделен на несколько порций с целью удобного использования при расконсервации для нескольких попыток ЭКО.

При исходной азооспермии спермы, выявленной в день сдачи, а также пациентам неспособным получить удовлетворительный образец спермы, существует возможность экстренной консультации андролога с целью провести биопсию яичка для хирургического извлечения сперматозоидов. Эта манипуляция должна выполняться хирургом, эмбриологом или андрологом с использованием микроскопа и наличием опыта анализа ткани яичек. Такой подход используется для получения сперматозоидов с целью их последующего использования в процедуре ЭКО/ИКСИ.

Существует несколько методов забора материала.

ПЕСА (PESA — percutaneous epididymal sperm aspiration (пункционная аспирация сперматозоидов из придатка яичка)) проводят под местной анестезией, при этом аспирация материала проводится через прокол кожи мошонки. Полученное содержимое помещают в среду для отделения сперматозоидов от остальных тканей. Это малотравматичный вариант биопсии, не требующий наложения швов и госпитализации, что является плюсом. Если при исследовании полученного материала после забора материала из придатка яичка подвижных сперматозоидов не обнаруживают, или обнаруживается большое количество клеток с поврежденным ДНК, то пациентам проводят микрохирургические вмешательства, такие как MESA, TESE.

МЕСА/МЕСЕ (MESA/MESE — microsurgical epididymal sperm aspiration/ extraction (микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка яичка)) — это вид забора материала, при котором через небольшой разрез мошонки выполняется аспирация жидкости из канальцев придатка яичка. Данная методика значительно превосходит PESA тем, что позволяет получить большее количество сперматозоидов и лучшего качества.

Микро TESE (Micro-TESE — microdissection testicular sperm extraction (микрохирургическая аспирация/экстракция сперматозоидов из яичка)) это метод забора материала, при котором через небольшой разрез на мошонке под операционным микроскопом выполняется доступ к яичку и выполняется забор ткани яичка. Возможно получение как одного участка яичка (монофокальная TESE), так и из нескольких участков яичка (мультифокальная TESE). Данная методика позволяет с большей долей вероятности получить

достаточное количество сперматозоидов удовлетворительного качества для последующего выполнения ЭКО/ИКСИ.

После получения биоптата также возможна его криоконсервация (Bernie A. M. et al., 2015).

3.4.2. Криоконсервация ткани яичка

В настоящее время проводятся попытки криоконсервации тестикулярной ткани, как перспективного метода восстановления репродуктивной функции мужчин и мальчиков. Анализ эффективности метода в процессе изучения. Криоконсервация ткани яичка активно исследуется на животных и получены положительные, обнадеживающие результаты (Hermann B. P. et al., 2007).

Для тех молодых пациентов, которые находятся в препубертатном возрасте и в тех случаях, когда получение нормального образца спермы невозможно, стратегия сохранения фертильности должна включать забор биоптата яичка. Если сперматозоиды не идентифицированы или результат сомнительный, то ткань следует криоконсервировать по протоколу, используемого для пациентов препубертатного возраста.

Группой ученых под руководством H. Valli-Pulaski проводятся исследования по криоконсервации ткани яичек. Методом получения ткани является односторонняя орхиэктомия (доступна только пациентам с двумя яичками) или биопсия яичка. Решение между орхиэктомией и биопсией яичка принималось пациентом и/или опекунами и было продиктовано состоянием здоровья пациента. Большинство пациентов или семей сделали выбор в пользу биопсии ткани яичек, восьми пациентам выполнили орхиэктомию, семи из которых орхиэктомия была показана по медицинским показаниям.

При открытой биопсии удалялось около 20% объема яичка. 75% ткани были заморожены для использования в будущем, а 25% предназначены для исследования. Средний возраст пациентов составлял 7,9 лет (SD = 5,0 лет) и колебался от 5 месяцев до 34 лет. Большинству пациентов рекомендовался метод криоконсервации в связи с предстоящей гонадотоксичной терапией по поводу онкологического заболевания. Для взрослых онкологических больных рекомендовалось воздержаться от планирования деторождения на 18–24 месяца после завершения терапии. Этот диапазон времени дает возможность обновления цикла сперматогенеза из стволовых клеток, которые менее восприимчивы к химиотерапии и радиационно-индуцированному повреждению ДНК.

Показаниями для криоконсервации являются онкологические заболевания паренхиматозных органов (60,6%), гематобласты (29,2%) и другие (10,2%). Расконсервация и трансплантация тестикулярных клеток не выявила зависимости в колонизирующем потенциале от времени криоконсервации сроком <1 года, 2 года, 3–5 лет или 8–10 лет ($p > 0,05$). Также не было разницы в колонизирующем потенциале образцов, которые были криоконсервированы после воздействия 1–2 курсов химиотерапии по сравнению с теми, которые ранее не подвергались воздействию. Ученые также проводят исследование ксенотрансплантации клеток яичек. И пришли к выводу, что продолжительность хранения криоконсервированной ткани не имеет отрицательного влияния на количество трансплантируемых сперматогоний в образцах пациентов, тем самым демонстрируя возможность отсрочки деторождения на необходимый срок (Valli-Pulaski H. et al., 2019).

Данный метод актуален для применения у детей, больных злокачественным заболеванием, так как сохранение фертильности мальчиков препубертатного возраста

по-прежнему является нерешенной проблемой. Хотя интрацитоплазматическая инъекция спермы (ИКСИ) с использованием замороженной спермы произвела революцию в лечении бесплодия, она не применима для пациентов, которые проходят химиотерапию до полового созревания, поскольку сперматогенез еще не сформирован.

Следовательно, сохранение сперматогониальных стволовых клеток (SSC) в качестве экспериментального варианта может быть предложен в будущем пациентам препубертатного возраста с риском повреждения или потери их фертильности вследствие лечения рака. Использование криоконсервированных SSC, полученных из тестикулярной ткани, с последующей аутотрансплантацией мышам и приматам демонстрирует многообещающие результаты. Криоконсервация тестикулярной ткани, содержащей SSC, является первым шагом к применению клеточной терапии на основе SSC в клиническом лечении мужского бесплодия (Zarandi N. P. et al., 2018).

Незрелые мужские половые клетки очень чувствительны к токсичным воздействиям химиопрепаратов и радиотерапии. Линия герменативных клеток, из которых впоследствии образуются сперматозоиды более чувствительны к повреждающему воздействию, чем клетки Лейдига. Ткань яичек препубертатных пациентов должна быть получена и сохранена до начала гонадотокичной терапии. Спустя годы, когда пациент будет готов создать семью, эта ткань может быть расконсервирована, а сохраненные половые клетки повторно имплантированы в собственные семенники пациента, чтобы продолжить полное созревание *in situ*. Однако, современные образцы биопсии содержат слишком мало сперматогониальных стволовых клеток для восстановления фертильности. Кроме того, сохраняется риск контаминации раковыми клетками тканей, подлежащих криоконсервации.

3.4.3. Культивирование SSC *in vitro*

Одна из развивающихся современных стратегий сохранения фертильности мужчин — использование методов культивирования *in vitro* для увеличения и очистки сперматогониальных стволовых клеток (SSC) гонад, направленная на улучшение их дифференцировки в жизнеспособные сперматиды, а затем на достижение оплодотворения с помощью ИКСИ. Остаются нерешенными вопросы оптимального метода криоконсервации тестикулярной ткани для сохранения максимальной жизнеспособности клеток и разработок эффективных методов дифференциации человеческих SSC в сперматиды *in vitro*, с последующим дозреванием до зрелой стадии сперматозоида (Kawamura N. et al., 2002). Данные методы до настоящего времени являются экспериментальными и не получили широкого распространения.

3.4.4. Лиофилизация спермы

Одним из перспективных направлений является лиофилизация спермы, поскольку позволит хранить материал без использования жидкого азота в течение длительного времени. Метод основан на высушивании сперматозоидов под давлением (Keskintepe L. et al., 2015). Метод уже широко применяется для лиофилизации спермы крупного рогатого скота, но идут исследования возможности лиофилизации спермы человека (Olaciregui M. et al., 2017). Основной проблемой является сохранность ДНК сперматозоидов и отсутствие подвижности после лиофилизации, что затрудняет отбор таких сперматозоидов при ИКСИ (Palazzese L. et al., 2020).

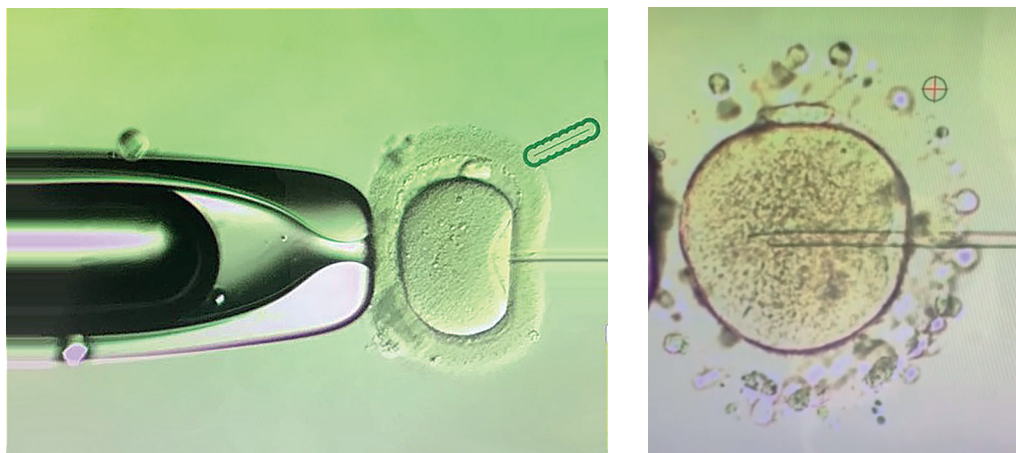


Рис. 13. ИКСИ (оригинальный рисунок)

3.4.5. ИКСИ

Метод интрацитоплазматической инъекции сперматозоида ИКСИ (ICSI – Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) заключается в отборе наилучшего по морфологии сперматозоида и механической инъекции его в ооцит. Данный метод необходим при тяжелой патоспермии, нарушениях подвижности и сниженной морфологии сперматозоидов.

3.4.6. ИМСИ

ИМСИ (IMSI – Intracytoplasmic morphologically-selected sperm injection) – методика отбора сперматозоидов, при которой под увеличением микроскопа в 6000 раз эмбриологи рассматривают сперматозоиды и отбирают те, у которых отсутствует вакуоль в области ядра головки. После отбора сперматозоидов без вакуолей эмбриолог осуществляет стандартное ИКСИ. На данный момент не доказана, эффективность метода в увеличении частоты наступления беременностей.

3.4.7. ПИКСИ

ПИКСИ (PICSI – Physiological intracytoplasmic sperm injection) – метод ПИКСИ основан на том, что сперматозоиды со зрелой ДНК способны связываться с гиалуроновой кислотой, которая участвует в связывании сперматозоидов с клетками кумулюса. Гиалуроновая кислота наносится на дно чашки, где сперматозоиды со зрелой ДНК связываются с областью нанесения, тогда как сперматозоиды с незрелой ДНК двигаются хаотично в жидкости и связывания не происходит. Эмбриолог с помощью иглы отбирает сперматозоиды, связавшиеся с подложкой, и осуществляет стандартное ИКСИ.

Метод ориентирован на пар, у которых наблюдаются низкие показатели сперматогенеза, с превышенным количеством в ней аномальных форм сперматозоидов.

В настоящее время мало данных об отцовстве после выздоровления. И, хотя большинство опубликованных данных обнадеживают, некоторые результаты исследований предполагают потенциальный повышенный риск врожденных дефектов у детей, Пациен-

ты должны быть тщательно информированы о своем диагнозе, о возможностях сохранения фертильности и о возможных потенциальных рисках.

Данные о детях онкологических пациентов, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, слишком скудны для достоверных выводов, но уже имеющиеся результаты вдохновляют, свидетельствуя о безопасности применения методов ВРТ и возможности рождения здоровых детей.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Порядок консультирования онкологических пациентов репродуктивного возраста.
2. Гонадотоксичные факторы на этапах специализированного онкологического лечения.
3. Варианты сохранения фертильности женщинам с онкологическим заболеванием.
4. Варианты сохранения фертильности мужчинам с онкологическим заболеванием.
5. Риск бесплодия у женщин при прохождении противоопухолевого лечения
6. Химиотерапевтические препараты с низким уровнем гонадотоксичности.
7. Химиотерапевтические препараты со средним уровнем гонадотоксичности.
8. Химиотерапевтические препараты с высоким уровнем гонадотоксичности.
9. Гонадотоксичность при лечении гематобластозов.
10. Влияние таргетных и иммуноонкологических препаратов на фертильность
11. Влияние зоны облучения на фертильность онкологических пациентов.
12. Гонадотоксичные дозы при проведении лучевой терапии.
13. Облучение органов малого таза — влияние на фертильность.
14. Облучение органов грудной клетки — влияние на фертильность.
15. Влияние противоопухолевой гормонотерапии на фертильность.
16. Органосохраняющее лечение при раке шейки матки: показания, варианты сохранения фертильности.
17. Показания к выполнению конизации шейки матки как методу сохранения фертильности у больных раком шейки матки.
18. Показания к выполнению трахелэктомии как методу сохранения фертильности у больных раком шейки матки.
19. Показания к выполнению транспозиции яичников у больных раком шейки матки как методу сохранения фертильности.
20. Противопоказания для транспозиции яичников.
21. Органосохраняющее лечение при раке тела матки: показания, варианты сохранения фертильности.
22. Противопоказания к органосохраняющему лечению у больных раком тела матки.
23. Гормонотерапия раннего рака эндометрия как метод сохранения фертильности у больных раком эндометрия.
24. Органосохраняющее лечение при опухолях яичников: показания, варианты сохранения фертильности.
25. Противопоказания для проведения органосохраняющего лечения при опухолях яичника.
26. Варианты сохранения фертильности при наличии показаний к удалению яичников.
27. Органосохраняющее лечение при герминогенных опухолях яичка: показания, варианты сохранения фертильности.
28. Риски метастазирования в яичники при опухолях различных локализаций.
29. Основы фолликулогенеза.
30. Влияние опухолевого процесса на фолликулогенез.
31. Оценка овариального резерва.
32. Факторы, влияющие на овариальный резерв у женщин.

33. Стимуляция овуляции у пациенток с онкологическим диагнозом: методы, показания, различия протоколов по длительности цикла.
34. Противопоказания к стимуляции овуляции и пункции фолликулов.
35. Методы снижения риска развития синдрома гиперстимуляции яичников.
36. Виды протоколов стимуляции яичников.
37. Особенности протоколов стимуляции яичников у пациенток с онкологическим диагнозом.
38. Влияние различных методов вспомогательных репродуктивных технологий на гормоночувствительные опухоли.
39. Особенности проведения гиперстимуляции яичников у пациенток с гормоночувствительными опухолями молочной железы.
40. Роль определения рецепторов эстрогенов и прогестерона у пациенток с онкологическим заболеванием, желающих сохранить фертильность.
41. Обследование перед стимуляцией овуляции.
42. Особенности протоколов стимуляции у пациентов с гормоночувствительными опухолями.
43. Методы сохранения фертильности у женщин, которым противопоказана стимуляция овуляции и пункция фолликулов.
44. Показания к применению метода IVM у онкологических пациентов.
45. Криоконсервация ткани яичника: показания, способы реализации.
46. Сроки планирования беременности после завершения лечения онкологического заболевания.
47. Методы оплодотворения в программах ЭКО.
48. Риск бесплодия у пациентов с герминогенными опухолями яичек: предрасполагающие факторы, влияние противоопухолевого лечения.
49. Методы сохранения фертильности мужчинам с онкологическим заболеванием.
50. Органосохраняющее хирургическое лечение у пациентов с герминогенными опухолями яичка.
51. Риск бесплодия у мужчин при проведении лекарственно-го противоопухолевого лечения.
52. Риск бесплодия у мужчин при проведении облучения органов малого таза.
53. Риск бесплодия у мужчин при проведении лучевой терапии на органы грудной клетки.
54. Влияние забрюшинной лимфаденэктомии на фертильность мужчин, механизм потери фертильности.
55. Актуальность сохранения фертильности у мужчин с опухолями предстательной железы.
56. Механизм потери фертильности при опухолях предстательной железы при хирургическом лечении, при проведении лучевой терапии.
57. Методы сохранения фертильности у детей препубертатного возраста.
58. Криоконсервация спермы.
59. Криоконсервация ткани яичка: показания, способы реализации.
60. Методы оплодотворения при патологии сперматозоидов.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Оптимальные сроки для направления онкологического пациента репродуктивного возраста на консультацию репродуктолога

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	На этапе подозрений о наличии онкологического заболевания	+
б	До начала гонадотоксичного противоопухолевого лечения	+
в	На фоне прохождения специализированного лечения	
г	После завершения специализированного противоопухолевого лечения	

2. Планирование беременности онкологическим пациентам возможно:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Всем пациентам в любые сроки после лечения	
б	При наличии перспектив излеченности	+
в	При достижении стойкой ремиссии	+
г	Сразу после завершения противоопухолевого лечения	

3. Планирование беременности после консервативного лечения рака тела матки начальной стадии рекомендовано:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Через 2 года после завершения гормонотерапии	
б	Через 5 лет после завершения лечения	
в	В кратчайшие сроки после завершения лечения	+

4. Планирование беременности у пациентки с первично распространенной опухолью молочной железы, ответившей на лечение, рекомендовано:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Через 5 лет после завершения лечения при отсутствии признаков прогрессирования	+
б	Через 1 год после завершения лечения при отсутствии признаков прогрессирования	
в	Через 3 месяца после завершения лечения при отсутствии признаков прогрессирования	
г	Через 6 месяцев после завершения лечения при отсутствии признаков прогрессирования	

5. Риск бесплодия при проведении химиотерапии по схеме доцетаксел, доксорубицин, циклофосфамид у женщин старше 40 лет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	низкий	
б	средний	
в	высокий	+
г	неизвестный	

6. Риск бесплодия при проведении химиотерапии по схеме доксорубицин, циклофосфамид у женщин младше 40 лет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	низкий	+
б	средний	
в	высокий	
г	неизвестный	

7. Риск бесплодия при проведении химиотерапии по схеме BEACOPP у женщин младше 40 лет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	низкий	
б	средний	+
в	высокий	
г	неизвестный	

8. Риск бесплодия у мужчин при проведении химиотерапии с применением Карбоплатина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	низкий	+
б	средний	
в	высокий	
г	неизвестный	

9. Риск бесплодия у мужчин при проведении химиотерапии с применением Циклофосфамида

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	низкий	
б	средний	
в	высокий	+
г	неизвестный	

10. Риск бесплодия при проведении гормонотерапии Тамоксифеном у женщины 30 лет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	низкий	
б	средний	
в	высокий	+
г	неизвестный	

11. Риск бесплодия у женщины при проведении лучевой терапии по поводу рака шейки матки:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	низкий	
б	средний	
в	высокий	+
г	неизвестный	

12. Конизация шейки матки, как вариант органосохраняющего лечения возможно при:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Раке шейки матки IB1 стадии	
б	Раке шейки матки IA2 стадии с лимфоваскулярной инвазией	
в	Раке шейки матки IA1 стадии без лимфоваскулярной инвазии	+
г	При любой стадии при желании сохранить фертильность	

13. Выполнение радикальной трахелэктомии при желании сохранить фертильность возможно при раке шейки матки

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	IA2 стадии с лимфоваскулярной инвазией	+
б	IB2 стадии без лимфоваскулярной инвазии	
в	IB1 стадии без лимфоваскулярной инвазии при опухоли менее 2 см	+
г	При любой стадии при желании сохранить фертильность	

14. Консервативное лечение рака тела матки при желании сохранить фертильность возможно при:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	IV стадии высокодифференцированной карциномы	
б	IA стадии низкодифференцированной карциномы	+
в	IA стадии высокодифференцированной карциномы	
г	При любой стадии при желании сохранить фертильность	

15. Органосохраняющее лечение с сохранением одного из яичников при опухоли яичника с целью сохранения фертильности возможно при:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Серозной high-grade карциноме IV стадии	
б	При высокодифференцированной эндометриоидной карциноме IA стадии	+
в	При герминогенной опухоли яичника любой стадии	+
г	При светлоклеточной карциноме яичника IC стадии	

16. Методы сохранения фертильности при проведении лучевой терапии пациентам больным раком шейки матки

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Конизация шейки матки	
б	Транспозиция яичников	+
в	Реимплантация ткани яичника	+
г	Криоконсервация ооцитов/эмбрионов	+

17. Для оценки овариального резерва необходимо знать:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Уровень АМГ в сыворотке крови	+
б	Уровень прогестерона в сыворотке крови	
в	Количество антральных фолликулов по УЗИ	
г	Количество примордиальных фолликулов по УЗИ	+

18. С целью снижения эффектов транзиторной гиперэстрогении на гормонозависимые опухоли при стимуляции овуляции назначают:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона	
б	Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона	
в	Прогестерон	
г	Ингибиторы ароматазы	+

19. Стимуляция овуляции и пункция фолликулов противопоказана:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	При двусторонних злокачественных опухолях яичников	+
б	При гормонозависимой опухоли молочной железы	
в	При пограничной опухоли яичника после органосохраняющего хирургического лечения	
г	При метастазах в яичник опухолей других локализаций	+

20. Метод сохранения ооцитов при противопоказаниях к стимуляции

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	PICSI	
б	ICSI	
в	IVM	+
г	IMSI	

21. Факторы, влияющие на риски бесплодия у мужчин с герминогенными опухолями яичка

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Резекция яичка	
б	Крипторхизм	+
в	Проведение химиотерапии	+

22. Планирование беременности после химиотерапии желательно не ранее, чем через:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	3 месяца	
б	6 месяцев	+
в	12 месяцев	

23. Планирование беременности после гормонотерапии желательно не ранее, чем через:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	3 месяца	+
б	6 месяцев	
в	12 месяцев	

24. Планирование беременности после таргетной и иммунотерапии желательно не ранее, чем через:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	3 месяца	
б	6 месяцев	+
в	12 месяцев	

25. Планирование беременности после лучевой терапии на область малого таза желательно не ранее, чем через:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	3 месяца	
б	6 месяцев	
в	12 месяцев	+

26. Применение метода IVM наиболее оправдано при:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Микроинвазивном раке шейки матки	
б	Злокачественных опухолях яичников	+
в	Гематобластозах	
г	Герминогенных опухолях яичника	

27. На овариальный резерв влияет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Размер яичников	
б	Возраст	+
в	Операции на яичниках	+
г	Применение гормональных контрацептивов	

28. Для снижения эффектов гиперэстрогении при стимуляции яичников у пациенток с гормонозависимыми опухолями применяют

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Тамоксифен	
б	Бусерелин	
в	летрозол	+
г	Золадекс	

29. Гормонотерапия как органосохраняющий метод лечения для сохранения фертильности может применяться при ранней стадии рака:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Тела матки	+
б	Шейки матки	
в	Яичников	
г	Молочной железы	

30. Наиболее выраженная гонадотоксичность при проведении лучевой терапии отмечена при облучении:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Органов малого таза	+
б	Органов грудной клетки	
в	Молочной железы	
г	Головного мозга	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Казначеева Т. В., Мартышкина Е. Ю. Короткие протоколы с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона в клинической практике врача-репродуктолога. Гинекологическая эндокринология. Том 12, № 4 (2010)
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, — 2018. — илл. — 250 с. ISBN 978-5-85502-243-8
3. Кравченко Д. Н., Пароконная А. А., Нечушкин М. И., Никитина Е. А., Хакуринова Н. Д. Рак молочной железы у больных молодого возраста. Особенности прогноза и адъювантной гормонотерапии (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2018;14(3):55-63. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-3-55-63>
4. Лавринович О. Е., Яковлева М. Г., Берлев И. В., Урманчеева А. Ф. / Сохранение фертильности больным злокачественными и пограничными опухолями яичников // Вопросы онкологии. — 2021. — Т. 67. — № 4. — С. 547-553. — DOI 10.37469/0507-3758-2021-67-4-547-553
5. Назаренко Т. А., Мартиросян Я. О., Бирюкова А. М. [и др.] Опыт стимуляции яичников в режиме «random-start» протоколов для сохранения репродуктивного материала онкологических больных // Акушерство и гинекология. — 2020. — № 4. — С. 52-58. — DOI 10.18565/aig.2020.4.52-58
6. Назаренко Т. А.. Вспомогательная репродукция в клинической практике. Разбор клинических случаев с использованием международных и отечественных рекомендаций/ Т. А. Назаренко. — М.: МедКом-Про, 2020—122 с.
7. Пароконная А. А., Нечушкин М. И., Любченко Л. Н., Кампова-Полевая Е. Б. Беременность у женщин, перенесших рак молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2009;(1-2):67-71
8. Паяниди Ю. Г., Жордания К. И., Паукер В., Сельчук В. Ю., Казубская Т. П. Первично-множественные злокачественные новообразования органов репродуктивной системы и толстой кишки у женщин. Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», т. 27, № 2—2016, С.109—112
9. Пашкова Е. Ю., Калинин С. Ю. Мужское бесплодие в XXI веке — реалии и перспективы. Новые возможности использования стимулирующей терапии гонадотропинами // Эффективная фармакотерапия. Урология. — 2013. — № 1. — С. 26—30
10. Abir R., Ben-Aharon I., Garor R. et al. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy // Hum. Reprod. — 2016. — Vol. 31, № 4. — P.750-762. doi:10.1093/humrep/dew007
11. Abu Hashim H., Ghayaty E., El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2015. — Vol. 213, № 4. — P.469-478. doi:10.1016/j.ajog.2015.03.037
12. Abusief M. E., Missmer S. A., Ginsburg E. S., Weeks J. C., Partridge A. H. Relationship between reproductive history, anthropometrics, lifestyle factors, and the likelihood of persistent chemotherapy-related amenorrhea in women with premenopausal

- breast cancer // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 97, №1. — P. 154–159. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.005
13. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2015. — Vol.13, № 37. doi: 10.1186/s12958-015-0032-1
 14. Ahmed S. F., Hughes I. A. The genetics of male undermas-culinization. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2002. — Vol. 56, №1. — P.1–18. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01430.x
 15. Albers P., Albrecht W., Algaba F. et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update // *Eur. Urol.* — 2015. — Vol. 68, № 6. — P. 1054–1068. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.044
 16. Andersen C.Y., Kristensen S.G., Greve T., Schmidt K.T. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in young female oncological patients // *Future Oncol.* — 2012. — Vol. 8, № 5. — P. 595–608. doi:10.2217/fon.12.47
 17. Anderson R.A., Mitchell R.T., Kelsey T.W., Spears N., Telfer E.E., Wallace W.H. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2015. — Vol. 3, № 7. — P. 556–567. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00039-X
 18. Azim A.A., Costantini-Ferrando M., Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26, № 16. — P. 2630–2635. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8700
 19. Azim H.A. Jr., Davidson N.E., Ruddy K.J. Challenges in Treating Premenopausal Women with Endocrine-Sensitive Breast Cancer // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* — 2016. — Vol. 35. — P. 23–32. doi: 10.1200/EDBK_159069
 20. Azim H.A. Jr., Santoro L., Pavlidis N., et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies // *Eur. J. Cancer.* — 2011. — Vol. 47, № 1. — P. 74–83. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.007
 21. Baak J.P., Mutter G.L., Robboy S. et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system // *Cancer.* — 2005. — Vol. 103, № 11. — P.2304–2312. doi: 10.1002/cncr.21058
 22. Baiocchi G., Clemente A.G., Mantoan H. et al. Adnexal Involvement in Endometrial Cancer: Prognostic Factors and Implications for Ovarian Preservation // *Ann. Surg. Oncol.* — 2020. — Vol. 27, № 8. — P. 2822–2826. doi: 10.1245/s10434-020-08261-8
 23. Bastings L., Beerendonk C.C., Westphal J.R., Massuger L.F., Kaal S.E., van Leeuwen F.E., Braat D.D., Peek R. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review // *Hum. Reprod. Update.* — 2013. — Vol. 19. — P. 483–506
 24. 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 // *Ann. Oncol.* — 2012. — Vol. 23, № 7. — P. 1818–1825. doi: 10.1093/annonc/mdr575
 25. Benjamin I., Morgan M.A., Rubin S.C. Occult bilateral involvement in stage I epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 1999. — Vol. 72, № 3. — P. 288–291
 26. Bernie A.M., Mata D.A., Ramasamy R., Schlegel P.N. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular

- sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.*—2015.—Vol. 104, № 5.—P. 1099–103.e1033. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1136
27. Bokemeyer C., Berger C. C., Kuczyk M. A., Schmoll H. J. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer // *J. Clin. Oncol.*—1996.—Vol. 14, № 11.—P. 2923–2932. doi: 10.1200/JCO.1996.14.11.2923
28. Bonde J. P., Ernst E., Jensen T. K. et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners // *Lancet.*—1998.—Vol. 352.—P.1172–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(97)10514-1
29. Braw-Tal R. The initiation of follicle growth: the oocyte or the somatic cells? // *Mol. Cell Endocrinol.*—2002.—Vol. 187(1-2).—P.11–18. doi: 10.1016/s0303-7207(01)00699-2
30. Brydoy M., Fossa S. D., Klepp O. et al. Paternity following treatment for testicular cancer // *J. Natl. Cancer Inst.*—2005.—Vol. 97, № 21.—P.1580–1588. doi: 10.1093/jnci/dji339
31. Bujan L., Walschaerts M., Moinard N. et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network // *Fertil. Steril.*—2013.—Vol. 100, № 3.—P. 673–680. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.018
32. Cao Y. X., Chian R. C. Fertility preservation with immature and in vitro matured oocytes // *Semin. Reprod. Med.*—2009.—Vol. 27, № 6.—P.456–464. doi: 10.1055/s-0029-1241055
33. Chakravarty E. F., Murray E. R., Kelman A., Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab // *Blood.*—2011.—Vol. 117, № 5.—P. 1499–1506. doi: 10.1182/blood-2010-07-295444
34. Chaudhary U. B., Haldas J. R. Long-term complications of chemotherapy for germ cell tumours // *Drugs.*—2003.—Vol. 63, № 15.—P. 1565–1577. doi: 10.2165/00003495-200363150-00004
35. Chen J., Wang R., Zhang B. et al. Safety of ovarian preservation in women with stage I and II cervical adenocarcinoma: a retrospective study and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.*—2016.—Vol. 215, № 4.—P.460.e1–460.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.023
36. Chia V. M., Quraishi S. M., Devesa S. S., Purdue M. P., Cook M. B., McGlynn K. A. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973–2002 // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*—2010.—Vol. 19, № 5.—P. 1151–1159. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0031
37. Chiva L., Lapuente F., González-Cortijo L. et al. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.*—2008.—Vol. 111, № 2.—P. S101–S104. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.056
38. Colombo N., Chiari S., Maggioni A., Bocciarelli L., Torri V., Mangioni C. Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy // *Gynecol. Oncol.*—1994.—Vol. 55, № 3.—P. S47–S51. doi: 10.1006/gyngo.1994.1341
39. Creux H., Monnier P., Son W. Y., Buckett W. Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after in vitro fertilization and in vitro maturation treatments // *J. Assist. Re-prod. Genet.*—2018.—Vol. 35, № 4.—P. 583–592. doi: 10.1007/s10815-018-1138-0

40. Critchley H.O., Wallace W.H. Impact of cancer treatment on uterine function // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*—2005.—Vol. 34.—P. 64–68. doi: 10.1093/jncimono-graphs/lgi022
41. Danis R.B., Pereira N., Elias R.T. Random Start Ovarian Stimulation for Oocyte or Embryo Cryopreservation in Women Desiring Fertility Preservation Prior to Gonadotoxic Cancer Therapy // *Curr. Pharm. Biotechnol.*—2017.—Vol. 18, № 8.—P. 609–613. doi: 10.2174/1389201018666170808122531
42. De Vos M., Grynberg M., Ho T.M., Yuan Y., Albertini D.F., Gilchrist R.B. Perspectives on the development and future of oocyte IVM in clinical practice // *J. Assist. Reprod. Genet.*—2021.—Vol. 38, № 6.—P. 1265–1280. doi: 10.1007/s10815-021-02263-5
43. Deli T., Orosz M., Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors—Review of the Literature // *Pathol. Oncol. Res.*—2020.—Vol. 26, № 1.—P. 63–78. doi: 10.1007/s12253-018-00569-x
44. Devroey P., Aboulghar M., Garcia-Velasco J. et al. Improving the patient's experience of IVF/ICSI: a proposal for an ovarian stimulation protocol with GnRH antagonist co-treatment // *Hum. Reprod.*—2009.—Vol. 24, № 4.—P. 764–774. doi: 10.1093/humrep/den468
45. Dolmans M.M., Marotta M.L., Pirard C., Donnez J., Donnez O. Ovarian tissue cryopreservation followed by controlled ovarian stimulation and pick-up of mature oocytes does not impair the number or quality of retrieved oocytes // *J. Ovarian Res.*—2014.—Vol. 7, № 80. doi: 10.1186/s13048-014-0080-8
46. Dueholm Hjorth I.M., Kristensen S.G., Dueholm M., Hu-maidan P. Reproductive outcomes after in vitro fertilization treatment in a cohort of Danish women transplanted with cryopreserved ovarian tissue // *Fertil. Steril.*—2020.—Vol. 114, № 2.—P. 379–387. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.03.035
47. Eifler J.B. Jr., King P., Schlegel P.N. Incidental testicular lesions found during infertility evaluation are usually benign and may be managed conservatively // *J. Urol.*—2008.—Vol. 180, № 1.—P. 261–265. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.021
48. Erickson G.F., Shimasaki S. The physiology of folliculogenesis: the role of novel growth factors. // *Fertil Steril.*—2001.—Vol. 76, № 5.—P. 943–949. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02859-x
49. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson R.A., Amant F. et al. ESHRE guideline: female fertility preservation // *Hum. Reprod. Open.*—2020.—Vol. 2020, № 4.—P. hoaa052. doi: 10.1093/hropen/hoaa052
50. Faddy M.J., Gosden R.G., Gougeon A., Richardson S.J., Nelson J.F. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause // *Hum. Reprod.*—1992.—Vol. 7, № 10.—P. 1342–1346. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137570
51. Fagotti A., Gagliardi M.L., Moruzzi C., Carone V., Scambia G., Fanfani F. Excisional cone as fertility-sparing treatment in early-stage cervical cancer // *Fertil. Steril.*—2011.—Vol. 95, № 3.—P. 1109–1112. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.010
52. Feichtinger M., Rodriguez-Wallberg K.A. Fertility preservation in women with cervical, endometrial or ovarian cancers // *Gynecol. Oncol. Res. Pract.*—2016.—Vol. 3, № 8. doi:10.1186/s40661-016-0029-2
53. Forman E.J., Anders C.K., Behera M.A. A nationwide survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients //

- Fertil. Steril.—2010.—Vol. 94, №5.—P. 1652–1656. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.10.008
54. Fossa S.D., Kravdal O. Fertility in Norwegian testicular cancer patients // *Br. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 82, № 3. — P. 737–741. doi: 10.1054/bjoc.1999.0989
55. Gellert S.E., Pors S.E., Kristensen S.G., Bay-Bjorn A.M., Ernst E., Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2018. — Vol. 35, № 4. — P. 561–570. doi: 10.1007/s10815-018-1144-2
56. Gerstl B., Bertoldo M.J., Sullivan E. et al. Fatherhood Following Treatment for Testicular Cancer: A Systematic Review and Meta-Analyses // *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* — 2020. — Vol. 9, № 3. — P. 341–353. doi: 10.1089/jayao.2019.0164
57. Ghezzi M., Berretta M., Bottacin A. et al. Impact of Bep or Carboplatin Chemotherapy on Testicular Function and Sperm Nucleus of Subjects with Testicular Germ Cell Tumor // *Front. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 7, № 122. doi: 10.3389/fphar.2016.00122
58. Giwercman A., von der Maase H., Berthelsen J.G., Rorth M., Bertelsen A., Skakkebaek N.E. Localized irradiation of testes with carcinoma in situ: effects on Leydig cell function and eradication of malignant germ cells in 20 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 73, № 3. — P. 596–603. doi: 10.1210/jcem-73-3-596
59. Green D.M., Kawashima T., Stovall M. et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28, № 2. — P. 332–339. doi: 10.1200/JCO.2009.24.9037
60. Griffiths M.J., Winship A.L., Hutt K.J. Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility? // *Hum. Reprod. Update.* — 2020. — Vol. 26, № 2. — P. 161–173. doi: 10.1093/humupd/dmz041
61. Grynberg M., El Hachem H., de Bantel A., Benard J., le Parco S., Fanchin R. In vitro maturation of oocytes: uncommon indications // *Fertil. Steril.* — 2013. — Vol. 99, № 5. — P. 1182–1188. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.090
62. Hansen K.R., Knowlton N.S., Thyer A.C., Charleston J.S., Soules M.R., Klein N.A. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause // *Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 23, № 3. — P. 699–708. doi: 10.1093/humrep/dem408
63. Hartman E.K., Eslick G.D. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2016. — Vol. 160, № 2. — P. 347–360. doi: 10.1007/s10549-016-3989-3
64. Hartmann J.T., Albrecht C., Schmoll H.J., Kuczyk M.A., Kollmannsberger C., Bokemeyer C. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer // *Br. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 80, № 5–6. — P. 801–807. doi: 10.1038/sj.bjc.6690424
65. Hartnett K.P., Mertens A.C., Kramer M.R. et al. Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health? // *Cancer.* — 2018. — Vol. 124, № 22. — P. 4401–4407. doi: 10.1002/cncr.31732
66. Hegarty J. et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2010. — Vol. 10, № 11. — P. CD006590. doi: 10.1002/14651858.CD006590.pub2
67. Heidenreich A., Weissbach L., Hörtl W. et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis // *J. Urol.* — 2001. — Vol. 166, № 6. — P. 2161–2165. doi: 10.1016/s0022-5347(05)65526-7

68. Hermann B.P., Sukhwani M., Lin C.C. et al. Characterization, cryopreservation, and ablation of spermatogonial stem cells in adult rhesus macaques // *Stem. Cells*—2007.—Vol. 25, № 9.—P. 2330–2338. doi: 10.1634/stemcells.2007-0143
69. Hirao Y., Naruse K., Kaneda M., Somfai T., Iga K., Shimi-zu M., Akagi S., Cao F., Kono T., Nagai T. et al. Production of fertile offspring from oocytes grown in vitro by nuclear transfer in cattle // *Biol. Reprod.*—2013.—Vol. 89.—P. 57. doi: 10.1095/biolreprod.113.10943
70. Howell S.J., Shalet S.M. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*—2005.—Vol. 34.—P. 12–17. doi: 10.1093/jncimonographs/lgi003
71. Huddart R.A., Norman A., Moynihan C. et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer // *Br. J. Cancer.*—2005.—Vol. 93, № 2.—P. 200–207. doi: 10.1038/sj.bjc.6602677
72. Huober-Zeeb C., Lawrenz B., Popovici R. M. et al. Improving fertility preservation in cancer: ovarian tissue cryobanking followed by ovarian stimulation can be efficiently combined // *Fertil. Steril.*—2011.—Vol. 95, № 1.—P.342–344. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1074
73. Ignatov T., Eggemann H., Burger E., Ortmann O., Costa S. D., Ignatov A. Ovarian metastasis in patients with endometrial cancer: risk factors and impact on survival // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*—2018.—Vol. 144, № 6.—P. 1103–1107. doi: 10.1007/s00432-018-2628-2
74. Jirge P.R. Poor ovarian reserve // *J. Hum. Reprod. Sci.*—2016.—Vol. 9, № 2.—P. 63–69. doi: 10.4103/0974-1208.183514
75. Joseph A., Carver B.S., Masterson T., Stasi J., Sheinfeld J. Preservation of ejaculation in patients undergoing nerve-sparing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic testicular cancer // *Urology.*—2009.—Vol. 73, № 2.—P. 328–331. doi: 10.1016/j.urology.2008.08.501
76. Kawamura N., Sahara K. In vitro cultivation of spermato-cysts to matured sperm in the silkworm *Bombyx mori* // *Dev. Growth Differ.*—2002.—Vol. 44, № 4.—P. 273–280. doi: 10.1046/j.1440-169x.2002.00641.x
77. Keskin-tepe L., Eroglu A. Freeze-drying of mammalian sperm // *Methods Mol. Biol.*—2015.—Vol. 1257.—P. 489–497. doi: 10.1007/978-1-4939-2193-5_25
78. Klock S.C., Zhang J.X., Kazer R.R. Fertility preservation for female cancer patients: early clinical experience // *Fertil. Steril.*—2010.—Vol. 94, № 1.—P.149–155. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.028
79. Kutluk O., Buyuk E., Libertella N., Akar M., Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation // *J. Clin. Oncol.*—2005.—Vol. 23, № 19.—P. 4347–4353. doi: 10.1200/JCO.2005.05.037. Epub 2005 Apr 11
80. Lambertini M., Del Mastro L., Pescio M.C. et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting // *BMC Med.*—2016.—Vol. 14.—P. 1. doi: 10.1186/s12916-015-0545-7
81. Lambertini M., Kroman N., Ameye L. et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status // *J. Natl. Cancer Inst.*—2018.—Vol. 110, № 4.—P. 426–429. doi: 10.1093/jnci/djx206

82. Lambertini M., Martel S., Campbell C. et al. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Analysis from the NeoALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) trials // *Cancer*. – 2019. – Vol. 125, № 2. – P. 307–316. doi: 10.1002/cn-cr.31784
83. Lavery S., Tsiligiannis S., Carby A. Reproductive options for female cancer patients: balancing hope and realistic expectation // *Curr. Opin. Oncol.* – 2014. – Vol. 26, № 5. – P. 501–507. doi: 10.1097/CCO.000000000000105
84. Lee S., Kim Y.H., Kim S.C. et al. The effect of tamoxifen therapy on the endometrium and ovarian cyst formation in patients with breast cancer // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2018. – Vol. 61, № 5. – P. 615–620. doi:10.5468/ogs.2018.61.5.615
85. Leitner S.P., Bosl G.J., Bajorunas D. Gonadal dysfunction in patients treated for metastatic germ-cell tumors. // *J. Clin. Oncol.* – 1986. – Vol. 4, № 10. – P. 1500–1505. doi: 10.1200/JCO.1986.4.10.1500
86. Lens M.B., Rosdahl I., Ahlbom A. et al. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 21. – P. 4369–4375. doi: 10.1200/JCO.2004.02.096
87. Letourneau J., Juarez-Hernandez F., Wald K., Ribeiro S., Wang A., McCulloch C.E., Mok-Lin E., Dolezal M., Chien A.J., Cedars M. I., Rosen M. Concomitant tamoxifen or letrozole for optimal oocyte yield during fertility preservation for breast cancer: the Tamoxifen or Letrozole in Estrogen Sensitive tumors (TALES) randomized clinical trial // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2021. – Vol. 38, № 9. – P. 2455–2463. doi: 10.1007/s10815-021-02273-3. Epub 2021 Jul 26
88. Letourneau J.M., Ebbel E.E., Katz P.P. et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118, № 6. – P. 1710–1717. doi: 10.1002/cncr.26459
89. Li Z., Yang J., Huang H. Oxidative stress induces H2AX phosphorylation in human spermatozoa // *FEBS Lett.* – 2006. – Vol. 580, № 26. – P. 6161–6168. doi: 10.1016/j.febslet.2006.10.016
90. Logan S., Perz J., Ussher J.M., Peate M., Anazodo A. Systematic review of fertility-related psychological distress in cancer patients: Informing on an improved model of care // *Psychooncology*. – 2019. – Vol. 28, № 1. – P. 22–30. doi: 10.1002/pon.4927
91. Loren A.W., Mangu P.B., Beck L.N. et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, № 19. – P. 2500–2510. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2678
92. Low J.J., Perrin L.C., Crandon A.J., Hacker N.F. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases // *Cancer*. – 2000. – Vol. 89, № 2. – P. 391–398
93. Macklon K.T., Jensen A.K., Loft A., Ernst E., Andersen C.Y. Treatment history and outcome of 24 deliveries worldwide after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue, including two new Danish deliveries years after autotransplantation // *J. Assist. Re-prod. Genet.* – 2014. – Vol. 31, № 11. – P. 1557–1564. doi: 10.1007/s10815-014-0331-z
94. Marklund A., Eloranta S., Wikander I. et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer—a prospective nationwide Swedish multicenter

- study // *Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 35, № 4. – P. 929–938. doi: 10.1093/humrep/deaa029
95. 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. – Vol. 108, № 3. – P. 407–415. e11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.024
96. Massarotti C., Scaruffi P., Lambertini M., Remorgida V., Del Mastro L., Anserini P. State of the art on oocyte cryopreservation in female cancer patients: a critical review of the literature // *Cancer Treatment Reviews.* – 2017. – Vol. 57. – P. 50–57. doi.org/ 10.1016/j.ctrv.2017.04.009
97. McGee E.A., Hsueh A.J. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles // *Endocr. Rev.* – 2000. – Vol. 21, № 2. – P. 200–214. doi: 10.1210/edrv.21.2.0394
98. Meirou D., Raanani H., Maman E. et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102, № 2. – P. 488–495.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.017
99. Meng K., Tian W., Zhou M., Chen H., Deng Y. Impact of chemotherapy-induced amenorrhea in breast cancer patients: the evaluation of ovarian function by menstrual history and hormonal levels // *World J. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 101. doi: 10.1186/1477-7819-11-101
100. Mohler J.L., Srinivas S., Antonarakis E.S., Armstrong A.J. et al. // *Prostate cancer. In NCCN Guidelines Version 4.* – 2019. – Vol. 126, № 4. – P. 717–724
101. Nair G.V., Herrington D.M. The ERA trial: findings and implications for the future // *Climacteric* – 2000. – Vol. 3, № 4. – P. 227–232. doi: 10.1080/13697130008500132
102. Nijman J., Koops H.S., Oldhoff J. et al. Sexual function after bilateral retroperitoneal lymph node dissection for non- semi-nomatous testicular cancer // *Arch. Androl.* – 1987. – Vol. 18, № 3. – P. 255–267
103. O'Brien M.J., Pendola J.K., Eppig J.J. A revised protocol for in vitro development of mouse oocytes from primordial follicles dramatically improves their developmental competence // *Biol. Re-prod.* – 2003. – Vol. 68. – P. 1682–1686
104. O'Flaherty C., Hales B.F., Chan P., Robaire B. Impact of chemotherapeutics and advanced testicular cancer or Hodgkin lymphoma on sperm deoxyribonucleic acid integrity // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, № 4. – P. 1374–1379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.068
105. Oktay K., Turan V., Bedoschi G., Pacheco F.S., Moy F. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 22. – P. 2424–2429. doi: 10.1200/JCO.2014.59.3723
106. Olaciregui M., Gil L. Freeze-dried spermatozoa: A future tool? // *Reprod. Domest. Anim.* – 2017. – Vol. 52, № 2. – P. 248–254. doi: 10.1111/rda.12838
107. Pacheco F., Oktay K. Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis // *Reprod. Sci.* – 2017. – Vol. 24, № 8. – P. 1111–1120. doi: 10.1177/1933719117702251
108. Palazzese L., Anzalone D.A., Turri F. et al. Whole genome integrity and enhanced developmental potential in ram freeze-dried spermatozoa at mild sub-zero temper-

- ature // *Sci Rep.*—2020.—Vol. 10, № 1.—P. 18873. doi: 10.1038/s41598-020-76061-x
109. Paoli D., Gallo M., Rizzo F. et al. Testicular cancer and sperm DNA damage: short- and long-term effects of antineoplastic treatment // *Andrology.*—2015.—Vol. 3, № 1.—P. 122–128. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00250.x
110. Pereira N., Voskuilen-Gonzalez A., Hancock K., Lekovich J. P., Schattman G. L., Rosenwaks Z. Random-start ovarian stimulation in women desiring elective cryopreservation of oocytes // *Re-prod. Biomed. Online.*—2017.—Vol. 35, № 4.—P. 400–406. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.002
111. Perner C. H., Ebot E. M., Wilson K. M., Mucci L. A. The Epidemiology of Prostate Cancer // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*—2018. Vol. 8, № 12.—P. a030361. doi: 10.1101/cshperspect.a030361
112. Ping P., Gu B. H., Li P., Huang Y. R., Li Z. Fertility outcome of patients with testicular tumor: before and after treatment // *Asian J. Androl.*—2014.—Vol. 16, № 1.—P. 107–111. doi: 10.4103/1008-682X.122194
113. Resnick K. E., Hampel H., Fishel R. et al. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.*—2009.—V. 114, № 1.—P. 128–134
114. Revelli A., Porcu E., Levi Setti P. E., Delle Piane L., Merlo D. F., Anserini P. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? // *Gynecol. Endocrinol.*—2013.—Vol. 29, № 11.—P. 993–996. doi: 10.3109/09513590.2013.819083
115. Rodriguez-Wallberg K. A., Tanbo T., Tinkanen H. et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation among alternatives for fertility preservation in the Nordic countries – compilation of 20 years of multicenter experience // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*—2016.—Vol. 95, № 9.—P. 1015–1026. doi: 10.1111/aogs.12934
116. Roesner S., Von Wolff M., Eberhardt I., Beuter-Winkler P., Toth B., Strowitzki T. In vitro maturation: a five-year experience // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*—2012.—Vol. 91, № 1.—P. 22–27. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01299.x
117. Ross J. H. Prepubertal testicular tumors // *Urology.*—2009.—Vol. 74, № 1.—P. 94–99. doi: 10.1016/j.urology.2008.12.036
118. Rowley M. J., Leach D. R., Warner G. A., Heller C. G. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis // *Radiat. Res.*—1974.—Vol. 59, № 3.—P. 665–678
119. Schüring A. N., Fehm T., Behringer K. et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPRO-TEKT network. Part I: Indications for fertility preservation // *Arch. Gynecol. Obstet.*—2018.—Vol. 297, № 1.—P. 241–255. doi: 10.1007/s00404-017-4594-3
120. Shimada M., Kigawa J., Nishimura R. et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix // *Gynecol. Oncol.*—2006.—Vol. 101, № 2.—P. 234–237. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.10.004
121. Siegel R. L., Miller K. D., Fuchs H. E., Jemal A. Cancer Statistics // *Cancer J. Clin.*—2021.—Vol. 71, № 1.—P. 7–33. doi: 10.3322/caac.21654
122. Smit M., van Casteren N. J., Wildhagen M. F., Romijn J. C., Dohle G. R. Sperm DNA integrity in cancer patients before and after cytotoxic treatment // *Hum. Reprod.*—2010.—Vol. 25, № 8.—P. 1877–1883. doi: 10.1093/humrep/deq104

123. Soda I., Ishiyama H., Ono S. et al. Assessment of trans-posed ovarian movement: how much of a safety margin should be added during pelvic radiotherapy? // *J. Radiat. Res.* — 2015. — Vol.56, № 2. — P.354–359. doi: 10.1093/jrr/rru116
124. Sönmezer M., Cil A. P., Oktem O., Oktay K. Breast cancer diagnosis following ovarian stimulation: are the tumours different? // *Reprod. Biomed. Online.* — 2010. — Vol. 21, № 2. — P. 266–271. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.05.006
125. Sonnenburg D.W., Brames M.J., Case-Eads S., Einhorn L.H. Utilization of sperm banking and barriers to its use in testicular cancer patients // *Support. Care Cancer.* — 2015. — Vol. 23, № 9. — P. 2763–2768. doi: 10.1007/s00520-015-2641-9
126. Soules M.R., Sherman S., Parrott E. et al. Stages of Repro-ductive Aging Workshop (STRAW) // *J. Womens Health Gend. Based Med.* — 2001. — Vol. 10, № 9. — P. 843–848. doi: 10.1089/152460901753285732
127. Spermon J.R., Kiemenev L.A., Meuleman E.J., Ramos L., Wetzels A.M., Witjes J.A. Fertility in men with testicular germ cell tumors // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 79, № 3. — P. 1543–1549. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00335-2
128. Suh C.S., Sonntag B., Erickson G.F. The ovarian life cycle: a contemporary view // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2002. — Vol. 3, № 1. — P. 5–12. doi: 10.1023/a:1012719316332
129. Sutton G.P., Bundy B.N., Delgado G. et al. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 166. — P. 50–53. doi: 10.1016/0002-9378(92)91828
130. Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data // *Environ. Health Perspect.* — 1997. — Vol. 105, № 11. — P. 1228–1232. doi: 10.1289/ehp.971051228
131. Syrowatka A., Motulsky A., Kurteva S. et al. Predictors of distress in female breast cancer survivors: a systematic review // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2017. — Vol. 165, № 2. — P. 229–245. doi: 10.1007/s10549-017-4290-9
132. Tang S. W., Liu J., Juay L. et al. Birth rates among male cancer survivors and mortality rates among their offspring: a population-based study from Sweden // *BMC Cancer.* — 2016. — Vol. 16. — P. 196. doi: 10.1186/s12885-016-2236-y
133. Teh W.T., Stern C., Chander S., Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 482968. doi: 10.1155/2014/482968
134. Torino F., Barnabei A., De Vecchis L. et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2014. — Vol. 89, № 1. — P. 27–42. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.007
135. Tsampras N., Gould D., Fitzgerald C.T. Double ovarian stimulation (DuoStim) protocol for fertility preservation in female oncology patients // *Hum. Fertil. (Camb).* — 2017. — Vol. 20, № 4 — P. 248–253. doi: 10.1080/14647273.2017.1287433
136. Ukita Y., Wakimoto Y., Sugiyama Y. et al. Fertility preservation and pregnancy outcomes in adolescent and young adult male patients with cancer // *Reprod. Med. Biol.* — 2018. — Vol. 17, № 4. — P. 449–453. Published 2018 Jun 25. doi: 10.1002/rmb2.12211
137. Vae W.H., Dolitsky S.N., Villancio-Wolter M., Raghavan M., Tillman A.R., Morgan N. Y., DeCherney A. H., Park S., Wolff E. F. Creating an Artificial 3-Dimensional Ovarian Follicle Culture System Using a Microfluidic System// *Micromachines (Basel).* — 2021. — Vol. 12, № 3. — P. 261. doi: 10.3390/mi12030261 PMID: PMC7999445

138. Wang Y., Yang J.X. Fertility-preserving treatment in wom-en with early endometrial cancer: the Chinese experience // *Cancer Management and Research*. – 2018. – Vol. 10. – P. 6803–6813
139. Weissbach L. Organ preserving surgery of malignant germ cell tumors // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153, № 1. – P. 90–93. doi: 10.1097/00005392-199501000-00032
140. West E.R., Shea L.D., Woodruff T.K. Engineering the follicle microenvironment // *Semin.Reprod.Med.* – 2007. – Vol.25,№4. – P.287–299.doi:10.1055/s-2007-980222
141. Winarto H., Febia E., Purwoto G., Nuranna L. The need for laparoscopic ovarian transposition in young patients with cervical cancer undergoing radiotherapy // *Int. J. Reprod. Med.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 173568. doi: 10.1155/2013/173568
142. Witjes J.A., Bruins H.M., Cathomas R. et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines // *Eur. Urol.* – 2021. – Vol. 79, № 1. – P. 82–104. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.055
143. Woolston C. Breast cancer // *Nature*. – 2015. – Vol. 527, № 7578. – P. S101. doi: 10.1038/527S101a
144. Zanetta G., Chiari S., Rota S. et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1997. – Vol. 104, № 9. – P. 103–1035
145. Zanetta G., Ferrari L., Mignini-Renzini M., Vignali M., Fadini R. Laparoscopic excision of ovarian dermoid cysts with controlled intraoperative spillage. Safety and effectiveness // *J. Reprod. Med.* – 1999. – Vol. 44, № 9. – P. 815–820
146. Zarandi N.P., Galdon G., Kogan S., Atala A., Sadri-Ardekani H. Cryostorage of immature and mature human testis tissue to preserve spermatogonial stem cells (SSCs): a systematic review of current experiences toward clinical applications // *Stem. Cells Clon-ing*. – 2018. – Vol. 11. – P. 23– 38. doi: 10.2147/SCCAA.S137873

Учебное пособие

**ЛАВРИНОВИЧ О. Е., НОСОВ А. К., МАМИЖЕВ Э. М., АРТЕМЬЕВА А. С.,
ИШМАТОВА И. В., ЯКОВЛЕВА М. Г., ЗАОЗЕРСКИЙ О. В., КАРИЦКИЙ А. П.,
ОСЕПАИШВИЛИ М. Н., ПАВЛОВА М. Н., КОРНИЛОВ Н. В., РОГАЧЕВ М. В.**

СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Выпускающий редактор *Рогачев М.В.*

Подписано в печать ???.?.22. Формат 165 x 245 мм. Бумага мелованная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 31,04. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии «Премиум Пресс»,
Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 4

ISBN 978-5-6046978-9-4



9 785604 697894 >