

Проблемы репродукции
2024, Т. 30, №1, с. 26-63
<https://doi.org/10.17116/repro20243001126>

Russian Journal of Human Reproduction =
Problemy Reproduktsii 2024, vol. 30, no.1, pp. 26-63
<https://doi.org/10.17116/repro20243001126>

Лечение, сохраняющее фертильность у онкологических пациентов: чем мы можем помочь в XXI веке?

© Л.В. АДАМЯН^{1, 2}, В.Б. НОСОВ¹, А.А. СТЕПАНЯН³

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

³Академия женского здоровья и эндоскопической хирургии, Атланта, США

РЕЗЮМЕ

В 2020 г. в мире выявлено 19 млн новых случаев онкологических заболеваний, из них 5% (950 тыс.) приходились на пациентов моложе 40 лет на момент установления диагноза. Все эти пациенты являются потенциальными кандидатами для терапии, сохраняющей фертильность, которую применяют до, во время или после лечения онкологического заболевания. У женщин этой возрастной группы наиболее часто выявляются рак молочной железы, рак шейки матки, меланомы и гематологические злокачественные процессы. В статье обсуждаются варианты доказанно безопасного с онкологической точки зрения органосохраняющего лечения при ряде заболеваний, а также освещаются эмбриологические методы, применяемые для достижения беременности.

Ключевые слова: онкофертильность, онкологические заболевания, вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, хирургия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Адамян Л.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>

Носов В.Б. — e-mail: gyn.onc.nosov@gmail.com

Степанян А.А. — e-mail: astep@migsurgery.com

Автор, ответственный за переписку: Носов В.Б. — e-mail: vbnosov@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Адамян Л.В., Носов В.Б., Степанян А.А. Лечение, сохраняющее фертильность у онкологических пациентов: чем мы можем помочь в XXI веке? *Проблемы репродукции*. 2024;30(1):26–63. <https://doi.org/10.17116/repro20243001126>

Fertility-sparing treatment in cancer patients: how can we help in the 21st century?

© L.V. ADAMYAN^{1, 2}, V.B. NOSOV¹, A.A. STEPANIAN³

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named After Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia;

³Academy of Women Health and Endoscopic Surgery, Atlanta, USA

ABSTRACT

As of 2020, 19,000,000 new cancer cases were detected worldwide of which 5% (950,000) were found in patients under 40 years of age at the time of diagnosis. All of them can be seen as potential candidates for a fertility-sparing treatment prior, during or after main cancer therapy. Among female patients of this group breast cancer, cervical cancer, melanoma and hematologic malignancies are most prevalent. This article reviews proven oncologically safe surgical and conservative fertility-sparing approaches for each individual disease as well as embryological techniques available to achieve pregnancies.

Keywords: oncofertility, oncology, HRT, surgery.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Adamyant L.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>

Nosov V.B. — e-mail: gyn.onc.nosov@gmail.com

Stepanian A.A. — e-mail: astep@migsurgery.com

Corresponding author: Nosov V.B. — e-mail: vbnosov@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Adamyant LV, Nosov VB, Stepanian AA. Fertility-sparing treatment in cancer patients: how can we help in the 21st century? *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2024;30(1):26–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20243001126>

Список сокращений

АГЭ — атипическая гиперплазия эндометрия
 АМГ — антимюллеров гормон
 ВМС — внутриматочная система
 ВПЧ — вирус папилломы человека
 ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии
 ГС — гистероскопия
 ГКОЯ — гранулезоклеточная опухоль яичника
 ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон
 Гр. — грейд, степень дифференцировки опухоли
 ГТ — гормонотерапия
 ИИ — искусственная инсеминация
 ИКСИ — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
 ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность
 КТ — компьютерная томография
 ЛАЭ — лимфаденэктомия
 ЛВИ — лимфоваскулярная инвазия
 ЛГ — лютеинизирующий гормон
 ЛУ — лимфоузлы
 ЛНГ ВМС — внутриматочная система с левоноргестрелом
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 НАХТ — неоадьювантная химиотерапия
 ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз
 ОМЛ — острый миелобластный лейкоз
 ПНЯ — преждевременная недостаточность яичников
 ПОЯ — пограничная опухоль яичника
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 ПЭ — перенос эмбриона
 ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией
 РДВ — раздельное диагностическое выскабливание
 РМЖ — рак молочной железы
 РШМ — рак шейки матки
 РЭ — рак эндометрия
 РЯ — рак яичника
 СПОЯ — серозная пограничная опухоль яичника
 УЗИ — ультразвуковое исследование

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
 ХГЧ — хорионический гонадотропин
 ХЛТ — химиолучевая терапия
 ХМЛ — хронический миелолейкоз
 ХТ — химиотерапия
 ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
 ЭР — эстрогеновые рецепторы
 АВВД — режим ХТ при лейкозах
 АС-Т — режим химиотерапии (адриамицин, циклофосфан, паклитаксел)
 ASCO — American society of clinical oncology, Американская ассоциация клинической онкологии
 ВЕР — режим ХТ (блеомицин, этопозид, цисплатин)
 BRCA — ген (антионкоген)
 EGFR — эпидермальный фактор роста
 ESHRE — European Society of Human Reproduction and Embryology, Европейское общество репродукции человека и эмбриологии
 ESMO — European Society of Medical Oncology, Европейское общество медицинской онкологии
 FIGO — International Federation of Gynecology and Obstetrics, Международная федерация гинекологии и акушерства
 HSIL — тяжелая интраэпителиальная дисплазия шейки матки
 IGRT — лучевая терапия, основанная на детальных радиографических находках
 IU — международные единицы
 IVM — лабораторное дозревание ооцитов (*in vitro* maturation)
 NCCN — National Comprehensive Cancer Network, Национальная комплексная онкологическая сеть
 ORADS — международная классификация образований яичников по УЗИ и МРТ
 PAP — цитологический мазок шейки по Папаниколау
 RSP — начало протокола ЭКО в произвольный день цикла (random start protocol)
 TTP — режим ХТ (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин)

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 г. в мире выявлено 19 млн новых случаев онкологических заболеваний, из них 5%, что в абсолютных единицах составляет 950 тыс., приходилось на пациентов моложе 40 лет на момент установления диагноза [1]. Все эти пациенты являются потенциальными кандидатами для терапии, сохраняющей фертильность, до, во время или после лечения онкологического заболевания. У женщин этой возрастной группы наиболее часто выявляются рак молочной железы (РМЖ), рак шейки матки (РШМ), меланомы и гематологические злокачественные процессы [2].

В статье обсуждаются варианты органосохраняющего лечения, которые доказанно безопасны с онкологической точки зрения, рассмотрено их приме-

нение при ряде заболеваний, а также освещаются эмбриологические методы достижения беременности.

1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ**1.1. Что входит в терапию, сохраняющую фертильность, у онкологических пациентов?**

В русскоязычной литературе закрепился термин «органосохраняющее лечение», однако он отражает только лечение, направленное на сохранение репродуктивного органа или его части, зачастую без сохранения его функциональности. В таких случаях теряется возможность реализации фертильности, а также гормональной функции в случае ранее выявленной патологии яичников. В англоязычной медицинской

литературе обычно используется термин «fertility-sparing treatment»: он более точно отражает цель терапии — сохранение фертильности, за которой скрывается концепция «орган+функция». В случае матки — сохранение функционального эндометрия, нормальных размера и формы тела матки, в случае яичников — сохранение яичника или его части с сохранением гормональной и фолликуло-образующей функций, в случае маточных труб — сохранение нормальной анатомии и проходимости, а случае шейки матки — сохранение ее достаточной длины, эластичности и проходимости цервикального канала.

В зависимости от онкологического заболевания, стадии, возраста женщины и многих других факторов достижение беременности путем самопроизвольного зачатия и ее самостоятельное вынашивание возможно далеко не всегда. Однако есть достаточно много вариантов лечения, которые, в конечном счете, могут привести к рождению биологического ребенка [2]. Так, например, в случае пограничной опухоли яичника (ПОЯ) после органосохраняющей операции со стадированием у женщины остаются матка, контралатеральные здоровые яичник и маточная труба, шейка: в этом случае самопроизвольное зачатие и вынашивание беременности безопасно и технически не сложно. В то же время у этой же пациентки после рецидива в контралатеральном единственном яичнике и повторной операции часто остается только матка с шейкой, при таком сценарии достижение беременности возможно с использованием ранее сохраненных собственных яйцеклеток или с применением донорских программ. После химиолучевой терапии при местно-распространенном РШМ функциональность эндометрия, а также анатомия шейки матки и тела матки страдает необратимо, однако если до начала лечения онкологического заболевания пациентке выполнена транспозиция яичников, их функция в большинстве случаев будет сохранена, с такими пациентами при достижении ремиссии возможно обсуждение стимуляции овуляций, получение зрелых ооцитов, их оплодотворения спермой партнера с дальнейшим вынашиванием беременности суррогатной матерью.

1.2. Источники литературы, подтверждающие безопасность и эффективность терапии, сохраняющей фертильность

Американское общество клинической онкологии (ASCO) выпустило свои первые клинические рекомендации по возможностям терапии, сохраняющей фертильность у онкологических пациентов, в 2008 г., далее, по мере накопления данных мировой доказательной литературы, опубликованы обновленные версии в 2013 и в 2018 г. [3]. В них обсуждаются результаты проведенных исследований и метаанализов, касающихся вариантов и критериев органосохраняющей хирургии в репродуктивной и общей онкологии,

протоколы наблюдения за пролеченными пациентами, репродуктологические подходы и эмбриологические техники, которые продемонстрировали свою эффективность у пациентов со сниженным репродуктивным потенциалом. Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) в 2020 г. выпустило свои клинические гайдлайны с дополнительным фокусом на достижениях и вынашивании беременностей, наступивших у женщин после завершения лечения в связи с онкологическим заболеванием [4]. Клинические рекомендации обычно обновляются после проведения научных дискуссий международных экспертов [5]. В разных странах существуют адаптированные версии гайдлайнов и клинических рекомендаций по данной тематике [6]. Такое обилие публикаций отражает исключительную актуальность проблемы в разных странах мира. Несмотря на то, что по некоторым аспектам онкофертильности имеется большое количество накопленных данных, например, об отдельных органосохраняющих вариантах хирургических вмешательств или гормонотерапии с целью сохранения овариального резерва во время цитотоксической химиотерапии (ХТ), в целом на сегодняшний день нет данных крупных рандомизированных исследований по этой теме. Это объясняется редкостью координированных подходов при лечении, сохраняющем фертильность у онкологических пациентов [7].

1.3. Консультирование пациентов с впервые выявленными онкологическими заболеваниями

Молодые пациенты с недавно выявленными онкологическими заболеваниями редко задают вопрос онкологу о возможностях сохранения репродуктивной функции, несмотря на предстоящее лечение. Как и у пациентов других возрастных групп, приоритет у молодых женщин направлен на выживаемость и, потенциально, излечиваемость. В то же время, по данным литературы, 60–75% пациентов, закончивших лечение и утративших репродуктивную функцию, высказывают сожаление об отсутствии подобного консультирования перед началом специализированного лечения [8]. У пациентов, которые получили такое консультирование и предложение вариантов лечения, сохраняющего фертильность, но не воспользовались ей или не получили результатов, частота сожалений была минимальной. Это означает, что сам факт репродуктивного консультирования и предоставления пациентам опций является важной частью качества жизни для молодых женщин с онкологическими заболеваниями.

Ввиду этого во время первой консультации, на которой обсуждаются варианты лечения, врачу-онкологу рекомендуется задать вопрос о возможной заинтересованности пациентки в сохранении фертильности. Причем не принципиально, проводит эту консультацию общий онколог или онколог-специалист, важно разъяснить, что такое лечение не ухудшает общих

прогнозов с точки зрения выживаемости, и пациентке не нужно выбирать между сохранением фертильности и степенью излечиваемости. Многие пациенты не знают о рисках цитотоксической терапии для репродуктивной системы, другие опасаются гормональной стимуляции как возможного стимулятора опухолевого роста. Если пациентка выражает хотя бы потенциальный интерес в сохранении фертильности, оптимально в этот же день направить пациентку на консультацию к профильному специалисту: онкогинекологу или репродуктологу, которые в деталях объяснят последовательность шагов, возможные риски репродуктологического этапа, вероятность успеха, альтернативные подходы. Важность раннего репродуктивного консультирования до начала онкологической терапии сложно переоценить: эффективность репродуктологического этапа даже после первой дозы химиопрепарата снижается очень значительно [9].

При получении устного и подробного письменного информированного добровольного согласия пациентки важно безотлагательное проведение онкологического консилиума с участием химиотерапевта, репродуктолога, онкогинеколога (для репродуктивных раков) или другого профильного онколога-хирурга, лучевого терапевта (если этап лучевой терапии является стандартом лечения заболевания). В ходе консилиума обсуждается безопасное время отсрочки начала онкологической терапии для репродуктологического этапа, если на первом этапе планируется органосохраняющая хирургия, обсуждается ее объем, в случае радикальной хирургии обсуждаются варианты забора яичниковой ткани или ооцитов, возможность стимуляции овуляции до проведения хирургии. В реальной практике при правильной организации маршрутизации и коммуникации между специалистами первичная консультация онколога, консультация репродуктолога или онкогинеколога и онкологический консилиум происходят в течение 1–2 дней, что не приводит к задержке начала лечения.

Отдельного внимания заслуживает вопрос частоты использования в будущем сохраненного биологического материала. Речь идет о высоко мотивированных пациентах, которые, получив комплексное специализированное лечение и достигнув стойкой ремиссии, должны иметь сильное желание приступить к планированию беременности при констатации онкологической безопасности. Однако данные о частоте повторного обращения пациентов к репродуктологу отличаются от ожидаемых. Наиболее частыми причинами являются отсутствие партнера, рекомендации онколога о длительном наблюдении до начала планирования беременности, изменившиеся жизненные обстоятельства или приоритеты. По данным университета Karolinska в Швеции, частота возврата онкологических пациентов за замороженными эмбрионами составляла всего 29%, за яйцеклетками — 8%, для использования заморожен-

ной яичниковой ткани — 5%, а частота наступления беременности у вернувшихся — 66, 54 и 25% соответственно [10].

Юридические вопросы терапии, направленной на сохранение фертильности, постепенно проясняются, так как в новые клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации включены и ситуации, направленные на органосохранение в контексте некоторых онкологических диагнозов [11, 12]. Несмотря на это, сложно переоценить важность получения подробного информированного согласия пациентов при консультации, также задокументированного письменно. Всегда, когда лечение будут осуществлять специалисты разных профилей, информированное добровольное согласие получает каждый из них, после чего проводится мультидисциплинарный онкологический консилиум, решение которого также документируется и подписывается всеми участниками [1].

Резюме

1. Репродуктивное консультирование должно быть предложено всем пациентам с впервые выявленным онкологическим заболеванием в возрасте до 40–42 лет.

2. Репродуктивное консультирование максимально эффективно в день консультации врача-онколога и до формирования плана лечения.

3. План терапии, направленной на сохранения фертильности, формируется в рамках онкологического мультидисциплинарного консилиума и документируется.

4. Важным является подписание пациентом подробного информированного добровольного согласия на каждом этапе лечения.

5. Несмотря на низкий уровень востребованности сохраненных биоматериала и/или репродуктивных органов, факт репродуктивного консультирования перед началом специализированного лечения представляет собой важный компонент качества жизни онкологических пациентов.

1.4. Гонадотоксичность лечения онкологических заболеваний

Результативность лечения онкологического заболевания, совместимого с сохранением фертильности, определяется многими факторами: возрастом пациентки на момент установления диагноза, состоянием овариального резерва в этот момент, конкретным диагнозом и стадией, вовлечением в процесс яичников, срочностью начала лечения, наличием партнера или готовностью пациентки к использованию донорских или суррогатных программ, а также типом предстоящего специализированного лечения. Термин «гонадотоксичность» определяется степенью необратимых структурных или функциональных изменений яичников в результате лечения онкологического

Таблица 1. Гонадотоксичность методов лечения онкологических заболеваний

Table 1. Gonadotoxicity of cancer therapies of oncological therapies

Гонадотоксичность (частота необратимой аменореи, %)	Метод лечения
Высокая, >80%	Ифосфамид Циклофосфамид Прокарбазин Хлорамбуцил Пересадка костного мозга с тотальным облучением тела Дистанционная лучевая терапия на таз (10 Грей и больше)
Умеренная, 40–60%	Цисплатин (низкие кумулятивные дозы) Карбоплатин (низкие кумулятивные дозы) Адриамицин АС-Т (при РМЖ)
Низкая, <20%	Блеомицин Метотрексат 5-фторурацил Протоколы лечения болезни Ходжкина без алкилирующих агентов Радиоид-терапия
Не изучена	Паклитаксел Докситаксел (протоколы лечения РМЖ) Бевацизумаб Трастузумаб Иматиниб

Примечание. РМЖ — рак молочной железы.

заболевания. Если речь идет о прекращении гормональной функции, гонадотоксичность подразумевает менопаузу, что не всегда сочетается с необратимой утратой фолликулярного аппарата. Аналогично в результате цитотоксической терапии может необратимо утрачиваться фолликулярный резерв, в то время как гормональная функция яичников может сохраняться еще некоторое время. Однако в большинстве случаев гонадотоксичность касается необратимой преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) с утратой обеих функций [13]. При сохранном репродуктивном тракте при стойкой ремиссии в последующем возможно вынашивание беременности с донорской яйцеклеткой или с собственной, если ранее успешно проведен забор ооцитов. Хирургия и радиотерапия могут также вызывать и структурные изменения репродуктивного тракта, не всегда затрагивая функцию яичников, это стеноз маточных труб, фиброзные изменения эндометрия, стеноз цервикального канала или влагалища, выраженное укорочение шейки, что в будущем может потребовать проведения суррогатных программ с собственными ооцитами пациентки.

Онкологическая терапия, в зависимости от частоты наступления необратимой менопаузы, может иметь высокую гонадотоксичность (>80% необратимых изменений функции яичников), умеренную (40–60%), низкую (<20%) и не изученную (табл. 1) [14].

По данным исследования L.R. Schover, применение цитотоксической ХТ в течение одного месяца транслируется в потерю полутора лет репродуктивной жизни [15, 16]. По данным исследования Human Xe-

nograft Study, введение мышам всего одной дозы циклофосфамида, эквивалентной вводимой больным РМЖ, в первые 12 ч вызывало апоптоз 12% примордиальных фолликулов, через 24 ч — 53%, через 48 ч — 93% от всех имеющихся [9]. Учитывая скорость развития последствий и их масштаб, получение ооцитов по возможности всегда следует проводить до начала цитотоксической терапии [17].

Существует гипотеза, в соответствии с которой применение ХТ на фоне блокады функции яичников с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) позволяет сохранить овариальный резерв путем временной приостановки овуляций, тем самым снижая гонадотоксичность [18]. Анализируемыми исходами многих исследований были: доля пациентов с аменореей через 6 месяцев после окончания ХТ [19, 20], частота наступления беременности после лечения и уровни антимюллера гормона (АМГ) после ХТ. Только последние два являются объектом интереса при анализе сохранения репродуктивной функции. К. Ataya и соавт., анализируя гистологическую картину кортекса яичников обезьян Rhesus после введения циклофосфана с агонистом ГнРГ и без него, показали, что при совместном применении препаратов потеря фолликулов была более чем в 2 раза меньше (28,9 и 64,6%, $p<0,05$) [21]. В метаанализе M. Lambertini и соавт. рассмотрены 5 крупных исследований с суммарным количеством больных РМЖ 873 (группа неoadъювантной ХТ (НАХТ) с агонистом ГнРГ и контрольная группа (только химиотерапия). В группе с агонистом ГнРГ частота ПНЯ была ниже и составляла

14,1% (в контрольной группе — 30,9%, $p < 0,05$), доля забеременевших пациенток выше — 10,3% (в контрольной группе — 5,5%, $p < 0,05$), одновременно с этим онкологические показатели между группами не различались: пятилетняя безрецидивная выживаемость (79,5% по сравнению с 80%, $p < 0,05$), общая выживаемость (90,2% по сравнению с 86,3% в контрольной группе, $p < 0,05$) [22]. На сегодняшний день такие данные получены только в исследованиях больных РМЖ, вероятно, аналогичное применение агонистов ГнРГ в сочетании с ХТ будет иметь положительный эффект и при раке других локализаций. Американская ассоциация клинической онкологии (ASCO) в настоящее время занимает нейтральную позицию, рекомендуя обсуждать эту опцию со всеми молодыми пациентками, но не включая ее в терапевтические протоколы [3].

Оптимальным временем для начала терапии агонистом ГнРГ является период за 2 нед до первого цикла ХТ, последняя доза вводится после последнего цикла ХТ, но на практике первое обычно происходит редко ввиду скорости принятия решения о начале ХТ. Среди дополнительных положительных эффектов применения агонистов ГнРГ указывается и временная аменорея, снижающая кровопотерю в течение цитотоксических режимов лечения, при которых усугубляется анемия. Менопаузальные симптомы могут эффективно корректироваться препаратами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Резюме

1. Назначение цитотоксической терапии может приводить к потере овариального резерва уже после первого введения препарата.
2. Обсуждение сохранения фертильности с пациентами базируется на степени гонадотоксичности планируемой цитотоксической терапии.
3. До начала химиотерапии и в процессе ее проведения на первом этапе у пациентов репродуктивного возраста может быть обосновано назначение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона.

2. ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРИ КОТОРЫХ ВОСТРЕБОВАНА ТЕРАПИЯ, СОХРАНЯЮЩАЯ ФЕРТИЛЬНОСТЬ. ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ РАК: ОРГАНСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ

2.1. Рак шейки матки

Средним возрастом выявления инвазивного РШМ является 35—44 года [23], многие женщины в этом возрасте еще не имеют детей, а некоторые даже пока не имеют репродуктивных планов. В Российской Федерации в 2017 г. на первой стадии выявлялась треть случаев РШМ [24]. Органосохраняющее лече-

ние в настоящее время безопасно и доступно только для пациентов со стадиями IA1-IB1 (IB2) (FIGO 2018), при которых опухоль либо микроскопическая, либо не крупнее 2 см.

Стадия IA1. Стадия IA1 выявляется обычно при анализе конуса шейки матки, когда глубина инвазивного роста не превышает 3 мм. При отсутствии поражения краев резекции и лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) вероятность поражения регионарных лимфатических узлов минимальна (1,7%), как и вероятность рецидива (0,4%) [25]. Безопасность и достаточность варианта органосохраняющего лечения микроинвазивного РШМ доказана A.G. Ostög и соавт.: пятилетняя выживаемость не различалась у женщин, прошедших только конизацию, и женщин после гистерэктомии [26]. Планирование беременности после ножевой конизации считается безопасным через 6 месяцев, с 15—16-й по 24-ю неделю беременности в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России целесообразно проведение ультразвуковой цервикометрии с кратностью раз в 1—2 недели. При укорочении шейки 25 мм и меньше принимается решение о хирургическом лечении истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). Репродуктивные исходы после конизации будут обсуждены ниже в разделе «Вынашивание беременности».

Стадия IA2-IB1. Вариантом органосохраняющего лечения при инвазивном РШМ IA2-IB1 является радикальная трахелэктомия с тазовой лимфаденэктомией. При этом вмешательстве удаляется полностью шейка матки с парацервикальной клетчаткой и верхней третью влагалища при условии, что удаленные на первом этапе операции тазовые (регионарные) лимфоузлы (или сторожевые лимфоузлы с каждой стороны), по данным срочного интраоперационного гистологического исследования, не поражены. Если по данным срочного гистологического исследования, опухоль шейки матки не вовлекает края резекции и находится на удалении 8 мм от верхнего края резекции, то тело матки подшивается к краям влагалища, обычно накладывается церкляж нерассасывающейся нитью. Таким образом, тело матки своей нижней частью анастомозируется непосредственно с влагалищем (рис. 1).

Если при плановом гистологическом исследовании не выявлены положительные края резекции или пораженные лимфоузлы, лечение считается онкологически успешным, пациенты отправляются под динамическое наблюдение к онкогинекологу.

По данным N.R. Abu-Rustum и соавт., вероятность интраоперационной необходимости в гистерэктомии вместо трахелэктомии составляет 14% (из-за положительного края резекции или вовлеченных тазовых лимфоузлов по данным срочного гистологического исследования). Еще 18% пациентов имели положительные лимфоузлы по данным планового гистологического исследования и получили химиолучевую тера-

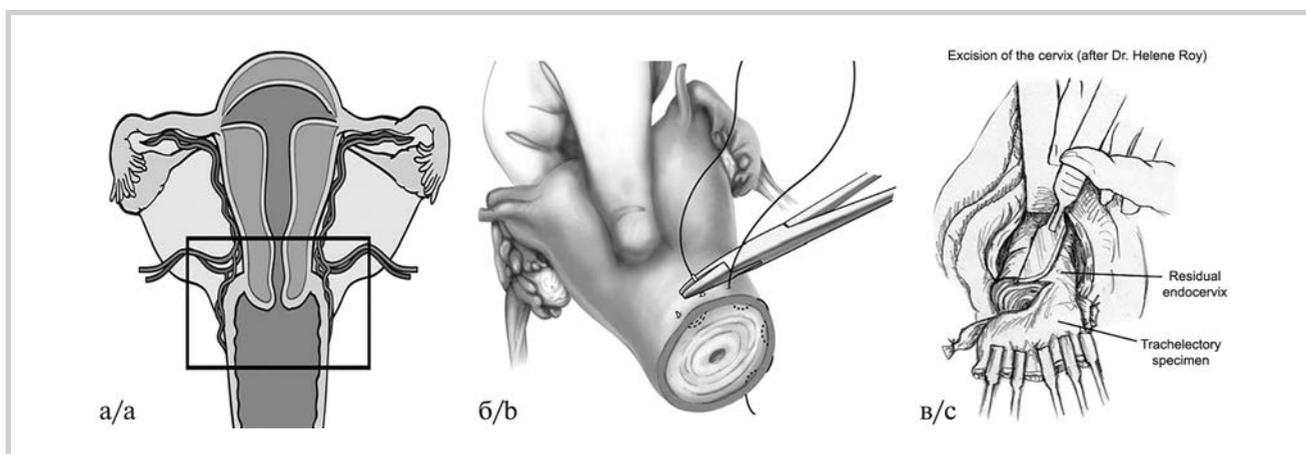


Рис. 1. Радикальная трахелэктомия с тазовой лимфаденэктомией (схема).

а — прямоугольник обозначает удаляемую часть репродуктивного тракта; б — наложение церкляжа; в — отсечение шейки с опухолью (в зажимах) от резидуального эндоцервикса.

Fig. 1. Radical trachelectomy with pelvic lymphadenectomy (surgical steps).

a — rectangle indicates the part of the reproductive tract to be removed; б — application of cerclage; c — cutting off the cervix with tumour (in clamps) from the residual endocervix.

пию после операции. Всего 32% пациентов не смогли получить органосохраняющую терапию по онкологическим причинам, основными факторами риска у них были ЛВИ и аденокарцинома [27].

Критериями для проведения радикальной трахелэктомии являются: 1) возраст до 40 лет, когда имеется более реалистичный овариальный резерв для последующей беременности; 2) стадии IA2–IB1 с размером опухоли 2 см и менее; 3) плоскоклеточная или ассоциированная с вирусом папилломы (ВПЧ) человека аденокарцинома (аденоплоскоклеточная патология по данным гистологического исследования не включается); 4) нет данных о наличии тазовой и парааортальной лимфаденопатии по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ), что было бы оптимально, или магнитно-резонансной томографии (МРТ)/ компьютерной томографии (КТ) с контрастированием. Онкологические результаты (безрецидивная и общая выживаемость) при соблюдении этих критериев не отличаются от радикального варианта лечения — гистерэктомии при опухолях до 2 см [28]. Частота рецидивов в этой группе при трахелэктомии составляет 4,8%, частота случаев смерти — 1,6%, пятилетняя выживаемость при успешной операции — 98,5% [29].

При опухолях крупнее 2 см появляется тренд в сторону ухудшения прогноза после радикальной трахелэктомии в сравнении с радикальной гистерэктомией [30, 31], а по данным других исследований — статистически значимое различие в сторону ухудшения прогноза при опухолях более 2 см [32] с частотой рецидивов до 20% [33] и высокой частотой отказа от трахелэктомии интраоперационно по причине наличия положительных лимфоузлов [34].

В последние годы в онкогинекологии наметился четкий тренд в сторону снижения радикальности хирургии, коснулся он в большей степени и органосохраняющей хирургии.

Опубликованы результаты долгожданного проспективного исследования ConCerv, в котором исследовали 100 пациентов с РШМ стадия IA2–IB1, с опухолями размером до 2 см, без ЛВИ, с инвазией менее 10 мм и без признаков отдаленного распространения. Всем пациенткам на первом этапе выполнялась ножевая конизация, и в анализ включены только пациенты с интактными краями резекции. Далее 50% пациенток, у которых были репродуктивные планы, выполнялась повторная конизация с оценкой тазовых лимфоузлов, остальным — простая гистерэктомия с лимфаденэктомией. Положительные лимфоузлы выявлены у 5% пациентов, остаточная опухоль в препарате гистерэктомии — всего лишь в 2,5% случаев. Частота рецидивов во всей группе составила 3,5% [35]. Данные четко свидетельствуют о безопасности менее радикальных органосохраняющих операций при соблюдении критериев размера опухоли до 2 см и отсутствии лимфоваскулярной инвазии.

Размер опухоли также оказывает влияние и на выбор хирургического доступа: вагинальная радикальная трахелэктомия, при которой лимфаденэктомия проводится лапароскопически или с применением робота, а выделение параметрия и пересечение влагалища — вагинально после изоляции опухоли влагалищной манжеткой, чаще выполняются при менее крупных опухолях, чем абдоминальные (см. рис. 1, б) [32].

Из-за особенностей техники влагалищной трахелэктомии размер параметриев и края влагалища обычно меньше, чем при абдоминальном досту-

пе [36], но при размере опухоли до 2 см это не влияет на онкологический прогноз. Однако есть отличие в репродуктивных исходах: по данным D.Y. Cao и соавт., частота наступления беременности после вагинальной трахелэктомии была статистически значимо выше, чем после абдоминальной [32]. В метаанализе, выполненном С. Nezhad и соавт., частота клинической беременности/родов при абдоминальной трахелэктомии составляла 41,9%/65,7%, а при вагинальной — 67,5%/63,4%, то есть вероятность родов между группами различалась незначительно [37]. В реальной практике выбор хирурга между абдоминальным и влагалищным доступом нередко основан на личном опыте.

До публикации рандомизированного проспективного исследования LACC лапароскопический и роботические доступы для радикальной трахелэктомии рассматривались наравне с традиционными доступами — абдоминальным и вагинальным. Исследование Р. Ramirez и соавт. показало, что безрецидивная и общая выживаемость пациентов после минимально инвазивных радикальных гистерэктомий была статистически ниже, чем после полостных операций, в том числе в группе опухолей до 2 см [38]. С момента публикации появилось много гипотез относительно причин таких результатов (применение маточного манипулятора, использование CO₂ для инфляции, вскрытие влагалищной манжетки в полости таза и т.д.), но ни одна из них не подтверждена в проспективном исследовании. На сегодняшний день в рекомендациях Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) четко и однозначно определен лапаротомный доступ как единственный с доказанной безопасностью для гистерэктомии [39]. Однако не ясно, применимы ли эти результаты и к радикальной лапароскопической трахелэктомии или минимально инвазивные доступы могут быть безопасными. Результаты метаанализа 2023 г., в который включены 8 исследований 1 369 пациентов, свидетельствуют о том, что при лапаротомном доступе частота беременности в третьем триместре была существенно выше, но онкологические результаты открытых и минимально инвазивных трахелэктомий не различались [40], что открывает возможность применения последних, но ценой некоторой потери репродуктивных результатов. Аналогичные данные об онкологической безопасности робот-ассистированного доступа для радикальной трахелэктомии продемонстрированы в исследовании G. Johansen и соавт., которые также показали многообещающие репродуктивные результаты, беременностей — 81%, 94% пациенток родили в третьем триместре [41].

Поэтому при принятии решения о доступе хирург должен ориентироваться на клиническую ситуацию, анатомические особенности пациентки, репродуктивный резерв, личный хирургический опыт и данные литературы, после чего консультировать пациентку.

Стадия IB2. Частой клинической ситуацией является обращение молодых пациенток с РШМ стадии IB2, когда размер опухоли составляет от 2 до 4 см без выхода за пределы шейки матки. Как указано выше, онкологический прогноз у этих пациенток после трахелэктомий может быть существенно хуже, чем при размере опухоли до 2 см.

В соответствии со старой концепцией НАХТ при РШМ опухоль из местнораспространенной и неоперабельной при ответе становилась операбельной, и пациентам выполнялось радикальное хирургическое вмешательство. Однако данные крупного проспективного рандомизированного исследования EORTC 55994, в котором сравнивался стандартный подход химиолучевой терапии (ХЛТ) при местно-распространенном РШМ с подходом НАХТ-хирургии, свидетельствуют о том, что последний не улучшает ни общую, ни безрецидивную выживаемость [42]. В контексте органосохраняющего лечения проанализирована подгруппа пациентов со стадией IB2-IB3, в которой общая пятилетняя выживаемость при применении НАХТ была выше (82%), чем при стандартном подходе ХЛТ (76%), что указывает на онкологическую безопасность подхода при радикальной хирургии опухолей данных стадий. Далее важно оценить онкологическую выживаемость пациентов с опухолями исходно менее 2 см и с опухолями, которые стали меньше 2 см в результате ХТ. Прямых сравнительных исследований на сегодняшний день нет, но доступно сравнение кумулятивных данных о частоте рецидивов после НАХТ из опубликованных исследований с данными о частоте рецидивов после первичной трахелэктомии. Поскольку опухолям крупнее 4 см (IB3) обычно сопутствуют дополнительные факторы риска, обсуждение НАХТ происходит только в контексте РШМ стадии IB2.

Так, в систематическом обзоре, выполненном N.I. Gwacham и соавт., проанализировано 18 публикаций (249 пациентов) с опухолями шейки матки от 2 до 4 см, получившими НАХТ перед органосохраняющим лечением [43]. Частота рецидивов составила 6,1%, а 1,8% умерли от рецидива заболевания. По данным E. Bentivegna и соавт., частота рецидивов при опухолях >2 см у пациентов после НАХТ и органосохраняющей операции составляет 6%, а у аналогичных пациентов после радикальной гистерэктомии — 7% [44].

Частота же рецидивов после первичной трахелэктомии, по данным M.C. Salman и соавт., составляет менее 5% (смертность — менее 2%) для исходных опухолей до 2 см, что аналогично и для радикальной гистерэктомии при аналогичных размерах опухолей [45]. Аналогичные данные приводят и X. Li и соавт. в своих наблюдениях за 333 пациентами после трахелэктомии: частота рецидивов при плоскоклеточном раке была 2,6%, при аденокарциноме — 3,9%, авторы обращают внимание, что при адено-плоскоклеточ-

ной гистологии рецидивы происходили гораздо чаще (18,2%), что означает необходимость ее исключения из критериев для органосохраняющего лечения [46].

Таким образом, онкологический прогноз у пациенток групп первичной трахелэктомии и НАХТ-хирургии статистически значимо не различается, но ввиду непрямого сравнения эти результаты необходимо обсуждать с пациентами при планировании лечения.

Критериями для включения пациентов в группу НАХТ перед трахелэктомией являются: 1) плоскоклеточный рак или аденокарцинома, ассоциированная с ВПЧ (аденоплоскоклеточные варианты исключаются); 2) метастатический поиск — МРТ таза с контрастом и ПЭТ-КТ тела с внутривенным контрастированием для исключения отдаленных метастазов, поражения параметрия, регионарных лимфоузлов; 3) возраст до 40 лет; 4) стадия IB2 (опухоль от 2 до 4 см); 5) детальное информированное добровольное согласие.

Среди экспертов нет консенсуса относительно одноэтапного (обследование — НАХТ-хирургия) или двухэтапного подхода, при котором на первом этапе выполняется тазовая лимфаденэктомия для исключения микрометастазов в лимфоузлах, которые не выявлены при ПЭТ-КТ и МРТ, и только при подтверждении их интактности приступают к НАХТ. Аргумент в пользу этого подхода — очевидное исключение пациентов с более распространенными видами рака из группы органосохранения ввиду существенного риска вовлечения регионарных узлов при опухолях больше 2 см и наличии [47, 48].

Аргумент против — пациенты с микрометастазами в лимфоузлах (ПИС1) могут ответить на ХТ и иметь прогнозы, аналогичные таковым у пациентов с истинной стадией IB2. По данным R. Li и соавт., среди 304 пациентов со стадией IB2 частота поражения лимфоузлов до НАХТ была 25,6%, а после ее проведения — 8,1% при высоком уровне ответа на ХТ — 72% полных и частичных ответов [49]. Данные о рецидивах не зависят от подходов. Так, по данным G.J. Rendón и соавт., рецидивы произошли у 14% пациентов после двухфазных операций и у 12,8% пациентов, у которых лечение начиналось с НАХТ [50]. Кроме того, тазовая лимфаденэктомия, проведенная на первом этапе, вызывает значительный спаечный процесс на стенках таза, сильно усложняя выделение плоскостей при радикальной трахелэктомии на втором этапе. Аргументом против двухэтапного подхода также является высокая диагностическая ценность ПЭТ-КТ, особенно при некротических опухолях.

Эксперты сходятся на том, что лимфаденэктомия должна быть проведена всем пациентам, даже когда она сочетается с менее радикальными локальными операциями (конизациями, ампутациями), но на каком этапе (до НАХТ или уже после, в рамках основной операции) мнения разнятся [50, 51].

Ввиду повышения риска поражения лимфоузлов при опухолях крупнее 2 см при наличии ЛВИ (16—25%) по сравнению с теми, у кого ее нет (5%) [35], принятие решения о необходимости двухэтапного подхода может определяться именно ее присутствием, а в случаях, когда она не определяется, допустимо проведение НАХТ в качестве первого этапа. Еще одним обоснованием данного подхода является факт, что рецидивы после НАХТ наступают именно у пациентов с наличием ЛВИ и аденокарциномы. Так, в исследовании P.L.M. Zusterzeel и соавт. из 18 пациентов рецидивы наступили у 4 человек, у 3 из них была аденокарцинома с ЛВИ [52].

Удаление сторожевых лимфоузлов может быть альтернативой стандартной лимфаденэктомии в соответствии с рекомендациями NCCN [53].

Большинство протоколов НАХТ включало в себя цисплатин в комбинации с паклитакселом или ифосфамидом. Эффективность режима ТП выше, чем у режима ТР (паклитаксел, цисплатин), но последний сопряжен с меньшей гематологической токсичностью [54]. Для достижения еще меньшей токсичности цисплатин часто заменяют на карбоплатин, который в комбинации с паклитакселом может использоваться как в еженедельном режиме, так и в более привычном — 1 раз в 21 день [55]. Количество циклов НАХТ в исследованиях колеблется от 1 до 4, в среднем пациенты получают 2—3 цикла.

Патоморфологический ответ на НАХТ обычно категоризируется на полный (полное исчезновение опухоли в результате лечения), частичный (остаточная опухоль со стромальной инвазией <3 мм, в том числе карцинома ин ситу) и субоптимальный (персистенция опухоли с инвазией >3 мм). Но до получения результатов гистологии клинический ответ на НАХТ оценивается по осмотру и данным МРТ таза с контрастом. Он также является прогностическим фактором заболевания, определяющим вероятность успешного проведения органосохраняющего лечения и общий онкологический прогноз [56]. Следует помнить, что патоморфологический ответ доступен уже после проведения хирургического вмешательства, а на дооперационном этапе для оценки ответа применяются данные осмотра и контрольная МРТ таза с анализом диффузии и контрастирования.

Пациентов с персистенцией или прогрессированием опухоли после ХТ исключали из протокола, и им рекомендовали радикальную операцию или ХЛТ, если после операции при гистологическом исследовании выявлялись пораженные лимфоузлы, глубокая инвазия или пораженный край резекции. В исследовании A. Vuda и соавт. суммарно на эту группу приходилось 23,3% [57]. Полный ответ достигнут у 46% пациентов, еще у 16% — частичный, у 19,5% — субоптимальный. Ответ также зависел от режима НАХТ: так, в группе ТП полный ответ достигнут у 55,6% пациентов, частичный — у 25%. Из тех, кто достиг пол-

ного или частичного ответа, 87% имели безрецидивное течение.

Одной из целей неoadъювантного лечения является уменьшение объема операции и сохранение большей части органа, чем при первичной хирургии, если она была доступна до НАХТ. Так, спектр хирургических вмешательств, в зависимости от типа ответа на ХТ, колебался от радикальной трахелэктомии (влагалищной, абдоминальной, лапароскопической) до простой трахелэктомии / ампутации шейки и до ножевой конизации. При этом менее радикальные варианты не всегда сочетались с более высокой вероятностью рецидива, но практически всегда были связаны с оптимальными акушерскими исходами. По данным E. Ventivegna и соавт., акушерские исходы были лучше после проведенной НАХТ по сравнению с первичной трахелэктомией [44].

Применение менее радикальных оперативных вмешательств на фоне оптимального ответа на НАХТ обосновывается результатами проспективного исследования ConCerv, которое показало безопасность конизаций с лимфаденэктомиями у пациентов с опухолями до 2 см без ЛВИ [35]. По данным A. Vuda и соавт., репродуктивные намерения сохранили 50% пациентов, доля спонтанных беременностей составляла 85,7%, но у 61% забеременевших происходили преждевременные роды, реже выкидыши [57]. Для пациентов после трахелэктомий чрезвычайно важно находиться под наблюдением в течение беременности, родоразрешение должно быть проведено в специализированных центрах и акушерами-гинекологами, имеющими опыт ведения подобных беременностей высокого риска. Родоразрешение происходит путем операции кесарева сечения в случаях выполнения радикальной трахелэктомии с наложением церкляжа или должно быть влагалищным в случаях конизаций или ампутаций.

Транспозиция яичников. Для пациентов до 40 лет с местнораспространенными формами РШМ (стадии ПВ—ПС2, Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO) 2018), стандартом лечения которых является ХЛТ, а не радикальная операция, может быть доступна транспозиция яичников. Это хирургическая процедура, выполняемая до начала ХЛТ. Яичники отделяются от матки и маточных труб путем лигирования маточно-яичниковых сосудов и мезосальпингов и перемещаются из зоны предстоящего облучения (таза) в верхние этажи брюшной полости (в латеральные каналы под печень справа и под селезенку слева) на сосудистой ножке из яичниковых артерии и вены.

Несмотря на анатомическое сохранение сосудистого пучка, процедура обеспечивает сохранение функции яичников после ХЛТ лишь в 61%. В остальных случаях кровоснабжение по яичниковой артерии оказывается недостаточным, либо при неполной ее мобилизации в процессе операции происходит

перегиб сосудистого пучка, что приводит к ишемии яичника в 10%. При недостаточно высокой транспозиции яичники могут попадать в зону облучения, что также может происходить при слабой фиксации яичников к брюшине и их «соскальзывание» обратно в таз [58]. У 67% пациентов отмечалось прекращение работы яичников через 3 месяца после окончания ХЛТ, но происходило ее восстановление по прошествии года, вероятно, из-за транзитного гонадотоксического эффекта цисплатина или большей чувствительности зрелых фолликулов, чем примордиальных фолликулов к лучевой терапии [59].

Вероятность метастатического поражения яичников и последующего рецидива в них минимальная, еще больше она снижается при удалении маточных метастазов во время транспозиции, что рекомендовано выполнять при каждой процедуре [60].

Транспозиция яичников до начала ХЛТ обычно проводится лапароскопически, что позволяет выписывать пациентов из стационара на следующие сутки, тем самым не отсрочивать начало лечения онкологического заболевания. Транспонированные яичники обычно помечаются титановыми клипсами во время операции, которые позволяют потом лучше их идентифицировать на КТ, учитывая их нетипичное расположение [61].

Формирование кист транспонированных яичников отмечается у 10—15% пациентов, среди которых около 20% требует аднексэктомии. Для снижения этих рисков рекомендовано рутинно обсуждать с пациентами транспозицию только одного из двух яичников [61]. Второй яичник может быть удален для экстракции эмбриологом примордиальных фолликулов, созревания ооцитов *in vitro* (IVM — *in vitro* maturation) и их последующего оплодотворения и заморозки эмбрионов, если у пациентки есть репродуктивные намерения. Таким образом, один яичник будет обеспечивать гормональную функцию, другой может быть источником ооцитов для последующего вынашивания беременности в рамках суррогатной программы [58].

Резюме

1. Ножевая конизация шейки матки является онкологически достаточной консервативной операцией при стадии рака шейки матки IA1 при условии интактного края резекции и отсутствия в гистологической картине лимфо-васкулярной инвазии.

2. Радикальная трахелэктомия может быть проведена с любым хирургическим доступом при раке шейки матки IA2—IB1 (до 2 см) при условии отсутствия данных о лимфаденэктомии по результатам предоперационных позитронно-эмиссионной томографии, МРТ органов таза с контрастом, интраоперационного гистологического обследования лимфоузлов.

3. При опухолях шейки матки до 2 см и при отсутствии лимфоваскулярной инвазии онкологически

безопасным является проведение менее радикальных операций (простая трахелэктомия, ножевая конизация) при отсутствии гистологических признаков поражения регионарных лимфоузлов (интраоперационно).

4. При опухолях шейки матки (плоскоклеточных, позитивных на вирус папилломы человека аденокарциномах) размером от 2 до 4 см без признаков лимфаденопатии возможно проведение неоадьювантной химиотерапии с последующим выполнением органосохраняющей операции при условии удовлетворительного ответа опухоли (радикальная или простая трахелэктомия, ножевая конизация).

5. Лимфаденэктомия должна быть выполнена всегда при органосохраняющем лечении, кроме стадии IA1 без лимфоваскулярной инвазии. Выполнение лимфаденэктомии перед началом неоадьювантной химиотерапии рекомендовано в случаях аденокарцином и при наличии лимфоваскулярной инвазии при плоскоклеточной карциноме), в остальных случаях допустимо ее выполнение вместе с консервативной операцией.

6. Транспозиция яичников перед началом химиолучевой терапии у женщин моложе 40 лет с местнораспространенными формами рака шейки матки является эффективным методом сохранения функции яичников и при ее лапароскопическом выполнении не вызывает отсрочку основного лечения.

2.2. Атипичная гиперплазия и рак эндометрия

Атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ) является предраковым процессом в эндометрии и характеризуется клеточной и ядерной атипией, но не имеет инвазивного роста, однако без лечения прогрессирует в аденокарциному эндометрия в 29% случаев [62]. Еще более тревожные данные получены в проспективном исследовании С.Л. Trimble и соавт., в соответствии с которыми в 42,6% случаев, помимо АГЭ, имеется и инвазивный рак, который не попал в соскоб или биоптат эндометрия и может быть выявлен только после гистерэктомии. При этом 30,9% видов рака уже осуществили инвазию в миометрий, каждый третий из них — глубокую инвазию более 50% [63]. Это демонстрирует близость диагнозов АГЭ и рака эндометрия (РЭ) и их наложение, что следует учитывать при планировании консервативной терапии: каждая вторая—третья пациентка с АГЭ на самом деле имеет инвазивную карциному, про которую на данном этапе клиницист не знает. Стандартной терапией АГЭ и раннего РЭ без инвазии является гистерэктомия с двусторонней сальпингэктомией или аднексэктомией (у пациенток в периоде менопаузы), однако средний возраст женщин для появления АГЭ — 38 лет, для РЭ он составляет 63 года, но 6% инвазивных аденокарцином выявляются у женщин 30—45 лет. Многие из этих молодых пациенток не имеют детей, но есть репродуктивные намерения и реалистичный овариальный

резерв. Эти пациентки часто отказываются от радикального хирургического лечения и заинтересованы в более щадящих методах [64].

Кандидатами для органосохраняющего гормонального лечения являются следующие пациенты: 1) с АГЭ; 2) с эндометриодной аденокарциномой эндометрия Гр. 1 или Гр. 2; 3) с отсутствием инвазии миометрия по данным МРТ таза с контрастированием; 4) возраст до 40 лет. АМГ как маркер овариального резерва не является основным критерием, но рекомендовано его определение перед планированием консервативной терапии. Другие гистологические варианты рака (серозные, светлоклеточные, муцинозные) имеют более агрессивное течение и склонны к системному распространению, поэтому исключаются из группы кандидатов для органосохранения. Важно делать акцент в процессе консультирования пациентов, что консервативная гормонотерапия проводится только женщинам, реально планирующим беременность в будущем. Проведение такой терапии пациентам, которые просто не хотят оперироваться и не планируют беременности, необоснованно ввиду высокого риска рецидивов после лечения.

Одним из первых в мире лечить гиперпластические процессы эндометрия прогестинами предложил Я.В. Бохман [65], с тех пор исследовано много схем гормонального лечения АГЭ и РЭ. Основным критерием эффективности терапии является исчезновение атипии по данным гистологического исследования эндометрия, но важно помнить про репродуктивный вектор данной терапии, поэтому частота беременностей и родов является неотъемлемым фактором для анализа результативности лечения. По данным I.D. Gallos и соавт., полный ответ на гормонотерапию при АГЭ был 86%, а при РЭ — 76%, при этом риск рецидива после излечения составлял 40% [66]. В течение многих лет наиболее часто для терапии применялись высокие дозы таблетированных прогестинов, которые имели умеренную эффективность, но выраженные побочные эффекты — отеки, значительные нарушения менструального цикла, сильный набор массы тела, часто не позволяли пациентам заканчивать рекомендуемый курс терапии, что негативно влияло на ее эффективность [67, 68]. С.Г. Nilsson и соавт. одними из первых представили данные о применении для терапии внутриматочной системы (ВМС) с левоноргестрелом (ЛНГ), при котором локально в полости матки создаются концентрации в несколько раз выше, чем при системном применении, вместе с этим системные побочные эффекты прогестинов были минимальными [69]. После этого несколько групп исследователей использовали комбинации ЛНГ-ВМС, пероральных прогестинов, агонистов ГнРГ, но количество пациентов в группах было незначительное, а длительность наблюдения после терапии маленькая, что не позволяло сделать резюме об эффективности лечения.

В проспективном исследовании O.V. Novikova и соавт., представленном на пленарном заседании Европейского общества онкогинекологов в 2021 г., проанализированы 228 молодых пациенток с АГЭ и 190 с РЭ высокой и умеренной дифференцировки и без инвазии в миометрий (у большинства) [70]. Исследование продолжалось с 2008 по 2018 г. Средняя длительность наблюдения за пациентами составила 33 месяца. За годы исследования применялось несколько режимов терапии (пероральные прогестины, ВМС ЛНГ, агонисты ГнРГ). Наибольшую эффективность при АГЭ имела схема, при которой до начала терапии проводилось раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) с гистероскопией (ГС), вводилась ВМС ЛНГ, через 3 месяца — повторное РДВ (ВМС возвращалась в полость матки после) и еще через 3 мес — третье РДВ, ВМС удалялась. По результатам гистологического исследования третьего диагностического выскабливания атипия отсутствовала у 98% пациенток. Для пациенток с РЭ схема была схожей, но они дополнительно ежемесячно получали подкожные инъекции агониста ГнРГ. Эффективность терапии в этой группе была 89%. Более высокие, чем в предыдущих исследованиях, уровни излечения, вероятно, достигнуты благодаря хирургическому удалению патологического слоя эндометрия при каждом РДВ, чего не проводилось в схожих исследованиях. Ввиду этого для данных пациентов рекомендовано не заменять РДВ амбулаторной биопсией эндометрия, которая имеет аналогично высокую диагностическую ценность, но не выполняет функцию соскоба. Несмотря на высокую эффективность описанного режима, после окончания терапии вероятность рецидива АГЭ составляет 26%, для рака эндометрия — 36%, большинство из них наступают в первые полтора года после излечения. Однако их вероятность значительно снижается, если пациенты продолжают использовать ВМС ЛНГ в поддерживающем режиме (при отсутствии незамедлительных репродуктивных планов), а также у пациентов, которые забеременели и родили ребенка — ни одного рецидива в этой группе не отмечалось. Предприняли попытки беременности 232 (68%) пациентки, причем 38% — посредством ВРТ. Частота родов составила 42%, 5 пациенток родили дважды, еще у 5 пациенток были роды двойней.

Данное исследование, будучи самым крупным проспективным исследованием в мире на сегодняшний день, предлагает безопасную и эффективную схему терапии АГЭ и раннего РЭ, одновременно демонстрируя онкологическую безопасность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у излечившихся пациентов. Ранее существующие условные рекомендации в виде гистерэктомии после лечения и рождения одного ребенка теряют актуальность с учетом значительного положительного лечебного эффекта родов на прогноз рака эндометрия. Пациентам, которые так и не решились на беременность после гормоно-

терапии, мы рутинно рекомендуем продолжение использования ВМС ЛНГ (после третьего РДВ она возвращается в полость матки), на этом фоне проводим контрольные осмотры 1 раз в 6 мес с обязательным ультразвуковым исследованием (УЗИ) для оценки эндометрия и периодические пайпель-биопсии (в большей степени при клиническом подозрении). Если пациентка все еще не имеет репродуктивных планов через 5 лет использования ВМС, производится ее замена [70].

Значительную сложность в интерпретации диагноза и прогноза представляют собой ситуации с начальным эндометриодным раком эндометрия и одновременно с эндометриодной карциномой яичника, по данным литературы на них приходится до 10% случаев РЭ, и обычно это женщины репродуктивного возраста [71]. По данным простого гистологического исследования и иммуногистохимического (ИГХ) исследования дифференциальный диагноз затруднителен, и сложно определить, является ли опухоль яичника синхронной самостоятельной опухолью или представляет собой метастаз РЭ. Генетические исследования обеих опухолей на предмет их клональности показывают, что в большинстве случаев опухоль яичника генетически идентична опухоли эндометрия (метастатическая) [72, 73]. Однако такое метастатическое поражение яичника далеко не всегда коррелирует с неблагоприятным прогнозом, как ожидается. Напротив, при соблюдении определенных критериев прогноз не отличается от аналогичных случаев без поражения яичника [74]. Это отменяет необходимость комплексных и дорогостоящих генетических тестов для определения первоисточника опухоли яичника.

В новой международной системе стадирования FIGO от 2023 г. эта ситуация учитывается. Так, при высокодифференцированной эндометриодной аденокарциноме эндометрия с инвазией миометрия менее 50%, одностороннем поражении яичника, при отсутствии выраженной ЛВИ (вовлечено до 4 лимфатических сосудов микроскопически), других метастазов и поражения (разрыва) капсулы яичника опухолью, ситуация интерпретируется как заболевание с благоприятным онкологическим прогнозом, устанавливается стадия IA3 и адьювантная терапия не рекомендуется. Если один из этих критериев нарушается, стадия определяется как IIIA1, при которой показана послеоперационная терапия и не подразумевается органосохраняющее лечение [75].

Сложнее обстоит вопрос с тактикой органосохранения у пациенток с IA3 стадией и благоприятным онкологическим прогнозом. О маленьких или микроскопических опухолях яичника обычно онкогинеколог узнает уже после его удаления вместе с маткой по данным гистологического исследования, при предоперационных обследованиях поражения яичника обычно не определяются, шанс органосохранения в этом случае уже упущен. Однако многие женщины

с локально ранним РЭ и не выявленным поражением яичника (5—10%) получают органосохраняющее гормональное лечение, результаты которого, как обсуждается выше, вполне благоприятны. При длительном наблюдении за излечившимися женщинами, получающими поддерживающую терапию ЛНГ ВМС или родившими, не отмечалось рецидивирования процесса в яичниках, что может указывать на ответ опухолевого поражения яичника на системную гормонотерапию РЭ.

Резюме

1. Гормонотерапия раннего рака эндометрия эндометриоидной гистологии без признаков инвазии миометрия по данным магнитно-резонансной томографии онкологически безопасна и высоко эффективна при параллельном применении внутриматочной системы с левоноргестрелом и агониста гонадотропин-рилизинг-гормон в течение минимум 6 мес.

2. Несмотря на высокую частоту излечения, частота рецидивов без поддерживающей терапии достигает 40%, ввиду чего после констатации полного гистологического ответа на терапию рекомендовано быстрое планирование беременности (при готовности) или поддерживающая терапия в виде продолжения использования внутриматочной системы с левоноргестрелом.

3. Экстракорпоральное оплодотворение для планирования беременности после излечения является онкологически безопасным, но если до начала лечения рака эндометрия не применялось, то не может считаться стандартным подходом с подтвержденной безопасностью.

4. Гистерэктомия после завершения детородной функции, вероятно, не улучшает прогноз пациентов. Сам факт родов после излечения рака эндометрия значительно улучшает онкологические исходы.

5. Синхронные эндометриоидные аденокарциномы в эндометрии и в яичнике не всегда сопряжены с негативным онкологическим прогнозом, и не всегда есть показания к адьювантной терапии.

2.3. Пограничные и злокачественные опухоли яичников

Пограничные опухоли яичников

ПОЯ являются эпителиальными образованиями с потенциалом трансформации в инвазивные опухоли. Обычно характеризуются микроскопически атипией клеток и ядер, но без деструктивной стромальной инвазии, что отличает их от рака. Как и их злокачественные аналоги, пограничные опухоли классифицируются по гистологическому типу на серозные, эндометриоидные, муцинозные, светлоклеточные и опухоли Бреннера. Каждый вариант имеет свой прекурсор, уникальные типичные мутации и особенное клиническое поведение.

На ПОЯ приходится около 20% от всех эпителиальных образований яичников [76]. Типичный возраст, в котором устанавливается диагноз — 40—42 года, но 27—34% ПОЯ выявляются в возрасте 25—39 лет [77]. Серозная ПОЯ (СПОЯ) является наиболее частой, в том числе у женщин репродуктивного возраста, ее предшественником считается доброкачественная серозная цистаденома или аденофиброма, по этой причине длительное консервативное наблюдение за простыми онкологически не подозрительными кистами яичников (ORADS 2) может иметь неблагоприятные последствия. Около 70% СПОЯ выявляется на первой стадии, когда опухоль все еще находится в пределах яичника и выживаемость близка к 100%, остальные 30% приходятся на II—III стадии, когда имеются импланты опухоли за пределами яичника в тазу (II стадия) или в брюшной полости (III стадия). В свою очередь импланты могут быть неинвазивными (поверхностными без инфильтративного роста вглубь) или инвазивными (со стромальной инвазией). Если выявляются последние, то терминологически диагноз изменяется с «пограничной опухоли яичника» на «высокодифференцированный рак яичника».

В зависимости от типа имплантов сильно отличаются онкологический прогноз и пятилетняя выживаемость: при неинвазивных он составляет 95%, при инвазивных — 66%. Микропапиллярный вариант опухоли самого яичника (на него приходится 10% всех СПОЯ) часто сочетается с инвазивными имплантами (45%), в отличие от типичной ПОЯ, когда вероятность инвазивных имплантов составляет 7% [78, 79]. В большинстве ситуаций, когда выявляются инвазивные импланты за пределами яичника, следует ожидать с большой вероятностью микропапиллярный вариант в яичнике.

Все это показывает важность стадирующих операций у молодых пациентов, у которых при первой операции выявлена СПОЯ, что необходимо для исключения инвазивных имплантов (высокодифференцированного рака), при которых органосохраняющее лечение небезопасно и не проводится. В объеме стадирующей операции входят проведение тазовых смывов в тазу и в брюшной полости, удаление пораженных придатков (если при первой операции выполнена резекция), оментэктомия, перитонеальная биопсия органов таза и брюшной полости. Рекомендовано выполнить ревизию контралатеральных придатков, если яичник визуально нормальный, его биопсия не требуется. Вероятность выявить импланты с помощью «слепой» биопсии нормальной яичниковой ткани составляет всего 2,5%, но спасечный процесс после биопсии в будущем может создать сложности с зачатием посредством единственного яичника [80]. Системная лимфаденэктомия для стадирования ПОЯ не доказала своей целесообразности во множестве исследований [81].

Безопасность выполнения вмешательства органосохраняющих объемов при ПОЯ исходит из данных литературы по поводу частоты рецидивов и выживаемости [82]. После консервативных операций (односторонних аднексэктомий) вероятность рецидивов составляет примерно 13% (при I стадии) и 38% (при II—III стадиях), после резекции яичника — до 58%, а после радикальных операций — всего 5% [83—85], однако рецидивы в оставшемся сохраненном яичнике в виде инвазивного рака исключительно маловероятны и не превышают 1% [86]. В российских клинических рекомендациях также указано, что пациенткам репродуктивного возраста с синдромом ПОЯ, желающим сохранить репродуктивную и гормональную функции, рекомендуется органосохраняющее лечение. У пациенток со синдромом ПОЯ II—III стадий органосохраняющие операции возможны (требуются консультации специалистов экспертных медицинских организаций, специализирующихся на опухолях яичников) [11]. Ввиду этого наличие неинвазивных имплантов не противоречит последующему органосохраняющему лечению при условии их хирургического удаления [87]. Стандартно во всех случаях после проведенного ранее стадирования и анализа гистологических результатов с данными об отсутствии инвазивных имплантов онкогинеколог дает заключение для репродуктолога о безопасности проведения ЭКО. По данным E. Dagal и соавт., частота наступления беременности составила 80%: 105 из 126 пациенток выполнено ЭКО/интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ), при этом у 22 пациенток ранее выявлены II—III стадии. Частота последующих рецидивов во всей группе была 26%, что соотносится с данными аналогичных исследований. У 37% пациенток рецидивы развивались в первые 2 года, у 32% — в течение 5 лет, у 10% — в течение 10 лет [83].

В британском исследовании L.S. Kasaven и соавт. 90 (52,3%) из 172 пациенткам с ПОЯ проведено органосохраняющее лечение, остальным — радикальное. В группе консервативной хирургии частота рецидивов была ожидаемо выше (25,6%) со средним промежутком времени до рецидива 44 месяца, при этом все рецидивы были в виде ПОЯ [88]. Несмотря на то, что рецидивы после радикальной хирургии встречались в 3 раза реже (7,7%), все они наступили в виде карциномы с вытекающим неблагоприятным онкологическим прогнозом. Такой «лечебный эффект» консервативных операций при ПОЯ, вероятно, связан с регулярным и частым ультразвуковым контролем этих пациенток, что способствует более раннему выявлению рецидивов до их трансформации из ПОЯ в карциномы.

В ряде случаев у пациенток, которым ранее проведена органосохраняющая операция, наступает рецидив в единственном контралатеральном яичнике, многие из этих пациенток не успели реализовать репродуктивную функцию и крайне заинтересованы

в органосохраняющем варианте лечения и на этом этапе заболевания. В клинических рекомендациях Минздрава России от 2020 г. допускается консервативная тактика: пациенткам репродуктивного возраста с рецидивом СПОЯ в яичнике/яичниках (при желании сохранить репродуктивную функцию) рекомендована ре-резекция яичника/яичников; при отсутствии здоровой ткани яичника рекомендуется аднексэктомия, экстирпация матки с придатками [12]. Представление о наличии сохраненной ткани яичника на предоперационном этапе можно получить по данным УЗИ или МРТ таза с контрастированием, а также интраоперационно. На первом этапе операции принципиальным является проведение тазовых смывов. Важно отметить, что резекции при рецидивах ПОЯ редко являются абластичными ввиду частого разрыва образования яичника, поэтому при возможности все манипуляции с яичником должны проводиться в пластиковом стерильном контейнере. Кроме того, важно направить образцы, полученные при множественной биопсии брюшины таза и брюшной полости, а также биоптаты всех подозрительных уплотнений брюшины на гистологическое исследование для исключения инвазивных имплантов. При их отсутствии возможно планирование беременности через 2—3 менструальных цикла. Вопрос об удалении оставшегося фрагмента яичника после родов или после получения достаточного количества эмбрионов хорошего качества до беременности (в случае проведения программы ЭКО) остается открытым, все же большинство экспертов рекомендуют его удаление для профилактики возможной будущей трансформации ПОЯ в инвазивный рак яичника [89, 90].

Если инвазивные импланты выявляются по результатам планового гистологического исследования после резекции яичника по поводу рецидива, необходимо повторное оперативное вмешательство для удаления оставшегося яичника, о возможности такого сценария пациентов важно консультировать перед первой операцией по поводу рецидива. К сожалению, интраоперационное гистологическое исследование является недостаточно достоверным для определения инвазивности имплантов, от 20 до 30% пограничных опухолей при плановом гистологическом исследовании оказываются карциномами, поэтому вторая операция при выявлении инвазивных имплантов является вынужденной [91]. В специализирующихся на данной патологии центрах, имеющих экспертные и технические возможности, сохранение фертильности вероятно и при этом сценарии: больший фрагмент удаленного яичника в операционной передается эмбриологу для выделения незрелых ооцитов, меньший направляется на гистологическое исследование. Далее ооциты подвергаются дозреванию *in vitro* (IVM), где они из профазы I посредством мейоза I переходят в метафазу II. На этом этапе ооциты могут быть оплодотворены в результате ИКСИ,

а эмбрионы заморожены. Такая программа основана на тщательном планировании и координации между работой онкогинеколога, эмбриолога, репродуктолога и оперблока. Как и при других пограничных и злокачественных опухолях яичников ранних стадий, если серозная оболочка матки не вовлечена в опухолевый процесс или поверхностные серозные импланты удалены в процессе операции, гистерэктомия не является обязательным этапом хирургического вмешательства, так как матка патогенетически не связана с опухолями яичников. Об изолированных рецидивах в сохраненной матке не сообщается [92]. Сохраненная матка в дальнейшем может быть использована для вынашивания беременности при условии достижения стойкой ремиссии основного заболевания. Этот компонент органосохранения доступен для большинства женщин с ранними стадиями различных опухолей яичников [83].

Онкологическая безопасность применения ЭКО у пациентов с СПОЯ является предметом многих исследований [82, 83]. На сегодняшний день ЭКО у пациенток без инвазивных имплантов, без остаточного заболевания, полностью стадированных с немикропапиллярной опухолью может считаться онкологически безопасной процедурой, в том числе у пациенток после консервативных операций по поводу рецидивов ПОЯ.

Средний возраст выявления муцинозных ПОЯ приходится на 45 лет, у женщин в репродуктивном возрасте они встречаются очень редко. Предшественником эндометриоза и светлоклеточных ПОЯ считается эндометриоз, это могло бы иметь клиническую значимость с точки зрения органосохраняющего лечения, но на эти редкие гистологические варианты суммарно приходится не более 3—4% от всех случаев ПОЯ [79]. Около 20% эндометриоза имеют мутацию в гене *PTEEN*, около 50% — микросателлитную нестабильность, аналогичные ранним аденокарциномам эндометрия [93].

Рак яичников

Органосохраняющая хирургия может безопасно обсуждаться и с некоторыми пациентками с ранним инвазивным раком яичников [82]. В клинических рекомендациях Минздрава России от 2020 г. указано, что органосохраняющее хирургическое вмешательство (односторонняя аднексэктомия с резекцией второго яичника, оментэктомия, тазовая и поясничная лимфаденэктомия и выполнение процедур стадирования) в виде исключения возможно у молодых больных, желающих сохранить фертильность, при серозной карциноме низкой степени злокачественности, эндометриозной или муцинозной карциноме IA и IC1 стадий, если есть возможность тщательного диспансерного наблюдения и доказанное отсутствие наследственного характера заболевания. Российское общество клинической онкологии также регламентирует некото-

рые органосохраняющие стратегии у отдельных пациентов с высокодифференцированными карциномами яичников [94]. А. Melamed и соавт. представили данные 1 726 пациентов с аденокарциномой яичников стадии IA и IC, из которых 825 (47,8%) выполнены органосохраняющие операции. Десятилетняя выживаемость статистически значимо не различалась между группами консервативной (80,5%) и радикальной (83,4%) хирургии [95]. Пациенты с биологически более агрессивными гистологическими вариантами (низкодифференцированные, светлоклеточные) недостаточно представлены в когорте консервативной хирургии, поэтому ее безопасность доказана для высокодифференцированного рака яичников ранних стадий. В метаанализе D. Liu и соавт. показано, что тип операции (консервативная или радикальная) не влиял на безрецидивную и общую выживаемость при I стадии рака яичников [96]. После проведения органосохраняющей операции с обязательным стадированием, включающим в себя смывы, одностороннюю аднексэктомию с пораженной стороны, оментэктомию, регионарную лимфаденэктомию и множественную биопсию брюшины, пациентам с высокодифференцированной карциномой яичника IA стадии обычно рекомендуется наблюдение, со стадией IC — наблюдение или системная ХТ или адъювантная гормонотерапия препаратами из группы ингибиторов ароматаз [97]. Учитывая сохраненную гормональную функцию контралатерального яичника, ее проводят в комбинации с ГнРГ, аналогично рекомендованной адъювантной гормонотерапии у пременопаузальных женщин с гормонозависимым РМЖ. Ввиду гонадотоксичности ХТ у молодых пациентов отдается предпочтение гормонотерапии. Продолжительность гормонотерапии при I стадии четко не определена, в исследовании D.M. Gershenson и соавт. гормонотерапия пациентам со II—IV стадией высокодифференцированного рака яичников после ХТ продолжалась в среднем 33 мес и значительно увеличивала безрецидивную выживаемость до 64,9 мес с 24,6 мес в группе контроля [98]. Поскольку вопрос фертильности безопасно открывать не раньше достижения двухлетней стойкой ремиссии, мы в своей практике рекомендуем пациентам находиться на эстроген-супрессивной терапии в течение 24 месяцев. Помимо регулярных обследований онкогинекологом каждые 3 месяца с результатами СА125 и проведением трансвагинального ультразвука, пациентам рекомендовано ежедневно выполнять рентгеновскую денситометрию, поддерживать уровень витамина D в крови не ниже 50 нг/мл посредством его регулярного приема (ежедневно) параллельно с препаратами цитрата кальция. Прием ингибиторов ароматазы ассоциирован с ранним началом и быстрым прогрессированием остеопороза, поэтому параллельный прием деносумаба (60 мг подкожно каждые 6 месяцев) рекомендован большинством исследователей до начала снижения денситометрических индексов [99].

Небольшое количество публикаций по поводу репродуктивных исходов у этих пациентов суммарно насчитывает 802 женщины: из 42% пациентов, которые планировали беременность, забеременели 67% (226 из 339), что привело к рождению 264 детей [82, 100, 101]. Стимуляция суперовуляции при раннем раке яичников в стойкой ремиссии имеет теоретический риск, связанный с гиперэстрогенией, хотя протоколы с применением Летрозолола, при которых уровни эстрадиола не превышают таковые в физиологическом цикле, уже длительное время успешно и безопасно применяются для получения ооцитов до начала ХТ у пациенток с пока не лечеными гормон-чувствительным РМЖ [102]. При их использовании безрецидивная и общая выживаемость не снижается. Решение о применении данных протоколов в ремиссии раннего высоко дифференцированного рака яичников принимается всегда по решению врачебного консилиума и только после тщательного консультирования пациентки относительно отсутствия данных литературы именно об этой патологии.

Гранулезоклеточные опухоли яичников

Наиболее частой злокачественной стромальной опухолью у женщин является гранулезоклеточная опухоль яичника (ГКОЯ). Средний возраст диагностики ГКОЯ взрослого типа приходится на 50 лет, но 40% пациенток находятся в возрасте 30—45 лет на момент установления диагноза. Кроме того, более редкий вариант ГКОЯ — ювенильный — встречается у девочек 10—12 лет. Особенностью этих опухолей является не только экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, но и самостоятельная продукция эстрогенов, ввиду чего часто отмечаются параллельные гиперпластические процессы в эндометрии: атипическая гиперплазия встречается у 25%, эндометриоидный рак — у 10% пациентов. Проведение органосохраняющего хирургического лечения является онкологически безопасным при IA стадии, размере опухоли менее 10 см (большинство ГКОЯ), при условии хирургического стадирования и исключения гиперпластических процессов эндометрия [103]. Предоперационный или интраоперационный разрыв опухоли (стадия IC) сопровождается ухудшением прогноза, этим пациентам органосохраняющая операция предлагаться не должна. Онкологическая выживаемость после консервативной и радикальной хирургии не отличаются и составляют 97% и 98% соответственно [104]. Объем хирургического стадирования при клинически ранних стадиях ГКОЯ включает в себя смывы, одностороннюю аднексэктомию, оментэктомию и множественную биопсию брюшины, системная лимфаденэктомия в данных случаях не требуется [97, 105]. Двусторонние ГКОЯ определяются только в 2—6% случаев, поэтому «слепая» биопсия нормально выглядящего контралатерального яичника не обоснована [106]. Неполное хирургическое стади-

рование связано с повышенным риском рецидивирования [107], поэтому всем пациентам, не прошедшим стадирующие операции в полном объеме, должны быть рекомендована ре-лапароскопия для выполнения необходимых этапов стадирования. В клинических рекомендациях Минздрава России «Неэпителиальные опухоли яичников» (2020) также определено следующее: у молодых пациентов с нереализованным репродуктивным потенциалом при ранней стадии (при одностороннем поражении яичников) заболевания рекомендовано выполнение органосохраняющей операции в объеме удаления придатков матки со стороны поражения, большого сальника, выполнение процедур стадирования. Адювантная ХТ рекомендована отдельным пациентам с начальными стадиями при пред- или интраоперационном разрыве опухоли, при исходном размере более 10 см, при наличии высокого митотического индекса и Ki67 и при экспрессии эпидермального фактора роста (EGFR) в опухоли [103]. У пациентов с I стадией заболевания, которым по совокупности патологических факторов риска потребовалась адъювантная ХТ, репродуктивный потенциал оказывается сниженным, так как используемые режимы ХТ (ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин), карбоплатин-паклитаксел) имеют умеренную гонадотоксичность.

По данным D. Wang и соавт., частота наступления беременности у пациенток, не получавших адъювантную ХТ, составляла 86,4%, а частота родов у забеременевших — 95% [107].

Репродуктологический этап у женщин, перенесших органосохраняющее лечение, может обсуждаться после двухлетней стойкой ремиссии или позже после получения нормальных результатов онкологического обследования (осмотр, ингибин В крови, КТ грудной, брюшной полости и таза с контрастированием или ПЭТ КТ тела). Аналогично высокодифференцированным карциномам яичника I стадии, данных о безопасности применения индукции суперовуляции и ЭКО при ГКОЯ I стадии в анамнезе после стойкой ремиссии нет. Однако применение протоколов с летрозолом и мониторингом уровней эстрадиола крови в течение стимуляции может обсуждаться врачебным консилиумом при информированном добровольном согласии пациентки по достижении ею стойкой ремиссии, с учетом информации об использовании данных протоколов у пациенток с эстроген-зависимым РМЖ даже при наличии нелеченой опухоли груди [103].

Герминогенные опухоли яичников

Средний возраст выявления злокачественных герминогенных опухолей яичников составляет 18—20 лет, 60% из них выявляются на начальных стадиях, остальные 40% — на более поздних [108]. На эти опухоли приходится 5—7% от всех злокачественных новообразований яичников [109]. Наиболее частые ви-

ды этой группы опухолей — дисгерминома, опухоль желточного мешка, негестационная хориокарцинома, эмбриональный рак и незрелая тератома. Особенностью герминогенных опухолей является отсутствие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, однако многие опухоли имеют типичные, но умеренно специфичные онкомаркеры: уровни альфа-фетопротеина и лактатдегидрогеназы могут повышаться при опухолях эндодермального синуса и дисгерминоме, уровень хорионического гонадотропина (ХГЧ) — при негестационной хориокарциноме. Незрелая тератома отличается отсутствием типичного маркера. Около 15% дисгермином имеют двустороннее расположение, остальные опухоли с обеих сторон располагаются редко [110].

Ввиду молодой возрастной группы, а также высокой чувствительности опухолей к ХТ органосохраняющее лечение возможно не только на ранних стадиях, но и на более поздних. В клинических рекомендациях Минздрава России (2020) «Неэпителиальные опухоли яичников» указано, что пациентам, желающим сохранить фертильность, вне распространенности процесса рекомендуется сальпингоовариэктомия [111]. Важно, что такие консервативные операции обязательно всегда должны сопровождаться хирургическим стадированием: смывами, оментэктомией, множественной биопсией брюшины. Биопсия контралатерального яичника не требуется, если он визуально не поражен. В отличие от ГКОЯ, при дисгерминоме вероятность вовлечения регионарных лимфоузлов при визуальной I стадии (повышение стадии с I до ПС) больше и составляет 10,5%, но пятилетняя выживаемость между группами без лимфаденэктомии (96,9%), с лимфаденэктомией и отрицательными лимфоузлами (97,7%) и с лимфаденэктомией и положительными узлами (93,4%) статистически значимо не различалась, что отражает высокую химиочувствительность вне зависимости от стадии процесса [112]. Исходя из этого, системная лимфаденэктомия при стадировании герминогенных опухолей яичников не является обязательной, но увеличенные лимфоузлы, как и другие подозрительные образования живота и таза должны быть удалены в рамках циторедукции. Адьювантная ХТ по схеме ВЕР или ЕР рекомендована при дисгерминомах и незрелых тератомах со стадией II и выше, при остальных опухолях всех стадий, включая I [97]. Даже если распространенность опухоли делает операцию нецелесообразной на первом этапе, возможно безопасное применение НАХТ и интервальной органосохраняющей циторедукции после нее [113, 114]. По данным F. Ressorigi и соавт., общая выживаемость пациентов с I—IV стадиями составляет 96% [115]. У 85—95% пациенток происходит возобновление менструаций в течение 12 месяцев после окончания ХТ [116]. Ввиду относительно низкой гонадотоксичности режима ХТ параллельное применение агонистов ГнРГ

не требуется [117]. Частота наступления беременности по данным литературы составляет 80—90% [118, 119]. В случаях, когда желаемая беременность не наступает самостоятельно, после репродуктологического обследования возможно и безопасно проведение индукции суперовуляции и ЭКО спустя 6 и более месяцев после последнего цикла ХТ ввиду отсутствия экспрессии гормональных рецепторов на клетках герминогенных опухолей [120].

Резюме

1. Прогноз пограничных опухолей яичников определяется наличием имплантов за пределами яичника, при их выявлении — инвазивностью. Микропапиллярные опухоли яичника (10%) гораздо чаще сочетаются с инвазивными имплантами и негативным прогнозом, чем типичные пограничные опухоли яичника.

2. При выявлении пограничной опухоли яичника при плановом гистологическом исследовании после операции, особенно в случаях интраоперационного разрыва опухоли при резекции яичника, рекомендована повторная лапароскопическая стадирующая операция для исключения инвазивных имплантов посредством множественной биопсии и удаления пораженного яичника, если он ранее сохранен.

3. Биопсия контралатерального здорового яичника не требуется при условии его нормального вида интраоперационно.

4. Безопасное время ожидания до планирования беременности после стадирующей операции может быть коротким (2—3 мес). Безопасно проведение экстракорпорального оплодотворения для получения беременности. Беременность возможна при II—III стадии и отсутствии инвазивных имплантов.

5. При рецидиве в единственном яичнике возможна попытка резекции опухоли с сохранением фрагмента яичника при условии наличия интактной яичниковой ткани и при отсутствии инвазивных имплантов. После получения беременности или эмбрионов удовлетворительного качества рекомендовано удаление сохраненного ранее фрагмента яичника.

6. Органосохраняющая операция допустима при высоко дифференцированной аденокарциноме яичника стадии IA или IC при условии полного стадирования, планирование беременности допустимо после 2 лет стойкой ремиссии и применения эстрогенподавляющей терапии в течение этого времени. Стимуляция в рамках программы экстракорпорального оплодотворения у этих пациенток изучена мало, но в отдельных случаях может быть безопасной в протоколах с применением летрозолола и с мониторингом уровней эстрадиола при стимуляции.

7. Аналогичный подход может применяться и у пациенток со стадированными гранулезоклеточными опухолями яичников стадии IA после двухлетней ремиссии.

8. Органосохраняющие операции безопасны и рекомендованы пациенткам с герминогенными злокачественными опухолями не только I стадии, но и II—III стадии. Их высокая чувствительность к низко дозотоксичной схеме химиотерапии обеспечивает благоприятный онкологический и репродуктологический прогноз.

3. РЕПРОДУКТИВНЫЕ ВОПРОСЫ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ НА ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОМ ТРАКТЕ

Вопросы, возникающие после проведения органосохраняющих операций при условии функциональности сохраненных органов, включают:

1. Онкологическая безопасность беременности после проведенного лечения онкологического заболевания.

2. Когда онкологически безопасно и репродуктологически оптимально приступать к планированию беременности?

3. Каким путем оптимально получать беременность: естественное зачатие, искусственная инсеминация, ЭКО в естественном цикле, ЭКО в стимулированном цикле, дозревание ооцитов *in vitro*, трансплантация яичниковой ткани?

4. Вынашивание беременности. Способы и сроки родоразрешения.

5. Необходимость проведения радикальной операции после реализации детородной функции.

6. Варианты сохранения и реализации репродукции при негинекологических видах рака.

3.1. Онкологическая безопасность беременности после лечения онкологического заболевания

Высказан ряд опасений относительно безопасности беременности у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Первое связано с возможной стимуляцией теоретически сохраняющихся в организме «спящих» раковых клеток половыми гормонами в повышенных во время беременности концентрациях, что может приводить к рецидиву как во время беременности, так и после нее в более отдаленной перспективе. Рецидив при беременности может быть сопряжен с вынужденными отсрочками в начале лечения, с отказами пациента от лечения и с более тяжелыми лечебными решениями с учетом разных сроков беременности и фетотоксичности терапии. Второе опасение касается возможной передачи раковых клеток через фето-плацентарный барьер плоду или генетической предрасположенности, третье — действие остаточной токсичности ранее проведенного лечения онкологического заболевания на эмбрион или плод.

Первое опасение по поводу возможной стимуляции дремлющих раковых клеток половыми гормонами

периода беременности, будучи наиболее популярным, имеет под собой меньше всего оснований, в том числе для гормончувствительных опухолей [121]. Специалисты Американского онкологического общества после анализа медицинской литературы пришли к мнению, что факт беременности не увеличивает риск рецидива онкологических заболеваний [122]. Более того, авторы крупного австралийского метаанализа с участием 1829 женщин с РМЖ в анамнезе и родившие детей показали, что частота рецидивов после родов значительно снижается [123]. Аналогичные данные для раннего РЭ после консервативной гормонотерапии показаны и нами: факт успешных родов после органосохраняющего лечения снижает вероятность рецидива практически до нуля [70]. Чтобы уменьшить риск случайного совпадения рецидива заболевания с беременностью, в большинстве случаев вопрос беременности обсуждается с пациентами не раньше, чем через 2 года стойкой ремиссии после окончания лечения: таким образом, женщины с биологически-агрессивными онкологическими процессами, более склонные к раннему рецидивированию, будут исключены из когорты кандидатов на беременность. Одновременно с этим 2 года ожидания могут негативно сказаться на овариальном резерве, особенно у женщин, у которых он исходно снижен. Во всех таких случаях рекомендовано консультировать пациентов о вероятности достижения беременности к возрасту, когда это будет онкологически безопасно.

Опасения по поводу вероятной передачи раковых клеток плоду обоснованы лишь в казуистически редких случаях. По данным систематического обзора, опубликованного в 2022 г., в мировой литературе сообщается о 61 случае плацентарных и 24 случаях фетальных метастазов [124]. Практически все случаи касались гестационной меланомы и рака легкого. Две трети случаев выявлены в третьем триместре, средний возраст выявления заболевания у новорожденного был 5 месяцев. Средняя выживаемость матери составляла 1 мес после родов, а вероятность новорожденного с приобретенным онкологическим заболеванием дожить до одного года жизни составляла 51,1%. Несмотря на крайне неблагоприятные прогнозы, 72 случая в мире за весь период публикаций указывают на исключительную редкость данной патологии, и едва ли опасение может считаться серьезным.

Что касается передачи ребенку генетической предрасположенности к некоторым онкологическим заболеваниям, то речь идет об аутосомно-доминантном наследовании моногенных мутаций (с 50% вероятностью передачи вне зависимости от пола), связанных с двумя основными семейными онкологическими синдромами: синдромом рака яичников-молочных желез (мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2* и некоторые другие) и с синдромом Линча, при котором значительно повышается риск возникновения рака толстой кишки, рака эндометрия, рака яичников, рака моче-

выводящих путей, желудка и др.). Ввиду высокой вероятности передачи данных мутаций, опасения вполне обоснованы, но риск заболевания начинает повышаться не раньше возраста 30—35 лет в большинстве случаев. Учитывая значительное их повышение (например, при мутации в гене *BRCA1*, вероятность заболевания раком яичников достигает 44%, РМЖ — 72% [125], многие женщины — носители мутаций ожидаемо хотят снизить риск передачи мутации детям, прибегая к ЭКО, преимплантационной генетической диагностике эмбрионов и последующей подсадке только эмбрионов из 50%, не получивших копию мутированного гена. Поскольку речь идет о моногенной мутации, мозаичность и связанные с ней ложноположительные и ложноотрицательные результаты роли в данном случае не играют [126]. При естественной беременности тоже имеется возможность раннего тестирования эмбриона с помощью биопсии хориона, но такой сценарий сопряжен с инвазивностью, риском для беременности и с комплексными эмоциональными и этическими проблемами.

Основные негативные эффекты предшествующего лечения онкологического заболевания касаются не возможных тератогенных влияний следовых концентраций химиопрепаратов, а преждевременных родов. В исследовании с включением 4922 беременных женщин, перенесших лечение онкологического заболевания, выявлено, что при зачатии в пределах года от начала ХТ риск преждевременных родов повышался почти в 1,9 раза (для ХТ — в 2,4 раза). У женщин, зачавших спустя год или более от начала лечения, вероятность преждевременных родов не повышалась ни для ХТ, ни для ХЛТ [127]. Указанные сроки отсчитываются от начала ХТ, а не от последнего ее введения, учитывая, что средний стандартный курс химиотерапии занимает 5—6 мес, речь идет о безопасном планировании беременности через 6—7 мес после окончания лечения. Пациентам с гормончувствительными формами рака молочной железы при достижении ремиссии после хирургического или комбинированного лечения обычно рекомендована эстроген-супрессивная терапия селективным модулятором эстрогеновых рецепторов тамоксифеном или комбинацией ингибитора ароматазы с агонистом ГнРГ. Продолжительность такой поддерживающей терапии составляет, в зависимости от молекулярно-генетических факторов риска, от 5 до 10 лет, начало приема тамоксифена является временем начала ремиссии. Планирование беременности у этих пациентов базируется на упомянутом принципе двухлетней стойкой ремиссии, при достижении этого двухлетнего рубежа возможно безопасное временное прекращение приема тамоксифена, так называемый «Baby break». Тамоксифен считается тератогенным препаратом и имеет категорию D. В систематическом обзоре, выполненном В. Виопото и соавт., в результате 248 беременностей с экспозицией тамоксифеном родилось 68 детей,

у 12 (18%) выявлены врожденные дефекты [128]. Перед планированием беременности, исходя из времени полувыведения препарата, рекомендовано прекратить прием тамоксифена за 2—3 мес до зачатия (время вымывания, wash out interval) [129]. Если беременность планируется достичь с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), то проводить подготовительные этапы и стимуляцию овуляции в этот период времени не противопоказано.

Резюме

1. Беременность не повышает вероятность рецидивов онкологических заболеваний, в том числе эстрогензависимых. Типичное ожидание двухлетней стойкой ремиссии до планирования беременности связано с необходимостью отсеять биологически более агрессивно текущие заболевания с ранним рецидивированием и негативным онкологическим прогнозом.

2. Вертикальная передача опухолевых клеток матери плоду встречается казуистически редко, но всегда сопряжена с крайне негативным прогнозом для обоих.

3. Планирование беременности не рекомендовано в течение 6 мес после последнего курса химиотерапии ввиду ее возможного остаточного токсического действия на эмбрион и 3 мес после последнего приема тамоксифена.

3.2. Методы получения беременности

По достижении момента, когда планирование беременности считается онкологически безопасным, всегда возникает вопрос об оптимальных способах ее получения. К ним относятся самопроизвольная беременность, применение внутриматочной инсеминации, ЭКО в естественном или стимулированном цикле, применение технологии дозревания *in vitro* ооцитов (IVM), выделенных из нестимулированной яичниковой ткани, с последующим их оплодотворением, использование трансплантации яичниковой ткани, применение суррогатного материнства и донорских программ.

Исключая пациентов с ранним средним возрастом выявления герминогенных опухолей яичников, основная масса пациентов этой группы находится в более позднем репродуктивном возрасте. Это означает сниженный овариальный резерв не только в силу самого возраста, но нередко и вследствие проведенного гонадотоксического лечения онкологического заболевания и/или операции с удалением одного яичника и возможной резекцией оставшегося и сформировавшимся трубно-перитонеальным фактором из-за спаечного процесса в тазу. Не противопоказаны попытки самостоятельного зачатия, но они редко оказываются успешными у этих пациентов и обычно приводят к еще большей потере овариального резерва, поэтому обычно не рекомендуются.

Искусственная инсеминация обычно оказывается эффективной при спаечном процессе и стенозе цер-

викального канала, что нередко имеет место после радикальной трахелэктомии с наложением церкляжа при РШМ, реже после конизации шейки матки. Часто для инсеминации приходится прибегать к бужированию канала, иногда в условиях малой операционной [130]. В остальных ситуациях после проведения органосохраняющего лечения РЭ, рака яичников или ПОЯ, а также при негинекологических видах рака применение внутриматочной инсеминации не повышает вероятность наступления беременности по сравнению со здоровыми контролями.

Экстракорпоральное оплодотворение

Промежуточным вариантом достижения беременности является ЭКО в естественном цикле, что для многих пациентов с гормон-чувствительными опухолями в анамнезе выглядит как привлекательная опция. Однако результативность таких циклов у женщин более позднего репродуктивного возраста, каковыми обычно являются онкологические пациенты этой группы, остается низкой. Анализ 294 пациентов, прошедших 500 циклов ЭКО, показал, что частота беременности на 1 естественный цикл у женщин 40 лет и старше не превышала 5,8% [131], в другом исследовании с включением 585 пациентов — 6,25% [132]. Учитывая часто лимитированное время для получения беременности у онкологических пациентов, следует отметить, что ЭКО в естественном цикле часто оказывается контрпродуктивным и мало результативным.

Применение гонадотропиновых циклов для получения зрелых ооцитов считается безопасным при стойкой ремиссии онкологических процессов в анамнезе, при которых отсутствует экспрессия эстрогеновых рецепторов (негинекологические виды рака, плоскоклеточный РШМ) [133]. Когда речь идет о заболеваниях с экспрессией эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в анамнезе (РМЖ, рак и стромальные опухоли яичников, РЭ, некоторые виды саркомы матки после сохранения яичников, аденокарциномы шейки матки), традиционно возникает больше вопросов относительно безопасности гормональной стимуляции в рамках ЭКО. Стандартные гонадотропиновые циклы связаны с повышением уровня эстрадиола в 10—15 раз относительно физиологических, что теоретически могло бы вызвать индукцию эстрогеновых рецепторов опухолевых клеток со стимуляцией их пролиферации, несмотря на минимальную продолжительность и транзиторность гиперэстрогении [134]. Онкологический риск таких стандартных протоколов ЭКО никогда не был доказан в литературе, более теоретически безопасной альтернативой стали циклы, при которых, помимо гонадотропинов, используется и ингибитор ароматазы, обычно летрозол.

Летрозол 5 мг обычно назначают перорально, начиная со 2—3-го дня цикла. Через 2 дня его применения вводятся рекомбинантный фолликулостиму-

лирующий гормон (ФСГ) в дозе 150—300 IU в день. При достижении сывороточного уровня эстрадиола 250 пг/мл или при достижении фолликулами размера 13 мм и больше начинают применение агониста ГнРГ для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ). Фолликулометрия проводится до достижения размера 20 мм как минимум двух фолликулов, после чего вводится триггер в виде агониста ГнРГ вместо более типичного ХГЧ, при применении которого снижение уровней эстрадиола происходит медленнее [135]. Такие летрозоловые циклы часто обнаруживаются при ежедневном мониторинге эстрогении, при превышении показателей выше физиологических цикл можно прервать. Особое применение такие протоколы нашли у больных РМЖ, при котором на первом этапе лечения рекомендована гонадотоксическая ХТ. В первом подобном проспективном исследовании в 2008 г. А. Azim и соавт. изучили 215 пациентов с РМЖ I—III стадии, 79 из которых прошли 1 цикл ЭКО с летрозолом перед ХТ, остальные 136 аналогичных пациентов сразу приступили к ХТ. Исходами, которые интересовали исследователей, были безрецидивная выживаемость и частота рецидивов, время наблюдения за пациентами составляло 23,4 мес в группе ЭКО и 33 мес в группе контроля (только ХТ). Отсрочка в начале лечения онкологического заболевания в группе ЭКО длилась всего 12 дней (время до начала ХТ составило 45 дней в основной и 33 дня в контрольной группе), средний уровень эстрадиола в группе стимуляции составил 405 пг/мл. Вероятность рецидива у пациентов основной группы оказалась сниженной в 2 раза (относительный риск 0,56), и безрецидивная выживаемость между группами не различалась статистически [136]. После доказанной онкологической безопасности для оценки репродуктивных результатов авторы исследования проанализировали другую когорту из 78 больных РМЖ I—III стадии в возрасте до 45 лет, которые прошли стимуляцию в рамках данного протокола: 61 пациентка прошла 1 цикл, 16 пациенток — 2 цикла. За пациентками проводилось наблюдение в течение 58 месяцев. Время до начала ХТ составило 58 дней (1 цикл) и 63 дня (2 цикла). Частота рецидивов РМЖ между группами статистически значимо не различалась. Среднее количество ооцитов, полученных после 1 цикла, составляло 9, среднее количество эмбрионов — 6, в группе с двумя циклами стимуляции — 16 и 4 соответственно [137]. Данные об онкологической безопасности таких протоколов особенно ценны, так как, несмотря на гормональную стимуляцию при наличии активных эстрогенпозитивных (ЭР+) опухолей в организме, не было негативных последствий в отношении онкологического прогноза ни из-за отсрочки в начале ХТ, ни из-за прямых или опосредованных эффектов эстрогенов [138]. Это тем более открывает возможности безопасного применения аналогичных протоколов у пациен-

тов с опухолями ЭР+ в анамнезе при достижении стойкой ремиссии, когда нет данных, подтверждающих опухолевый процесс в организме, например, при РМЖ после двухлетнего приема тамоксифена, при хорошо стадированных высокодифференцированных видах рака яичников и гранулезоклеточных опухолях яичников стадий IA—IB. Следует отметить, что в большинстве исследований ЭКО перед началом ХТ применялись протоколы с произвольным началом (RSP — random start protocol) для сокращения отсрочки в начале терапии; от первого обращения к репродуктологу до пункции ооцитов при таком сценарии проходит 18—20 дней.

Результативность летрозоловых циклов с точки зрения получения зрелых ооцитов в отдельных исследованиях продолжает быть несколько ниже, чем у стандартных циклов с применением только гонадотропинов. По данным С. Sonigo и соавт., среднее количество ооцитов, полученных в результате пункций, статистически значимо не различалось (13,1 и 12,2 соответственно), но частота дозревания ооцитов в группе с летрозолом была статистически значимо ниже (64,9 и 77,4% в группе гонадотропинов), соответственно, количество витрифицируемых ооцитов после летрозоловых стимуляций было ниже (7,8 и 10,3 в группе без летрозола) [139]. Однако по данным метаанализа, опубликованного в 2020 г., в котором приняли участие пациентки с РМЖ ($n=2121$), количество зрелых ооцитов, полученных в результате применения летрозола, не отличалось от их количества в «чистых» гонадотропиновых циклах, не различались и частота оплодотворения, и длительность стимуляции [140]. В исследовании не анализируются онкологические исходы, поэтому его результаты свидетельствуют о приемлемой репродуктологической эффективности летрозоловых циклов, но не демонстрируют онкологическую безопасность «чистых» гонадотропиновых циклов. Большинство исследователей, сообщающих о безопасности ЭКО у больных РМЖ, либо не уточняют протоколы стимуляции, либо проводят циклы с ингибиторами ароматазы [138]. Проспективных исследований, сравнивающих частоту рецидивов и безрецидивную выживаемость у пациентов с летрозоловыми и гонадотропиновыми циклами, на сегодняшний день нет, поэтому статус последних остается «вероятно безопасны», в то время как стимуляцию с летрозолом можно считать доказано безопасной. Как указано выше, полученные данные о летрозоловых протоколах стимуляций могут быть валидированы для других эстрогенчувствительных опухолей в ремиссии: высокодифференцированного рака яичника, гранулезоклеточных опухолей яичников IA—IB стадии и некоторых других.

Забор яичниковой ткани

В ситуациях, когда гормональная стимуляция или забор ооцитов не могут быть безопасно проведены до начала цитотоксической терапии (опухоли

яичников с неизвестным гистологическим диагнозом, облитерирующие влагалище опухоли шейки, препятствующие доступу трансвагинального ультразвукового датчика к заднему своду, экстренные онкологические операции, пациенты препубертатного возраста, пациенты, не дающие согласие на гормональную стимуляцию и др.) может быть выполнен забор фрагмента ткани яичника для заморозки и последующей трансплантации в стадии ремиссии или выделения незрелых ооцитов для последующего дозревания (IVM) и криохранения или оплодотворения. Забор может проводиться лапароскопически в рамках отдельной операции или в момент операции по удалению опухолевого измененного яичника, когда часть кортикального слоя передается в операционной эмбриологу, а другая часть — для патоморфологического исследования в рамках основной онкологической диагностики. Опухолового измененная ткань яичника по понятным причинам не может использоваться для последующей трансплантации, но безопасно может быть применена для выделения незрелых ооцитов для IVM. Интактная ткань яичника может применяться для обеих целей в зависимости от ситуации. В реальной практике большинство ситуаций, при которых яичники не вовлечены в онкологический процесс, позволяют безопасно провести стимуляцию овуляции до начала лечения онкологического заболевания, однако многие исследования, посвященные трансплантации яичниковой ткани, с исследовательской целью включают в себя больных РМЖ, лейкозами, лимфомами, РШМ и раком органов желудочно-кишечного тракта.

Лабораторное дозревание ооцитов (IVM)

Забор нестимулированной ткани яичника, выделение ооцитов и их лабораторное дозревание IVM является методом выбора в ситуациях, когда яичник поражен опухолью: стимуляция и пункция в таких случаях небезопасны, не может такая ткань впоследствии использоваться и для трансплантации. Данная методика может применяться и во всех ситуациях, при которых применяется трансплантация яичниковой ткани, таким образом можно избежать повторной операции. Недостатком по сравнению с трансплантацией является невозможность возвращения гормональной функции и невозможность самостоятельного зачатия. На сегодняшний день техника выделения незрелых ооцитов из ткани яичника и их дозревания изучена меньше и не стандартизирована, данные разных эмбриологических лабораторий сильно варьируют, однако имеются задокументированные случаи родов в ее результате.

Идея IVM заключается в получении ооцитов в профазе I, в которой они находятся после полового созревания и до начала овуляции в антральных фолликулах, их инкубации в лабораторных условиях и дозревания до метафазы II — фазы, в которой возможно оплодотворение. На этом этапе ооциты могут

Таблица 2. Результативность монофазных и бифазных протоколов дозревания ооцитов IVM**Table 2. Performance of monophasic and biphasic IVM oocyte maturation protocols**

Параметр	Монофазное IVM	Бифазное IVM
Дозревание, %	30–40	56
Оплодотворение, %	35–65	80
Роды	5	—

быть заморожены или оплодотворены с последующей заморозкой эмбрионов. В неонкологических ситуациях, когда возможен забор незрелых ооцитов путем трансвагинальной пункции, частота дозревания может достигать 84% [141], частота беременностей — 50%, а частота родов — 33% [142].

Для выделения ооцитов из кортикального слоя яичника после резекции или аднексэктомии и его передачи эмбриологу в гинекологической операционной требуется специальная техника. В результате ее применения доля зрелых ооцитов колеблется от 30–40% [143] до 68% [144]. Меньше данных накоплено относительно доли эмбрионов, развившихся до стадии бластоцисты из дозревших ооцитов двумя пронуклеусами. Считается, что проблема дозревания ооцитов заключается в синхронном созревании цитоплазмы и ядра: *in vivo* мейотическая пауза до пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) позволяет сначала произойти цитоплазматическому созреванию, а с наступлением пика происходит и ядерное созревание. Такую последовательность обеспечивают факторы (натрийуретический С-пептид и др.) из клеток гранулезы, которых в условиях *in vitro* нет, и ядерное созревание без ЛГ происходит раньше, чем требуется [145].

Частота оплодотворения колеблется от 35,2 до 65% [146], а о частоте развития эмбрионов сообщают лишь несколько исследователей, почти в каждом случае бластоцисты образовывались в результате бифазного дозревания с применением натрийуретического пептида и в результате ИКСИ [147]. Бифазные протоколы IVM уже доказали более высокую эффективность по сравнению с монофазными (традиционными) протоколами [148]. Не все эмбрионы в настоящее время востребованы, многие находятся в криохранилищах, пока пациенты получают лечение онкологического заболевания или находятся в ранней ремиссии, поэтому оценить истинную частоту наступления беременности в данной популяции сложно; на сегодняшний день сообщается как минимум о 5 родах [149]. В табл. 2 приведен результативность монофазных и бифазных протоколов IVM.

Трансплантация яичниковой ткани

Трансплантация яичниковой ткани выполняется путем двух отдельных хирургических вмешательств: для получения фрагмента или целого яичника и для реимплантации ткани (при достижении

ремиссии) в конралатеральный яичник или подбрюшинно в стенку таза [150]. Предложено много хирургических техник, но ни одна из них не стандартизована [151]. Имплант в таких случаях бессосудистый, неангиогенез происходит обычно в первые 7 дней. В это же время наблюдается максимальная потеря фолликулярного аппарата из-за ишемии.

Яичниковая функция восстанавливается у подавляющего большинства пациентов, средняя продолжительность от пересадки до первой менструации составляет 4,5 мес [152], на этом этапе нормализуются уровни эстрадиола, уровень ФСГ снижается, но не до показателей, соответствующих молодому возрасту. Уровень АМГ продолжает быть минимальным, все же родов достигают примерно 25% женщин [150]. Поскольку гормональная и фолликулпродуцирующая жизнь трансплантата может исчисляться несколькими годами, многим пациентам (около 20%) понадобится вторая, а 2,4% — третья трансплантация оставшихся в замороженном виде фрагментов ткани с интервалами в среднем 2,5 года. В целом пятилетняя «выживаемость» трансплантата яичниковой ткани составляет 55% [153, 154]. Чем моложе пациентка на момент забора яичниковой ткани, тем дольше будет ожидаемая продолжительность функционирования биоматериала ввиду большего содержания примордиальных фолликулов, более резистентных к заморозке, разморозке, влиянию ХТ и трансплантации [153, 155] (рис. 2).

Основная потеря фолликулярного аппарата (50–90%) происходит в первые 48 ч после трансплантации [156]. Среди мер по снижению этого негативного эффекта предлагают одномоментное введение в область трансплантата фактора роста фибробластов или сфингозин-1-фосфата с проангиогенными эффектами [157, 158].

Перед пересадкой яичниковая ткань обследуется с помощью ИГХ метода и полимеразной цветной реакции (ПЦР) на наличие микрометастазов на ее поверхности, чаще при лейкемии (частота контаминации трансплантата злокачественными клетками составляет 33% при хроническом миелолейкозе — ХМЛ) и лимфомах (до 70% при остром лимфобластном лейкозе — ОЛЛ) [159]. Клиническое значение этик клеток остается неясным: в литературе не сообщается ни об одном случае рецидива онкологического заболевания, связанном именно с трансплантацией контаминированной ткани яичника [1]. Забор яичниковой ткани у пациента в стойкой ремиссии минимизирует ее контаминацию фрагментами злокачественных клеток.

По данным С. Diaz-García и соавт., за 10 лет проспективного когортного исследования проанализированы 1824 пациентки перед началом ХТ или ХЛТ, у которых выполнены витрификация ооцитов (1024 пациентки) либо забор яичниковой ткани (800 пациенток). В группе витрификации 49 пациенток воспользовались биоматериалом в среднем через 3,9 года (ча-

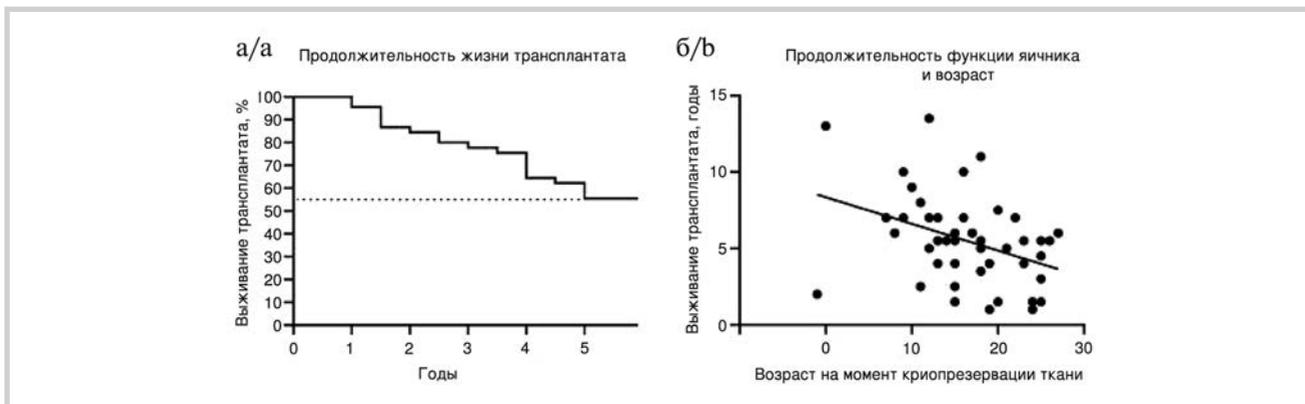


Рис. 2. Продолжительность функционирования трансплантата.

а — функциональность трансплантата снижается с течением времени; б — отрицательная корреляция между возрастом пациента, в котором осуществлен забор ткани яичника, и продолжительностью жизни трансплантата в будущем [153].

Fig. 2. Duration of graft survival and activity.

а — graft functionality decreases over time; б — negative correlation between age of ovarian tissue harvesting and future graft longevity [155].

стота возвращения 4,8%), получено 28 положительных тестов на беременность, 8 биохимических беременностей, 4 выкидыша первого триместра: 16 (32,6%) из 49 обратившихся достигли второго триместра беременности и родили. В группе сохраненной яичниковой ткани вернулось 50 пациенток через в среднем 5,5 года (частота возвращения 6,2%), в том числе только 44 для планирования беременности: из них у 41 пациентки восстановились менструации (в среднем через 94 дня), получено 15 беременностей (7 спонтанных, 8 в результате ЭКО), состоялось 10 родов, что составляет 22,7%. Ни одной беременности не получено у пациенток старше 36 лет, в то время как 6 (30%) из 20 пациенток группы витрификации, достигших беременности, были старше 36 лет [160]. Данные исследования подтверждают статистику родов у 1 из 4–5 пациентов с сохранившимися репродуктивными намерениями после пересадки ткани, а также указывает на важность отбора пациентов для трансплантации яичниковой ткани с точки зрения возраста.

М.-М. Dolmans и соавт. в своей публикации в журнале *Fertility and Sterility* в 2021 г. сообщили о 285 пациентках после трансплантации яичниковой ткани из 5 ведущих европейских медицинских центров [153]. На момент публикации в литературе уже сообщалось о 200 родах в результате трансплантации яичниковой ткани. В данном исследовании 30% пациентов имели РМЖ в анамнезе, еще 37% — гематологические злокачественные процессы. Средний возраст пациенток на момент забора ткани составлял 29,3 года. Ортогипическая трансплантация (возврат ткани в малый таз) имеет наибольшую эффективность. Авторы предлагают технику подготовки яичниковой ткани в виде полосок, медленной заморозки и реимплантации в сохраненный яичник (16,7%) (рис. 3, а), под брюшину таза (62,7%) или в оба места. Подготовка фрагментов кортекса яичника перед заморозкой показана на рис. 3, б.

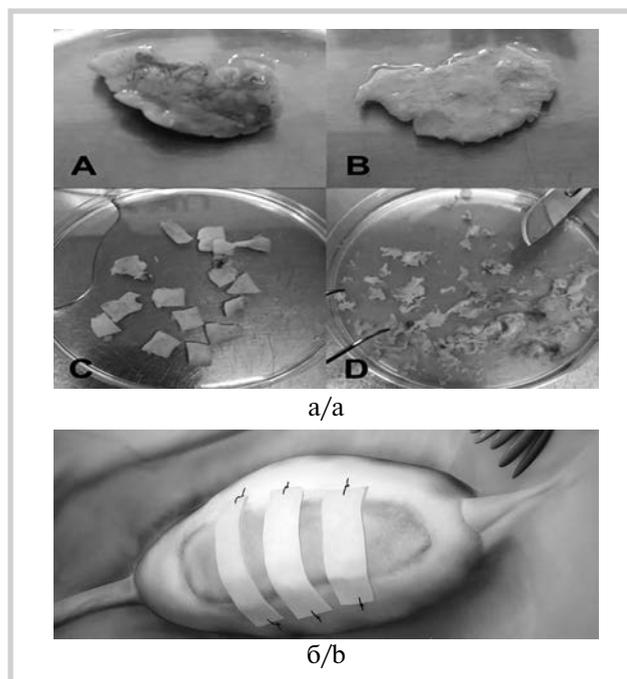


Рис. 3. Техника подготовки яичниковой ткани к трансплантации.

а — подготовка ткани яичника для заморозки; б — трансплантация фрагмента кортекса яичника на контралатеральный яичник. Для фиксации обычно используются самодegradирующие гемостатические сетчатые материалы.

Fig. 3. Techniques of ovarian tissue preparation and transplantation.

а — preparation of ovarian tissue for freezing; б — transplantation of an ovarian cortex fragment to the contralateral ovary. Self-degrading haemostatic mesh materials are usually used for fixation.

Если ранее удален весь яичник, его кортикального слоя достаточно для приготовления полосок на 2–3 аутогосплантации при истощении перво-

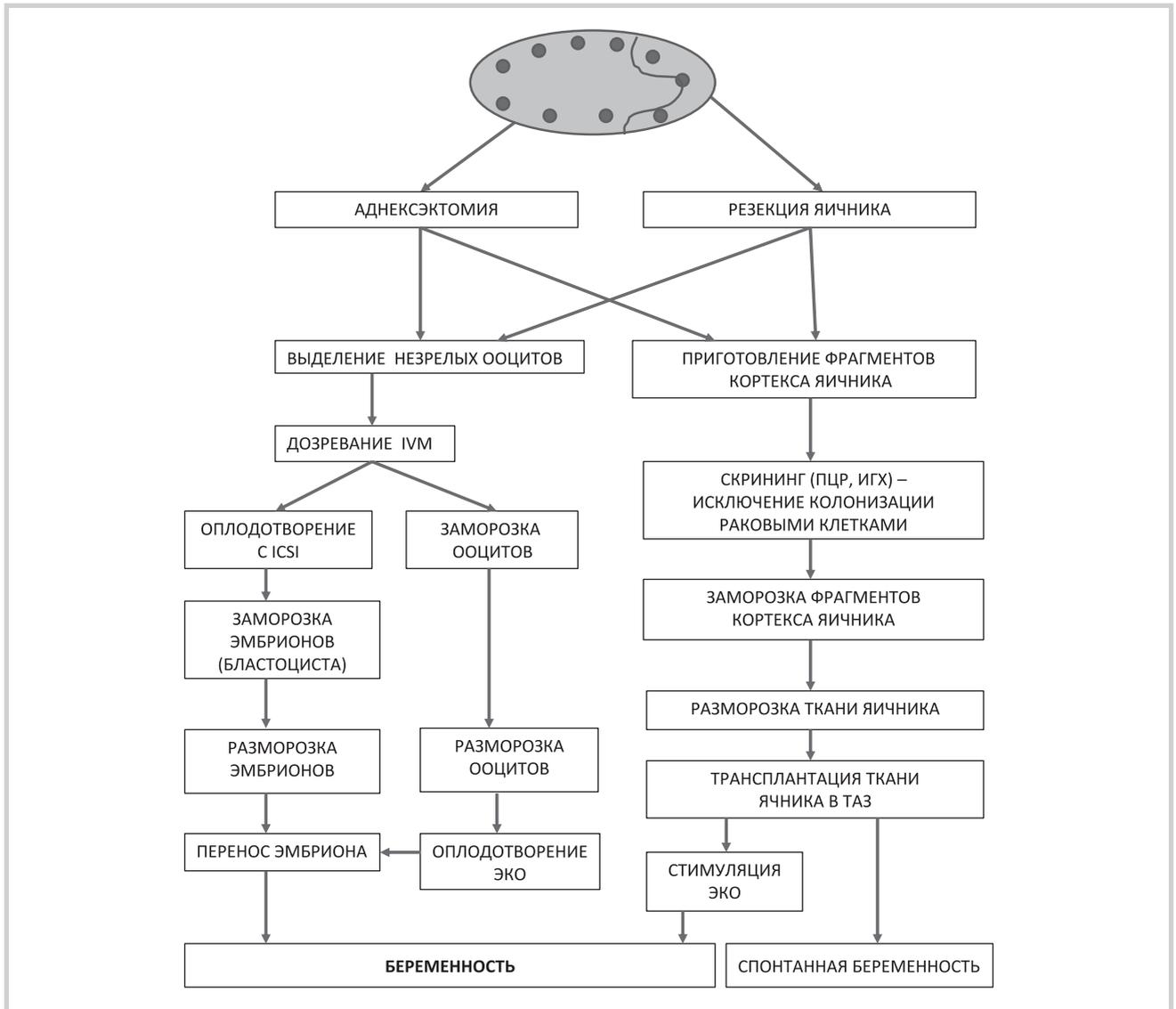


Рис. 4. Возможности получения беременности из нестимулированной яичниковой ткани.

Fig. 4. Pregnancy options when dealing with unstimulated ovarian tissue.

го трансплантата. У женщин, родивших детей, место введения трансплантата не имело значения, примерно 30% родили после помещения трансплантата в яичник, примерно столько же — после трансплантата под брюшину, остальные — в результате комбинации мест введения. В данном исследовании востребованность замороженного биоматериала была высокой — 276 из 285 пациентов планировали беременность, 62% зачали самостоятельно. Частота наступления беременности составила 38%, частота родов — 26% (n=75). Только 50% пациенток, проходящих программу ЭКО, дошли до этапа переноса эмбриона, у 31% при стимуляции пункции были нерезультативными (синдром пустого фолликула). Из тех, кто забеременел в процессе ЭКО, роды произошли у 43%, но и частота выкидышей была значительной (37%), вероятно, за счет формирования неполноценного желтого тела и недо-

статочного количества прогестерона. Это свидетельствует о не всегда полноценном фолликулогенезе после трансплантации яичниковой ткани, вероятно, ввиду ранних ишемических изменений. Большинство экспертов по умолчанию рассматривают пациентов после трансплантации как пациентов с бедным ответом. Важно, что ввиду высокой частоты спонтанных зачатий и более низкого риска развития осложнений в этой группе ЭКО не должно рассматриваться априори как основной способ получения беременности у данных пациенток [7].

Частота рецидивов у пациенток в этом исследовании составила 4,2% (n=12,7), из них — 96 с РМЖ, который был самым частым диагнозом среди 285 пациентов, что не отличается от популяционной частоты рецидивов (7%) у женщин моложе 40 лет [161]. Время до рецидива колебалось от 2 месяцев до 10 лет по-

сле трансплантации. Ни один из рецидивов не связан с самой трансплантацией, так как все они имели отдаленное от фрагмента яичника расположение, близкое к первичной опухоли [162]. На **рис. 4** отражены возможные манипуляции с нестимулированной яичниковой тканью.

Отдельного внимания заслуживают пациенты, ранее получавшие лучевую терапию на область таза. Ни одной беременности у пациентов, получивших более высокие дозы на матку по поводу РШМ и рака анального канала, не было, несколько беременностей получено у пациентов, пролеченных более низкими дозами облучения, например, при раке толстой кишки или при лимфомах и лейкозах в рамках полного облучения таза [153]. Современные методы фокусированной лучевой терапии (IGRT — image-guided radiation therapy, IMRT — intensity-modulated radiation therapy) позволяют полностью избежать облучения тела матки при терапии, например, РШМ, тем самым сохраняя функциональность эндометрия и миометрия для имплантации эмбриона и вынашивания беременности [163]. В целом если матка получила дозу >25 Грей, беременность не рекомендуется, >45 Грей — беременность противопоказана. Лучевая терапия на матку, проведенная в детском возрасте, оказывается более проблематичной для возможного вынашивания беременности, чем ЛТ, проведенная во взрослом возрасте [164]. Трансплантация яичниковой ткани в облученный ранее таз возможна при минимальных дозах полученной лучевой нагрузки, при которых возможно вынашивание беременности. Если матка не функциональна из-за высоких доз облучения, пересадка яичниковой ткани с большой вероятностью не закончится собственной беременностью и теоретически может быть использована только для получения ооцитов в результате стимуляции, их забора и вынашивания беременности суррогатной матерью. Пациенты, получившие ХТ до трансплантации яичниковой ткани, не являются оптимальными пациентами для этой процедуры ввиду выраженного повреждения примордиальных фолликулов [165], но она в некоторых случаях может оказаться единственной опцией. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) в 2020 г. включило этих пациентов в список возможных кандидатов для трансплантации [166].

Резюме

1. Попытки естественного зачатия, искусственная инсеминация и экстракорпоральное оплодотворение в нестимулированном цикле у пациенток позднего репродуктивного возраста после аднексэктомии имеют исключительно низкую результативность и иногда обуславливают еще большее снижение овариального резерва за счет временного фактора.

2. При эстроген-позитивных опухолях яичников в анамнезе (после стойкой ремиссии) или активных

(рак молочной железы перед неoadьювантной химиотерапией) предпочтение должно отдаваться протоколам стимуляции с летрозолом с мониторингом уровней эстрадиола лабораторно во время стимуляции. При остальных видах гинекологического (рак эндометрия, рак шейки матки) и негинекологического рака возможно применение стандартных протоколов стимуляции.

3. При невозможности стимуляции до начала цитотоксической терапии забор фрагмента или целого яичника является методом выбора.

4. При первичных опухолях яичников яичниковая ткань для последующей трансплантации применяться не может, но может использоваться для выделения незрелых ооцитов с последующим лабораторным дозреванием IVM и дальнейшим оплодотворением созревших ооцитов.

5. При негинекологических видах рака забор яичниковой ткани может применяться для последующей трансплантации в таз после достижения стойкой ремиссии заболевания. Данная техника связана с удовлетворительными репродуктологическими результатами и не повышает риск рецидива онкологического заболевания.

3.3. Вынашивание беременности

Вопрос вынашивания онкологическими пациентами собственной биологической беременности (спонтанной или полученной в результате ЭКО) или беременности с донорскими ооцитами или эмбрионами почти всегда актуален и определяется анатомической и функциональной сохранностью репродуктивного тракта. Безопасность гормонального влияния беременности и риски вертикального метастазирования обсуждались выше.

Риски акушерских осложнений в целом для этой группы онкологических пациентов уменьшаются пропорционально времени от окончания онкологической терапии до зачатия [127]. При достижении оптимального индивидуально определенного срока наблюдения обычно проводится междисциплинарный консилуим с участием лечащего врача-онколога, врача-акушера-гинеколога и репродуктолога для выработки оптимального плана наблюдения за беременностью, пациентка получает консультации относительно имеющихся акушерских рисков и способов их снижения.

Среди пациентов группы риска по преждевременным родам, рождению маловесных детей и акушерским кровотечениям — женщины, прошедшие органосохраняющее хирургическое лечение по поводу РШМ, — конизацию и радикальную трахелэктомию.

После ножевой конизации в общей популяции вероятность преждевременных родов в срок ранее 28—30 недель составляет 4,2% (контрольная группа после биопсии — 0,8%), в срок 30—34 недели — 4,6% (контроль — 1,6%) [167]. Вероятность преждевременных родов и ИЦН также увеличивается пропорциональ-

но высоте конического биоптата: <10 мм — риск составляет 7,6%, 10–14 мм — 10,6%, 15–19 мм — 15,5%, >20 мм — 18% [168]. При типичной плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии (HSIL) нет клинической необходимости в высокой конизации, которая требуется при дисплазии железистого эпителия шейки, встречающейся лишь в 15–20% случаев. Контролируя высоту конуса интраоперационно, хирург может значительно сократить частоту этих послеоперационных осложнений. Как указывалось выше, наступление беременности считается безопасным через 6 мес после конизации при условии нормальных цитологической картины и данных осмотра. На 14–16-й неделях беременности рекомендовано проведение трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии, при длине шейки менее 25 мм обсуждается необходимость планового наложения церкляжа.

Репродуктивные исходы после радикальной трахелэктомии заслуживают отдельного внимания. Наиболее частым отсроченным послеоперационным осложнением является стеноз канала нижней части тела матки, частота развития которого составляет 5–10% и зависит от хирургического доступа (меньше при влагалищном) и от хирургической техники [169]. Самой частой причиной стеноза считается наложение церкляжа, которое рассматривается обычно как стандартный этап данного вмешательства. К сожалению, осложнение является отсроченным, поэтому интраоперационное введение в канал полости матки ВМС или катетеров предотвращает стеноз только в краткосрочной перспективе. Обычно стеноз субтотальный, то есть не препятствует отхождению менструальной крови, но достаточный, чтобы потребовать бужирования и внутриматочной инсеминации при планировании беременности, что обычно безопасно делать через 6 месяцев после операции.

Ввиду отсутствия шейки матки после операции риск преждевременных родов (33–38%) и выкидышей во втором триместре (6–10%) повышается [170]. Основными причинами являются ИЦН, преждевременный разрыв плодного пузыря, восходящие генитальные инфекции, формирование и разрыв варикозных сплетений в районе маточно-влагалищного анастомоза и прилегание плаценты. Риск выкидышей в первом триместре близок к общепопуляционному (15%) [44], но выскабливание полости матки для эвакуации содержимого матки часто является проблематичным из-за абдоминального церкляжа, в отдельных случаях процедура осложняется эндометритом.

Применение вагинальных форм прогестерона с 20-й недели беременности, по некоторым данным, может снижать риск преждевременных родов у этих пациенток [171], другое исследование подтверждает влияние прогестерона на частоту преждевременных родов [172].

После 18 недель беременности рекомендовано проводить акушерские осмотры и УЗИ для опреде-

ления длины и формы остаточного канала нижнего маточного сегмента: 1 раз в 2 нед с 18-й по 28-ю неделю, далее еженедельно до родоразрешения. РАР-тесты проводятся дважды во время беременности и через 6–8 нед после кесарева сечения. В целом 70–80% пациенток родоразрешаются в третьем триместре.

Кесарево сечение является единственной формой родоразрешения после трахелэктомии с наложением церкляжа и проводится в плановом порядке обычно в срок 34–37 недель, срок в значительной мере определяется результатами антенатального тестирования плода. Интраоперационно нередко выявляется значительный спаечный процесс в тазу, что может затруднить и удлинить операцию. После извлечения плода стандартный прием с расширением цервикального канала со стороны полости матки не рекомендован и может быть чреват травмированием нижнего маточного сегмента и прорывом церкляжа. После родоразрешения особое внимание следует уделять признакам эндометрита ввиду более затруднительного отхождения лохий из-за церкляжа, хотя его частота в целом не велика, вероятно, благодаря профилактическому применению антибиотиков после операции кесарева сечения [170].

Другой категорией пациентов с повышенным акушерским риском являются женщины, ранее получившие лучевую терапию на таз с последующей трансплантацией яичниковой ткани: у них отмечались акушерские осложнения в виде преждевременных родов и рождения детей с экстремально низкой массой тела [173]. Речь идет об умеренных лучевых дозах, после чего беременность не противопоказана, а не о ЛТ с лечебным намерением, как при РШМ или раке прямой кишки.

Пациенты, получившие гормонотерапию по поводу раннего РЭ с излечением по данным контрольного гистологического исследования соскоба и забеременевшие любым из способов, не имеют специфического акушерского риска ввиду сохранности репродуктивного тракта. Акушерское наблюдение за такими пациентами обычное, родоразрешение проводится в соответствии с акушерскими показаниями [70].

Вынашивание беременности после органосохраняющего лечения ПОЯ и раннего высокодифференцированного рака яичника при соблюдении рекомендованного интервала ремиссии более 2 лет обычно не имеет особенностей и не сопряжено с повышением акушерского риска. Родоразрешение проводится по акушерским показаниям, необходимости в проведении кесарева сечения для получения тазовых смывов и визуального осмотра органов таза нет.

Пациентки, забеременевшие в результате ЭКО после трансплантации яичниковой ткани, имеют высокий риск выкидышей в первом триместре (до 37%), однако акушерский риск после достижения 23 недели беременности у этих пациентов не повышен [153].

Резюме

1. Риск акушерских осложнений уменьшается по мере увеличения времени от окончания лечения онкологического заболевания. Это же время обычно требуется для исключения из группы планирования беременности пациенток с более агрессивно протекающими заболеваниями и ранним рецидивированием. Двухлетний период наблюдения перед планированием беременности обычно рекомендуется большинству онкологических пациенток.

2. Больные раком шейки матки, которым выполнены органосохраняющие операции, находятся в группе риска по истмико-цервикальной недостаточности и преждевременным родам и должны более часто наблюдаться врачом-акушером-гинекологом с опытом ведения подобных пациенток.

3. Пациенткам с опухолями, исключая рак шейки матки после трахелэктомии с наложением церкляжа, не противопоказано влагалищное родоразрешение.

4. Программы суррогатного материнства должны как можно раньше обсуждаться с пациентками, которые потеряют в результате органосохраняющего лечения функцию матки или шейки матки (операции, лучевая терапия).

3.4. Необходимость проведения радикальных операций после родоразрешения

Для большинства пациентов после ранее проведенных органосохраняющих онкогинекологических операций и после наступления успешной беременности и деторождения необходимости в радикальной хирургии нет. В соответствии с рекомендациями NCCN (NCCN Recommendations, Version 1.2024), пациентам с ранним РЭ, достигнувшем излечения и последующих родов, после окончания деторождения рекомендована радикальная хирургия — гистерэктомия с маточными трубами в плановом порядке, так как сохраняются факторы риска (ожирение, генетические факторы и др.), и вероятность рецидива теоретически повышена. В реальной же практике абсолютное большинство (96,8%) молодых пациенток после рождения ребенка отказываются от гистерэктомии для планирования второй беременности или по другим причинам. Данные нашего крупного проспективного исследования показывают, что женщины, родившие ребенка после гормонотерапии РЭ, при длительном наблюдении имеют минимальный риск рецидивов (11,3%) по сравнению с не родившими (37,2%), так же как и пациенты (10%), продолжающие использование ВМС с ЛНГ в качестве поддерживающей терапии [70].

Роль радикальной хирургии после деторождения при ГКОЯ остается предметом дискуссии, и требуется взвешивание риска преждевременного наступления менопаузы после двусторонней аднексэктомии [174]. Пациентам с анамнезом герминогенных опухолей яичников после деторождения радикаль-

ная хирургия не требуется из-за высокой частоты излечения [82].

При СПОЯ, когда по результатам стадирования сохраняется один контралатеральный яичник и матка, после деторождения показания к радикальной хирургии являются нерешенным вопросом, часто определяются возрастом пациентки и ее дальнейшими репродуктивными намерениями. В ситуациях, когда оперативное лечение рецидива ПОЯ в единственном яичнике выполняется в органосохраняющем объеме (резекция) для возможности стимуляции сохраненного фрагмента яичника в рамках программы ЭКО при условии неинвазивных имплантов, то решение об удалении этого фрагмента с маточной трубой после получения достаточного количества эмбрионов удовлетворительного качества принимается обычно проще подтвержденного рецидивирующего течения заболевания. Учитывая уже произошедший рецидив заболевания и вероятность его прогрессирования в инвазивный процесс, следует отметить, что отсроченное удаление фрагмента яичника через 10–12 мес (после беременности и родов) имеет сомнительную безопасность.

При высококодифференцированном раке яичников ранних стадий (IA–IB) планирование беременности обсуждается после двухлетней стойкой ремиссии, когда прогноз для пациентов уже улучшился. При быстром наступлении беременности рождение ребенка произойдет еще через 1 год, на этом этапе после трехлетней ремиссии проведение радикальной хирургии (аднексэктомии) имеет мало оснований, такие пациентки обычно остаются под динамическим наблюдением.

Пациентки с ранними стадиями РШМ, получившие органосохраняющее хирургическое лечение и родившие детей, также часто обращаются к онкогинекологам для обсуждения необходимости радикальной хирургии после рождения ребенка. Гистерэктомия у пациенток, ранее прошедших радикальную трахелэктомию и родивших детей, не рекомендована ввиду длительной к тому моменту ремиссии при заболевании низкого риска с точки зрения рецидива. Целесообразность радикального лечения у пациенток с персистенцией ВПЧ тоже не определена.

Резюме

1. Для большинства пациенток, которым выполнены органосохраняющие операции, и родивших необходимости в радикальной хирургии после деторождения нет.

2. Пациентки с пограничными опухолями яичников после хирургического лечения рецидива в единственном яичнике при получении достаточного количества эмбрионов в процессе стимуляции должны быть консультированы относительно необходимости удаления остающегося фрагмента яичника, желательно до переноса эмбрионов.

3. Целесообразность гистерэктомии у пациентов с раком шейки матки после трахелэктомии и родов, но с сохраняющимся носительством вируса папилломы человека высокого риска остается неясной.

4. ВАРИАНТЫ СОХРАНЕНИЯ И РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКЦИИ ПРИ НЕГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ВИДАХ РАКА

4.1. Рак кишечника

При III стадии рака толстой кишки без отдаленных метастазов обычно проводится хирургическое лечение с последующей ХТ: операция не влияет на фертильность, как и практически не влияют на фертильность 5-фторурацил и капецитабин, однако оксалиплатин имеет умеренную гонадотоксичность. При раке прямой кишки частым методом лечения является ЛТ на область таза в дозах, не совместимых с сохранением фертильности [175]. Методом выбора для сохранения фертильности у этих пациентов является индукция суперовуляции, при отсутствии времени или возможности — забор кортекса яичника для последующей трансплантации. Если планируется только ЛТ на область таза, рационально проведение лапароскопической транспозиции яичников; если будет проведена ХТ и ЛТ, один яичник может быть транспонирован, второй удален для заморозки яичниковой ткани.

4.2. Рак щитовидной железы

Аблационная терапия радиоактивным йодом I^{131} часто показана при раке щитовидной железы. Этот препарат вызывает транзиторную аменорею у более, чем 20% женщин, но эффект недолгосрочный, ввиду чего органосохранение этим пациентам не показано в случаях однократного введения йода.

4.3. Саркомы

Хирургия является основным методом лечения сарком. Радиотерапия может быть показана при местнораспространенных и низкодифференцированных саркомах. Сохранение фертильности может быть показано при расположении сарком в тазу или в бедрах. Если используется ХТ, обычно она проводится высоко гонадотоксичными алкилирующими агентами [176]. Оптимальной стратегией является индукция суперовуляции и забор ооцитов, если обстоятельства или время не позволяет провести ее, забор яичниковой ткани и/или транспозиция являются методами выбора для этих пациенток.

4.4. Рак молочной железы

РМЖ является самым частым злокачественным процессом у женщин репродуктивного возраста. Тактика проведения НАХТ определяется типом опухоли и риском дальнейшего рецидивирования. Гона-

дотоксичность обычно используемых протоколов ХТ АС-Т определяется как умеренная с наступлением необратимой аменореи у 40—60% пациентов (см. табл. 1). Параллельно с ХТ снижение ее гонадотоксичности рекомендовано использованием агонистов ГнРГ для сохранения возможности беременности и после проведения НАХТ [22]. Оптимальным подходом для сохранения фертильности у этих пациенток является витрификация ооцитов после летрозолового цикла индукции овуляции в протоколе Random Start, которые не сопряжены ни с ухудшением онкологического прогноза, ни со значительной отсрочкой в процессе лечения [102]. Если для проведения «быстрого» цикла стимуляции нет времени или возможностей, разрешен забор яичниковой ткани для выделения незрелых ооцитов и последующими ИВМ и витрификацией. Забор яичниковой ткани до НАХТ для трансплантации у этих пациенток не безопасен. Целесообразнее выполнять его в возрасте до 35 лет, когда реалистично возобновление работы фрагмента яичника, но большие РМЖ до 35 лет обычно являются носителями мутаций в гене *BRCA*, и пересадка яичникового трансплантата повышает риск рака яичников, который начинает увеличиваться именно после 35 лет [177].

Адьювантная гормональная терапия при РМЖ напрямую не ухудшает фертильность, но требует большой продолжительности от 5 до 10 лет в зависимости от факторов риска рецидивирования, что негативно сказывается на овариальном резерве. Как отмечено при обсуждении онкологической безопасности беременности после лечения, пациенткам с благоприятным прогнозом после двухлетней стойкой ремиссии на фоне получения тамоксифена возможно его временное (до 24 мес) прекращение для наступления беременности (самопроизвольно или посредством летрозоловых циклов стимуляции), ее вынашивания, родов и лактации с последующим добавлением пропущенных месяцев без тамоксифена для получения суммарного рекомендованного времени его приема. Отмена тамоксифена рекомендована за 2—3 мес до имплантации ввиду его тератогенного эффекта [129]. Стимуляция суперовуляции с летрозолом является безопасной в этом временном интервале.

4.5. Гематологические злокачественные заболевания

Обсуждение сохранения фертильности особенно важно у пациенток этой группы, так как большинство женщин с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и болезнью Ходжкина находятся в подростковом или раннем взрослом возрасте. Кроме того, многим из этих пациенток показано проведение трансплантации костного мозга, что сопряжено с высоким риском ПНЯ [178]. Риск бесплодия имеет прямую корреляцию с молодым возрастом. Если используется

Таблица 3. Доступные методы сохранения фертильности при различных видах гинекологического рака

Table 3. Fertility-preservation techniques available for gynecologic cancers

Вид рака	НАХТ	Органосохранение	Сохранение яичников	ЭКО стандартное	ЭКО (летрозол)	Спонтанная беременность	Показания к адъювантной терапии	Забор ткани яичника и IVM
РШМ ст. 1A1	Нет	Ножевая конизация (при чистом крае)	Да	Да	*	Да	ЛАЭ (при ЛВИ+)	—
РШМ стадия 1A2—1B1 (ВПЧ+)	Нет	Трахелэктомия. При ЛВИ—: конизация/простая трахелэктомия + ЛАЭ	Да	Да	—	Да ИИ (стеноз) или ПЭ	Транспозиция перед ХЛТ при +крае, +ЛУ	Возможно (в случае ХЛТ)
РШМ плоскоклеточный, стадия 1B2, ЛВИ—	Да	НАХТ, при ответе — трахелэктомия/конизация + ЛАЭ	Да	Да	—	Да, ИИ (стеноз) Или ПЭ	При +крае или +ЛУ (перед ЛТ транспозиция)	Возможно при транспозиции (перед ХЛТ)
РШМ аденоплоскоклеточный, стадия 1B2 или плоскоклеточный + ЛВИ	Да	ЛАЭ до начала НАХТ, при отрицательных лимфоузлах НАХТ + радикальная трахелэктомия/трахелэктомия/конизация	Да, при реализации органосохраняющего сценария	Нет	Да, по показаниям	Да, искусственная инсеминация (стеноз) или ПЭ	При +крае или +ЛУ — ХЛТ, транспозиция не рекомендована	Да, при необходимости ХЛТ перед ее началом
РШМ плоскоклеточный, стадия 2B—3C	Нет	Транспозиция яичников + ХЛТ	Да	Да, при доступе к заднему своду для пункции	—	Нет (суррогатное материнство)	ХЛТ	Возможна
РШМ аденокарцинома, стадия 2B—3C	Нет	Да (без функции) ХЛТ	Да (без функции) ХЛТ	Нет	Да (при доступе к заднему своду для пункции)	Нет (суррогатное материнство)	ХЛТ	Возможна
РЭ эндометриодный, стадия 1A, без инвазии миометрия, Gr1—2	Нет	Да (гормонотерапия ЛНГ ВМС + агонист ГнРГ + 3 РДВ)	Да	Да	—	Да или ПЭ (при низком овариальном резерве)	Да (продолжение терапии ЛНГ ВМС, если нет планов беременности сразу)	—
ПОЯ, стадия 1—3 (стадирование)	Нет	Да, односторонняя аднексэктомия + оментэктомия + смывы + биопсия	Да (здоровый противоположный яичник)	Да	—	Да или ПЭ	Нет	Да
Gr. 1, РЯ, стадия 1A—1B (стадирование)	Нет	Да, односторонняя аднексэктомия + ЛАЭ + оментэктомия + смывы + биопсия	Да (здоровый противоположный яичник)	Нет	Да (после 2 лет ремиссии на фоне гормонотерапии)	Да или ПЭ (при низком овариальном резерве)	Гормонотерапия (ИА + агонист ГнРГ) 2 года	Да
Gr. 3, РЯ, стадия 1—3 (стадирование)	+/—	Нет	Нет	Нет	Нет	При сохранении матки + после 5 лет ремиссии	ХТ	Да
ГКОЯ, стадия 1A (стадирование), без разрыва опухоли	Нет	Односторонняя аднексэктомия + оментэктомия + биопсия + смывы	Да (здоровый противоположный яичник)	Нет	Да (после ремиссии 2+ года)	Да (после ремиссии 2+ года) или ПЭ	Нет	Да
Герминогенные опухоли яичников, стадия 1—3, стадированные	Нет	Односторонняя аднексэктомия + оментэктомия + биопсия + смывы	Да (здоровый противоположный яичник)	Да	—	Да	Иногда (ВЕР), восстановление функции яичника 80—90%	Да
Носители мутации BRCA1 (здоровые), 35—40 лет	Нет	Двусторонняя аднексэктомия, сохранение матки	Нет	Да (до аднексэктомии)	—	Да или ПЭ	Нет	Да

Примечание. Здесь и в табл. 4: * — не требуется или неактуально.

Таблица 4. Доступные методики сохранения фертильности при не гинекологических раках

Table 4. Fertility-preservation techniques available for non-gynecologic cancers

Вид рака	ЭКО стандартное	ЭКО (летрозол)	Спонтанная беременность	Забор ткани яичника + трансплантация	Забор ткани яичника + IVF
Рак толстой кишки	Да	*	Да или ПЭ (в стойкой ремиссии)	Да, но обычно НТ	Да, но обычно НТ
Рак прямой кишки, только операция	Да	—	Да Или ПЭ	—	—
Рак прямой кишки, лучевая терапия	Да, после транспозиции	—	Нет (суррогатное материнство)	Да	Да
Рак щитовидной железы	Да, при необходимости	—	Да или ПЭ	Только в случаях ХТ и наличия отдаленных метастазов	Только в случаях ХТ и наличия отдаленных метастазов
Лейкозы, лимфома Ходжкина	Да	—	Да или ПЭ	Да (опасение о контаминации трансплантата)	Да
Меланома	Да, перед началом иммунотерапии	—	Да (при стойкой ремиссии) или ПЭ	Да	Да
РМЖ, ЭР+, показана НАХТ	Нет	Да, до НАХТ (RSP)	Да (после 2+ лет ремиссии, целесообразность исходя из овариального резерва) или ПЭ	Нет	Да
РМЖ, ЭР+, показано хирургическое лечение	Нет	Да, до операции (RSP)	Да (после 2+ лет ремиссии, целесообразность исходя из овариального резерва) или ПЭ	Нет	Да
Трижды негативный РМЖ, показана ХТ	Да, до начала НАХТ (RSP)	—	Да (после 2+ лет ремиссии, целесообразность исходя из овариального резерва) или ПЭ	Нет	Да
РМЖ, ЭР+, на фоне приема тамоксифена, ремиссия 2 года	Нет	Да	Да (после полного обследования, консилиума и отмены тамоксифена, целесообразность зависит от овариального резерва) или ПЭ	Нет	Да
Носители мутации синдрома Линча (здоровые), 35—40 лет	Да	—	Да или ПЭ	Нет	Да

ХТ в режиме АВВД, риск необратимой менопаузы не высок, она практически никогда не происходит у женщин до 25 лет, а у женщин до 45 лет риск транзитной менопаузы составляет 33% [179]. Режимы терапии при ОМЛ и ОЛЛ также редко сопряжены с ПНЯ. Стратегии органосохранения показаны главным образом пациентка перед трансплантацией костного мозга с тотальным облучением тела [180]. Забор и последующая трансплантация яичниковой ткани в ремиссии сопряжена с теоретическим риском возврата опухолевых имплантов с фрагментом яичника после разморозки. Перед пересадкой яичниковая ткань обследуется с помощью ИГХ и ПЦР на наличие микрометастазов на ее поверхности в случаях лейкемии (частота контаминации трансплантата злокачественными клетками оценивается в 33% при ХМЛ) и лимфомах (до 70% при ОЛБЛ) [159]. Клиническое значение этик клеток остается не ясным: в литературе не сообщается ни об одном случае рецидива онкологического заболевания, связанном именно с трансплантацией контаминированной ткани яичника [1].

Резюме

1. Для большинства негинекологических видов рака наиболее оптимальной и безопасной техникой сохранения фертильности является стимуляция овуляции и экстракорпоральное оплодотворение до начала цитотоксической терапии. В редких случаях, когда ее проведение невозможно, производится забор яичниковой ткани с последующей трансплантацией в таз при достижении ремиссии.

2. Пациентам с эстрогенпозитивными опухолями молочной железы перед началом неoadъювантной химиотерапии рекомендовано проведение «быстрого» (RSP) цикла стимуляции с летрозолом с мониторингом уровней эстрадиола, а до начала неoadъювантной химиотерапии и в процессе ее проведения — применение агониста гонадотропин-рилизинг-гормона.

3. Больным раком молочной железы, принимающим тамоксифен в течение 2 лет ремиссии, возможно временное прерывание его приема («baby break») на срок до 24 мес для планирования и вынашивания беременности, после чего пропущенные месяцы прие-

ма тамоксифена добавляются для достижения суммарно рекомендованной продолжительности его приема.

4. Большинство лечебных протоколов при гематологических злокачественных процессах обладают низкой гонадотоксичностью. Исключение составляет трансплантация костного мозга после тотального облучения тела. Экстракорпоральное оплодотворение до начала лечения или трансплантация яичниковой ткани являются основными методами сохранения репродукции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании опубликованных исследований и накопленного опыта в ведущих медицинских цен-

трах мира на сегодняшний день большинству онкологических пациентов репродуктивного возраста доступны один или несколько методов сохранения фертильности, каждый из которых онкологически безопасен, то есть их применение не сопряжено с увеличением риска рецидива основного заболевания или возникновения новых. В табл. 3, 4 суммирована информация о наиболее частых клинических ситуациях с гинекологическими и негинекологическими онкологическими заболеваниями и доступных методах сохранения фертильности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, Rovirosa Á, Vázquez L, Zeberio-Etxetxipia I, Andrés M, Bassas L, Ceballos-García E, Domingo J, Manau-Trullas D. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clinical and Translational Oncology*. 2022;24(2):227-243. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02699-2>
- Адамян Л.В., Жрдания К.И., Паяниди Ю.Г., Тырсина Е.Г. Возможности реабилитации онкологических больных и сохранение их репродуктивной функции. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2010;4:118-122. Adamyan LV, Jordania KI, Payanidi YuG, Tyrsina EG. Possibilities of rehabilitation in cancer patients to preserve their reproductive function. *Opuxoli zhenskoj reproduktivnoj sistemyt*. 2010;4:118-122. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2010-0-4-118-122>
- Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(19):1994-2001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>
- Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, Paluch-Shimon S, Halaska MJ, Uzan C, Meissner J, von Wolff M, Anderson RA, Jordan K. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2020;31(12):1664-1678. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006>
- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, Costa M, Revelli A, Salvagno F, Gennari A, Ubaldi FM, La Sala GB, De Stefano C, Wallace WH, Partridge AH, Anserini P. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Medicine*. 2016;14:1. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0545-7>
- Levine JM, Kelvin JF, Quinn GP, Gracia CR. Infertility in reproductive-age female cancer survivors. *Cancer*. 2015;121(10):1532-1539. <https://doi.org/10.1002/cncr.29181>
- Киселёва М.В., Абакушина Е.В., Цыб А.Ф. Вспомогательные репродуктивные технологии в сохранении репродуктивной функции онкологических больных. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2009;(1-2):118-122. Kiseleva MV, Abakushina EV, Tsyb AF. Assisted reproductive technologies in preserving the reproductive function of cancer patients. *Opuxoli zhenskoj reproduktivnoj sistemyt*. 2009;(1-2):118-122. (In Russ.).
- Chan JL, Letourneau J, Salem W, Cil AP, Chan SW, Chen LM, Rosen MP. Regret around fertility choices is decreased with pre-treatment counseling in gynecologic cancer patients. *Journal of Cancer Survivorship*. 2017;11(1):58-63. <https://doi.org/10.1007/s11764-016-0563-2>
- Oktem O, Oktay K. A novel ovarian xenografting model to characterize the impact of chemotherapy agents on human primordial follicle reserve. *Cancer Research*. 2007;67(21):10159-10162. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2042>
- Rodríguez-Wallberg KA, Anastacio A, Vonheim E, Deen S, Malmros J, Borgström B. Fertility preservation for young adults, adolescents, and children with cancer. *Uppsala Journal of Medical Sciences*. 2020;125(2):112-120. <https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1737601>
- Клинические рекомендации. Пограничные опухоли яичников*. 2020. Одобрено Научным Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ссылка активна на 17.01.24. *Klinicheskie rekomendacii. Pogranichnyte opuxoli yaichnikov*. Odobreno Nauchnytm Sovetom Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2020. Accessed January 17, 2024. (In Russ.). https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/pogranichnye_opuholi_jaichnikov.pdf
- Клинические рекомендации. Рак тела матки и саркомы матки*. 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ссылка активна на 17.01.24. *Klinicheskie rekomendacii. Rak tela matki i sarkomyt matki*. 2021. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. Accessed January 17, 2024. (In Russ.). <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-tela-matki-i-sarkomy-matki-2021.pdf>
- Волочаева М.В., Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Влияние противоопухолевого лечения на репродуктивную систему женщин: методы защиты и сохранения функции яичников. *Клиническая онкогематология*. 2014;7(2):114-121. Volochaeva MV, Shmakov RG, Demina EA. Influence of chemotherapy on reproductive system: methods of protection and preservation of ovarian function. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2014;7(2):114-121. (In Russ.).
- Martinez F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Human Reproduction*. 2017;32(9):1802-1811. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex218>

15. Schover LR. Premature Ovarian Failure and Its Consequences: Vasomotor Symptoms, Sexuality, and Fertility. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(5):753-758. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.1655>
16. Gerber B, Dieterich M, Müller H, Reimer T. Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;108(1):1-7. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9572-1>
17. Gerber B, Heintze K, Stubert J, Dieterich M, Hartmann S, Stachs A, Reimer T. Axillary lymph node dissection in early-stage invasive breast cancer: is it still standard today? *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;128(3):613-624. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1532-0>
18. Доброхотова Ю.Э., Морозова К.В. Возможности сохранения овариального резерва при лечении онкологических заболеваний. *Гинекология*. 2019;6:21-25. Dobrokhotova YuE, Morozova KV. Opportunities for ovarian reserve preservation in the treatment of oncological diseases. *Ginekologiya*. 2019;6:21-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.6.190709>
19. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, Giordano M, Garrone O, Pronzato P, Bighin C, Levaggi A, Giraudi S, Cresti N, Magnolfi E, Scotto T, Vecchio C, Venturini M. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: A randomized trial. *JAMA*. 2011;306:269-276. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.991>
20. Lambertini M, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Scotto T, Gori S, Giordano M, Garrone O, Levaggi A, Poggio F, Giraudi S, Bighin C, Vecchio C, Sertoli MR, Pronzato P, Del Mastro L. Ovarian suppression with triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies, and disease-free survival: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:2632-2640. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17291>
21. Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biology of Reproduction*. 1995;52(2):365-372. <https://doi.org/10.1095/biolreprod52.2.365>
22. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, Boni L, Unger JM, Anderson RA, Mehta K, Minton S, Poggio F, Albain KS, Adamson DJA, Gerber B, Cripps A, Bertelli G, Seiler S, Ceppi M, Partridge AH, Del Mastro L. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(19):1981-1990. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.0858>
23. *Key Statistics for Cervical Cancer*. American Cancer Society, 2023.
24. Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. *Онкогинекология*. 2018;3:64-78. Axel EM, Vinogradova NN. Statistics of malignant neoplasms of female reproductive organs. *Onkoginekologiya*. 2018;3:64-78. (In Russ.).
25. Mota F. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2003;82(6):505-509. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2003.00124.x>
26. Ostör AG. Pandora's box or Ariadne's thread? Definition and prognostic significance of microinvasion in the uterine cervix. Squamous lesions. *Pathology Annual*. 1995;30(2):103-136.
27. Abu-Rustum NR, Neubauer N, Sonoda Y, Park KJ, Gemignani M, Alektiar KM, Tew W, Leitao MM, Chi DS, Barakat RR. Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer. *Gynecological Oncology*. 2008;111(2):261-264. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.07.002>
28. Beiner ME, Hauspy J, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, Nofech-Mozes S, Smiil N, Rasty G, Khalifa MA, Covens A. Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: a matched case-control study. *Gynecological Oncology*. 2008;110(2):168-171. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.04.027>
29. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecological Oncology*. 2011;121(2):290-297. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.12.345>
30. Machida H, Mandelbaum RS, Mikami M, Enomoto T, Sonoda Y, Grubbs BH, Paulson RJ, Roman LD, Wright JD, Matsuo K. Characteristics and outcomes of reproductive-aged women with early-stage cervical cancer: trachelectomy vs hysterectomy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;461:e1-18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.020>
31. Li J, Wu X, Li X, Ju X. Abdominal radical trachelectomy: is it safe for IB1 cervical cancer with tumors >2 cm? *Gynecologic Oncology*. 2013;131:87-92. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.07.079>
32. Cao DY, Yang JX, Wu XH, Chen YL, Li L, Liu KJ, Cui MH, Xie X, Wu YM, Kong BH, Zhu GH, Xiang Y, Lang JH, Shen K. Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: preliminary results of a multi-center research in China. *British Journal of Cancer*. 2013;109:2778-2782. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.656>
33. Park JY, Joo WD, Chang SJ, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Long-term outcomes after fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy in young women with early-stage cervical cancer: an Asian Gynecologic Cancer Group (AGCG) study. *Journal of Surgical Oncology*. 2014;110:252-257. <https://doi.org/10.1002/jso.23631>
34. Plante M. Bulky Early-Stage Cervical Cancer (2-4 cm Lesions): Upfront Radical Trachelectomy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-Preserving Surgery: Which Is the Best Option? *International Journal of Gynecological Cancer*. 2015;25(4):722-728. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000410>
35. Schmeler KM, Pareja R, Lopez Blanco A, Humberto Fregnani J, Lopes A, Perrotta M, Tsunoda AT, Cantú-de-León DF, Ramondetta LM, Manchana T, Crotzer DR, McNally OM, Riege M, Scambia G, Carvajal JM, Di Guilmi J, Rendon GJ, Ramalingam P, Fellman BM, Coleman RL, Frumovitz M, Ramirez PT. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2021;31(10):1317-1325. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002921>
36. Einstein MH, Park KJ, Sonoda Y, Carter J, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: a comparison of surgical and pathologic outcomes. *Gynecologic Oncology*. 2009;112(1):73-77. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.09.007>
37. Nezhat C, Roman RA, Rambhatla A, Nezhat F. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. *Fertility and Sterility*. 2020;113(4):685-703. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.003>
38. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, Gebbski V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(20):1895-1904. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806395>
39. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, Campos SM, Chino J, Chon HS, Crispens MA, Dam-

- ast S, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Gaillard S, Giuntoli R, Glaser S, Holmes J, Howitt BE, Lea J, Mantia-Smaldone G, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Podoll M, Rodabaugh K, Salani R, Schorge J, Siedel J, Sisodia R, Soliman P, Ueda S, Urban R, Wyse E, McMillian NR, Aggarwal S, Espinosa S. NCCN Guidelines® Insights: Cervical Cancer, Version 1.2024. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2023;21(12):1224-1233. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0062>
40. Lv Z, Wang YY, Wang YW, He JJ, Lan WW, Peng JY, Lin ZH, Zhu RF, Zhou J, Chen ZQ, Jiang YH, Yuan Y, Xiong J. A meta-analysis of treatment for early-stage cervical cancer: open versus minimally invasive radical trachelectomy. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2023;23(1):727. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06036-z>
41. Johansen G, Lönnerfors C, Falconer H, Persson J. Reproductive and oncologic outcome following robot-assisted laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2016;141(1):160-165. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.01.028>
42. Kenter GG, Gregg S, Vergote I, Katsaros D, Kobierski J, van Doorn H, Landoni F, van der Velden J, Reed N, Coens C, van Luijk I, Colombo N, Steen-Banasik EV, Ottevanger N, Casado A; EORTC-55994 Study Group. Randomized Phase III Study Comparing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Versus Chemoradiation in Stage IB2-IIB Cervical Cancer: EORTC-55994. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(32):5035-5043. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02852>
43. Gwacham NI, McKenzie ND, Fitzgerald ER, Ahmad S, Holloway RW. Neoadjuvant chemotherapy followed by fertility sparing surgery in cervical cancers size 2-4 cm; emerging data and future perspectives. *Gynecologic Oncology*. 2021;162(3):809-815. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.06.006>
44. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertility and Sterility*. 2016;106(5):1195-1211.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.032>
45. Salman MC, Ozgul N, Yuce K. Widespread recurrence 7 years after radical abdominal trachelectomy for early cervical adenocarcinoma. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2015;2015:517496. <https://doi.org/10.1155/2015/517496>
46. Li X, Li J, Jiang Z, Xia L, Ju X, Chen X, Wu X. Oncological results and recurrent risk factors following abdominal radical trachelectomy: an updated series of 333 patients. *BJOG*. 2019;126(9):1169-1174. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15621>
47. Cai J, He X, Wang H, Dong W, Zhang Y, Zhao J, Willborn KC, Huang B, Wang Z, Jiang P. Topographic distribution of lymph node metastasis in patients with stage IB1 cervical cancer: an analysis of 8314 lymph nodes. *Radiation Oncology*. 2021;16(1):54.
48. Cao L, Kong W, Li J, Song D, Jin B, Liu T, Han C. Analysis of Lymph Node Metastasis and Risk Factors in 975 Patients with FIGO 2009 Stage IA-IIA Cervical Cancer. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2023;88(1):30-36. <https://doi.org/10.1159/000527712>
49. Li R, Lu ST, Si JG, Liu B, Wang H, Mei YY, Linghu H. Prognostic value of responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery for patients with stage IB(2)/IIA(2) cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2013;128:524Y529. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.11.006>
50. Rendón GJ, Lopez Blanco A, Aragona A, Saadi JM, Di Guilmi J, Arab Eblen C, Heredia Muñoz F, Pareja R. Oncological and obstetrical outcomes after neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer ≥ 2 cm. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2021;31(3):462-467. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002076>
51. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2018;28(4):641-655. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001216>
52. Zusterzeel PLM, Aarts JWM, Pol FJM, Ottevanger PB, van Ham MAPC. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Vaginal Radical Trachelectomy as Fertility-Preserving Treatment for Patients with FIGO 2018 Stage IB2 Cervical Cancer. *Oncologist*. 2020;25(7):e1051-e1059. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0063>
53. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Damast S, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Giuntoli R, Han E, Huh WK, Lurain Iii JR, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Sisodia R, Tillmanns T, Ueda S, Urban R, Wyse E, McMillian NR, Motter AD. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022;18(6):660-666. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0027>
54. Lissoni AA, Colombo N, Pellegrino A, Parma G, Zola P, Katsaros D, Chiari S, Buda A, Landoni F, Peiretti M, Dell'anna T, Fruscio R, Signorelli M, Grassi R, Floriani I, Fossati R, Torri V, Rulli E. A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02. Italian Collaborative Study. *Annals of Oncology*. 2009;20(4):660-665. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn690>
55. Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, Raspagliesi F, Barni S. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2014;133(1):117-123. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.01.042>
56. Theofanakis C, Koulakmanidis AM, Prodromidou A, Haidopoulos D, Rodolakis A, Thomakos N. Fertility-Sparing Treatment for Young Patients with Early-Stage Cervical Cancer: A Dawn of a New Era. *Frontiers in surgery*. 2022;9:867993. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.867993>
57. Buda A, Borghese M, Puppo A, Perotto S, Novelli A, Borghi C, Olearo E, Tripodi E, Surace A, Bar E, Scambia G, Fanfani F. Neoadjuvant Chemotherapy Prior Fertility-Sparing Surgery in Women with FIGO 2018 Stage IB2 Cervical Cancer: A Systematic Review. *Cancers*. 2022;14(3):797. <https://doi.org/10.3390/cancers14030797>
58. Laios A, Otiy M, Papadopoulou A, Gallos ID, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in cervical cancer; an updated meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):305. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01887-8>
59. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(19):2500-2510. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.2678>
60. Kotsopoulos J, Narod SA. Prophylactic salpingectomy for the prevention of ovarian cancer: Who should we target? *International Journal of Cancer*. 2020;147(5):1245-1251. <https://doi.org/10.1002/ijc.32916>
61. Sella T, Mironov S, Hricak H. Imaging of transposed ovaries in patients with cervical carcinoma. *AJR: American Journal of Roentgenology*. 2005;184(5):1602-1610. <https://doi.org/10.2214/ajr.184.5.01841602>

62. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of «untreated» hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-412. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850715\)56:2<403::aid-cnrcr2820560233>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850715)56:2<403::aid-cnrcr2820560233>3.0.co;2-x)
63. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, Alberts D, Curtin J. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006;106(4):812-819. <https://doi.org/10.1002/cncr.21650>
64. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Пронин С.М. Органосохраняющее и функционально щадящее лечение рака эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2007;1-2:50-57. Chulkova OV, Novikova EG, Pronin SM. Organ-preserving and functionally sparing treatment of endometrial cancer. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2007;1-2:50-57. (In Russ.).
65. Бохман Я.В., Прянишников В.А., Чепик О.Ф. *Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия*. М.: Медицина; 1979. Voxman YaV, Pryanishnikov VA, Chepik OF. *Kompleksnoe lechenie pri giperplasticheskix processax i rake etndometriya*. М.: Medicina; 1979. (In Russ.).
66. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;207:266.e1-12.
67. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecologic Oncology*. 2012;125:477.
68. Guillon S, Popescu N, Phelippea J, Koskas M. A systematic review and meta-analysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2019;146(3):277-288.
69. Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clinical Endocrinology*. 1982;17(6):529-536. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1982.tb01625.x>
70. Novikova OV, Nosov VB, Panov VA, Novikova EG, Krasnopolskaya KV, Andreeva YY, Shevchuk AS. Live births and maintenance with levonorgestrel IUD improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*. 2021;161(1):152-159. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.01.001>
71. Zaino R, Whitney C, Brady MF, DeGeest K, Burger RA, Buller RE. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas — prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology*. 2001;83(2): 355-362. <https://doi.org/10.1006/gy.2001.6400>
72. Schultheis AM, Ng CK, De Filippo MR, Piscuoglio S, Macedo GS, Gatus S, Perez Mies B, Soslow RA, Lim RS, Viale A, Huberman KH, Palacios JC, Reis-Filho JS, Matias-Guiu X, Weigelt B. Massively parallel sequencing-based clonality analysis of synchronous endometrioid endometrial and ovarian carcinomas. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(6):djv427. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv427>
73. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Логинов В.И., Чемерис Г.Ю., Адамян Л.В. Синхронные эндометриодные опухоли матки и яичников. Сложности интерпретации. *Проблемы репродукции*. 2018;24(4):66-70. Jordania KI, Payanidi YuG, Loginov VI, Chemeris GYu, Adamyan LV. Synchronous endometrioid tumors of the uterus and ovaries. Difficulties of interpretation. *Problemy reproduktsii*. 2018;24(4):66-70. (In Russ.).
74. Turashvili G, Gómez-Hidalgo NR, Flynn J, Gonen M, Leitao MM Jr, Soslow RA, Murali R. Risk-based stratification of carcinomas concurrently involving the endometrium and ovary. *Gynecologic Oncology*. 2019;152(1):38-45. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.10.033>
75. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D, Concin N; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2023;162:383-394. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
76. Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *American Journal of Clinical Pathology*. 2005;123(suppl):S13-S57. <https://doi.org/10.1309/J6PXXX1HJQAEVBVPM>
77. Swanton A, Bankhead CR, Kehoe S. Pregnancy rates after conservative treatment for borderline ovarian tumours: a systematic review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2007;135:3-7.
78. Seidman AJ, Varallo MR. Micropapillary serous carcinoma: The solution to the ovarian borderline tumor conundrum. *Pathology Case Reviews*. 2007;12:136-142.
79. Lalwani N, Shanbhogue AK, Vikram R, Nagar A, Jagirdar J, Prasad SR. Current Update on Borderline Ovarian Neoplasms. *AJR. American Journal of Roentgenology*. 2010;194(2):330-336. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3936>
80. Tropé C, Davidson B, Paulsen T, Abeler VM, Kaern J. Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms «the state of the art». *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2009;30(5):471-482.
81. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Human Pathology*. 2000;31(5):539-557. <https://doi.org/10.1053/hp.2000.8048>
82. Canlorbe G, Chabbert-Buffet N, Uzan C. Fertility-Sparing Surgery for Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(18):4235. <https://doi.org/10.3390/jcm10184235>
83. Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duviillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Human Reproduction Update*. 2013;19(2):151-166. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms047>
84. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *European Journal of Cancer*. 2013;49(8):1905-1914. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.01.035>
85. Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility *European Journal of Cancer*. 2006;42(2):149-158. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.07.029>
86. Suh-Burgmann E. Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: a large population-based study. *Gynecologic Oncology*. 2006;103(3):841-844. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.05.014>
87. Лавринович О., Яковлева М., Берлев И., Урманчеева А. Сохранение фертильности больным злокачественными и пограничными опухолями яичников. *Вопросы онкологии*. 2021;67(4):547-553. Lavrinovich O, Yakovleva M, Berlev I, Urmanceeva A. Fertility preservation in patients with malignant and borderline ovarian tumors. *Voprosy onkologii*. 2021;67(4):547-553. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-4-547-553>
88. Kasaven LS, Chawla M, Jones BP, Al-Memar M, Galazis N, Ahmed-Salim Y, El-Bahrawy M, Lavery S, Saso S, Yazbek J. Fertility Sparing Surgery and Borderline Ovarian Tumours. *Cancers*. 2022;14(6):1485. <https://doi.org/10.3390/cancers14061485>

89. Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review. *Gynecologic Oncology*. 2006;100(1):185-191. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.09.021>
90. Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J, Harter P, Ewald-Riegler N, Jaenicke F, du Bois A. Clinical management of borderline ovarian tumors. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2010;10(7):1115-1124. <https://doi.org/10.1586/era.10.90>
91. Seidman JD, Cho KR, Ronnett BM, Kurman RJ. Surface epithelial tumors of the ovary. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, eds. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 6th ed. New York: Springer Science, Business Media; 2011: 680-772. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0489-8_14
92. Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *International Journal of Gynecological Pathology*. 1993;12(2):120-127. <https://doi.org/10.1097/00004347-199304000-00006>
93. Tavassoli FA, Devilee P. *World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs*. Lyon, France: IARC Press; 2003.
94. Фролова М.А., Стенина М.Б., Глазкова Е.В., Игнатова Е.О., Меньшикова С.Ф., Петровский А.В., Крохина О.В., Вишнеvская Я.В., Тюляндин С.А. Прогностическое значение биологических характеристик резидуальной опухоли после проведения неoadъювантной химиотерапии при раннем раке молочной железы с тройным негативным фенотипом. *Российское общество клинической онкологии*. 2019;9(3):2. Frolova MA, Stenina MB, Glazkova EV, Ignatova EO, Menshikova SF, Petrovsky AV, Krokhina OV, Vishnevskaya YaV, Tyulyandin SA. Prognostic value of biological characteristics of a residual tumor after neoadjuvant chemotherapy in early breast cancer with a triple negative phenotype. *Rossijskoe obshhestvo klinicheskoy onkologii*. 2019;9(3):2. (In Russ.).
95. Melamed A, Rizzo AE, Nitecki R, Gockley AA, Bregar AJ, Schorge JO, Del Carmen MG, Rauh-Hain JA. All-Cause Mortality After Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;130(1):71-79. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000002102>
96. Liu D, Cai J, Gao A, Wang Z, Cai L. Fertility sparing surgery vs radical surgery for epithelial ovarian cancer: A meta-analysis of overall survival and disease-free survival. *BMC Cancer*. 2020;20(1):320. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06828-y>
97. NCCN Guidelines. *Ovarian Cancer*. Version 2. 2023. Accessed January 17, 2024. <https://livefund.ru/wp-content/uploads/2023/10/YAichniki.pdf?ysclid=lryrss5h8t401617320>
98. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women with Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(10):1103-1111. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.0632>
99. Gnant M, Frantal S, Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R, Fitzal F, WetteV, Balic M, Haslbauer F, Melbinger-Zeinitzer E, Bjelic Radisic V, Artner-Matuschek S, Kainberger F, Ritter M, Rinnerthaler G, Sevela P, Bergh J, Kacerovsky-Strobl S, Suppan C, Brunner C, Deutschmann C, Gampenrieder SP, Fohler H, Raimund Jakesz MVM, Fesl C, Singer C, for the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Long-Term Outcomes of Adjuvant Denosumab in Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2022;1(12). https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.507
100. Fruscio R, Corso S, Ceppi L, Garavaglia D, Garbi A, Floriani I, Franchi D, Cantù MG, Bonazzi CM, Milani R, Mangioni C, Colombo N. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Annals of Oncology*. 2013;24(1):138-144. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds241>
101. Fruscio R, Ceppi L, Corso S, Galli F, Dell'Anna T, Dell'Orto F, Giuliani D, Garbi A, Chiari S, Mangioni C, Milani R, Floriani I, Colombo N, Bonazzi CM. Long-term results of fertility-sparing treatment compared with standard radical surgery for early-stage epithelial ovarian cancer. *British Journal of Cancer*. 2016;115(6):641-648. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.254>
102. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women with Breast Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(4):1364-1371. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3878>
103. Nosov V, Silva I, Tavassoli F, Adamyan L, Farias-Eisner R, Schwartz PE. Predictors of recurrence of ovarian granulosa cell tumors. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2009;19(4):628-633. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a48a6f>
104. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp D, Husain A, Teng NN, Berek JS, Osann K, Chan JK. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary: an analysis of 376 women. *Gynecologic Oncology*. 2006;104(2):396-400. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.08.032>
105. Park JY, Jin KL, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, Nam JH. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecologic Oncology*. 2011;125(1):80-86. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.12.442>
106. Iavazzo C, Gkegkes ID, Vrachnis N. Fertility sparing management and pregnancy in patients with granulosa cell tumour of the ovaries. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;35(4):331-335. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.968107>
107. Wang D, Cao D, Jia C, Huang H, Yang J, Wu M, Pan L, Shen K, Xiang Y. Analysis of oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery in apparent stage I adult ovarian granulosa cell tumors. *Gynecologic Oncology*. 2018;151(2):275-281. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.004>
108. Solheim O, Gershenson DM, Tropé CG, Rokkones E, Sun CC, Weedon-Fekjaer H, Fosså SD. Prognostic factors in malignant ovarian germ cell tumours (The Surveillance, Epidemiology and End Results experience 1978-2010). *European Journal of Cancer*. 2014;50(11):1942-1950. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.288>
109. Smith HO, Berwick M, Verschaegen CF, Wiggins C, Lansing L, Muller CY, Qualls CR. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstetrics and Gynecology*. 2006;107(5):1075-1085. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000216004.22588.ce>
110. De Palo G, Pilotti S, Kenda R, Ratti E, Musumeci R, Mangioni C, Di Re F, Lattuada A, Conti U, Cefis F, Recanatini L, Carinelli S, Rossi G. Natural history of dysgerminoma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1982;143(7):799-807. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90013-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90013-8)
111. *Клинические рекомендации. Неэпителиальные опухоли яичников*. Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020. Ссылка активна на 17.01.24. *Klinicheskije rekomendacii. Neepitelialnyje opuxoli yaichnikov*. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. 2020. Accessed January 17, 2024. (In Russ.). https://disuria.ru/_id/13/1353_kr20C56MZ.pdf
112. Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, Kumar S, Ali-Fehmi R, Semaan A, Tamimi H, Morris RT, Munkarah AR. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *British Journal of Cancer*. 2011;105(4):493-497. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.267>
113. Turkmen O, Karalok A, Basaran D, Kimyon GC, Tasci T, Ureyen I, Tulunay G, Turan T. Fertility-Sparing Surgery Should Be the Standard Treatment in Patients with Malignant Ovarian Germ Cell

- Tumors. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. 2017;6(2): 270-276.
<https://doi.org/10.1089/jayao.2016.0086>
114. Talukdar S, Kumar S, Bhatla N, Mathur S, Thulkar S, Kumar L. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced malignant germ cell tumors of ovary. *Gynecologic Oncology*. 2014;132(1): 28-32.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.10.009>
 115. Peccatori F, Bonazzi C, Chiari S, Landoni F, Colombo N, Mangioni C. Surgical management of malignant ovarian germ-cell tumors: 10 years' experience of 129 patients. *Obstetrics and Gynecology*. 1995;86(3):367-372.
[https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00192-T](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00192-T)
 116. Gadducci A, Lanfredini N, Tana R. Menstrual function and child-bearing potential after fertility-sparing surgery and platinum-based chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumours. *Gynecological Endocrinology*. 2014;30(7):467-471.
<https://doi.org/10.3109/09513590.2014.907262>
 117. Yang B, Yu Y, Chen J, Zhang Y, Yin Y, Yu N, Chen G, Zhu S, Huang H, Yuan Y, Ai J, Wang X, Li K. Possibility of women treated with fertility-sparing surgery for non-epithelial ovarian tumors to safely and successfully become pregnant—a Chinese retrospective cohort study among 148 cases. *Frontiers of Medicine*. 2018;12(5): 509-517.
<https://doi.org/10.1007/s11684-017-0554-3>
 118. Solheim O, Tropé CG, Rokkones E, Kærn J, Paulsen T, Salvesen HB, Hagen B, Vereide AB, Fosså SD. Fertility and gonadal function after adjuvant therapy in women diagnosed with a malignant ovarian germ cell tumor (MOGCT) during the “cisplatin era”. *Gynecologic Oncology*. 2015;136(2):224-229.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.12.010>
 119. Tamauchi S, Kajiyama H, Yoshihara M, Ikeda Y, Yoshikawa N, Nishino K, Utsumi F, Niimi K, Suzuki S, Kikkawa F. Reproductive outcomes of 105 malignant ovarian germ cell tumor survivors: a multicenter study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;219(4):385.e1-385.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.07.021>
 120. Tomao F, Di Pinto A, Sasso CM, Bardhi E, Di Donato V, Muzii L, Petrella MC, Peccatori FA, Panici PB. Fertility preservation in ovarian tumours. *Ecancermedicalscience*. 2018;12:885.
<https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.885>
 121. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al. International Breast Cancer Study Group; POSITIVE Trial Collaborators. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(18):1645-1656.
 122. American Cancer Society. Accessed January 17, 2024.
<https://www.cancer.org/cancer/survivorship/long-term-health-concerns/pregnancy-after-cancer.html>
 123. Hartman EK, Eslick GD. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016;160(2):347-360.
<https://doi.org/10.1007/s10549-016-3989-3>
 124. Khazzaka A, Rassy E, Sleiman Z, Boussios S, Pavlidis N. Systematic review of fetal and placental metastases among pregnant patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2022;104:102356.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102356>
 125. *National Cancer Institute*. Accessed January 17, 2024.
<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/>
 126. Michaan N, Leshno M, Cohen Y, Safra T, Peleg-Hasson S, Laskov I, Grisaru D. Preimplantation genetic testing for BRCA gene mutation carriers: a cost effectiveness analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021;19(1):153.
<https://doi.org/10.1186/s12958-021-00827-9>
 127. Hartnett KP, Mertens AC, Kramer MR, Lash TL, Spencer JB, Ward KC, Howards PP. Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health? *Cancer*. 2018;124(22):4401-4407.
<https://doi.org/10.1002/ncr.31732>
 128. Buonomo B, Brunello A, Noli S, Miglietta L, Del Mastro L, Lambertini M, Peccatori FA. Tamoxifen Exposure during Pregnancy: A Systematic Review and Three More Cases. *Breast Care*. 2020;15(2): 148-156.
<https://doi.org/10.1159/000501473>
 129. Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *The Oncologist*. 2011;16(11):1547-51.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0121>
 130. Egashira K, Hiasa K, Yokota N, Kawamura T, Matsushita T, Okugawa K, Yahata H, Sonoda K, Kato K. Infertility after abdominal trachelectomy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2018; 97(11):1358-1364.
<https://doi.org/10.1111/aogs.13429>
 131. Schimberni M, Morgia F, Colabianchi J, Giallonardo A, Piscitelli C, Giannini P, Montigiani M, Sbracia M. Natural-cycle in vitro fertilization in poor responder patients: a survey of 500 consecutive cycles. *Fertility and Sterility*. 2009;92(4):1297-1301.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1765>
 132. De Marco MP, Montanari G, Ruscito I, Giallonardo A, Ubaldi FM, Rienzi L, Costanzi F, Caserta D, Schimberni M, Schimberni M. Natural Cycle Results in Lower Implantation Failure than Ovarian Stimulation in Advanced-Age Poor Responders Undergoing IVF: Fertility Outcomes from 585 Patients. *Reproductive Sciences*. 2021; 28(7):1967-1973.
<https://doi.org/10.1007/s43032-020-00455-5>
 133. Chan JL, Johnson LN, Efymow BL, Sammel MD, Gracia CR. Outcomes of ovarian stimulation after treatment with chemotherapy. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015;32(10):1537-1545.
<https://doi.org/10.1007/s10815-015-0575-2>
 134. Checa Vizcaíno MA, Corchado AR, Cuadri ME, Comadran MG, Brassesco M, Carreras R. The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer-affected women. *Reproductive Biomedicine Online*. 2012;24(6):606-610.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.02.020>
 135. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reproductive Biomedicine Online*. 2010;20(6):783-788.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.03.004>
 136. Azim AA, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(16):2630-2635.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.8700>
 137. Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertility and Sterility*. 2013;100(6):1681-5.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.08.030>
 138. Rosenberg E, Fredriksson A, Einbeigi Z, Bergh C, Strandell A. No increased risk of relapse of breast cancer for women who give birth after assisted conception. *Human Reproduction Open*. 2019;(4): hoz039.
<https://doi.org/10.1093/hropen/hoz039>
 139. Sonigo C, Sermondade N, Calvo J, Benard J, Sifer C, Grynberg M. Impact of letrozole supplementation during ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;4:100049.
<https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100049>
 140. Bonardi B, Massarotti C, Bruzzone M, Goldrat O, Mangili G, Anserini P, Spinaci S, Arecco L, Del Mastro L, Ceppi M, Demeestere I, Lambertini M. Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:574669.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.574669>

141. Chian RC, Buckett WM, Tulandi T, Tan SL. Prospective randomized study of human chorionic gonadotrophin priming before immature oocyte retrieval from unstimulated women with polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction*. 2000;15(1):165-170. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.1.165>
142. Holzer H, Scharf E, Chian RC, Demirtas E, Buckett W, Tan SL. In vitro maturation of oocytes collected from unstimulated ovaries for oocyte donation. *Fertility and Sterility*. 2007;88(1):62-67. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.087>
143. Kedem A, Yerushalmi GM, Brengauz M, Raanani H, Orvieto R, Hourvitz A, Meirow D. Outcome of immature oocytes collection of 119 cancer patients during ovarian tissue harvesting for fertility preservation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2018;35(5):851-856. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1153-1>
144. Park CW, Lee SH, Yang KM, Lee IH, Lim KT, Lee KH, Kim TJ. Cryopreservation of in vitro matured oocytes after ex vivo oocyte retrieval from gynecologic cancer patients undergoing radical surgery. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. 2016;43(2):119-125. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.2.119>
145. Kawamura K, Cheng Y, Kawamura N, Takae S, Okada A, Kawagoe Y, Mulders S, Terada Y, Hsueh AJ. Pre-ovulatory LH/hCG surge decreases C-type natriuretic peptide secretion by ovarian granulosa cells to promote meiotic resumption of pre-ovulatory oocytes. *Human Reproduction*. 2011;26(11):3094-3101. <https://doi.org/10.1093/humrep/der282>
146. Mohsenzadeh M, Khalili MA, Tabibnejad N, Yari N, Agha-Rahimi A, Karimi-Zarchi M. Embryo Cryopreservation Following In-Vitro Maturation for Fertility Preservation in a Woman with Mullerian Adenosarcoma: A Case Report. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2017;10(2):138-141. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_93_16
147. Kirillova A, Bunyaeva E, Van Ranst H, Khabas G, Farmakovskaya M, Kamaletdinov N, Nazarenko T, Abubakirov A, Sukhikh G, Smitz JE. Improved maturation competence of ovarian tissue oocytes using a biphasic in vitro maturation system for patients with gynecological malignancy: a study on sibling oocytes. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021;38(6):1331-1340. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02118-z>
148. Sanchez F, Le AH, Ho VNA, Romero S, Van Ranst H, De Vos M, Gilchrist RB, Ho TM, Vuong LN, Smitz J. Biphasic in vitro maturation (CAPA-IVM) specifically improves the developmental capacity of oocytes from small antral follicles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019;36(10):2135-2144. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01551-5>
149. De Roo C, Tilleman K. In Vitro Maturation of Oocytes Retrieved from Ovarian Tissue: Outcomes from Current Approaches and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(20):4680. <https://doi.org/10.3390/jcm10204680>
150. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Говоров И.Е., Гамзатова З.Х., Первунина Т.М., Комличенко Э.В. Криоконсервация ткани яичника у девочек с онкологической патологией: мультидисциплинарная программа. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019;6(3):59-67. Dinikina YuV, Belogurova MB, Govorov IE, Gamzatova ZKh, Perzunina TM, Komlichenko EV. Cryopreservation of ovarian tissue in girls with oncological diseases: a multidisciplinary approach. *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii*. 2019;6(3):59-67. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-3-59-67>
151. Абакушина Е.В., Отой Т., Каприн А.Д. Возможности восстановления репродуктивной функции онкологических больных за счет трансплантации криоконсервированной ткани яичника. *Гены и клетки*. 2015;10(1):18-27. Abakushina EV, Otoi T, Kaprin AD. Recovery options of reproductive function of cancer patients due to transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Geny i kletki*. 2015;10(1):18-27. (In Russ.).
152. Gougeon A, Chainy GB. Morphometric studies of small follicles in ovaries of women at different ages. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987;81(2):433-442. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0810433>
153. Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, Diaz-Garcia C, Cacciottola L, Boissel N, Liebenthron J, Pellicer A, Donnez J, Andersen CY. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertility and Sterility*. 2021;115(5):1102-1115. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.008>
154. Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015;32(8):1167-1170. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0544-9>
155. Roness H, Meirow D. Fertility preservation: Follicle reserve loss in ovarian tissue transplantation. *Reproduction*. 2019;158(5):F35-F44. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0097>
156. Nisolle M, Casanas-Roux F, Qu J, Motta P, Donnez J. Histologic and ultrastructural evaluation of fresh and frozen-thawed human ovarian xenografts in nude mice. *Fertility and Sterility*. 2000;74(1):122-129. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00548-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00548-3)
157. Tanaka A, Nakamura H, Tabata Y, Fujimori Y, Kumasawa K, Kimura T. Effect of sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogels on frozen-thawed human ovarian tissue in a xenograft model. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018;44(10):1947-1955. <https://doi.org/10.1111/jog.13726>
158. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One*. 2010;5(1):e8772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008772>
159. Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonck A, Amorim C, Donnez J. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood*. 2010;116(16):2908-2914. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-265751>
160. Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, Herraiz S, Mirabet V, Iniesta I, Cobo A, Remohí J, Pellicer A. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertility and Sterility*. 2018;109(3):478-485.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.018>
161. Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, Abi Raad RF, Sreedhara M, Nguyen PL, Bellon JR, Wong JS, Smith BL, Harris JR. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(29):3885-3891. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.1105>
162. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Björn AM, 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. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2018;35(4):561-570. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1144-2>
163. Salim N, Tumanova K, Stolbovoy A, Zvereva D, Popodko A, Nosov V. Adaptive VMAT Radiotherapy to Avoid Brachytherapy in Cervical Cancer Treatment. *International Journal of Radiation Oncology and Biology and Physics*. 2022;114(suppl 3):e262.
164. Bystrova O, Lapina E, Kalugina A, Lisyanskaya A, Tapilskaya N, Manikhas G. Heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a case series. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(12):1043-1049. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1648413>

165. Donnez J. Chemotherapy and decline of the ovarian reserve: How can we explain it and how to prevent it? *Fertility and Sterility*. 2020; 114(4):722-724.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.010>
166. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation; Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, Dwek S, Frith L, Lambertini M, Maslin C, Moura-Ramos M, Nogueira D, Rodriguez-Wallberg K, Vermeulen N. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Human Reproduction Open*. 2020;2020(4):hoaa052.
<https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>
167. Kindinger LM, Kyrgiou M, MacIntyre DA, Cacciatore S, Yulia A, Cook J, Terzidou V, Teoh TG, Bennett PR. Preterm Birth Prevention Post-Conization: A Model of Cervical Length Screening with Targeted Cerclage. *PLoS One*. 2016;11(11):e0163793.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163793>
168. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i3633.
<https://doi.org/10.1136/bmj.i3633>
169. Li X, Li J, Wu X. Incidence, risk factors and treatment of cervical stenosis after radical trachelectomy: A systematic review. *European Journal of Cancer*. 2015;51(13):1751-1759.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.012>
170. Kasuga Y, Ikenoue S, Tanaka M, Ochiai D. Management of pregnancy after radical trachelectomy. *Gynecological Oncology*. 2021; 162(1):220-225.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.04.023>
171. Šimják P, Cibula D, Pařízek A, Sláma J. Management of pregnancy after fertility-sparing surgery for cervical cancer. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020;99(7):830-838.
<https://doi.org/10.1111/aogs.13917>
172. Sato Y, Hidaka N, Sakai A, Kido S, Fujita Y, Okugawa K, Yahata H, Kato K. Evaluation of the efficacy of vaginal progesterone in preventing preterm birth after abdominal trachelectomy. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;259: 119-124.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.02.009>
173. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, Stovall M, Kasper CE, Weathers RE, Whitton JA, Green DM, Donaldson SS, Mertens AC, Robison LL, Boice JD Jr. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *Journal of National Cancer Institute*. 2006;98(20):1453-1461.
<https://doi.org/10.1093/jnci/dij394>
174. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(6):1180-1189.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.019>
175. Spanos CP, Mamopoulos A, Tsapas A, Syrakos T, Kiskinis D. Female fertility and colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Diseases*. 2008;23(8):735-743.
<https://doi.org/10.1007/s00384-008-0483-3>
176. Lopategui DM, Yechieli R, Ramasamy R. Oncofertility in sarcoma patients. *Translational Andrology and Urology*. 2017;6(5):951-958.
<https://doi.org/10.21037/tau.2017.07.03>
177. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertility and Sterility*. 2013;99(1):37-43.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.028>
178. Ахмедова З.Б., Умарова С.Г., Ашурова М.Дж. Фертильность и лимфома Ходжкина. *Вестник Авиценны*. 2013;(2):167-172.
Akhmedova ZB, Umarova SG, Ashurova MJ. Fertility and Hodgkin's lymphoma. *Vestnik Avicennyt*. 2013;(2):167-172. (In Russ.).
179. Hodgson DC, Pintilie M, Gitterman L, Dewitt B, Buckley CA, Ahmed S, Smith K, Schwartz A, Tsang RW, Crump M, Wells W, Sun A, Gospodarowicz MK. Fertility among female hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. *Hematological Oncology*. 2007;25(1):11-15.
<https://doi.org/10.1002/hon.802>
180. Watson M, Wheatley K, Harrison GA, Zittoun R, Gray RG, Goldstone AH, Burnett AK. Severe adverse impact on sexual functioning and fertility of bone marrow transplantation, either allogeneic or autologous, compared with consolidation chemotherapy alone: analysis of the MRC AML 10 trial. *Cancer*. 1999;86(7):1231-1239.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19991001\)86:7<1231::aid-cncr18>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19991001)86:7<1231::aid-cncr18>3.0.co;2-y)

Поступила 21.01.2024

Received 21.01.2024

Принята к печати 22.01.2024

Accepted 22.01.2024