

¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова

² Российский
университет
медицины

³ Российская детская
клиническая
больница – филиал
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета
им. Н.И. Пирогова

⁴ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

⁵ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Вспомогательные репродуктивные технологии у онкогинекологических пациенток

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН^{1, 2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{2, 3, 4},
Л.Г. Пивазян¹, С.Г. Исаева⁵, А.А. Лаевская⁵, В.Ю. Серегина⁵, К.С. Курбатова²

Адрес для переписки: Лаура Горовна Пивазян, laurapivazyan98@gmail.com

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Вспомогательные репродуктивные технологии у онкогинекологических пациенток. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 56–65.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-56-65

Эффективность онкологического лечения в аспекте общей выживаемости повышается. В то же время актуальность приобретает проблема утраты фертильности, с которой могут столкнуться 40–80% женщин, получивших лечение по поводу онкологического заболевания. Помимо основного лечения ключевое значение имеет поддержание качества жизни пациенток, в частности сохранение репродуктивной функции.

В силу гонадотоксичности основного лечения, которое нередко должно начинаться в короткий срок с момента постановки основного диагноза, а также особенностей течения типа опухоли реализация репродуктологического этапа лечения пациенток с онкологическим заболеванием имеет ряд особенностей.

В статье рассмотрены различные подходы к стимуляции яичников для последующего забора ооцитов – актуальные протоколы стимуляции с описанием каждого, а также перспективное направление IVМ с последующей криоконсервацией ооцитов/эмбрионов. Освещены вопросы сохранения фертильности больных раком эндометрия и способов защиты яичников агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона и их транспозиции во время гонадотоксического лечения.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, стимуляция яичников, онкофертильность, рак эндометрия

Введение

Онкологические заболевания остаются нерешенной проблемой мирового здравоохранения. Особую озабоченность вызывает рост онкологической заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста. Авторы американского глобального статистического исследования (2023), основанного на актуальных

популяционных данных о заболеваемости и смертности от рака, отметили, что рак шейки матки является одним из наиболее предотвратимых видов рака, но неизменно остается второй по значимости причиной смерти среди женщин в возрасте 20–39 лет [1]. В европейском исследовании (2022) оценили количество предотвращенных смертей от рака в странах



Европы за период 1989–2022 гг. Исследователи установили, что смертность от рака яичников за последнее десятилетие снизилась во всех рассматриваемых странах. Прогнозируемые в Европейском Союзе показатели составили 4,3/100 000 (-13%) для всех возрастов и 1,2/100 000 (-26%) – для возраста 20–49 лет [2].

В 2021 г. в Российской Федерации было зафиксировано 315 тыс. случаев злокачественных новообразований у женщин. Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (40,1%) [3].

Несмотря на значительное улучшение онкологического лечения в последние годы в аспекте общей выживаемости, актуальной остается проблема утраты фертильности. С ней, согласно данным статистики, могут столкнуться 40–80% женщин, получавших лечение по поводу рака [4].

Итак, помимо лечения основного заболевания огромное значение приобретает поддержание качества жизни пациенток, предполагающего сохранение репродуктивной функции, если это возможно. Перспектива сохранения фертильности у пациенток репродуктивного возраста оказывает на них благоприятное психологическое воздействие. Как следствие – повышение комплаентности, позитивный взгляд в будущее. В связи с этим крайне важно консультирование пациенток о возможности сохранения репродуктивной функции до и во время прохождения основного лечения.

Материал и методы

Поиск литературы осуществлялся независимо двумя авторами в базах данных PubMed, Google Scholar, Cochrane Library по ключевым словам early endometrial cancer, oncofertility, fertility sparing treatment, hysteroscopic resection, ovarian stimulation, oocyte cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation, *in vitro* maturation, Lynch syndrome, BRCA carriers. Фильтры поиска не применялись. Кроме того, были проанализированы клинические рекомендации рабочих групп ESMO, ESGO, ESHRE. Подходящие по названию и резюме публикации оценивали исходя из полного текста. Для поиска исследований дополнительно были проанализированы списки литературы соответствующих публикаций.

Методики вспомогательных репродуктивных технологий, которые могут применяться у пациенток с опухолями репродуктивной системы

Особенности ведения и отбора онкологических пациенток для репродуктологического лечения

Основные аспекты репродуктологического лечения у пациенток с онкологическими заболеваниями представлены в гайдлайне ESHRE (2020). Подходы, направленные на сохранение репродуктивной функции, варьируются в зависимости от конкретного онкологического заболевания и ряда факторов, необходимых для отбора пациенток соответствующего профиля.

Определить, какие женщины с онкологическим заболеванием являются потенциальными кандидатами для лечения, позволяющего сохранить фертильность, оценить потенциал фертильности и помочь женщинам в зачатии после лечения можно посредством междисциплинарного сотрудничества между гинекологами-онкологами и специалистами по фертильности. Раннее привлечение специалистов-репродуктологов к планированию лечения – обязательное условие оптимизации возможностей консультирования и достижения лучших результатов.

Безусловно, необходимо учитывать состояние здоровья пациентки (хирургический и анестезиологический риск, возраст, овариальный резерв), характер и гонадотоксичность прогнозируемого лечения (высокая/средняя/низкая/неопределенная), риск наступления бесплодия, риск, связанный с беременностью, временной интервал, доступность финансовых затрат на лечение. Это подчеркивает важность персонализированного подхода к ведению пациенток с онкологическим заболеванием, желающих сохранить фертильность.

Среди методик, применяемых в рамках репродуктологического лечения онкологических больных, можно рассматривать стимуляцию яичников с последующей криоконсервацией ооцитов/эмбрионов, IVM с последующей криоконсервацией ооцитов/эмбрионов, OTO-IVM (ovarian tissue oocyte *in vitro* maturation) с последующей криоконсервацией ооцитов/эмбрионов, криоконсервацию ткани яичника, а также транспозицию яичников.

Вопросы стимуляции у онкологических пациенток

Ввиду гонадотоксичности основного лечения, которое зачастую начинается в кратчайший срок с момента постановки основного диагноза, а также особенностей течения типа опухоли реализация репродуктологического этапа лечения пациенток с онкологическим заболеванием имеет ряд особенностей.

На данный момент доступны различные подходы к стимуляции яичников для последующего забора ооцитов: стандартная, которая проводится в начале фолликулярной фазы (1–6-й день), стимуляция в поздней фолликулярной фазе (7–10-й день), стимуляция в лютеиновой фазе, а также двойная стимуляция.

Для стимуляции яичников у женщин, нуждающихся в сохранении фертильности по медицинским показаниям, рекомендуется протокол антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в силу его высокой эффективности, непродолжительного времени реализации, большей безопасности.

В исследовании J. Zhu и соавт. (2022) у пациенток, проходивших стимуляцию в протоколах с антагонистами, отмечалась более низкая частота развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), чем у пациенток из группы стимуляции агониста-

ми ГнРГ (частота возникновения умеренно-тяжелого СГЯ – 2,9 против 6,0%; $p = 0,002$). Кроме того, зафиксирована сравнимая по эффективности результативность репродуктологического лечения при меньших временных затратах [5].

В систематическом обзоре и метаанализе С.В. Lambalk и соавт. (2017) сравнивали применение протоколов с антагонистами и агонистами у пациенток с различными заболеваниями. Показано, что лечение антагонистами ГнРГ сопряжено с меньшим риском развития осложнений, в частности СГЯ, как в общей когорте пациенток, прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), так и у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) при анализе по подгруппам (относительный риск (ОР) 0,63; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,81 и ОР 0,53; 95% ДИ 0,30–0,95 соответственно) [6].

Таким образом, в силу меньшего риска развития СГЯ для онкологических пациенток предложена опция с заменой агонистов антагонистами ГнРГ, поскольку они сокращают продолжительность стимуляции яичников.

В рандомизированном контролируемом исследовании (2022) с участием женщин, прошедших процедуру экстренного ЭКО, стимуляцию яичников начинали в фолликулярной, лютеиновой фазе или случайным образом в менструальном цикле независимо от характеристик рака молочной железы (РМЖ) (включая статус ER-рецепторов), которые часто недоступны в начале стимуляции яичников. Был использован стандартный протокол стимуляции яичников с антагонистом ГнРГ для подавления гипофиза и агонистом ГнРГ в качестве триггера (общепринятый протокол для минимизации риска развития СГЯ). Различий между группами по среднему количеству полученных ооцитов не выявлено: 12,5 (10,4) после стимуляции яичников плюс тамоксифен, 14,2 (9,4) – после стимуляции яичников плюс летрозол и 13,6 (11,6) – после стандартной стимуляции яичников (средняя разница – 1,13, 95% ДИ -5,70–3,43 и 0,58, 95% ДИ -4,03–5,20 для тамоксифена и летрозола по сравнению со стандартной стимуляцией яичников соответственно). Однако следует отметить, что после стандартной стимуляции яичников имел место серьезный нежелательный эффект: одну пациентку госпитализировали из-за развития СГЯ [7].

Протокол случайного старта (протокол random start)

Традиционный подход с введением гонадотропинов предполагает начало в ранней фолликулярной фазе и 4–6-недельный период на его осуществление. Иногда у пациенток нет времени для принятия решения и прохождения процедур по сохранению фертильности, таких как криоконсервация ооцитов или эмбрионов, требующей стимуляции яичников. В связи с этим предложена более гибкая опция проведения стимуляции независимо от фазы менструального

цикла в рамках протокола со случайным стартом – random start protocol.

При лечении, направленном на сохранение фертильности, забор ооцитов должен проводиться в течение двух-трех недель после обследования пациентки во избежание задержки начала лечения основного заболевания [8].

В систематическом обзоре (2021) сравнивали традиционный метод, при котором стимуляция начинается в ранней фолликулярной фазе ($n = 1012$), и метод случайного старта, когда стимуляция начинается в поздней фолликулярной и лютеиновой фазах ($n = 641$). Несмотря на незначительное отличие, при использовании метода случайного старта отмечался более длительный период стимуляции (10,4 против 10,1 дня соответственно). Кроме того, хотя количество собранных зрелых ооцитов было одинаковым, уровни эстрадиола (E2) во время триггера при методе случайного запуска были в среднем значительно ниже, чем при обычном методе (1128 против 1855 пг/мл соответственно). Это лишнее подтверждает безопасность использования метода при необходимости сохранения фертильности [9].

В систематическом обзоре R.В. Danis и соавт. сообщается об эффективности случайной стимуляции яичников для сохранения фертильности. Публикации в этот обзор включались только в том случае, если пациенткам перед началом лечения онкологического заболевания проводилась случайная стимуляция яичников. В большинстве публикаций описана эффективность случайной стимуляции яичников при РМЖ. Стимуляция методом случайного старта ассоциировалась с сокращением временного интервала между началом стимуляции яичников и криоконсервацией ооцитов или эмбрионов. Выход зрелых ооцитов и их потенциал развития в эмбрионы были сопоставимы между обычным протоколом и протоколом случайного начала, хотя в последнем использовались более высокие дозы гонадотропина. Предполагается, что случайная стимуляция яичников сокращает интервал между стимуляцией яичников и извлечением ооцитов. При этом выход ооцитов и эмбрионов сопоставим при использовании данного метода и традиционных протоколов стимуляции. Из сказанного следует, что случайная стимуляция яичников может служить лучшим вариантом сохранения фертильности у пациенток, нуждающихся в срочном лечении рака [8].

Результаты двух ретроспективных когортных исследований с участием 347 онкологических больных указывают на отсутствие значимых различий в количестве извлеченных ооцитов (11,9, 95% ДИ 10,3–13,5 против 12,9, 95% ДИ 9,6–16,2), общей дозе использованного гонадотропина (средняя 2543,4 [2328,3–2758,5] против 2811,9 [2090,8–3533,1] МЕ) или пикового уровня эстрадиола в сыворотке крови (5426,3 [4682,9–6169,7] против 4423,1 [2866,9–5979,3] моль/л) [10, 11].

Протокол двойной стимуляции (duo-stim протокол)

В целях повышения результативности репродуктивного лечения предложена опция с сочетанием двух последовательных стимуляций в фолликулярной и лютеиновой фазах одного и того же овариального цикла.

Данные независимых исследований продемонстрировали последовательность и воспроизводимость этого подхода. В исследовании A. Vaiarelli и соавт. (2020) показано, что протокол DuoStim – один из наиболее перспективных, в частности, для онкологических пациенток с плохим прогнозом, заинтересованных в лечении, направленном на сохранение фертильности [12].

Во многих клинических исследованиях, описывающих результативность внедрения данного протокола, сказано, что двойная стимуляция является оптимальным вариантом безопасного увеличения потенциального количества ооцитов/эмбрионов, полученных в одном овариальном цикле [12].

В ретроспективном двухцентровом когортном исследовании оценивали общую эффективность и качество ооцитов при стимуляции в фолликулярной и лютеиновой фазах у 79 пациенток, подвергшихся двойной стимуляции яичников (DuoStim) в период с января 2017 г. по май 2019 г. Помимо оценки исходных характеристик для определения клинического профиля пациенток анализировали фолликулярную и лютеиновую фазы относительно общей дозы полученного гонадотропина, продолжительности стимуляции, количества и зрелости ооцитов, скорости оплодотворения и образования blastocyst, количества полученных blastocyst. Исходные характеристики пациенток указывали на сниженный овариальный резерв и плохой репродуктивный прогноз. В то же время лютеиновая фаза требовала более длительной стимуляции (12 [5–19] против 11 [7–16] дней; $p < 0,001$) и несколько более высоких доз гонадотропина (2946 ± 890 против 2550 ± 970 ME; $p < 0,001$). Достоверных различий в скорости зрелости ооцитов, оплодотворения и образования blastocyst не выявлено.

Однако полученных ооцитов (5 [0–16] против 4 [0–15]; $p = 1/4,006$), зрелых ооцитов (4 [0–15] против 3 [0–11]; $p = 1/4,032$) и полученных blastocyst (70 против 53) было значительно больше после стимуляции лютеиновой фазы. Стратегия DuoStim у пациенток с плохим прогнозом увеличивает количество доступных ооцитов и blastocyst. Более того, количество полученных ооцитов и blastocyst после стимуляции лютеиновой фазы выше, чем после стимуляции фолликулярной фазы. Это надо учитывать не только для улучшения репродуктивных результатов, но и для сокращения времени до наступления беременности [13].

В 2023 г. было проведено ретроспективное когортное исследование эффективности модифицированного протокола DuoStim у 36 онкологических больных. Они прошли два последовательных

цикла стимуляции. Оценивали общий выход ооцитов, зрелость ооцитов метафазы стадии II, побочные эффекты стимуляции яичников. Ни у одной из 36 пациенток не зафиксировано СГЯ и временных задержек в лечении рака. Результаты исследования весьма обнадеживающие: протокол DuoStim рассматривается как эффективная стратегия сохранения фертильности у онкологических больных [14].

На основании данных рандомизированного контролируемого исследования (2023) авторы пришли к выводу, что единственным преимуществом протокола DuoStim является сокращение временного отрезка на две недели для повторного забора яйцеклеток. Вместе с тем необходимо проведение двух последовательных процессов замораживания/оттаивания (обязательный критерий), что в свою очередь увеличивает риск потери ооцитов/эмбрионов [15]. Таким образом, безусловным преимуществом данного протокола является увеличение количества зрелых ооцитов, полученных во время стимуляции яичников у онкологических больных, в условиях ограниченного времени из-за необходимости проведения лечения по поводу основного заболевания при низком риске осложнений, таких как СГЯ. Однако для оценки эффективности и безопасности протокола DuoStim необходимы исследования, предусматривающие большую выборку и более длительный период наблюдения.

Потенциально безопасный протокол

Потенциально безопасный протокол (Potentially safe protocol) был разработан с целью минимизации риска, обусловленного увеличением уровня эстрадиола. Роль «прикрытия» играет применение препаратов из группы ингибиторов ароматазы или селективных модуляторов рецепторов эстрогенов. Прием ингибиторов ароматазы возобновляется в течение нескольких дней после забора ооцитов для снижения системного уровня эстрадиола. Большинство схем химиотерапии РМЖ, за исключением протоколов, включающих только тамоксифен, гонадотоксичны для овариального резерва и требуют обсуждения вопроса о сохранении фертильности [16]. В 2016 г. S.K. Nurudeen и соавт. высказали опасения по поводу использования традиционных методов стимуляции яичников у пациенток с эстрогенчувствительным раком. Дело в том, что традиционные протоколы ассоциируются с супрафизиологическим уровнем эстрогена (> 10 раз), что может привести к прогрессированию онкологического заболевания [17]. Были разработаны протоколы стимуляции яичников с минимизацией уровня эстрогена, особенно для женщин с РМЖ. Двумя наиболее распространенными препаратами, используемыми для контролируемой стимуляции яичников у таких пациенток, являются летрозол и тамоксифен. Летрозол, ингибитор ароматазы, который используется в сочетании с гонадотропинами,

считается предпочтительным стимулятором для циклов ЭКО у женщин с РМЖ. На частоту наступления беременности влияют возраст пациентки, вид терапии рака и факторы со стороны партнера. Общий уровень наступления беременности составляет 25–35%. Преимущество стимуляции яичников ингибиторами ароматазы состоит в том, что пиковые уровни эстрадиола близки к тем, которые наблюдаются в естественных циклах.

В проспективном исследовании циклы с применением летрозолола (5 мг/сут) у женщин с РМЖ приводили к сходному количеству криоконсервированных ооцитов (10,4 против 9,1) и эмбрионов (5,5 против 3,0) [18, 19].

В ретроспективном когортном исследовании ($n = 639$) сравнивали стимуляцию яичников летрозолом у больных РМЖ и стимуляцию яичников без летрозолола у женщин, направленных на стимуляцию с последующей криоконсервацией ооцитов в связи с возрастной потерей фертильности [20]. Не выявлено существенной разницы в продолжительности стимуляции ($10,9 \pm 3,46$ против $10,4 \pm 3,69$ дня), общем количестве гонадотропинов ($3502,4 \pm 1372,1$ против $3607,8 \pm 1848,6$ МЕ). Однако пиковый уровень эстрадиола в сыворотке крови был значительно ниже у женщин, получавших летрозол ($464,5 [315,5-673,8]$ против $1696 [1058-2393]$ пг/мл). Кроме того, у женщин, применявших летрозол, было извлечено значительно больше ооцитов ($12,3 \pm 3,99$ против $10,9 \pm 3,86$) [20].

Кроме того, по мнению К.Н. Октау и V. Turban (2023), актуальные исследования указывают на то, что у женщин с РМЖ протоколы стимуляции с добавлением ингибиторов ароматазы и тамоксифена повышают уровень безопасности за счет ограничения воздействия эстрогена [21].

Созревание *in vitro*

Среди новых перспективных направлений, информация о которых все чаще появляется в литературе, можно отметить методику IVM с последующей криоконсервацией ооцитов/эмбрионов, а также ее модификацию ОТО-IVM [22]. Суть процедуры в том, что созревание ооцитов происходит *in vitro* (IVM). Это не требует стимуляции яичников. В ситуациях, когда стимуляция противопоказана или отсрочка до начала гонадотоксического лечения невозможна, такая методика имеет преимущество. IVM позволяет собирать незрелые ооциты и последующую культуру ооцитов независимо от конкретного дня менструального цикла. Процедура от сбора незрелых ооцитов до криоконсервации зрелых ооцитов занимает менее 48 часов [23]. На текущий момент данные о частоте живорождения при использовании этой методики у онкологических больных ограничены [24, 25].

A. Revel и соавт., впервые описавшие протокол ОТО-IVM, сообщали о сборе незрелых ооцитов из мелких антральных фолликулов при обработке ткани яичника [26]. С тех пор другие авторы

использовали этот протокол для поиска дополнительного пула ооцитов, который мог бы максимально сохранить генетический материал у пациенток, перенесших овариэктомию. Стандартная процедура криоконсервации ткани яичника включает удаление мозгового вещества из коркового вещества яичника и разрезание кортикальной ткани на более мелкие кусочки перед помещением их в замораживающую среду с последующим медленным замораживанием или витрификацией. Остаточное мозговое вещество обычно выбрасывают, хотя этот утилизированный раствор содержит значительный пул незрелых ооцитов, которые можно визуализировать при тщательном осмотре под стереомикроскопом [27]. Ооциты в протоколе ОТО-IVM созревали и имели хорошую морфологическую структуру, однако имело место снижение их способности к оплодотворению и дальнейшему эмбриологическому развитию. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования данной методики [28–30].

Вспомогательные репродуктивные технологии у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и ранним раком эндометрия

Распространенность рака эндометрия у пациенток репродуктивного возраста

Рак эндометрия считается самым распространенным в развитых странах злокачественным новообразованием женской репродуктивной системы. В большинстве случаев данный диагноз устанавливается у женщин постменопаузального возраста и только у 4% пациенток младше 40 лет [31]. Стандартным методом лечения рака эндометрия является хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки. Однако данный метод неприменим у женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию. В качестве лечения, сохраняющего фертильность, рассматривают гистероскопическую резекцию опухоли с или без установки внутриматочной спирали с левоноргестрелом с последующим назначением системных прогестинов или агонистов ГнРГ. Интересно, что использование прогестинов после лечения ассоциируется с лучшими клиническими исходами беременности [32].

При решении вопроса о тактике, направленной на сохранение фертильности, крайне важен мультидисциплинарный подход с привлечением онкогинекологов, репродуктологов, патологоанатомов. Согласно консенсусу ESMO/ESGO/ESTRO (2016), женщинам со злокачественными новообразованиями эндометрия в анамнезе рекомендовано зачатие ребенка вскоре после подтверждения регрессии опухоли. Кроме того, успешное живорождение у женщин с таким заболеванием эндометрия в анамнезе имеет протективный эффект, который может быть обусловлен снижением резистентности эндометрия к прогестинам под влиянием секретируемых эмбрионом факторов [33].

Шансы на спонтанную беременность

Факторы риска развития атипической гиперплазии и рака эндометрия во многом сходны с факторами, предрасполагающими к развитию бесплодия, что может стать существенным препятствием для наступления спонтанной беременности. Несмотря на то что в большинстве случаев рак эндометрия диагностируется в постменопаузальном периоде, в России за 2021 г. данный диагноз был установлен у 1309 женщин в возрасте до 45 лет (83% из них были старше 35 лет) [3].

В систематическом обзоре и метаанализе (2022) показано, что наибольший шанс живорождения после органосохраняющего лечения рака эндометрия имеют женщины младше 35 лет, спонтанное зачатие наблюдается менее чем в 28% случаев [34]. Кроме того, высокая вероятность живорождения в цикле вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин старше 35 лет достигается оптимальным количеством ооцитов – 9–17 [35].

Согласно клиническим рекомендациям от ESGO/ESHRE по лечению эндометриальной аденокарциномы с сохранением фертильности, перед началом терапии женщины должны быть проинформированы о том, что с возрастом их шансы на рождение живого ребенка с применением собственных яйцеклеток снижаются [36]. У большинства пациенток со злокачественными новообразованиями эндометрия в пременопаузальном периоде наблюдаются гормональные нарушения, которые могут стать причиной развития онкологического процесса и бесплодия.

В исследовании J.A. Barry и соавт. показано, что женщины с СПКЯ, при котором имеют место ановуляторные циклы и, как следствие, бесплодие, независимо от возраста находятся в группе повышенного риска развития рака эндометрия [37]. Избыточная масса тела и ожирение, сопровождающиеся гиперэстрогенией, также являются предрасполагающими факторами развития патологии эндометрия и бесплодия. Согласно рекомендациям ESGO/ESHRE, снижение веса у женщин с избыточной массой тела и ожирением ассоциируется с повышением шансов на наступление беременности (естественной или после применения ВРТ) и рождение живого ребенка [36].

Таким образом, шансы забеременеть в естественном цикле у пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия невелики, что обуславливает необходимость использования ВРТ с медикаментозной индукцией овуляции. Помимо повышения шансов на живорождение применение стимуляции яичников и последующего ЭКО позволяет сократить время до зачатия и предотвратить бесконтрольную стимуляцию эндометрия эстрогенами, а следовательно, снизить риск рецидива и прогрессирования онкологического процесса [38]. Тем не менее в исследованиях (2011) у женщин, забеременевших после применения ВРТ (n = 14), значительно чаще, чем у женщин, зачавших спонтанно или с помощью индукции

овуляции и внутриматочной инсеминации, отмечались гипертонические расстройства, преждевременные роды, многоплодная беременность и операция кесарева сечения [39].

Процедура ВРТ у данных пациенток не отличается от стандартной практики, за исключением подбора препаратов для стимуляции овуляции, и состоит из стимуляции овуляции, экстракорпорального оплодотворения или ИКСИ и трансфера эмбриона. Инициация ВРТ с последующим трансфером эмбриона рекомендована спустя три месяца после прекращения терапии прогестинами [40].

Критерии отбора пациенток для применения вспомогательных репродуктивных технологий

Одним из основных принципов выполнения стимуляции яичников является безопасность протокола, в связи с чем в аспекте применения ВРТ у онкологических больных на первый план выходит оценка прогноза основного заболевания и соотношения рисков и пользы, которые зависят от гистологической картины, степени дифференцировки и стадии процесса. Согласно данным большинства систематических обзоров, рандомизированных клинических испытаний, а также клиническим рекомендациям международных сообществ, органосохраняющее лечение может быть опцией выбора у пациенток с высокодифференцированной эндометриальной аденокарциномой стадии IA без инвазии в миометрий и факторов риска [36, 41, 42].

На данный момент опубликованы исследования, в которых оценивали возможность применения лечения, направленного на сохранение фертильности, у пациенток с умеренно-дифференцированной эндометриальной аденокарциномой и минимальной инвазией в миометрий. Однако из-за отсутствия достаточной выборки тактика лечения таких пациенток должна быть подобрана индивидуально в каждом конкретном случае, в частности с учетом результатов иммуногистохимического исследования ткани опухоли [43–46].

Согласно консенсусу ESGO/ESHRE/ESGE, полный ответ на консервативное лечение является обязательным условием для рассмотрения возможности планирования беременности [36].

По данным международных исследований, двух последовательных удовлетворительных результатов биопсии эндометрия с минимальным трехмесячным интервалом достаточно, чтобы оценить эффективность лечения. Между тем отечественные эксперты отдают предпочтение трем удовлетворительным гистологическим исследованиям материала, полученного в результате расширения цервикального канала и кюретажа [47, 48]. По достижении полного ответа на лечение пациенткам рекомендуется зачатие в максимально короткий срок [36]. Как показал систематический Кокрейновский обзор, стимуляция лишь незначительно увеличивает риск развития рака яичников. Тем не менее перед направлением пациентки на сти-

муляцию необходимо исключить наличие синхронного/метахронного рака яичников [36, 49]. Помимо минимизирования рисков рецидива или прогрессирования онкологического заболевания необходимо устранение факторов риска, снижающих вероятность наступления беременности с использованием ВРТ. Так, пациенткам с избыточным весом и ожирением настоятельно рекомендуется как можно скорее после проведенного лечения снизить вес [36].

Особенности стимуляции яичников при раке эндометрия
Согласно консенсусу ESHRE/ESGO, тип протокола стимуляции подбирается индивидуально при участии мультидисциплинарной команды [36]. На сегодняшний день четких критериев по продолжительности протокола и частоте попыток стимуляции у пациенток со злокачественными опухолями эндометрия нет. При стимуляции яичников у онкологических пациенток предпочтительно использовать протокол, не повышающий риск рецидива заболевания, но при этом направленный на достижение беременности в максимально короткий срок.

В соответствии с клиническими рекомендациями ESHRE (2020) по сохранению фертильности, для стимуляции яичников можно применять протокол с антагонистами ГнРГ и гонадотропинами, поскольку он может быть реализован в условиях ограниченного времени и характеризуется достаточным профилем безопасности, подтвержденным в ряде исследований с участием пациенток с онкологическими заболеваниями [50]. Помимо этого уже опубликованы исследования с участием пациенток с атипичской гиперплазией и ранним раком эндометрия в анамнезе, у которых после лечения применялись протоколы с агонистами ГнРГ и мягкая стимуляция с низкими дозами гонадотропинов [51, 52]. Кроме того, с недавнего времени в качестве альтернативы агонистам ГнРГ для супрессии всплеска лютеинизирующего гормона рассматривается применение прогестиннов. В исследовании J. Chen и соавт. у пациенток, у которых применяли протокол стимуляции с прогестинами после органосохраняющего лечения по поводу эндометриальной аденокарциномы, качество эмбрионов было выше, чем у пациенток, у которых использовали стандартные протоколы стимуляции с агонистами и антагонистами ГнРГ [53].

Делать выводы о безопасности применения агонистов ГнРГ, протокола мягкой стимуляции и прогестиннов у больных раком эндометрия преждевременно, поскольку исследования в данном направлении немногочисленны и выборка ограничена.

В случае гормон-зависимого рака эндометрия наиболее важным фактором, определяющим безопасность протокола, является минимизация эффектов эстрадиола. Стимуляция яичников сопровождается повышенной концентрацией эстрогенов в сыворотке крови, что теоретически

способно привести к пролиферации эндометрия и рецидиву заболевания [50].

В исследовании H. Wei и соавт. пациентки с рецидивом рака эндометрия перенесли большее количество циклов стимуляции по сравнению с группой без рецидива, однако разница не была статистически значимой [54]. По данным ESHRE, при стимуляции яичников для сохранения фертильности при эстрогензависимых заболеваниях рекомендуется одновременное применение антиэстрогенной терапии, например летрозолола. Добавление ингибиторов ароматазы к гонадотропинам и антагонистам/агонистам ГнРГ позволяет снизить пиковый уровень эстрадиола, а соответственно риск рецидива [20].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании RIOT (2023) с анализом 1268 ооцитов, полученных в результате стимуляции, не установлено влияния летрозолола на рекрутирование фолликулов, количество ооцитов, качество эмбрионов и показатели живорождения [55].

В исследовании R.A. Akel и соавт. (2020) с участием 23 больных раком эндометрия (семи из них выполнена стимуляция яичников с применением летрозолола) не выявлено разницы в прогнозе основного заболевания по сравнению с пациентками, которым стимуляция не проводилась [56]. В то же время авторы более поздних исследований считают, что кратковременное повышение уровня эстрадиола не влияет на прогноз заболевания и добавление ингибиторов ароматазы необязательно [57]. Однако в недавнем китайском исследовании у 16 из 67 (23,9%) пациенток с атипичской гиперплазией или раком эндометрия зарегистрирован рецидив заболевания после стимуляции яичников без применения антиэстрогенных препаратов [58]. В качестве триггеров овуляции ESHRE рекомендует использование агонистов ГнРГ в протоколе с антагонистами ГнРГ в комбинации с летрозололом, что способствует снижению уровня эстрадиола к моменту забора ооцитов [59]. Вместе с тем в клиническом исследовании (2022) с участием 131 пациентки с ранним раком эндометрия, прошедшей процедуры стимуляции овуляции и ЭКО, единственным фактором, влиявшим на риск рецидива, была степень инвазии карциномы. Различные протоколы стимуляции на рецидив не влияли [60].

Итак, в научной литературе упоминается о нескольких протоколах стимуляции яичников, которые можно применять у пациенток, достигших полного ответа на органосохраняющее лечение при атипичской гиперплазии и раке эндометрия. Упомянутые схемы препаратов включают в себя протоколы с антагонистами и агонистами ГнРГ, протоколы с применением ингибиторов ароматазы и стимуляцию яичников с использованием прогестиннов. Имеющиеся данные об эффективности и безопасности контролируемой стимуляции яичников у данной группы пациенток противоречивы и недостаточны, что можно объяснить опасениями, связанными с влиянием стимуляции на прогрессирование и рецидив рака. Не-

смотря на указанные риски, для определения наиболее эффективной и безопасной тактики необходимы дальнейшие клинические исследования с большей выборкой.

Заключение

Действительно, реализация репродуктологического этапа лечения пациенток с онкологическим заболеванием имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать в целях успешного лечения, направленного на сохранение фертильности. Результаты

большинства исследований подтверждают, что для минимизации рисков рецидива и прогрессирования опухолевого процесса необходимы индивидуальный подход с учетом анамнеза заболевания, репродуктивного статуса, желаний пациентки и участие мультидисциплинарной команды. 

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование.

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J. Clin.* 2023; 73 (1): 17–48.
2. Dalmartello M., La Vecchia C., Bertuccio P., et al. European cancer mortality predictions for the year 2022 with focus on ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2022; 33 (3): 330–339.
3. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
4. Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: an overview. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2015; 8 (1): 3–13.
5. Zhu J., Xing W., Li T., et al. GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol: a retrospective cohort study on clinical outcomes and maternal-neonatal safety. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 875779.
6. Lambalk C.B., Banga F.R., Huirne J.A., et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum. Reprod. Update.* 2017; 23 (5): 560–579.
7. Balkenende E.M.E., Dahhan T., Beerendonk C.C.M., et al. Fertility preservation for women with breast cancer: a multicentre randomized controlled trial on various ovarian stimulation protocols. *Hum. Reprod.* 2022; 37 (8): 1786–1794.
8. Danis R.B., Pereira N., Elias R.T. Random start ovarian stimulation for oocyte or embryo cryopreservation in women desiring fertility preservation prior to gonadotoxic cancer therapy. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2017; 18 (8): 609–613.
9. Gurbuz A.S., Gode F. Dydrogesterone-primed ovarian stimulation is an effective alternative to gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for freeze-all cycles in polycystic ovary syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020; 46 (8): 1403–1411.
10. Muteshi C., Child T., Ohuma E., Fatum M. Ovarian response and follow-up outcomes in women diagnosed with cancer having fertility preservation: comparison of random start and early follicular phase stimulation – cohort study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 230: 10–14.
11. Muteshi C.M., Ohuma E.O., Child T., Becker C.M. The effect of endometriosis on live birth rate and other reproductive outcomes in ART cycles: a cohort study. *Hum. Reprod. Open.* 2018; 2018 (4): hoy016.
12. Vaiarelli A., Cimadomo D., Petriglia C., et al. DuoStim – a reproducible strategy to obtain more oocytes and competent embryos in a short time-frame aimed at fertility preservation and IVF purposes. A systematic review. *Ups. J. Med. Sci.* 2020; 125 (2): 121–130.
13. Cecchino G.N., Roque M., Cerrillo M., et al. DuoStim cycles potentially boost reproductive outcomes in poor prognosis patients. *Gynecol. Endocrinol.* 2021; 37 (6): 519–522.
14. Puthur S.J., Tracey S., Gould D., Fitzgerald C.T. DuoStim protocol – a novel fertility preservation strategy for female oncology patients. *Hum. Fertil.* 2023; 26 (5): 1361–1367.
15. Massin N., Abdennebi I., Porcu-Buisson G., et al. The BISTIM study: a randomized controlled trial comparing dual ovarian stimulation (DuoStim) with two conventional ovarian stimulations in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum. Reprod.* 2023; 38 (5): 927–937.
16. Goldfarb S.B., Turan V., Bedoschi G., et al. Impact of adjuvant chemotherapy or tamoxifen-alone on the ovarian reserve of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2021; 185 (1): 165–173.
17. Nurudeen S.K., Douglas N.C., Mahany E.L., et al. Fertility preservation decisions among newly diagnosed oncology patients: a single-center experience. *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials.* 2016; 39 (2): 154–159.
18. Garrido-Marín M., Argacha P.M., Fernández L., et al. Full-term pregnancy in breast cancer survivor with fertility preservation: a case report and review of literature. *World J. Clin. Cases.* 2019; 7 (1): 58–68.
19. Marklund A., Eloranta S., Wikander I., et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer – a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Hum. Reprod.* 2020; 35 (4): 929–938.
20. Pereira N., Hancock K., Cordeiro C.N., et al. Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytes†. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32 (10): 823–826.

21. Oktay K.H., Turan V. Ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in females with cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2023; 35 (5): 412–419.
22. Sermondade N., Grynberg M., Comtet M., et al. Double-in vitro maturation increases the number of vitrified oocytes available for fertility preservation when ovarian stimulation is unfeasible. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 18555.
23. Creux H., Monnier P., Son W.Y., et al. Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment. *Fertil. Steril.* 2017; 107 (1): 198–204.
24. Hatırnaz Ş., Ata B., Hatırnaz E.S., et al. Oocyte in vitro maturation: a systematic review. *Turkish J. Obstet. Gynecol.* 2018; 15 (2): 112–125.
25. Sabine R., Stephanie H., Ariane G., Thomas S. Successful in vitro maturation for urgent fertility preservation despite hormonal contraception by continuous progestin application. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35 (4): 298–300.
26. Revel A., Safran A., Benshushan A., et al. In vitro maturation and fertilization of oocytes from an intact ovary of a surgically treated patient with endometrial carcinoma: case report. *Hum. Reprod.* 2004; 19 (7): 1608–1611.
27. Leonel E.C.R., Corral A., Risco R., et al. Stepped vitrification technique for human ovarian tissue cryopreservation. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 20008.
28. De Roo C., Tilleman K. In vitro maturation of oocytes retrieved from ovarian tissue: outcomes from current approaches and future perspectives. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (20): 4680.
29. Segers I., Bardhi E., Mateizel I., et al. Live births following fertility preservation using in-vitro maturation of ovarian tissue oocytes. *Hum. Reprod.* 2020; 35 (9): 2026–2036.
30. Massarotti C., Kohlhepp F., Liperis G., et al. #ESHREjc report: is OTO-IVM the future fertility preservation alternative for urgent cancer patients? *Hum. Reprod.* 2021; 36 (9): 2631–2633.
31. Trojano G., Olivieri C., Tinelli R., et al. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review. *Acta Biomed.* 2019; 90 (4): 405–410.
32. Kudesia R., Singer T., Caputo T.A., et al. Reproductive and oncologic outcomes after progestin therapy for endometrial complex atypical hyperplasia or carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210 (3): 255.e1–4.
33. Sun D., Qin Z., Xu Y., et al. The IVF-generated human embryonic microenvironment reverses progestin resistance in endometrial cancer cells by inducing cancer stem cell differentiation. *Cancer Lett.* 2022; 526: 311–321.
34. Herrera Cappelletti E., Humann J., Torrejón R., Gambadauro P. Chances of pregnancy and live birth among women undergoing conservative management of early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2022; 28 (2): 282–295.
35. Zhang N., Law Y.J., Venetis C.A., et al. Female age is associated with the optimal number of oocytes to maximize fresh live birth rates: an analysis of 256,643 fresh ART cycles. *Reprod. Biomed. Online.* 2021; 42 (3): 669–678.
36. Rodolakis A., Scambia G., Planchamp F., et al. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2023; 33 (2): 208–222.
37. Barry J.A., Azizia M.M., Hardiman P.J. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20 (5): 748–758.
38. Floyd J.L., Campbell S., Rauh-Hain J.A., Woodard T. Fertility preservation in women with early-stage gynecologic cancer: optimizing oncologic and reproductive outcomes. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2021; 31 (3): 345–351.
39. Chao A.S., Chao A., Wang C.J., et al. Obstetric outcomes of pregnancy after conservative treatment of endometrial cancer: case series and literature review. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2011; 50 (1): 62–66.
40. Song Z., Liu H., Zhou R., et al. The optimal time for the initiation of in vitro fertilization and embryo transfer among women with atypical endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma receiving fertility-sparing treatment. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2022; 305 (5): 1215–1223.
41. Yang B.Y., Gulnaz Y., Du Y., et al. Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial. *BJOG An. Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2020; 127 (7): 848–857.
42. Murakami I., Machida H., Morisada T., et al. Effects of a fertility-sparing re-treatment for recurrent atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a systematic literature review. *J. Gynecol. Oncol.* 2023; 34 (4): e49.
43. Giampaolino P., Cafasso V., Boccia D., et al. Fertility-Sparing Approach in Patients with Endometrioid Endometrial Cancer Grade 2 Stage IA (FIGO): a qualitative systematic review. *Biomed. Res. Int.* 2022; 2022: 4070368.
44. Lee A.J., Yang E.J., Kim N.K., et al. Fertility-sparing hormonal treatment in patients with stage I endometrial cancer of grade 2 without myometrial invasion and grade 1–2 with superficial myometrial invasion: Gynecologic Oncology Research Investigators coLLaborAtion study (GORILLA-2001). *Gynecol. Oncol.* 2023; 174: 106–113.
45. Shan W., Wu P., Yang B., et al. Conservative management of grade 2 stage IA endometrial carcinoma and literature review. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2021; 47 (3): 984–991.
46. Tanos P., Dimitriou S., Gullo G., Tanos V. Biomolecular and genetic prognostic factors that can facilitate Fertility-Sparing Treatment (FST) decision making in Early Stage Endometrial Cancer (ES-EC): a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (5): 2653.
47. Giampaolino P., Di Spiezio Sardo A., Mollo A., et al. Hysteroscopic endometrial focal resection followed by levonorgestrel intrauterine device insertion as a fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a retrospective study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019; 26 (4): 648–656.

48. Novikova O.V., Nosov V.B., Panov V.A., et al. Live births and maintenance with levonorgestrel IUD improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2021; 161 (1): 152–159.
49. Rizzuto L., Behrens R.F., Smith L.A. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 6 (6): CD008215.
50. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation; Anderson R.A., Amant F., Braat D., et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum. Reprod. Open.* 2020; 2020 (4): hoaa052.
51. Tsonis O., Kopeika J. Fertility preservation in patients with gynaecologic malignancy: response to ovarian stimulation and long-term outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2023; 290: 93–100.
52. Guo Y., Zong X., Li H., Qiao J. Analysis of IVF/ICSI outcomes in infertile women with early-stage endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia after conservative treatment. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2022; 39 (7): 1643–1651.
53. Chen J., Cheng Y., Fu W., et al. PPOS protocol effectively improves the IVF outcome without increasing the recurrence rate in early endometrioid endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia patients after fertility preserving treatment. *Front. Med.* 2021; 8: 581927.
54. Wei H., Pan N., Wang Y., Macorresponding C. Analysis of risk factors for recurrence in infertile endometrial cancer patients after in vitro fertilization treatment. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023; 14: 1224622.
55. Bülow N.S., Warzecha A.K., Nielsen M.V., et al. Impact of letrozole co-treatment during ovarian stimulation on oocyte yield, embryo development, and live birth rate in women with normal ovarian reserve: secondary outcomes from the RIOT trial. *Hum. Reprod.* 2023; 38 (11): 2154–2165.
56. Akel R.A., Guo X.M., Moravek M.B., et al. Ovarian stimulation is safe and effective for patients with gynecologic cancer. *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* 2020; 9 (3): 367–374.
57. Moravek M.B., Confino R., Smith K.N., et al. Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. *Fertil. Steril.* 2018; 109 (2).
58. Yin J., Li Y., Wang H., et al. Clinical outcomes of levonorgestrel-releasing intrauterine device present during controlled ovarian stimulation in patients with early stage endometrioid adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia after fertility-sparing treatments: 10-year experience in one tertiary hospital in China. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2023; 280: 83–88.
59. Reddy J., Turan V., Bedoschi G., et al. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014; 31 (7): 927–932.
60. Guo Y., Zong X., Li H., Qiao J. Analysis of factors associated with recurrence of early-stage endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia in infertile women after in vitro fertilization treatment. *Front. Oncol.* 2022; 12: 892995.

Assisted Reproductive Technologies in Gynecologic Oncologic Patients

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RASci^{1,2}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{2,3,4}, L.G. Pivazyan¹, S.G. Isaeva⁵, A.A. Laevksaya⁵, V.Yu. Seregina⁵, K.S. Kurbatova²

¹ Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

² Russian University of Medicine

³ Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Laura G. Pivazyan, laurapivazyan98@gmail.com

The effectiveness of cancer treatment in terms of overall survival is increasing. At the same time, the problem of fertility loss is becoming urgent, which may be faced by 40–80% of women who have received treatment for cancer. In addition to the main treatment, maintaining the quality of life of patients, in particular the preservation of reproductive function, is of key importance.

Due to the gonadotoxicity of the main treatment, which often must begin in a short time from the moment of the main diagnosis, as well as the peculiarities of the course of the tumor type, the implementation of the reproductive stage of treatment of patients with cancer has a number of features.

The article discusses various approaches to ovarian stimulation for subsequent oocyte collection – current stimulation protocols with a description of each, as well as a promising direction of IVM followed by cryopreservation of oocytes/embryos. The issues of fertility preservation in patients with endometrial cancer and ways to protect the ovaries with gonadotropin-releasing hormone agonists and their transposition during gonadotoxic treatment are highlighted.

Keywords: assisted reproductive technologies, ovarian stimulation, oncofertility, endometrial cancer