

*О.Е. Лавринович<sup>1</sup>, М.Г. Яковлева<sup>1</sup>, И.В. Берлев<sup>1,2</sup>, А.Ф. Урманчева<sup>1,2</sup>*

## **Сохранение фертильности больным злокачественными и пограничными опухолями яичников**

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Имеющиеся в настоящее время данные о сохранении фертильности у пациенток с ранними стадиями рака яичников указывают на онкологическую безопасность и высокую эффективность, как органосохраняющих операций, так и методов вспомогательных репродуктивных технологий. Международное научное сообщество все чаще обсуждает важность своевременного информирования пациентов и реализации стратегий, направленных на сохранение репродуктивной функции у данной категории больных. Принимая во внимание ограниченное количество наблюдений, исследования о возможных видах сохранения фертильности пациенткам со злокачественными опухолями яичников должны продолжаться.**

**Ключевые слова:** онкофертильность, рак яичников, пограничные опухоли яичников, контролируемая стимуляция яичников, методы вспомогательных репродуктивных технологий, криоконсервация

### **Введение**

Гинекологические злокачественные новообразования являются причиной более одного миллиона новых случаев рака во всем мире, составляя около 12% опухолей, поражающих женское население. Около 10% всех женщин, переживших рак, моложе 40 лет, которые потенциально заинтересованы в сохранении фертильности [6–8]. Вероятность наступления беременности у пациенток, перенесших онкологическое заболевание, на 67% ниже, чем в общей популяции, что напрямую связано с гонадотоксическим воздействием специфической терапии [1]. Рак яичника — одно из наиболее агрессивных онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, при котором 5-летняя выживаемость составляет менее 46%. В то же время, около 25% эпителиальных опухолей яичников диагностируются на ранних стадиях (I и II стадия FIGO, 2016 г.) и 5-летняя выживаемость колеблется от 50% до 100% [2–5].

Разработка стратегий сохранения фертильности представляет собой актуальную задачу гинекологической онкологии. Возможность иметь детей в будущем является основой приверженности к лечению и важной перспективой психологической и семейной постонкологической реабилитации. В данном аспекте все больший интерес вызывает консультирование по сохранению фертильности до начала лечения, помогающее пациентам принять адекватное решение о возможностях сохранения собственного генетического материала, основанное на онкологическом диагнозе и степени гонадотоксичности планируемого лечения и прогнозе заболевания. Несмотря на это, большинство онкологов до настоящего времени скептически относятся к данному вопросу, что объяснимо агрессивностью рака яичника и отсутствием убедительных клинических исследований с достаточным числом наблюдений, подтверждающих безопасность и эффективность методов по сохранению фертильности. Низкая частота встречаемости больных ранним раком яичника репродуктивного возраста наиболее вероятно является причиной отсутствия рандомизированных исследований, однако, ряд ретроспективных анализов указывают на безопасность органосохраняющего лечения с последующим благоприятным репродуктивным исходом с применением методик восстановления фертильности.

### **Органосохраняющее лечение злокачественных опухолей яичников**

Исторически гистерэктомия и двусторонняя сальпингофорэктомия являются основой хирургического подхода в лечении рака яичников, независимо от стадии заболевания, что приводит к потере репродуктивных органов [9].

Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии допускают в виде исключения у молодых больных, желающих сохранить фертильность, органосохраняющее лечение [10]. Руководства ESMO также рекомендуют

радикальный хирургический объем для пациентов с I–II стадией рака яичника, допуская сохранение матки и неповрежденного яичника только в исключительных случаях [11].

В каких случаях возможно органосохраняющее лечение для ранних стадий рака яичника?

Существующее настороженное отношение онкологов к органосохраняющим операциям у больных гинекологическим раком демонстрирует низкую частоту подобных операций. Не вызывает сомнений, что такой подход приемлем только в специализированных онкологических стационарах с высокопрофессиональной командой, что обеспечит адекватное хирургическое стадирование, которое является независимым прогностическим фактором безрецидивной и общей выживаемости, и экспертное гистологическое исследование опухолевого процесса [12–14]. После завершения репродуктивных планов рекомендуется выполнить радикальный хирургический объем лечения [15]. В случаях с двусторонним поражением яичников консервативный подход не применяется.

В США было проведено исследование, в которое были включены 1186 женщин с эпителиальными злокачественными опухолями IA или IC стадиями, в том числе 754 женщины (64%), которым выполнялась двусторонняя овариэктомия, и 432 женщины (36%) с цистовариэктомией. По мнению авторов, органосохраняющие операции, включающие сохранение яичников и матки безопасны для молодых женщин с IA и IC стадиями рака яичника [7].

Итальянские ученые провели оценку отдаленных онкологических исходов у пациентов с ранними стадиями злокачественных опухолей яичников, которым было проведено органосохраняющее лечение. Многофакторный анализ показал, что низкая дифференцировка опухоли являлась главным и единственным значимым отрицательным прогностическим фактором, что увеличивало риск возникновения как местного, так и отдаленного рецидива ( $p=0,006$ ). Исследователи пришли к выводу, что консервативное органосохраняющее лечение рака яичников, когда опухоль ограничена яичником и не является низкодифференцированной, может быть предложено пациенту с нереализованной репродуктивной функцией [9]. Ряд других исследований подтверждает, что не существует значительных различий в выживаемости пациентов IA и IC1 стадии [16–17]. По мнению некоторых авторов, основными требованиями для данного типа лечения должны быть хороший прогноз заболевания, 5-летняя выживаемость не менее 95%, ранняя стадия рака яичника (за исключением светлоклеточной гистологической формы) и высокая степень дифференцировки опухоли [8].

Вероятность развития рецидива рака яичника при клинической стадии IA и IC низкая — 8% и 10% соответственно [18].

В основе стратегии хирургического лечения с сохранением фертильности должно быть полноценное информирование пациентов о рисках прогрессирования заболевания и их настойчивое желание, что позволит сформировать показания для сохранения контралатерального яичника и матки [8].

Репродуктивные исходы обнадеживают. Частота спонтанных беременностей после консервативной хирургии рака яичника колеблется от 30 до 60% [19–20].

Герминогенные опухоли яичников встречаются редко (3–5% опухолей яичников), но являются наиболее частыми опухолями яичников у очень молодых женщин (<20 лет), и у большинства пациентов диагностируются на I стадии заболевания [21]. Показатели общей выживаемости высокие, и операции по сохранению фертильности не связаны с ухудшением онкологического прогноза [6]. После органосохраняющего лечения герминогенных опухолей яичников пациентки часто беременеют естественным путем, и беременность не сопровождается осложнениями [22].

### Органосохраняющее лечение пограничных опухолей яичников

При пограничных опухолях яичников консервативная хирургия возможна на I–II стадиях и, для отдельных типов опухоли, на III–IV стадиях [23]. Пограничные опухоли яичников, в основном, диагностируются на ранних стадиях с отсутствием инвазивных перитонеальных имплантатов, что сопряжено с благоприятным прогнозом. 10-летняя выживаемость составляет 97% для всех стадий FIGO, а для стадий III и IV — 90%. При одностороннем поражении яичников контралатеральные придатки могут быть сохранены. Если поражены оба яичника, то при желании пациентки сохранить репродуктивную функцию, допустима ультраконсервативная операция — двусторонняя цистэктомия. Если контралатеральный яичник выглядит макроскопически нормальным, большинство авторов не одобряют его биопсию из-за риска снижения овариального резерва и возникновения спаечного процесса [15]. Объем операции должен быть индивидуализирован в зависимости от стадии и гистологических характеристик опухоли. Следует информировать пациентов о повышенном риске рецидива в сохраненной ткани яичников. Известно, что частота рецидивов пограничных опухолей после сохранения яичников составляет 12,5% при I стадии и 44% — при III стадии

по FIGO, и только 13% — для всех стадий в случае радикального хирургического вмешательства. После завершения репродуктивной реализации или при возникновении рецидива следует завершить хирургическое лечение выполнением радикального объема в соответствии с рекомендациями [24–25]. Операция по сохранению фертильности для пациентов с пограничными опухолями яичников возможна и не оказывает отрицательного влияния на долгосрочную выживаемость пациентов [26–28]. Пациенты молодого возраста и с хорошими показателями овариального резерва после консервативного хирургического лечения в состоянии забеременеть самостоятельно. Но должны быть проинформированы о риске снижения резерва яичника и проконсультированы по вопросам сохранения фертильности для оценки репродуктивного статуса и планирования беременности. На основании уже имеющихся исследований контролируемая стимуляция яичников при пограничных опухолях не противопоказана [24, 29].

### Сохранение матки

Традиционно и до настоящего времени гистерэктомия является неотъемлемой частью хирургического радикального лечения рака яичников. С развитием методик вспомогательных репродуктивных технологий (криоконсервирующие технологии, донорство ооцитов или эмбрионов), все чаще возникает вопрос о сохранении матки при невозможности сохранения яичников. Шанс самостоятельно выносить и родить генетически неродного ребенка помогает в его принятии и способствует психологическому комфорту семьи.

Диссеминация рака яичников по брюшной полости происходит преимущественно путем слушивания клеток с поверхности опухоли током циркулирующей перитонеальной жидкости [30]. Имеем ли мы право приравнять неповрежденную опухолью матку, по результатам инструментальных методов предоперационного обследования и визуального интраоперационного осмотра, к любому другому непораженному органу брюшной полости?

В Индии проведено ретроспективное исследование, где проанализированы истории болезни 128 пациентов с эпителиальным раком яичников, при этом 88 пациентов были представлены III стадией (FIGO) заболевания и выше. Интраоперационно оценивалась степень поражения серозной оболочки матки, которое было выявлено у 19 (14,8%) пациенток. При гистологическом исследовании операционного материала опухолевое поражение подтвердилось во всех 19 случаях и лишь в одном случае визуально

неизменной матки. Авторы пришли к выводу о возможности сохранения матки у больных с нереализованной репродуктивной функцией при отсутствии интраоперационных признаков поражения опухолью серозной оболочки [31].

На базе онкогинекологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2017 г. по 2020 г. был проведен ретроспективный анализ 196 хирургически пролеченных больных раком яичников всех стадий. Всем пациентам выполнялся адекватный объем циторедуктивного хирургического вмешательства, включая хирургическое стадирование для ранних стадий опухолевого процесса. Количество больных ранних стадий рака яичника (IA–IC3 стадий по классификации FIGO, 2016 г.) составило 24 (12%), IA–IIIС стадий — 172 (85%). Возраст пациентов в выборке колебался в интервале от 33 до 80 лет, средний возраст составил 57 лет. Распределение по гистологическим характеристикам опухоли ранних стадий было следующим: серозная карцинома high grade — 46%, эндометриоидная аденокарцинома — 25%, серозная карцинома low grade — 12,5%, муцинозная карцинома — 4%, светлоклеточная карцинома — 12,5%. В группе распространенного рака яичников преобладала серозная карцинома high grade, которая составила 91%. При анализе результатов послеоперационного гистологического исследования операционного материала ни в одном случае ранних стадий рака яичника IA–IC3 не было выявлено метастазирования в матку или имплантационного микрометастазирования. В 172 случаев рака яичника IA–IIIС в 44 (25,6%) наблюдениях было гистологически диагностировано распространение на тело матки, что коррелировало с визуальным интраоперационным обнаружением распространения опухолевого процесса, из них 6 случаев представлены метастазами в матку, включая 1 — в шейку матки, что составило 4,1%, инвазия опухолевых имплантатов серозной оболочки в миометрий — у 20 больных (11,6%), распространение только по серозной оболочке без вовлечения миометрия — у 17 больных (10%). Полученные данные свидетельствуют о низкой степени метастазирования рака яичника в миометрий, что может служить основанием сохранения тела матки для пациентов с нереализованной фертильной функцией при отсутствии видимых признаков имплантационного метастазирования по серозной оболочке.

Следует рекомендовать пациентам с перспективной органосохраняющего лечения обследование на наличие генетических наследственных рисков возникновения рака (носителей мутации в генах BRCA или других наследственных синдромов, ассоциированных с злокачественными

эпителиальными опухолями яичников и раком тела матки) [32].

### Вспомогательные репродуктивные технологии

Контролируемая стимуляция яичников (COS) с последующей криоконсервацией эмбрионов или ооцитов — предпочтительный метод сохранения фертильности у онкологических больных, благодаря высокому уровню эффективности по сравнению с другими экспериментальными технологиями. Следовательно, его следует рекомендовать в тех случаях, когда клиническая ситуация и состояние пациента не препятствуют условиям безопасной отсрочки начала онкологического лечения на 2–3 нед [33]. Уже разработаны схемы стимуляции яичников для онкологических пациентов, которые могут быть применены в любой день менструального цикла, так называемые Random-start протоколы [34–36]. Вопрос безопасности индукции овуляции у пациентов с гинекологическим раком до настоящего времени один из самых дискуссионных, но, по имеющимся данным, не связан с повышенным риском рецидива, и последующие беременности не приводят к ухудшению онкологического прогноза [23, 37–38].

Одним из самых спорных вопросов является вопрос безопасности применения гормональных инъекций для стимуляции яичников, и могут ли последующие сверхфизиологические уровни эстрогена привести к прогрессированию эстроген-зависимой опухоли. Существует также теоретический риск обсеменения опухолевыми клетками при извлечении ооцитов у пациенток со злокачественными образованиями яичников. Тем не менее, опубликованное в 2020 г. ретроспективное исследование Ruba A. Akel и соавт., свидетельствует, что применение методик лечения, направленных на сохранение фертильности, в том числе контролируемая овариальная стимуляция, у онкологических пациентов с гинекологическим раком не увеличивает частоту рецидивов. Всего в исследование были включены 41 пациентка со злокачественными опухолями яичников, 14 из которых была проведена стимуляция яичников для криоконсервации ооцитов и эмбрионов. Авторы пришли к выводу, что кратковременная гиперэкспрессия уровней эстрадиола не приводят к прогрессированию рака или увеличению частоты рецидивов [39].

Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в серозной пограничной опухоли яичников более выражена, чем в карциноме яичников, что объясняется более высокой степенью дифференцировки клеток, и значительно выше в серозном, чем в муцинозном типе пограничной опухоли.

Несмотря на это, ряд исследований продемонстрировали отсутствие пролиферативного влияния фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или эстрадиола на первичные культуры клеток серозной пограничной опухоли яичников на разных стадиях [40, 41].

Для пациентов с эстроген-чувствительными опухолями, в том числе опухолями яичников, протоколы стимуляции должны быть дополнены ингибиторами ароматазы для снижения выработки эндогенного эстрогена. Известно, что летрозол снижает уровень эстрогена без ущерба для созревания яйцеклеток или скорости оплодотворения при прохождении цикла контролируемой стимуляции яичников [34, 42].

Учитывая недостаточное количество однозначных результатов исследований, необходимо информировать пациентов о потенциально существующих рисках [43].

Доказана безопасность проведения до 3 циклов контролируемой стимуляции яичников. Для обеспечения хорошего репродуктивного результата желательна криоконсервация не менее 20 зрелых ооцитов [24, 44]. Контролируемую стимуляцию яичников не стоит проводить при наличии опухолевых масс в малом тазу, а только после хирургического лечения. Кроме того, нельзя допускать нарушение целостности опухоли и обсеменения опухолевыми клетками органов малого таза при пункции яичников, что может повлиять на прогноз заболевания [42]. Репродуктивные результаты после органосохраняющего лечения и применения репродуктивных методов, включая частоту беременностей и выкидышей, аналогичны результатам в общей популяции, с шансом на успешную беременность почти в 80% случаев [45].

Данных о проведении контролируемой стимуляции яичников и других методов вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с герминогенными опухолями яичников недостаточно, и вопрос дозволенности не решен.

В настоящее время особого внимания заслуживает культивирование и созревание ооцитов вне организма (*in vitro*) [46]. При невозможности отложить лечение или отказе от стимуляции яичников гонадотропинами, можно рассмотреть метод «доразивания» незрелых ооцитов вне организма женщины, забор которых может быть выполнен, в том числе интраоперационно. Этот метод применим и для девочек препубертатного возраста, которым невозможно провести стимуляцию яичников из-за незрелой гипоталамо-гипофизарной системы [46–48]. До настоящего времени данная методика является сложной в виду ограниченного количества успешных результатов в сравнении с классическими методами ВРТ.

Криоконсервация ткани яичников у пациентов с ранним раком яичников или пограничными опухолями является весьма спорной из-за возможной контаминации опухолевыми клетками.

### Заключение

1. Консервативное хирургическое лечение рака яичников (с сохранением контралатерального яичника) может проводиться пациентам, заинтересованным в сохранении фертильности, при стадиях IA и IC1 высокодифференцированной гистологической формы (за исключением светлоклеточной карциномы, когда органосохраняющее лечение допустимо только при IA стадии) при условии адекватного хирургического стадирования и выполнения хирургического вмешательства в специализированном медицинском учреждении.

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

3. При отсутствии инструментальных и интраоперационных данных о поражении серозной оболочки матки имплантационными метастазами, вероятно, возможно обсуждать вопрос ее сохранения из-за низкого процента изолированного метастазирования в миометрий и шейку матки.

4. Восстановление фертильности женщинам после органосохраняющего хирургического лечения возможно с помощью современных репродуктивных технологий, в том числе контролируемой стимуляцией яичников с применением антиэстрогеновых препаратов.

5. Органосохраняющее лечение у больных ранними стадиями злокачественных опухолей яичников допустимо при возможности тщательного динамического контроля в специализированном учреждении.

6. Стратегия сохранения фертильности онкологическим пациентам требует высокопрофессионального мультидисциплинарного подхода (хирургов, патологоанатомов, репродуктологов и эмбриологов).

7. Онкологи должны информировать пациентов, заинтересованных в сохранении репродуктивной функции, о возможностях органосохраняющего лечения и стратегиях реализации фертильности.

В исследовании, посвященном оценке качества жизни онкологических пациентов, было отмечено, что женщины, получившие полную информацию о риске бесплодия в результате лечения рака и о возможных мерах по сохра-

нению репродуктивной функции, значительно меньше переживали из-за агрессивности терапии и имели более высокий потенциал к излеченности. Потенциальная ятрогенная потеря фертильности, потеря потенциального ребенка, оказывает глубокое эмоциональное воздействие на молодых женщин и иногда может быть более стрессовым, чем сам диагноз рака [49].

Получение специализированных консультаций и развернутой информации по риску потери репродуктивной функции ассоциируется с большей мотивацией к лечению и более высоким качеством жизни в последующем, после выздоровления.

### Вклад авторов

Лавринович О.Е. — идея обзора, составление плана статьи, обзор публикаций по теме, анализ полученных данных, написание и редактирование текста рукописи;

Яковлева М.Г. — анализ полученных данных, общее редактирование рукописи;

Берлев И.В. — научное руководство, общее редактирование рукописи;

Урманчеева А.Ф. — научное руководство, общее редактирование рукописи.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting // BMC Med. 2016 Jan 4;14:1. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0545-7>. PMID: 26728489; PMCID: PMC4700580
- Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review // Semin Oncol Nurs. 2019;35(2):151-156. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.001>. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30867104
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313. PMID: 30207593
- du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) // Cancer. 2009 Mar

- 15;115(6):1234-44. <https://doi.org/10.1002/cncr.24149>. PMID: 19189349.
5. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE et al. Ovarian cancer statistics, 2018 // *CA Cancer J Clin*. 2018 Jul;68(4):284-296. <https://doi.org/10.3322/caac.21456>. Epub 2018 May 29. PMID: 29809280; PMCID: PMC6621554
  6. Park JY, Kim DY, Suh DS et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes // *Gynecol Oncol*. 2008;110(3):345-53. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.04.040>. Epub 2008 Jun 30. PMID: 18586310
  7. Wright JD, Shah M, Mathew L et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer // *Cancer*. 2009;115(18):4118-26. <https://doi.org/10.1002/cncr.24461>. PMID: 19670446
  8. Prez-Quintanilla M, Del Real-Ordo ez S, Gallardo-Alvarado L, Cantu-de Leon D. Fertility-sparing treatment for epithelial ovarian cancer: a literature review // *Chin Clin Oncol*. 2020;9(4):48. <https://doi.org/10.21037/cco-20-38>. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32692186
  9. Fruscio R, Corso S, Ceppi L et al. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series // *Ann Oncol*. 2013;24(1):138-44. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds241>. Epub 2012 Sep 3. PMID: 22945381
  10. Практические рекомендации RUSSCO/2020;10(3s2):192.
  11. Colombo N, Sessa C, du Bois A et al. ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease† // *Ann Oncol*. 2013;24(5):672-705. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062>. PMID: 31046081
  12. Feichtinger M, Rodriguez-Wallberg KA. Fertility preservation in women with cervical, endometrial or ovarian cancers // *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016;3:8. <https://doi.org/10.1186/s40661-016-0029-2>. PMID: 27468354; PMCID: PMC4962474
  13. Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial // *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(13):982-7. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq149>. Epub 2010 May 5. PMID: 20445161; PMCID: PMC2911043
  14. Park JY, Heo EJ, Lee JW et al. Outcomes of laparoscopic fertility-sparing surgery in clinically early-stage epithelial ovarian cancer // *J Gynecol Oncol*. 2016;27(2):e20. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e20>. PMID: 26768783; PMCID: PMC4717225
  15. Bentivegna E, Fruscio R, Roussin S et al. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients // *Fertil Steril*. 2015;104(5):1319-24. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.008>. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26149354
  16. Schlaerth AC, Chi DS, Poyner EA et al. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer // *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(7):1199-204. <https://doi.org/10.1111/IGC.Ob013e31819d82c3>. PMID: 19823055
  17. Kwon YS, Hahn HS, Kim TJ et al. Fertility preservation in patients with early epithelial ovarian cancer // *J Gynecol Oncol*. 2009;20(1):44-7. <https://doi.org/10.3802/jgo.2009.20.1.44>. Epub 2009 Mar 31. PMID: 19471664; PMCID: PMC2676494
  18. Zapardiel I, Diestro MD, Aletti G. Conservative treatment of early stage ovarian cancer: oncological and fertility outcomes // *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(4):387-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.11.028>. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24368049
  19. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. СПб: Издательство ДИЛЯ, 2004:288.
  20. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy // *Gynecol Oncol*. 2002;87(1):1-7. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6805>. PMID: 12468335
  21. Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors // *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1075-85. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000216004.22588.ce>. PMID: 16648414
  22. Ertas IE, Taskin S, Goklu R et al. Long-term oncological and reproductive outcomes of fertility-sparing cytoreductive surgery in females aged 25 years and younger with malignant ovarian germ cell tumors // *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(3):797-805. <https://doi.org/10.1111/jog.12253>. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24320102
  23. Zapardiel I, Cruz M, Diestro MD et al. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers // *Hum Reprod Update*. 2016;22(3):281-305. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv066>. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26759231
  24. Sch ring AN, Fehm T, Behringer K et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation // *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(1):241-255. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4594-3>. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29177593; PMCID: PMC5762797
  25. Dara E, Fauvet R, Uzan C et al. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options // *Hum Reprod Update*. 2013;19(2):151-66. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms047>. Epub 2012 Dec 12. PMID: 23242913
  26. Maramai M, Barra F, Menada MV et al. Borderline ovarian tumours: management in the era of fertility-sparing surgery // *E cancer medical science*. 2020;14:1031. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1031>. PMID: 32419843; PMCID: PMC7221127
  27. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk // *Eur J Cancer*. 2015;51(5):620-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.004>. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25661104
  28. Helpman L, Beiner ME, Aviel-Ronen S et al. Safety of ovarian conservation and fertility preservation in advanced borderline ovarian tumors // *Fertil Steril*. 2015;104(1):138-44. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.038>. Epub 2015 May 5. PMID: 25956371
  29. Druckenmiller S, Goldman KN, Labella PA, Fino ME, Bazzocchi A, Noyes N. Successful Oocyte Cryopreservation in Reproductive-Aged Cancer Survivors // *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):474-480. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001248>. PMID: 26855092
  30. Мустафин Р.Н., Халикова Л.В., Хуснутдинова Э.К. Особенности метастазирования рака яичника // *Креативная хирургия и онкология*. 2020;10(4):319-329. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-319-329>

31. Chitrathara K, Sheikh ZA, Vijaykumar DK et al. Is hysterectomy needed in ovarian cancer? // *Indian J Cancer*. 2011;48(4):471-6. [https:// doi: 10.4103/0019-509X.92259](https://doi.org/10.4103/0019-509X.92259). PMID: 22293263
32. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN et al. NCCN Guidelines Insights: Ovarian Cancer, Version 1.2019 // *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(8):896-909. [https:// doi: 10.6004/jnccn.2019.0039](https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0039). PMID: 31390583
33. Cakmak H, Rosen MP. Ovarian stimulation in cancer patients // *Fertil Steril*. 2013;99(6):1476-84. [https:// doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.029](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.029). PMID: 23635348
34. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chua de Sousa Lopes SM, Demeestere I, Dwek S, Friith L, Lambertini M, Maslin C, Moura-Ramos M, Nogueira D, Rodriguez-Wallberg K, Vermeulen N. ESHRE guideline: female fertility preservation // *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa052. [https:// doi: 10.1093/hropen/hoaa052](https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052). PMID: 33225079; PMCID: PMC7666361
35. Назаренко Т.В. Вспомогательная репродукция в клинической практике. Разбор клинических случаев с использованием международных и отечественных рекомендаций. М.: МедКом-Про, 2020.
36. Рой Хомбург. Стимуляция яичников: практическое руководство. Пер. с англ. / Под ред. И.Ю. Когана, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
37. Matthews ML, Hurst BS, Marshburn PB et al. Cancer, fertility preservation, and future pregnancy: a comprehensive review // *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:953937. [https:// doi: 10.1155/2012/953937](https://doi.org/10.1155/2012/953937). Epub 2012 Mar 18. PMID: 22529860; PMCID: PMC3316966
38. Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia // *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(2):288-93. [https:// doi: 10.1097/IGC.0b013e31827c18a1](https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31827c18a1). PMID: 23314282
39. Akel RA, Guo XM, Moravek MB et al. Ovarian Stimulation Is Safe and Effective for Patients with Gynecologic Cancer // *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2020;9(3):367-374. [https:// doi: 10.1089/jayao.2019.0124](https://doi.org/10.1089/jayao.2019.0124). Epub 2020 Jan 10. PMID: 31923372; PMCID: PMC7307696
40. Tourgeman DE, Lu JJ, Boostanfar R et al. Human chorionic gonadotropin suppresses ovarian epithelial neoplastic cell proliferation in vitro // *Fertil Steril*. 2002;78(5):1096-9. [https:// doi: 10.1016/s0015-0282\(02\)03367-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03367-8). PMID: 12414000
41. Basille C, Olivennes F, Le Calvez J et al. Impact of gonadotrophins and steroid hormones on tumour cells derived from borderline ovarian tumours // *Hum Reprod*. 2006;21(12):3241-5. [https:// doi: 10.1093/humrep/del301](https://doi.org/10.1093/humrep/del301). Epub 2006 Aug 7. PMID: 16893916
42. Mangili G, Somigliana E, Giorgione V et al. Fertility preservation in women with borderline ovarian tumours // *Cancer Treat Rev*. 2016;49:13-24. [https:// doi: 10.1016/j.ctrv.2016.06.010](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.06.010). Epub 2016 Jul 7. PMID: 27428850
43. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 13;2013(8):CD008215. [https:// doi: 10.1002/14651858.CD008215.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008215.pub2). Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun 18;6:CD008215. PMID: 23943232; PMCID: PMC6457641
44. Schattman GL. CLINICAL PRACTICE. Cryopreservation of Oocytes // *N Engl J Med*. 2015;373(18):1755-60. [https:// doi: 10.1056/NEJMcp1307341](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1307341). PMID: 26510023
45. Mandelbaum RS, Klar M, Takiuchi T et al. Fertility-sparing treatment for early-stage epithelial ovarian cancer: Contemporary oncologic, reproductive and endocrinologic perspectives // *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(8):1263-1281. [https:// doi: 10.1111/jog.14302](https://doi.org/10.1111/jog.14302). Epub 2020 Jun 4. PMID: 32500605
46. Abir R, Ben-Aharon I, Garor R et al. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy // *Hum Reprod*. 2016;31(4):750-62. [https:// doi: 10.1093/humrep/dew007](https://doi.org/10.1093/humrep/dew007). Epub 2016 Feb 4. PMID: 26848188
47. Brambillasca F, Guglielmo MC, Coticchio G et al. The current challenges to efficient immature oocyte cryopreservation // *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(12):1531-9. [https:// doi: 10.1007/s10815-013-0112-0](https://doi.org/10.1007/s10815-013-0112-0). Epub 2013 Oct 10. PMID: 24114631; PMCID: PMC3843180
48. Son WY, Henderson S, Cohen Y et al. Immature Oocyte for Fertility Preservation // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:464. [https:// doi: 10.3389/fendo.2019.00464](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00464). PMID: 31379739; PMCID: PMC6650526
49. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer // *Cancer*. 2012;118(6):1710-7. [https:// doi: 10.1002/cncr.26459](https://doi.org/10.1002/cncr.26459). Epub 2011 Sep 1. PMID: 21887678; PMCID: PMC3235264

Поступила в редакцию 28.05.2021 г.

*O.E. Lavrinovich<sup>1</sup>, M.G. Yakovleva<sup>1</sup>, I.V. Berlev<sup>1, 2</sup>,  
A.F. Urmancheeva<sup>1, 2</sup>*

**Fertility preservation surgeries and reproductive technologies in patients with early ovarian cancer and borderline tumors**

<sup>1</sup> N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg

<sup>2</sup> North-West State Medical University. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Currently, available data indicate the oncological safety and high efficiency of fertility preservation surgeries and reproductive technologies in patients with early ovarian cancer. The international scientific community is increasingly discussing the importance of timely patient information and the implementation of fertility preservation strategies in patients with early ovarian cancer. Research in this area should be continued due to the lack of reliable data.

**Key words:** fertility sparing surgery, ovarian cancer, borderline ovarian tumors, controlled ovarian stimulation, reproductive technologies, cryopreservation