



© О.Е. Лавринович¹, А.П. Карицкий¹, Х.Б. Котив^{1,2}

Актуальность и правовые основы сохранения фертильности онкологических больных: опыт учреждения и обзор литературы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Olga E. Lavrinovich¹, Andrey P. Karitsky¹, Khristina B. Kotiv^{1,2}

Relevance and Legal Basis for Fertility Preservation of Cancer Patients: Institutional Experience and Literature Review

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Злокачественные новообразования являются важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения. Большое количество пациентов с онкологическими заболеваниями репродуктивного возраста сталкиваются с гонадотоксичной терапией. Совершенствование методов диагностики и комплексного лечения, в том числе создание новых противоопухолевых лекарственных препаратов, приводит к повышению показателей выживаемости больных. Реабилитация с целью восстановления нарушенных или утраченных функций и обеспечения удовлетворительного качества жизни, приобретает новый смысл, а с развитием инновационных технологий, изменяется и уровень возможной помощи. На сегодняшний день реабилитационные мероприятия больных злокачественными опухолями, несомненно, должны включать и меры по сохранению и восстановлению фертильности и репродуктивной реализации. Цель — проанализировать актуальность развития направления и правовую базу, регламентирующую сохранение фертильности у онкологических больных. Оценить актуальность и востребованность сохранения фертильности онкологических больных репродуктивного возраста, получающих лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Результаты. В связи с отсутствием крупных проспективных когортных и рандомизированных исследований по онкофертильности, уровень доказательности в этой области в подавляющем большинстве случаев не превышает «Класс (уровень) III (C): нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов». Несмотря на большой интерес к этому разделу медицины, в отсутствие достоверных статистических данных и созданных на их основе клинических рекомендаций, практическая реализация мер и методов остается на низком уровне. Сегодня в РФ сохранение фертильности у онкологических пациентов возможно лишь за их собственный счет. Выполнен анализ обязательного консультирования онкологических больных репродуктивного возраста и возможности реализации методов сохранения фертильности в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. За 2 года работы лаборатории онкофертильности было проведено 594 первичные консультации пациентов от 18 до 45 лет, что со-

Introduction. Malignant neoplasms (MN) are an important medical and social problem of modern public healthcare system. More and more patients of reproductive age face oncologic diseases and subsequent gonadotoxic therapy. Improvement of treatment methods, creation of new drugs leads to an increase in survival rates. With the development of new technologies, rehabilitation measures to restore impaired or lost functions and ensure a satisfactory quality of life are taking on a new meaning and reaching a new level of possible assistance. Nowadays rehabilitation measures for cancer patients should undoubtedly include measures to preserve, restore fertility and reproductive function. Aim — to analyze the relevance and the legal framework regulating fertility preservation in cancer patients. To evaluate relevance demand for fertility preservation in cancer patients of reproductive age receiving treatment in N.N. Petrov NMRC of Oncology.

Results. Due to the lack of large prospective cohort and randomized trials on oncofertility, the level of evidence does not exceed “Class (level) III (C): controlled trials without randomization on a limited number of patients”. Despite the great interest in this field of medicine, the practical implementation of measures and methods remains at a low level due to the lack of reliable statistical data and clinical recommendations based on them. Today, fertility preservation for cancer patients in the Russian Federation is only possible at the patient’s own expense. The analysis of mandatory counselling of oncological patients at fertile age and the possibility of implementation of fertility preservation methods in N.N. Petrov NMRC of Oncology was performed. Over 2 years Oncofertility Laboratory conducted 594 primary consultations for patients from 18 to 45 years old, which made up 10.4 % of the whole reproductive group of patients with high risk of fertility loss. 24.9 % (n = 148) of all consulted patients used assisted reproductive technologies (ARTs) to preserve their reproductive potential.

ставило 10,4 % от всей репродуктивной группы пациентов с высоким риском потери фертильности. Из всех проконсультированных больных 24,9 % (n = 148) воспользовались методами вспомогательных репродуктивных технологий с целью сохранения репродуктивного потенциала. Учитывая важность развития данного направления и возможностей современных технологий комплексного и мультидисциплинарного лечения больных злокачественными новообразованиями фертильного возраста, в онкологических медицинских учреждениях федерального уровня необходимо предусмотреть организацию специализированной помощи по сохранению фертильности.

Ключевые слова: онкофертильность; сохранение фертильности; онкологический пациент репродуктивного возраста; гонадотоксичное лечение; актуальность; правовые аспекты

Для цитирования: Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Котив Х.Б. Актуальность и правовые основы сохранения фертильности онкологических больных: опыт учреждения и обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 368-376.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-368-376

✉ Контакты: Лавринович Ольга Евгеньевна, olgalav1973@mail.ru

Актуальность

В 2020 г. в мире выявлено 2 191 040 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) у пациентов репродуктивного возраста до 45 лет, что составляет 11 % от всех случаев онкологических заболеваний [1]. В России за этот же год пациенты молодого возраста от 18 до 45 лет с впервые установленными ЗНО составили от 13,4 до 35 % в различных нозологических группах. В возрастной группе до 30 лет чаще всего развиваются гемобласты (35,2 %), злокачественные опухоли головного мозга и других отделов центральной нервной системы (ЦНС) (9,6 %), щитовидной железы (8,3 %), шейки матки (4,6 %), костей и суставных хрящей (3,9 %). В возрастной группе старше 30 лет наибольший удельный вес имеют ЗНО молочной железы (17,1 %), трахеи, бронхов, легкого (8,1 %), кожи (кроме меланомы) (6,9 %), шейки матки (6,1 %), кроветворной и лимфатической ткани (5,6 %), тела матки (5,1 %) [2].

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 01.03.2021 по 01.03.2023 обратились за медицинской помощью 9 164 онкологических больных репродуктивного возраста в возрасте от 18 до 45 лет с верифицированным онкологическим процессом (C00–C97), из них у 5 692 больных лечение было сопряжено с выраженным гонадотоксическим эффектом. Основную долю представляли ЗНО молочной железы (n = 3140), репродуктивных органов (n = 1343), опухоли желудочно-кишечного тракта (n = 453), яичка (n = 266) и реже — другие формы (рис. 1). При этом число онкологических больных обоих полов с высоким риском потери фертильности в различных

Given the importance of the development of this approach and the progress of modern technologies in oncological medical institutions at the federal level, it is necessary to organise specialised care for fertility preservation.

Keywords: oncofertility; fertility preservation; cancer patient of reproductive age; gonadotoxic treatment; relevance; legal aspect

For Citation: Olga E. Lavrinovich, Andrey P. Karitsky, Khristina B. Kotiv. Relevance and Legal Basis for Fertility Preservation of Cancer Patients: Institutional Experience and Literature Review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 368-376. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-368-376

возрастных группах было следующим: в группе от 18 до 30 лет — 596 пациентов, 31–35 лет — 1 090, 36–40 лет — 1 888, 41–45 лет — 2 414 пациентов. Во всех возрастных группах лидировали ЗНО молочной железы, шейки матки, яичника и яичек, и только в возрастной группе 18–30 лет количество больных со ЗНО яичника (n = 106) значительно превысило количество больных со ЗНО шейки матки (n = 37).

Несмотря на прирост заболеваемости ЗНО, современные методы диагностики и лечения позволили значительно снизить показатели смертности. За 10 лет у мужчин на фоне существенного уменьшения стандартизованного показателя смертности от всех ЗНО (-15,9 %) рост показателя смертности отмечается только по злокачественным опухолям печени и внутрипеченочных желчных протоков (10,8 %), предстательной железы (4,8 %), поджелудочной железы (3,1 %).

Среди женского населения также наблюдается снижение общего стандартизованного показателя смертности (-14,6 %), при этом отмечается рост показателя смертности от ЗНО губы, полости рта и глотки (15,0 %), поджелудочной железы (14,1 %).

Показатель 5-летней выживаемости для всех типов инвазивного рака у молодых людей от 15 до 39 лет составляет 82,5 %. При этом 14 нозологий ЗНО демонстрируют статистически значимое увеличение 5-летней относительной выживаемости [3].

Существенное снижение 5-летней смертности от всех причин наблюдалось при лейкозах (с 28,6 % до 6,6 %), неходжкинской лимфоме (с 13,0 % до 3,6 %), лимфоме Ходжкина (с 9,1 % до 3,0 %), опухолях ЦНС (с 25,0 % до 17,2 %) [4].

Показатели смертности от всех причин в течение 5–10 лет после постановки диагноза снизились с 8,3 % до 5,4 % процента в период с 1975–1984 по 2005–2011 гг. [5].

В связи с этим растет число молодых людей, перенесших лечение по поводу ЗНО и имеющих перспективу длительной жизни, что обязывает врачей предпринимать шаги, направленные на повышение качества жизни больных и на их полноценную медико-социальную реабилитацию, в т. ч. реализацию репродуктивной функции. Обеспечение помощи в сохранении фертильности рассматривается пациентами как один из наиболее важных аспектов восстановления нормального образа жизни.

Число молодых женщин с диагностированными ЗНО, которые не имеют детей, увеличивается еще и из-за тенденции планирования беременности в более зрелом возрасте. Кроме того, ЗНО все чаще диагностируют на ранней стадии, когда консервативное лечение оказывается гораздо более успешным. Большинство молодых женщин с ЗНО могут рассчитывать на то, что после лечения они проживут десятилетия, что делает многие жизненные проблемы все более важными. Высокий риск снижения репродуктивной функции, успехи в лечении ЗНО послужили основанием для выделения онкофертильности в качестве новой области онкологии, которая включает в себя методы, направленные на сохранение возможности репродукции. Бесплодие, возникающее в результате онкологической терапии, оказывает серьезное влияние на качество жизни. И хотя проблема фертильности может не быть приоритетной на момент постановки диагноза, со временем она становится более важной [6].

Лечение ЗНО различных локализаций транзитивно или постоянно оказывает негативное влияние на потенциал фертильности, снижая его на 50–75 % [7]. Лекарственная терапия циклофосфамидом и доксорубицином является наиболее гонадотоксичной. Применение метотрексата, фторурацила, тамоксифена, винрестина характеризуется очень низким риском развития вторичной аменореи (менее 20 %). Невозможно точно спрогнозировать влияние комбинации препаратов, т. к. может иметь место эффект потенцирования. Кроме этого, в степени выраженности гонадотоксичного эффекта химиотерапевтических препаратов большую роль играет возраст пациента и индивидуальные особенности овариального резерва. При оценке рисков развития преждевременной недостаточности яичников следует учитывать зону и дозу облучения при проведении лучевой терапии. Например, доза лучевой терапии 14,3 Гр в сочетании с химиопрепаратом в качестве радиосенсибилизатора

приводит к полной стерилизации яичников у 97,5 % женщин в возрасте 30 лет [8].

Длительный период лечения онкологических больных, например, гормонотерапия при раке молочной железы (РМЖ), приводит к физиологическому снижению фертильности из-за увеличения возраста пациентки.

Современные проблемы онкофертильности

Возможность сохранения фертильности онкологических больных начала обсуждаться с начала 2000 гг., а в 2006 г. Терезой Вудруф был введен термин «онкофертильность», который и обозначил новое междисциплинарное направление в онкологии, целью которого является сохранение репродуктивной функции онкологических больных, получающих гонадотоксичную терапию, и включает в себя все методы сохранения фертильности без ущерба для исхода онкологического заболевания [10, 11].

Однако, по данным зарубежных публикаций, менее 50 % врачей-онкологов обсуждают с пациентами репродуктивного возраста риски развития бесплодия, как осложнения онкологического лечения, и зачастую лишь тогда, когда пациент самостоятельно выражает заинтересованность [12, 13].

Danny M Rabah с соавт. в 2012 г. проанализировали результаты опроса онкологов различных институтов Эр-Рияд в Саудовской Аравии, и пришли к выводу, что 84 % врачей не направляют пациентов на консультацию к репродуктологу, несмотря на то, что 90 % из них считают, что риск потери фертильности должен обсуждаться с пациентами [14].

M. Lambertini и соавт. в 2018 г. разослали по электронной почте врачам, участвовавшим в конференции 2016 г. 3 Европейской школы онкологии (ESO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по РМЖ у молодых женщин (BCY3) и 15-й Международной конференции по РМЖ в Санкт-Галлене в 2017 г. (BCC 2017), опросник, состоящий из 26 пунктов и посвященный трем различным темам (сохранение фертильности, беременность после и во время РМЖ). При описательном анализе установлено, что более 40 % онкологов не имеют собственного суждения о существующих методах по сохранению фертильности [15].

В 2011 г. в рамках пилотного исследования был проведен эксперимент с использованием информационной брошюры, созданной G.P. Quinn и соавт., среди онкологических пациентов, проходивших лечение в N. Lee Moffitt Cancer Center. Также был разработан алгоритм направления к репродуктологам. В течение года количество обращений пациентов с целью сохранения или восстановления своего репродуктивного здоровья увеличилось в девять раз [16].

Сохранение фертильности у онкологических больных в настоящее время возможно и должно быть интегрировано в процесс оказания специализированной медицинской помощи. Помощь в сохранении возможности деторождения должна стать неотъемлемой частью лечения, обеспечивая полноценную реабилитацию и надлежащее качество жизни. Угроза развития бесплодия, связанного с лечением, может явиться основой для психологического стресса, определяет степень принятия агрессивности лечения и заинтересованности в выздоровлении. Таким образом, вопросы потери фертильности и методы преодоления бесплодия должны обязательно обсуждаться еще до начала специализированной терапии, во время установки первичного онкологического диагноза и определения тактики лечения.

Сохранение фертильности взрослых и детей является критически важной темой в онкологии и заключается в комплексе мер, направленных на сохранение шансов репродуктивной реализации после выздоровления. Отсутствие совершенной правовой поддержки, невозможность коллегиальности принятия решений специалистов различных медицинских дисциплин, низкая осведомленность врачей о современных существующих вспомогательных репродуктивных технологиях и безопасности их применения для онкологических пациентов ограничивает реализацию мер по сохранению фертильности.

Проблемы правового регулирования

Конституцией РФ каждому человеку гарантировано право на охрану здоровья и медицинскую помощь, а репродуктивное право является одним из фундаментальных прав человека. Пациент имеет право на полную грамотную информацию о возможностях органосохраняющего лечения, о тактике лечения и контроля за заболеванием, на выбор программы сохранения репродуктивного потенциала на основании полной информации о возможных рисках прогрессирования опухолевого процесса и побочных эффектах лечения.

Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» определяет вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) как методы лечения бесплодия, при применении которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне материнского организма, в т. ч. с использованием донорских и (или) криоконсервированных половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов, а также суррогатного материнства.¹

¹ Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» Собрание законодательства РФ, 28.11.2011, N 48, ст. 6724, с изменениями, опубликованными на Официальном интернет-портале правовой информации (электронный ресурс) <http://pravo.gov.ru>

Препятствием для развития онкофертильности является «слепая зона» правового регулирования, поскольку в момент необходимости применения методов ВРТ пациент не бесплоден. В рамках сохранения репродуктивного здоровья онкологических больных мы имеем дело с профилактикой еще не наступившего бесплодия, а репродуктивную реализацию можно смело отнести к методам реабилитации. Реализация мер по сохранению фертильности, когда существует лишь потенциальный риск бесплодия и пациент может сохранить способность к естественному зачатию, требует отдельного юридического внимания.

В приказе Министерства здравоохранения РФ «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» от 31 июля 2020 г. № 803н (далее — приказ № 803н) сохранение фертильности онкологическим больным показано перед химио- и лучевой терапией как самостоятельное медицинское показание для криоконсервации и криохранения половых клеток, эмбрионов и тканей репродуктивных органов.²

Юридически в РФ врач не имеет возможности применения методов вспомогательных репродуктивных технологий и криоконсервации за счет средств бюджета. Согласно клиническим рекомендациям «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации 21.02.2019 № 15-4/466-07», в приложении А4 «Перечень противопоказаний к применению ВРТ» внесены ЗНО любой локализации без индивидуальных поправок на онкологические риски. Это означает, что в случае, если у молодого пациента обнаружено ЗНО, он лишен возможности лечения бесплодия посредством методов ВРТ за счет бюджета. В соответствии с ФЗ 323 «Граждане имеют право на криоконсервацию и хранение своих половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов за счет личных средств и иных средств, предусмотренных законодательством Российской Федерации». Указанное положение означает, что криоконсервация и хранение своих половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов осуществляется за счет средств пациентов, такие расходы не запланированы ни федеральным, ни региональным, ни местным бюджетами и внебюджетными фондами.

² Приказ от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» Зарегистрирован в Минюсте России 19.10.2020 № 60457, опубликован на Официальном интернет-портале правовой информации (электронный ресурс) <http://pravo.gov.ru>

Сохранение онкофертильности не ограничивается одним методом и может быть реализовано на любом из этапов лечения с учетом показаний и противопоказаний. Определение возможности применения вспомогательных репродуктивных технологий с точки зрения ЗНО должно быть основано на многофакторном анализе и комплексной оценке клинической ситуации, на основании экспертной верификации процесса с полным иммуногистохимическим исследованием опухоли, выявлении ассоциаций с наследственным генетическими синдромами, оценке степени распространённости ЗНО, определении тактики лечения и оценке прогноза заболевания, показателей безрецидивной и общей выживаемости больных. Это всегда комплекс мер, которые могут быть реализованы на различных этапах лечения, динамического наблюдения, основываясь на тактике лечения с оценкой гонадотоксичности планируемых методов и прогнозе онкологического заболевания. Неблагоприятный прогноз оценивается индивидуально для каждой клинической ситуации с учетом гистологического и молекулярно-генетического типа опухоли, степени распространения злокачественного образования и может быть различен даже для подтипов опухолей. Противопоказанием для сохранения фертильности является выявление одного или нескольких неблагоприятных факторов прогноза заболевания: поздней стадии заболевания, сочетания низкой степени дифференцировки опухоли с инфильтративным ростом, мультицентричного роста опухоли, резистентности к терапии, невозможности выполнения радикального хирургического лечения, наличия регионарных и отдалённых метастазов, инкурабельности заболевания, прогнозируемых низких показателей безрецидивного периода и общей выживаемости.

Решение о превентивном сохранении фертильности может быть основано на выявлении возрастного снижения овариального резерва в момент обнаружения ЗНО. Длительность лечебного процесса и динамического наблюдения могут привести к еще большему ухудшению репродуктивного потенциала.

Приоритет реализации программы сохранения фертильности онкологических больных, очевидно, должен быть в зоне профессиональной компетенции врача – онколога, т. к. онкологические заболевания является жизнеугрожающими, а перспектива репродуктивной реализации может иметь место лишь в случае проведения успешного лечения и при удовлетворительном прогнозе заболевания. Предпринимаемые меры должны отвечать следующим требованиям: минимально задерживать начало специализирован-

ной терапии, быть комфортными в реализации, не препятствовать обследованию для оценки степени распространения опухоли, иметь малое количество осложнений, не нарушать протокол специализированного лечения и динамического наблюдения.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. № 116н «Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях»,³ устанавливает правила организации оказания медицинской помощи взрослым с ЗНО, а также с подозрением на онкологические заболевания. В соответствии с п. 16 этого Приказа, тактика лечения определяется консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, радиотерапевтов, нейрохирургов (при опухолях нервной системы) медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения ЗНО, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии, в т. ч. онкологическим консилиумом, проведённым с применением телемедицинских технологий, и с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Любое отклонение от принятого онкологическим консилиумом лечения, включая применение вспомогательных репродуктивных технологий вне зависимости от их объёма, назначение лекарственных препаратов, не входящих в клинические или практические онкологические рекомендации, в т. ч. применение гонадотропинов, антиэстрогенов, изменение объёма хирургического лечения с радикального на органосохраняющее, изменение сроков начала специализированной терапии, применение инвазивного метода пункции фолликулов и другие методы, должно расцениваться как изменение тактики лечения и во всех случаях может быть реализовано лишь повторным решением консилиума. При этом врач-онколог должен иметь представление о современных возможностях вспомогательных репродуктивных технологий для формирования показаний и противопоказаний к различным методам сохранения фертильности онкологического больного, определения степени гонадотоксичности терапии, для осуществления наблюдения и динамической оценки восстановления репродуктивной функции, для определения сроков и методов репродуктивной реализации.

Мультидисциплинарный подход к планированию и реализации применения вспомогательных репродуктивных технологий предполагает привлечение врачей-специалистов в области репро-

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. № 116н «Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях». Зарегистрирован в Минюсте России 01.04.2021 № 62964, опубликован на Официальном интернет-портале правовой информации (электронный ресурс) <http://pravo.gov.ru>

дуктивных технологий к работе консилиума. Необходимо четкая маршрутизация онкологических больных при направлении к специалистам – репродуктологам, что может быть обеспечено только тесным профессиональным взаимодействием. Репродуктивные клиники, работающие с данной категорией пациентов, должны быть профессионально и этически подготовлены, предоставлять весь спектр прогрессивных медицинских технологий, знать и соблюдать этику общения с онкологическими пациентами, ориентироваться на протокол онкологического консилиума, обеспечивая минимальные сроки задержки начала специализированного лечения и эмоциональную поддержку пациентам.

За 2 года работы лаборатории онкофертильности в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России были проведены 594 первичные консультации пациентов репродуктивного возраста от 18 до 45 лет, заинтересованных в деторождении после выздоровления. Это составило 10,4 % от всей

репродуктивной группы пациентов с высоким риском потери фертильности за указанный период. Из всех проконсультированных пациентов 87 % (n = 520) были женщинами, 13 % (n = 74) — мужчинами. Из них 68 (11,4 %) составили пациенты с доброкачественными опухолями преимущественно репродуктивной системы, которые были направлены врачами репродуктологических клиник для исключения злокачественного характера заболевания и для получения разрешения на применение методов ВРТ (рис. 2). Пациенты, приходящие на консультацию, заявляли о высокой эмоциональной зависимости от информации, получаемой в рамках консультации, заинтересованности в объективном преподнесении сведений о степени гонадотоксичности планируемой программы онкологического лечения, в озвучивании возможных методов сохранения фертильности, рисках, связанных с применением методов ВРТ и вариантах достижения беременности после проведенного лечения.

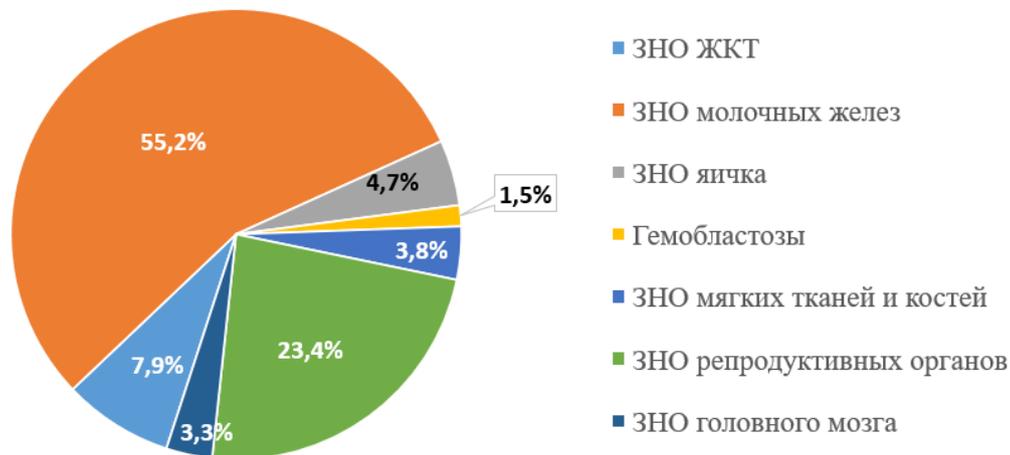


Рис. 1. Основные локализации опухолевого процесса с высоким риском потери фертильности (n = 5692)
 Fig. 1. The most frequent localization of tumor with a high risk of fertility loss (n = 5692)

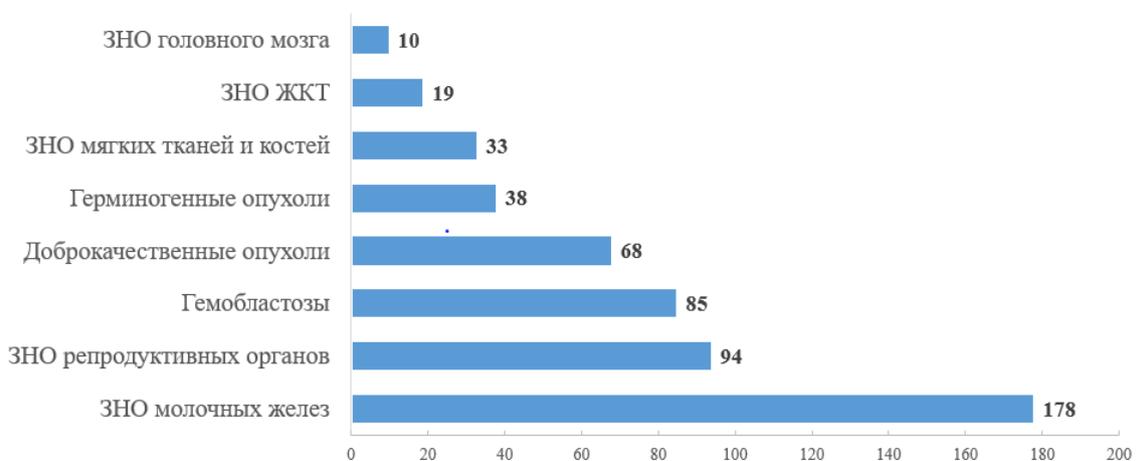


Рис. 2. Распределение проконсультированных первичных пациентов по нозологическим формам
 Fig. 2. Distribution of consulted primary patients by nosological forms

Онкологическим больным проводился анализ клинической ситуации с оценкой показаний или противопоказаний для возможности выполнения органосохраняющего лечения или транспозиции яичников, а также возможности применения методов ВРТ для овариальной стимуляции стероидными препаратами, пункции фолликулов, созревания ооцитов *in vitro* (IVM), созревания *in vitro* ооцитов, полученных из кортикального слоя яичников (ОТО-IVM), криоконсервации ткани яичников, показания для применения антиэстрогенных препаратов, гормональной супрессии яичников во время проведения химиотерапии [20]. Для реализации каждого из методов были разработаны и внедрены индивидуальные информированные согласия.

Из всех проконсультированных больных только 24,9 % ($n = 148$) воспользовались методами ВРТ: 78,4 % (58 из 74) мужчин выполнена криоконсервация спермы, 17,3 % (90 из 520) женщинам выполнена криоконсервация ооцитов или эмбрионов, при этом 84 пациенткам (16,2 %) проведена овариальная стимуляция, а 6 (1,1 %) — забор материала методом IVM и ОТО-IVM.

Особую проблему составляет вопрос репродуктивной реализации. Необходимо понимание степени ответственности врача на разрешение переноса эмбриона потенциальной маме с онкологическим диагнозом или суррогатной матери. В п. 13 Приказа № 803н обозначено, что «определение наличия показаний, противопоказаний и ограничений для проведения программы ЭКО и (или) переноса криоконсервированных эмбрионов осуществляется лечащим врачом». У онкологического больного лечащим врачом является врач – онколог и любая форма репродуктивной реализации может иметь место только при наличии его разрешающего заключения, которое возможно вынести после оценки клинической ситуации и подтверждения стойкой ремиссии заболевания. Для роста и развития будущего ребенка, несомненно, нужна мама, которая в состоянии ухаживать и растить ребенка. Если же прогноз заболевания неблагоприятный, минимальный срок обязательного динамического наблюдения не закончен, не достигнут этап безопасного безрецидивного периода, перенос эмбриона недопустим ни пациентке, ни суррогатной маме.

Обсуждение

Врачи-онкологи заинтересованы в реализации программы сохранения фертильности онкологических больных, но, к сожалению, зачастую не отступают от традиционных способов оказания медицинской помощи. В настоящее время

отсутствуют клинические рекомендации по сохранению фертильности онкологических больных, поэтому комплекс мероприятий по сохранению репродуктивной функции требует принятия индивидуальных решений и не имеет четкой регламентированности на различных этапах реализации. Низкая осведомленность врачей о безопасности планируемых методов сохранения фертильности, особенно методов ВРТ, допустимости беременности после выздоровления, препятствует обсуждению вопросов онкофертильности и ведет к неоправданному радикализму в лечении, тем самым лишая пациентов шансов на полноценную жизнь.

Мировое врачебное сообщество все чаще высказывает мнение, что фертильность следует обсуждать со всеми онкологическими больными репродуктивного возраста во момент выявления злокачественной опухоли, до начала специализированного лечения [17, 18].

Переживания, связанные с широким спектром факторов фертильности, могут различаться в зависимости от возраста пациента, пола или стадии лечения рака, и приводить к неблагоприятным последствиям в сексуальном здоровье, идентификации своего тела и, в итоге, значительно ухудшать качество жизни. Лишение возможности рождения биологически родного ребенка может приводить к тяжелым эмоциональным переживаниям и снижает качество реабилитации пациента [19].

К сожалению, из-за отсутствия крупных проспективных когортных и рандомизированных исследований по онкофертильности, уровень доказательности в этой области в подавляющем большинстве случаев не превышает «Класс (уровень) III (C): нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов». Несмотря на большой интерес к этому разделу медицины, в отсутствие достоверных статистических данных и созданных на их основе клинических рекомендаций, практическая реализация мер и методов остается на низком уровне [17].

В настоящее время существует множество нерешенных проблем в развитии данного направления [20, 21]. Весьма актуально создание единого реестра пациентов, внедрение образовательных программ для врачей и просветительской деятельности для пациентов. Назрела необходимость внедрения централизованного обучения специалистов, в первую очередь онкологов, методам профилактики потери репродуктивного здоровья у онкологических больных и методам оценки восстановления фертильности. На наш взгляд, с развитием современных технологий в онкологических медицинских учреждениях федерального уровня необходимо пред-

усмотреть организацию специализированной помощи по сохранению фертильности и ввести новую специальность онкорепродуктолог, который будет обладать квалификацией онколога и акушера – гинеколога со специализацией в репродуктологии.

Более того, пациенты юридически не защищены и не могут воспользоваться методами криоконсервации и хранения своих половых клеток, индивидуальной гормональной терапии и другими аспектами персонализированной медицины за счет средств бюджета, медицинская помощь может быть реализована только за счет личных или иных внебюджетных средств, предусмотренных законодательством РФ. В связи с этим актуальной задачей становится совершенствование 323-ФЗ в части закрепления в нем возможности применения за счет бюджета методов криоконсервации и в дальнейшем ВРТ для лечения бесплодия у молодых больных со ЗНО.

На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России уже положено начало созданию центра по криоконсервации биологического материала онкопациентов, в т. ч. в рамках научно-исследовательской работы, забор и хранение биоматериала больных детей.

Одним из направлений просветительской и обучающей деятельности может стать «Школа онкофертильности», объединяющая врачей-онкологов и врачей-специалистов репродуктологических клиник.

Заключение

В условиях недостатка достоверной статистической информации и основанных на ней клинических рекомендаций практическое применение мер и методик сохранения фертильности онкологических больных остается на низком уровне. Также у этой категории больных отсутствует возможность сохранения фертильности за счет государственного финансирования.

Дальнейшие консолидированные усилия в решении юридических и практических проблем внедрения методов сохранения фертильности в лечение больных с онкологическими заболеваниями позволит оказывать помощь более эффективно.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Лавринович О.Е., Карицкий А.П. — разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи;

Котив Х.Б. — статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Lavrinnovich O.E., Karitsky A.P. — developed the concept of the research, carried out statistical processing, and drafted the manuscript;

Kotiv Kh.B. — carried out statistical processing, drafted the manuscript.

All authors have approved the final version of the article to be published, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021; илл.; 252 с. ISBN: 978-5-85502-268-1. [Ed. by A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2021; (ill.): 252. ISBN: 978-5-85502-268-1. (In Rus)].
3. Keegan T.H., Ries L.A., Barr R.D., et al. National Cancer Institute Next Steps for Adolescent and Young Adult Oncology Epidemiology Working Group. Comparison of cancer survival trends in the United States of adolescents and young adults with those in children and older adults. *Cancer.* 2016; 122(7): 1009-16.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29869>.
4. Anderson C., Nichols H.B. Trends in late mortality among adolescent and young adult cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2020; 112 (10): 994-1002.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa014>.
5. Sheth Bhutada J.K., Hwang A.E., Liu L., et al. Survival of adolescents and young adults with prevalent poor-progno-

- sis metastatic cancers: a population-based study of contemporary patterns and their implications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022; 31(4): 900-908.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0913>.
6. Vesna Kesić. Review paper. Cancer, fertility, and psychological distress. *Philosophy, Sociology, Psychology and History.* 2021; 20(2): 163-171.
 7. Lambertini M., Del Mastro L., Pescio M.C., et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016; 14: 1.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0545-7>.
 8. Wallace W.H., Thomson A.B., Saran F., Kelsey T.W. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(3): 738-44.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.11.038>.
 9. Schüring A.N., 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.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4594-3>.
 10. Harper M.M., Quinn G.P., Reinecke J., Shah S. Oncofertility resources at NCI-designated comprehensive cancer centers. *JNCCN J Natl Compr Canc Netw.* 2013; 11(12): 1504-1509.
 11. Ozakinci G. Fertility and parenthood issues in young female cancer patients-a systematic review. *J Cancer Surviv.* 2014; 8(4): 707-721.
 12. Logan S., Perz J., Ussher J., et al. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review. *Psycho-Oncology.* 2017; 27(3): 748-756.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pon.4518>.
 13. Ussher J.M., Parton C., Perz J. Need for information, honesty and respect: patient perspectives on health care professionals communication about cancer and fertility. *Reprod Health.* 2018; 15(1): 2.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12978-017-0441-z>.
 14. El-Nimr N., Rafe B.A., Arafa M.A. Fertility cryopreservation for female cancer patients: attitudes and clinical practices of oncologists in Riyadh, Saudi Arabia. *J Reprod Med.* 2012; 57(5): 431-434.
 15. Lambertini M., Di Maio M., Pagani O., et al. The BCY3/BCC 2017 survey on physicians' knowledge, attitudes and practice towards fertility and pregnancy-related issues in young breast cancer patients. *Breast.* 2018; 42: 41-49.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.08.099>.
 16. Vadaparampil S.T., Gwede C.K., Reinecke J.D., et al. Developing a referral system for fertility preservation among patients with newly diagnosed cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011; 9(11): 1219-1225.
 17. Lambertini M., Del Mastro L., Pescio M.C., et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016; 14: 1.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0545-7>.
 18. Logan S., Perz J., Ussher J., et al. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age. A systematic review. *Psycho-Oncology.* 2017; 27(3).-DOI: <https://doi.org/10.1002/pon.4518>.
 19. Logan Sh., Anazodo A.. The psychological importance of fertility preservation counseling and support for cancer patients. *Special Issue: Fertility Preservation for Women and Girls.* 2019; 5(98): 583-597.-DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13562>.
 20. Зиновьева О.В., Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Котив Х.Б. Правовые аспекты сохранения фертильности онкологических больных. Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2022; 56. ISBN 978-5-6047731-9-2. [Zinovuyeva O.V., Lavrinovich O.E., Karitsky A.P., Kotiv Kh.B. Legal aspects of preserving the fertility of cancer patients. St. Petersburg: N.N. Petrov NMRC of Oncology. 2022; 56. ISBN 978-5-6047731-9-2. (In Rus)].
 21. Лавринович О.Е., Яковлева М.Г., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф. Сохранение фертильности больным злокачественными и пограничными опухолями яичников. *Вопросы онкологии.* 2021; 4(67): 547-553. [Lavrinovich O.E., Yakovleva M.G., Berlev I.V., Urmancheeva A.F. Fertility preservation surgeries and reproductive technologies in patients with early ovarian cancer and borderline tumors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2021; 4(67): 547-553. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 01.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 05.03.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Ольга Евгеньевна Лавринович / Olga E. Lavrinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>, SPIN-код 7239-5933.

Андрей Петрович Карицкий / Andrey P. Karitsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0216-2727> eLibrary AuthorID: 338551.

Христина Богдановна Котив / Khristina B. Kotiv / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0486-2404>, SPIN-код 3049-8250.

