

Возможности сохранения овариального резерва при лечении онкологических заболеваний

Ю.Э. Доброхотова¹, К.В. Морозова²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ morozovadk@mail.ru

Аннотация

В данной статье приведены результаты многолетних исследований, посвященных проблеме сохранения овариального резерва у онкологических больных. В представленный обзор включены 64 литературных источника. В обзоре приведены основные методы сохранения функции яичников в ходе лечения злокачественных заболеваний у пациенток репродуктивного периода. Учитывая возрастающее число онкобольных в группе пациенток репродуктивного периода, перед современной медициной стоит задача не только провести эффективное противоопухолевое лечение, но и постараться сохранить функцию яичников с целью поддержания гормонального фона и фертильности. К сожалению, большинство методов лечения онкологических заболеваний приводит к угнетению функции яичников. Благодаря современным подходам существуют лекарственные методики защиты от угнетения яичников, что позволяет добиться сохранения гормональной функции и после излечения от онкологического заболевания вернуться к вопросу реализации репродуктивных задач.

Ключевые слова: рак молочной железы, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, сохранение функции яичников.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Морозова К.В. Возможности сохранения овариального резерва при лечении онкологических заболеваний. Гинекология. 2019; 21 (6): 21–25. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190709

Review

Opportunities for ovarian reserve preservation in the treatment of oncological diseases

Julia E. Dobrokhotova¹, Kseniia V. Morozova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №40, Moscow, Russia

✉ morozovadk@mail.ru

Abstract

This article presents the data of multi-year research on the problem of ovarian reserve preservation in cancer patients. The review includes 64 literary sources. The review provides the main methods for ovarian function preservation during the treatment of malignant diseases in patients of reproductive age. Given the increasing number of cancer patients in the group of patients of reproductive age, modern medicine is faced with the task not only to provide effective anticancer treatment, but also to try to preserve ovarian function in order to maintain hormonal levels and fertility. Unfortunately, most cancer treatment methods inhibit ovarian function. Thanks to modern approaches, there are medicinal methods for protecting against ovarian inhibition, which allows to maintain hormonal function and come back to solve reproductive problems after recovering from cancer.

Key words: breast cancer, gonadotropin-releasing hormone agonists, preservation of ovarian function.

For citation: Dobrokhotova Ju.E., Morozova K.V. Opportunities for ovarian reserve preservation in the treatment of oncological diseases. Gynecology. 2019; 21 (6): 21–25. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190709

Введение

Несмотря на то, что заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) увеличивается с возрастом и пик приходится на возраст старше 50 лет, тем не менее ежегодно диагностируется рак и у молодых пациенток. Современное лечение онкологических заболеваний позволяет значительно увеличить выживаемость, однако в то же время пагубно влияет на фертильность [1–4]. По данным эпидемиологических исследований, отмечено появление 1677 тыс. новых случаев РМЖ и 522 тыс. случаев смерти от этого заболевания в мире в 2012 г. [5]. Химиотерапия (ХТ) может значительно уменьшать показатели смертности [6]. Однако, с другой стороны, ХТ может вызывать яичниковое повреждение. Так, отмечено, что практически у 60% пациенток фиксируются преждевременная менопауза, транзиторная или постоянная аменорея, преждевременная яичниковая недостаточность или даже бесплодие [7]. Это создает большую финансовую нагрузку, а также является значительной социальной проблемой [8–10]. К счастью, в последнее время были получены данные, что супрессия яичниковой функции, которая вызывается агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), может уменьшить токсическое воздействие ХТ.

В последние годы благодаря улучшению прогноза для больных РМЖ встает вопрос о восстановлении фертильности. Многие пациенты заинтересованы в рождении детей

[9, 10]. Данный факт влияет на выбор того или иного лечения и должен обсуждаться уже при постановке диагноза [11, 12]. Согласно международным рекомендациям необходимо обсуждать с пациентами как можно раньше перспективы репродуктивной функции и возможность развития бесплодия как в связи с самим заболеванием, так и в результате агрессивного лечения, что должно лечь в основу выбора метода лечения и метода сохранения фертильности [9–11].

Согласно клиническому руководству онкологов по РМЖ – версия 1, 2016 г., – показано, что супрессия яичников агонистами во время адьювантной ХТ у пременопаузальных пациенток с эстрогенонегативными опухолями может сохранить яичниковую функцию и уменьшить частоту возникновения яичниковой недостаточности [13]. Описанная методика анонсирована как стратегия восстановления функции яичников. Кроме того, есть данные, что применение агонистов во время ХТ может помочь и в восстановлении фертильности [14].

Как рекомендуют Американская ассоциация клинических онкологов и Европейская ассоциация медицинской онкологии, криоконсервация спермы и эмбрионов/ооцитов являются стандартными процедурами сохранения фертильности у мужчин и женщин соответственно; другие стратегии (фармакологическая защита, криоконсервация гонадной ткани) рассматриваются как экспериментальные

методики. Однако все больше данных свидетельствует о целесообразности применения данного подхода, что должны учитывать как пациенты, так и их врачи [15].

Известно, что повышение эндогенных эстрогенов увеличивает вероятность РМЖ. Метаанализ 20 исследований, включающий 207 914 наблюдений с гормонстимулирующей терапией и 2347 наблюдений РМЖ, показал отсутствие увеличения заболеваемости РМЖ – SRR 1,05 (0,96; 1,14). Рекомендация: стимуляция овуляции может быть назначена пациенткам с субфертильностью и бесплодием, при этом риск РМЖ не повышается [15].

Возможность реализации репродуктивной функции после излечения от РМЖ

Отмечается подавление фертильности у этой категории больных на 67% по сравнению с популяционными показателями [16]. Это связано с токсическим влиянием на яичниковую ткань лечебных мероприятий. Также важно помнить, что и сама беременность может негативно влиять на динамику процесса в молочной железе, так как сопряжена с резким увеличением выработки гормонов. Имеющиеся данные тем не менее свидетельствуют об отсутствии негативного влияния на прогноз для пациенток с РМЖ в анамнезе вне зависимости от рецепторного статуса опухоли. Более того, отмечается даже уменьшение смертности на 41% по сравнению с незабеременевшими пациентками (относительный риск 0,59 [0,50–0,70]) [17]. Кроме того, не было выявлено и влияния аборта на прогноз у данных пациенток [18]. Неонатальные исходы также не отличались от популяционных [19–24]. Обращали на себя внимание больший процент выкидышей, частота которых достигала 30% [9, 18, 25], большая частота преждевременных родов, рождения детей с низкой массой, кесарева сечения [20]. Это может быть связано с повреждением матки при проведении лучевой терапии органов малого таза [26]. Пациенткам, перенесшим лечение по поводу РМЖ, необходимо обеспечить тщательное наблюдение во время беременности [27]. Но само по себе наступление беременности у этих пациенток не должно обескураживать врача.

Очень важно выбрать время для наступления беременности – этот интервал должен быть между моментом полного освобождения женского организма от элементов лечения (3–6 мес) до времени возможного рецидива. Выбор оптимального времени для беременности должен быть персонализирован и зависеть от возраста, овариального резерва, характера лечения и времени его завершения, а также индивидуального риска рецидива [25]. При эстроген-рецептор-позитивных опухолях необходима адъювантная гормональная терапия, что повышает шанс наступления беременности.

Беременность после перенесенного РМЖ возможна, даже при гормонально чувствительных опухолях [15].

Лечение онкологических заболеваний (оперативное, лучевое, цитотоксическая ХТ, гормональная терапия) может оказывать транзитное или постоянное влияние на репродуктивную функцию. Операция непосредственно вызывает анатомические или сосудистые изменения [9]. ХТ и лучевая терапия оказывают гонадотоксический эффект, повреждая фолликулярный аппарат, тем самым уменьшая овариальный резерв [28–30].

Гормональное лечение может действовать двояко: прямой эффект и опосредованный. Прямой эффект объясняется непосредственным воздействием на овulatoryную и эндометриальную функцию, а опосредованный эффект заключается в отсрочке беременности, что сопряжено со старением яичников.

Как отмечается в рекомендациях, пациенткам, планирующим беременность после лечения РМЖ, необходимо объяснять методы защиты овариальной ткани [9, 10, 31].

Степень повреждения репродуктивной функции обусловлена типом опухоли, возрастом пациентки, историей предыдущего лечения бесплодия и коморбидных состояний; типом, режимом и методом назначения ХТ (орально или внутривенно), размером, локализацией опухоли, а также до-

зой и зоной облучения, необходимостью в адъювантной гормональной терапии [10].

Рекомендация – пациентки, потенциально планирующие беременность, должны быть проконсультированы репродуктологами и онкологами и определены шансы наступления беременности, а также способы протекции овариальной ткани.

Стратегия криоконсервации эмбрионов или гамет у молодых пациенток

Последние исследования показали, что только 10% пациенток предпринимают активные меры по защите фертильности (7% – криопрезервацию эмбрионов и 1% – ооцитов, 3% – назначение аГнРГ). Однако в последнее время наблюдается тенденция в сторону стратегии сохранения яичниковой ткани [7]. Требуются дальнейшие исследования для понимания выбора пациентками того или иного доступного метода защиты овариальной функции. Эта информация актуальна и важна для системы общественного здоровья, так как поможет улучшить качество консультирования.

Рекомендация: онкологи должны проводить квалифицированные консультации по стратегиям сохранения яичниковой ткани [7].

Стимуляция овуляции у онкологических больных

Проведение стимуляции овуляции требует отложить противоопухолевое лечение как минимум на 2 нед. Важно помнить о таком осложнении, как синдром гиперстимуляции яичников, в связи с чем обеспечивается кратковременный подъем эстрогенов у этой категории пациенток. С этой целью в качестве альтернативных схем целесообразно использовать тамоксифен и летрозол [32, 33]. Чтобы избежать необходимости проводить стимуляцию, возможно проводить криопрезервацию незрелых ооцитов или созревающих *in vitro* [34, 35]. При этой технологии собираются незрелые ооциты после кратковременной стимуляции на протяжении 3–5 дней. Незрелые ооциты также могут быть криоконсервированы после созревания *in vitro* или в незрелом состоянии сразу же после забора, после чего требуется обеспечить их созревание непосредственно перед инсеминацией. Но это пока находится на стадии изучения [36].

Рекомендация: современные данные, хотя и ограниченные, свидетельствуют о безопасности применения стимуляции овуляции. Специально применяемые схемы позволяют избежать отсрочки противоопухолевого лечения. Применение аГнРГ возможно только у пациенток с невысоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников. Применение летрозола или тамоксифена должно быть инкорпорировано в протоколы стимуляции овуляции у больных с эстроген-позитивными опухолями.

Защита яичников во время ХТ путем применения аГнРГ

Овариальная супрессия яичниковой функции является привлекательной опцией сохранения гонад и фертильности, дает уникальную возможность не откладывать противоопухолевое лечение [37]. Данные 12 метаанализов подтвердили перспективность этой технологии, которая может реально уменьшить риск преждевременной яичниковой недостаточности [38, 39]. Несмотря на эти данные, супрессия яичниковой активности аГнРГ во время ХТ рассматривается как экспериментальная методика сохранения фертильности многими международными руководствами в связи с недоказанными результатами по сохранению фертильности, наступлению беременности и сохранению дальнейшей функции яичников. Недавно опубликованы данные анализа двух исследований по изучению долгосрочной функциональной активности после применения этой стратегии [40, 41]. Показано статистически значимое уменьшение частоты, вызванной ХТ, преждевременной яичниковой недостаточности в течение года после прекращения ХТ – отношение шансов (ОШ) 0,28 [42] и после 2 лет

после окончания ХТ – ОШ 0,30 [40]. Увеличение частоты наступления беременности зафиксировано в обоих исследованиях – ОШ 2,45 и ОШ 2,40 [40, 41]. Более длительное сохранение менструальной функции также было зафиксировано в данном исследовании – ОШ 1,48 [41]. Анализ всех рандомизированных исследований по индукции временной супрессии яичников во время ХТ показал, что преждевременное истощение яичников наступает реже (ОШ 0,36) и отмечается увеличение частоты наступления беременности (ОШ 1,83) [39].

Рекомендация: применение супрессии яичников во время ХТ по поводу РМЖ является надежной процедурой сохранения овариальной функции и фертильности, обеспечивая безопасность и эффективность такого подхода (1А) [15]. Такие рекомендации были выработаны в апреле 2015 г. в Женеве рабочей группой «Рак и сохранение фертильности» [43].

Механизм действия аГнРГ заключается в подавлении синтеза фолликулостимулирующего гормона, угнетении маточно-яичниковой перфузии, повышении синтеза интрагонадных противоапоптотических молекул, а также защите пула недифференцированных половых клеток. К тому же отмечается снижение апоптоза клеток яичника за счет активации рецепторов к ГнРГ или повышения количества интрагонадных антиапоптотических молекул [14, 38]. Тем не менее остаются противоречивыми данные, могут ли аГнРГ повлиять на возобновление менструаций и повышение фертильности.

Проанализировано 1540 историй болезней пациенток с РМЖ, что показало: ОШ возобновления менструаций при применении аГнРГ на фоне ХТ составляет 1,36 (1,19–1,56), наступления беременности – 1,90 (1,06–3,41) [44]. Таким образом, данный метаанализ показал, что аГнРГ, применяемые на фоне ХТ, могут значительно улучшить менструальную функцию, в том числе и у пациенток до 35 лет. Также применение агонистов может значительно улучшить и показатели фертильности.

Пациентки с инвазивным РМЖ подвергаются противораковому лечению, которое включает как ХТ, так и гормональное лечение. Это негативно влияет на функцию яичников, фертильность и качество жизни в целом, особенно, если пациентки молодого возраста. На выбор метода лечения может оказать влияние и желание сохранить фертильность [7]. Согласно протоколам Американского общества клинической онкологии и Европейского общества медицинской онкологии криопрезервация ооцитов или эмбрионов являются стандартными процедурами у больных раком для сохранения фертильности. Назначение аГнРГ является экспериментальной, хотя и обнадеживающей методикой, так как отсутствуют данные о длительном сохранении яичниковой функции и количестве беременностей после окончания лечения [10, 45].

Данные рандомизированного исследования показали, что временная овариальная супрессия трипторелином во время ХТ значительно снижает индуцированную лечением менопаузу (прекращение менструаций, изменение концентрации фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола) с 25,9 до 8,9%, ОШ 0,28 (0,14–0,59). Возникновение эстроген-дефицитных симптомов на фоне терапии аГнРГ (приливы, потливости, головных болей, изменений настроения и т.д.) не отмечалось.

Последнее 5-летнее наблюдение показало, что прекращение менструальной функции в группе пациенток, получавших агонисты, составило 72,6 и 64,05% в контрольной группе (ОШ 1,28 [0,98–1,68]). При гормон-позитивных опухолях прекращение менструаций составило 69,3%, а в контроле – 60,7% (ОШ 1,25 [0,93–1,68]). Наступление беременности составило 8 (частота на 100 человеко-лет 0,9 [0,8–1,8]) против 3 (0,4 [0,1–1,1]) в контроле. При исключении пациенток, кто не собирался беременеть, показатели составили 2,48 (0,66–9,29) [45].

Длительное наблюдение за пациентками, перенесшими РМЖ (около 7,3 года), показало, что параллельное назначение агонистов и ХТ по сравнению с просто ХТ ассоцииро-

вано с более длительным периодом сохранения менструальной функции. Количество беременностей было выше при назначении трипторелина. Хотя это повышение и не носило статистически значимого различия [45]. Более 20% опухолей молочной железы обнаруживается у молодых пациенток, когда отмечается более агрессивное течение [46]. Эти пациентки являются кандидатами для цитотоксической ХТ [47]. ХТ у пациенток пременопаузального периода чревата серьезными последствиями – полной потерей овариальной функции и фертильности [48].

Потеря овариальной функции и фертильности должна быть обсуждена с молодыми пациентками. Криопрезервация эмбрионов/ооцитов является широко распространенной процедурой сохранения фертильности, хотя она не исключает потери индуцированной лечением овариальной функции [10, 46, 49, 50].

Стратегия временной супрессии гонад аГнРГ во время ХТ была недавно предложена как метод защиты яичников, хотя руководства Американской и Европейской онкологических ассоциаций не рекомендуют данную стратегию [10, 46]. В настоящее время накоплен большой опыт применения временной супрессии яичников, что диктует необходимость использования данной тактики в повседневной практике [51, 52]. Медикаментозная супрессия яичников – единственная методика возвратимого выключения овариальной функции. Однако применение агонистов не гарантирует универсального обеспечения состояния постменопаузы и у некоторых пациенток с отсутствием менструаций, тем не менее уровни эстрадиола остаются довольно высокими [53]. Последние исследования показали, что комбинация агонистов с ингибиторами ароматазы более выражено снижает уровень эстрадиола, чем комбинация агонистов с тамоксифеном. Это нужно учитывать при выборе метода лечения, особенно если больная не подвергалась ХТ или при большой массе тела [54]. Никаких особых рекомендаций по мониторингу лабораторных показателей при назначении агонистов нет, необходимо оценивать клинические симптомы – менструальную функцию [53].

Консенсус Второй международной конференции по РМЖ у молодых пациенток включает рекомендации по супрессии овариальной функции как дополнительную опцию при лечении тамоксифеном при высоком риске рецидива, если пациентка остается в пременопаузе после проведения ХТ [46]. Руководство Американского общества клинической онкологии рекомендует подавление овариальной функции в дополнение к гормональной терапии (тамоксифен или ингибиторы ароматазы) у больных со II–III стадиями заболевания, кому планируется проведение адъювантной ХТ, и больным с начальными стадиями при высоком риске рецидива, кому может потребоваться цитотоксическая терапия [53].

С тех пор как демографические, социальные, экономические факторы заставляют женщин откладывать деторождение, возрастает значимость сохранения фертильности при возникновении рака [55]. Появившиеся в последнее время обнадеживающие данные о применении временной супрессии гонадной функции аГнРГ у больных РМЖ остаются неоднозначными и еще обсуждаются, оставаясь в категории экспериментальных [56, 57]. Однако полученные в 2015 г. данные подтвердили важную роль такой стратегии в сохранении функции яичников и фертильности у молодых пациенток с РМЖ [51, 52].

Изучение частоты наступления, особенностей течения беременности и состояния новорожденных показало, что наступило 34 беременности (22 с агонистами и 12 – без них, ОШ 2,45 [1,09–5,51]). Состояние новорожденных, число выкидышей, других осложнений беременности не различалось по группам. Развитие менопаузы в течение 2 лет оказалось выше в группе без агонистов (ОШ 0,30 [0,09–0,97]). Кроме того, выживаемость в течение 4,1 года оказалась выше в группе, дополнительно принимающей супрессивное лечение (ОШ 0,49 [0,24–0,97]) [56].

В другом исследовании наступление менопаузы было зафиксировано также значительно раньше в группе без аго-

нистов ОШ 0,28 (0,14–0,59). А возобновление менструаций в большей степени наблюдалось в группе с агонистами – ОШ 1,48 (1,12–1,95). Фертильность же и 5-летняя выживаемость не отличались по группам [57].

Недавний анализ М. Lambertini и соавт. подтвердил безопасность и эффективность временной супрессии яичников во время ХТ. Данная стратегия подтверждает свою результативность в протекции яичников для последующей репродуктивной функции. Полученные данные позволяют рекомендовать эту стратегию у всех больных РМЖ, заинтересованных в сохранении функции яичников. Хотя стандартизированными методиками до сих пор остаются криопрезервация ооцитов и эмбрионов [39].

Таким образом, сделаны **выводы**: применение временной супрессии агонистами в дополнение к тамоксифену или ингибиторам ароматазы кандидатам для ХТ целесообразно при высоком риске рецидива РМЖ и для временной супрессии яичников во время ХТ у молодых пациенток с целью сохранения фертильности.

Сохранение овариальной функции у больных РМЖ, особенно у молодых пациенток, должно рассматриваться как одна из актуальных задач. Необходимо помнить, что беременность у данной категории больных возможна, безопасна и не должна обескураживать врача [49]. Международное проспективное исследование показало, что у больных с гормонально чувствительными опухолями, которым предстоит длительная 5–10-летняя гормональная терапия, возможно делать перерыв на беременность [58]. Возможность наступления бесплодия, индуцированного лечением, целесообразно обсуждать с пациентками, узнавать о планах ее и ее семьи и информировать о существующих на сегодняшний день стратегиях защиты яичников от агрессивного лечения. Криопрезервация ооцитов/эмбрионов является стандартной процедурой и должна обсуждаться прежде всего при заинтересованности в беременности. Временное выключение функции яичников – еще одна процедура, позволяющая сохранить овариальную функцию и возможность фертильности, хотя и не всеми поддерживаемая сегодня. Необходимы дальнейшие исследования о роли данной методики в отдельных группах, например с BRCA-мутациями [59] и у пациенток, ранее прошедших процедуру криопрезервации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2015*. Atlanta: American Cancer Society, 2015.
- Johnson J-A, Tough S. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Delayed child-bearing. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34 (1): 80–93.
- Rosen A, Rodriguez-Wallberg KA, Rosenzweig L. Psychosocial distress in young cancer survivors. *Semin Oncol Nurs* 2009; 25 (4): 268–77.
- Canada AL, Schover LR. The psychosocial impact of interrupted child-bearing in long-term female cancer survivors. *Psychooncology* 2012; 21 (2): 134–43.
- Gorman JR, Bailey S, Pierce JP, Su HI. How do you feel about fertility and parenthood? The voices of young female cancer survivors. *J Cancer Surviv Res Pract* 2012; 6 (2): 200–9.
- Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (20): 4174–83.
- Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32 (11): 1151–6.
- Senkus E, Gomez H, Dirix L et al. Attitudes of young patients with breast cancer toward fertility loss related to adjuvant systemic therapies. *EORTC study 10002 BIG 3–98*. *Psychooncology* 2014; 23 (2): 173–82.
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18): 2917–31.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013; 31 (19): 2500–10.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–386.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.
- Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment. *Cancer* 2011; 116: 3102–11.
- Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 543–52.
- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Medicine* 2016; 14 (1): 1. DOI: 10.1186/s12916-015-0545-7
- Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *J Int Cancer* 2011; 129 (5): 1225–36.
- Azim Jr HA, Santoro L, Pavlidis N et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011; 47 (1): 74–83.
- Azim Jr HA, Kroman N, Paesmans M et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 2013; 31 (1): 73–9.
- Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65 (4): 847–50.
- Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer – a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med* 2006; 3 (9): e336.
- Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94 (1): 142–6.
- Azim HA, Metzger-Filho O, de Azambuja E et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01–01). *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133 (1): 387–91.
- De Sanctis V, Filippone FR, Alfò M et al. Impact of different treatment approaches on pregnancy outcomes in 99 women treated for Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84 (3): 755–61.
- Winther JF, Olsen JH, Wu H et al. Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (1): 27–33.
- Peccatori FA, Azim Jr HA, Orecchia R et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi160–70.
- Critchley HOD, Wallace WHB. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 64–8.
- Wallace WHB, Thompson L, Anderson RA. Guideline Development Group. Long term follow-up of survivors of childhood cancer: summary of updated SIGN guidance. *BMJ* 2013; 346: f1190.
- Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003; 18 (1): 117–21.
- Wallace WHB, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. 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.
- Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med* 2013; 5 (185): 185ra62.
- Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW et al. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3 (7): 556–67.
- Meirow D, Raanani H, Maman E et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility – preservation treatment strategies. *Fertil Steril* 2014; 102 (2): 488–95.
- Revelli A, Porcu E, Levi Setti PE et al. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (11): 993–6.

34. Oktay K, Demirtas E, Son W-Y et al. In vitro maturation of germinal vesicle oocytes recovered after premature luteinizing hormone surge: description of a novel approach to fertility preservation. *Fertil Steril* 2008; 89 (1): 228.e19–22.
35. Cao Y-X, Chian R-C. Fertility preservation with immature and in vitro matured oocytes. *Semin Reprod Med* 2009; 27 (6): 456–64.
36. Prasath EB, Chan MLH, Wong WHW et al. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum Reprod* 2014; 29 (2): 276–8.
37. Lambertini M, Ginsburg ES, Partridge AH. Update on fertility preservation in young women undergoing breast cancer and ovarian cancer therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27 (1): 98–107.
38. Clowse MEB, Behera MA, Anders CK et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health* 2009; 18 (3): 311–9.
39. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol* 2015; 26 (12): 2408–19.
40. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372 (10): 923–32.
41. Lambertini M, Boni L, Michelotti A et al. Ovarian suppression with triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies, and disease-free survival. A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314 (24): 2632–40.
42. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011; 306 (3): 269–76.
43. Solé M, Santaló J, Boada M et al. How does vitrification affect oocyte viability in oocyte donation cycles? A prospective study to compare outcomes achieved with fresh versus vitrified sibling oocytes. *Hum Reprod* 2013; 28 (8): 2087–92.
44. Fang Bai, Yunshu Lu, Kejin Wu et al. Protecting Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist on Chemotherapy-Induced Ovarian Damage in Premenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Care* 2017 (12): 48–52. DOI: 10.1159/000454983
45. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R et al; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi160–vi170.
46. Lambertini M, Del Mastro L, Viglietti G et al. Ovarian function suppression in premenopausal women with early-stage breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18: 4. DOI 10.1007/s11864-017-0442-8
47. Partridge AH. Chemotherapy in premenopausal breast cancer patients. *Breast Care* 2015; 10 (5): 307–10.
48. Poggio F, Levaggi A, Lambertini M. Chemotherapy-induced premature ovarian failure and its prevention in premenopausal breast cancer patients. *Expert Rev Quality Life Cancer Care* 2016; 1 (1): 5–7.
49. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). *Breast* 2016; 26: 87–99.
50. Lambertini M, Poggio F, Vaglica M et al. News on the medical treatment of young women with early-stage HER2-negative breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17 (12): 1643–55.
51. Del Mastro L, Rossi G, Lambertini M et al. New insights on the role of luteinizing hormone releasing hormone agonists in premenopausal early breast cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2016; 42: 18–23.
52. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on ovarian suppression. *J Clin Oncol* 2016; 34 (14): 1689–701.
53. Bellet M, Gray KP, Francis PA et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the suppression of ovarian function trial (SOFT): the SOFT-EST substudy. *J Clin Oncol* 2016; 34 (14): 1584–93.
54. Woodruff TK, Smith K, Gradishar W. Oncologists' role in patient fertility care: a call to action. *JAMA Oncol* 2016; 2 (2): 171–2.
55. Turner NH, Partridge A, Sanna G et al. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in young breast cancer patients: the benefit remains uncertain. *Ann Oncol* 2013; 24 (9): 2224–35.
56. Del Mastro L, Lambertini M. Temporary ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone agonist during chemotherapy for fertility preservation: toward the end of the debate? *Oncologist* 2015; 20 (11): 1233–5.
57. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372 (10): 923–32.
58. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S et al. Pregnancy after breast cancer: are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast* 2015; 24 (3): 201–7.
59. Lambertini M, Del Mastro L. Fertility preservation in BRCA-mutated breast cancer patients. *Breast Cancer Manag* 2016; 5 (2): 61–8.
60. Tiong V, Rozita AM, Taib NA et al. Incidence of chemotherapy-induced ovarian failure in premenopausal women undergoing chemotherapy for breast cancer. *World J Surg* 2014; 38: 2288–96.
61. Ganz PA, Land SR, Geyer CE Jr et al. Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABPB-30 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1110–6.
62. Sivasubramaniam PG, Zhang BL et al. Breast cancer disparities: A multicenter comparison of tumor diagnosis, characteristics, and surgical treatment in China and the U.S. *Oncologist* 2015; 20: 1044–50.
63. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007; 334 (7586): 194.
64. Lawrenz B, Henes M, Neuhoeffer E et al. Pregnancy after successful cancer treatment: what needs to be considered? *Onkologie* 2012; 35 (3): 128–32.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5388-3669>

Морозова Ксения Владимировна – канд. мед. наук, ассистент, ГБУЗ ГКБ №40. E-mail: morozovadk@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3732-0070>

Julia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5388-3669>

Kseniia V. Morozova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №40. E-mail: morozovadk@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3732-0070>

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019