ВАРИАНТЫ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ПОГРАНИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

О.С. Рассоха[1, 2] ✉, А.А. Цыпурдеева[1, 3], Л.И. Михелашвили[4], Н.Ю. Крылова[2], Е.А. Ульрих[1], И.Е. Зазерская[1]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

[2] СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; Россия, г. Санкт-Петербург

[3] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; Россия, г. Санкт-Петербург

[4] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, г. Санкт-Петербург

Резюме

Цель обзора: изучить основные стратегии сохранения фертильности у пациенток с пограничными опухолями яичников (ПОЯ).

Основные положения. Проведен детальный систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной ПОЯ и сохранению фертильности у пациенток. В исследовании использовали данные, размещенные на таких электронных ресурсах, как eLIBRARY, Scopus, PubMed, MEDLINE, ScienceDirect и Cochrane Library (с января 2010 до 2022 г.). В данной статье рассматриваются современные взгляды на ведение пациенток репродуктивного возраста с ПОЯ с целью реализации репродуктивной функции. Поскольку ПОЯ часто развиваются у женщин репродуктивного возраста, одной из основных задач при их лечении является сохранение фертильности, но с минимизацией риска развития рецидива.

Заключение. Одной из центральных задач при ведении пациенток с ПОЯ является сохранение фертильности. Ключевыми подходами к ее решению являются проведение органосохраняющих вмешательств (в том числе консервативных), криоконсервация эмбрионов, применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Тем не менее с учетом достаточно высокого риска рецидива опухоли требуются дальнейшие исследования с оценкой эффективности и безопасности ВРТ у пациенток с ПОЯ.

Ключевые слова: пограничные опухоли яичников, опухоли потенциально низкой злокачественности, вспомогательные репродуктивные технологии, сохранение фертильности.

Для цитирования

Рассоха О.С., Цыпурдеева А.А., Михелашвили Л.И., Крылова Н.Ю., Ульрих Е.А., Зазерская И.Е. Варианты сохранения фертильности у пациенток с пограничными опухолями яичников. *Женское здоровье и репродукция.* 2023. № 2 (57). URL: https://journalgynecology.ru/bez-rubriki/varianty-sohranenija-fertilnosti-u-pacientok-s-pogranichnymi-opuholjami-jaichnikov/ (дата обращения: дд.мм.гггг)

Авторы

Рассоха Ольга Сергеевна ✉ — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; врач акушер-гинеколог гинекологического отделения СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: olgapst@mail.ru

Цыпурдеева Анна Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; заведующая отделением оперативной гинекологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 193034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 5208-9707. E-mail: tsypurdeeva@mail.ru

Михелашвили Лина Иосифовна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО СПбГУ. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9. eLIBRARY.RU SPIN: 8384-6040. E-mail: lina.michelashvili@gmail.com

Крылова Надежда Юрьевна — к. м. н., врач-акушер-гинеколог гинекологического отделения СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5. E-mail: dr-nadiezda@mail.ru

Ульрих Елена Александровна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 1110-1844. E-mail: olgapst@mail.ru

Зазерская Ирина Евгеньевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой ИМО, руководитель профильных отделений университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5683-6741. E-mail: zazerskaya@almazovcentre.ru

VARIANTS OF FERTILITY PRESERVATION IN PATIENTS WITH BORDERLINE OVARIAN TUMORS

O.S. Rassokha[1, 2] ✉, A.A. Tsypurdeeva[1, 3], L.I. Mikhelashvili[4], N.Yu. Krylova[2], E.A. Ulrikh[1], I.E. Zazerskaya[1]

[1] Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratov Str., Saint Petersburg, Russian Federation 2197341

[2] Saint Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5 Uchebniy lane, Saint Petersburg, Russian Federation 194354

[3] The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3 Mendeleevskaya line, Saint Petersburg, Russian Federation 193034

[4] Saint Petersburg University; 7-9 Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, Russian Federation 199034

Abstract

Aim: To study the main strategies for maintaining fertility in patients with borderline ovarian tumors (BOT).
Key points. A detailed systematic analysis of modern domestic and foreign literature on BOT and preservation of fertility in patients was carried out.
The study used data hosted on such electronic resources as eLIBRARY, Scopus, PubMed, MEDLINE, ScienceDirect and Cochrane Library (from January 2010 to 2022). This article discusses current views on the management of patients of reproductive age with BOT in order to implement the reproductive function. Since BOTs often develop in women of reproductive age, one of the main goals in their treatment is to preserve fertility, but with minimizing the risk of recurrence.
Conclusion. One of the central tasks in the management of patients with BOT is the preservation of fertility. The key approaches to its solution are organ-preserving interventions (including conservative ones), cryopreservation of embryos, and the use of assisted reproductive technologies (ART). Nevertheless, taking into account the rather high risk of tumor recurrence, further studies are required to evaluate the efficacy and safety of ART in patients with BOT.

Keywords: borderline ovarian tumors, tumors of potentially low malignancy, assisted reproductive technologies, fertility preservation.

For citation

Rassokha O.S., Tsypurdeeva A.A., Mikhelashvili L.I., Krylova N.Yu., Ulrikh E.A., Zazerskaya I.E. Variants of fertility preservation in patients with borderline ovarian tumors. *Women`s Health and Reproduction.* 2023. № 2 (57). (in Russian). URL: https://journalgynecology.ru/bez-rubriki/varianty-sohranenija-fertilnosti-u-pacientok-s-pogranichnymi-opuholjami-jaichnikov/ (application: mm/dd/yyyy)

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) занимают особое место в современной онкогинекологии в связи с их развитием у женщин репродуктивного возраста, высокой частотой выявления на ранних стадиях и достаточно благоприятным отдаленным прогнозом [1–3]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, доля ПОЯ среди всех опухолей яичников составляет примерно 10–20%, заболеваемость оценивается в 1–2 случая на 100 000 женского населения. До 50% случаев ПОЯ регистрируются у женщин репродуктивного возраста [4, 5].

ПОЯ, впервые описанные Говардом Тэйлором еще 1929 г. в качестве полузлокачественных новообразований, в настоящее время рассматриваются в качестве самостоятельной группы новообразований яичников, основным морфологическим признаком которой является наличие атипической пролиферации эпителия без признаков деструктивной инвазии стромы. ПОЯ сочетают в себе отдельные признаки как доброкачественных, так и злокачественных новообразований яичников [6–9].

К ПОЯ, согласно современной классификации, относятся серозные, муцинозные, светлоклеточные опухоли и некоторые другие гистологические варианты. Наиболее значимым с практической точки зрения является разделение ПОЯ на серозные и муцинозные, так как у этих двух вариантов различные молекулярные механизмы инициации и промоции опухолевого роста, что, вероятно, определяет различия в биологии опухоли (в частности, способность к злокачественной трансформации), влияет на прогноз и диктует выбор тактики лечения [10].

Среди конкретных молекулярных механизмов развития и прогрессирования ПОЯ в настоящее время наиболее хорошо изучена активация сигнального пути, связанного с MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемой протеинкиназой), которая происходит при мутациях генов *BRAF*, *KRAS*, мутациях или амплификации гена *ERBB2* и др. Для серозных ПОЯ характерны мутации гена *BRAF*, в то время как при муцинозных нередко выявляются мутации гена *KRAS* [3].

Частота 10-летней выживаемости пациенток с I–II стадией ПОЯ после хирургического лечения превышает 90%, что позволяет проводить органосохраняющие операции. Выбор метода лечения должен осуществляться с учетом факторов риска. Однако органосохраняющее хирургическое вмешательство позволяет женщинам сохранить фертильность.

Основной проблемой является достаточно высокая частота рецидивов. Во многих исследованиях показано, что основными факторами риска рецидивирования ПОЯ при проведении операции становятся стадия заболевания на момент постановки диагноза, наличие так называемого микрососочкового паттерна, гистологический тип опухоли, наличие инвазивных имплантов, объем проведенного хирургического лечения, возраст пациентки [11–15].

Для серозных ПОЯ в некоторых случаях характерен такой феномен, как образование экстраовариальных имплантов — очагов ПОЯ, локализованных вне ткани яичника. Доказано, что наличие экстраовариальных имплантов — прогностически неблагоприятный фактор, очень негативно влияющий на отдаленный прогноз и сильно снижающий выживаемость пациенток с ПОЯ [16].

С морфологической точки зрения в подавляющем большинстве случаев экстраовариальные импланты имеют типичные признаки карциномы низкой степени злокачественности. Другой прогностически значимой особенностью серозных ПОЯ является способность к микроинвазивному росту, особенно при наличии микрососочкового паттерна [6].

Таким образом, ПОЯ характеризуются достаточно благоприятным отдаленным прогнозом при своевременном проведении хирургического вмешательства. Ввиду этого факта, а также их частого развития у женщин репродуктивного возраста одной из основных задач при ведении пациенток с ПОЯ является сохранение фертильности при одновременной минимизации риска развития рецидива. В настоящей статье обсуждаются современные вопросы сохранения репродуктивной функции при ПОЯ, варианты хирургического лечения, применение репродуктивных технологий при органосохраняющем лечении.

Современные варианты сохранения фертильности при пограничных опухолях яичников

Консультирование по вопросам сохранения репродуктивной функции — важнейший этап планирования лечения ПОЯ у любой пациентки, не реализовавшей свой репродуктивный потенциал. Подобное консультирование предполагает участие мультидисциплинарной бригады специалистов для выбора оптимальной тактики лечения ПОЯ и реализации стратегии сохранения фертильности. В состав данной бригады должны входить онколог, гинеколог, репродуктолог, рентгенолог для комплексного и персонализированного решения вопроса о тактике ведения и сохранении фертильности с учетом стадии опухолевого процесса, наличия факторов риска рецидива, возраста, овариального резерва, предпочтений пациентки и других факторов. Важно отметить, что консультирование по вопросам сохранения фертильности должно проводиться до оперативного лечения для обеспечения использования максимально широкого спектра возможностей [17].

Можно выделить несколько основных стратегий сохранения фертильности у пациенток с ПОЯ [18, 19]: 1) проведение органосохраняющего лечения (включая консервативные и ультраконсервативные вмешательства) с целью сохранения овариального резерва; 2) криоконсервация ооцитов и проведение экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с *in vitro* maturation; 3) криоконсервация овариальной ткани.

Хирургическое лечение и рецидивы

Сейчас считается убедительно доказанным, что в подавляющем большинстве случаев при ПОЯ возможно органосохраняющее лечение, но с влиянием на частоту рецидивов [20, 21]. Органосохраняющие операции по сравнению с радикальным лечением (экстирпацией матки с придатками) характеризуются бóльшим риском рецидива, но при этом не ассоциированы с ухудшением долгосрочного прогноза и негативным влиянием на выживаемость [19].

Кроме того, в случае развития рецидива практически всегда успешно выполнение повторной операции. Эти данные получены в целом ряде работ, включая крупное шведское исследование с участием более 200 пациенток с ПОЯ, а также несколько метаанализов клинических исследований [22–25]. Чаще всего (37%) рецидивы ПОЯ развиваются в первые 2 года после органосохраняющего оперативного вмешательства, только примерно в 10% случаев — спустя 10 лет и более после первоначального хирургического лечения [26]. В настоящее время радикальное хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками рекомендовано только пациенткам старше 50 лет и при наличии распространенного опухолевого процесса [23].

В случае ПОЯ органосохраняющее лечение предполагает сохранение как минимум контрлатерального яичника (то есть операция в объеме цистэктомии, односторонней аднексэктомии или аднексэктомии с контрлатеральной цистэктомией).

Достаточно сложной проблемой является определение нужного объема лечения у пациенток с инвазивными экстраовариальными имплантами при необходимости сохранения репродуктивной функции, так как риск рецидива при органосохраняющем лечении крайне высок (более 80%) [23]. В то же время долгосрочная выживаемость пациенток не уменьшается, поэтому проведение органосохраняющего лечения можно рассматривать и у женщин с инвазивными имплантами при необходимости сохранения репродуктивной функции [27].

Частота выявления ПОЯ на III стадии заболевания — всего 15%. В основном опухоли диагностируются на I–II стадии — 83% от общего числа пациенток с ПОЯ.

С целью максимального сохранения репродуктивной функции при ПОЯ предложены так называемые ультраконсервативные вмешательства в объеме цистэктомии с одной стороны [20, 28, 29].

В настоящее время крайне мало данных о применении подобного подхода, и он не позволяют статистически значимо увеличить частоту наступления беременностей по сравнению с таковой после аднексэктомии, при этом частота рецидивов после цистэктомии значительно возрастает [30–32]. Более того, по данным некоторых авторов, цистэктомия, в отличие от аднексэктомии, может даже негативного влиять на безрецидивную выживаемость [33].

По данным C.C. Poncelet и соавт. (2006), частота рецидивов после аднексэктомии у пациенток с ПОЯ составляет 11%, после цистэктомии — 30% [32].

Пристального внимания заслуживают данные, полученные в работе [33]. Частота наступления беременности после аднексэктомии и цистэктомии составила соответственно 45,9 и 41,8% (без статистически значимых различий), в то время как 5-летняя безрецидивная выживаемость была 94,7 и 49,1% соответственно.

Сравнению исходов адексэктомии и цистэктомии посвящены два метаанализа, в обоих показаны сопоставимые репродуктивные исходы при значительно более высоком риске развития рецидива после ультраконсервативного вмешательства [34].

Значительные сложности в сохранении репродуктивной функции возникают при необходимости проведения двусторонних вмешательств на яичниках показали, что в этом случае двустороннее ультраконсервативное вмешательство в объеме цистэктомии способствует улучшению репродуктивных исходов по сравнению с таковыми после аднексэктомии и контрлатеральной цистэктомии [28].

Некоторые авторы считают, что проведение ультраконсервативных вмешательств требует тщательного отбора и выделения подгруппы пациенток, у которых польза от такого вмешательства превышает возможный риск [35]. Например, показано, что риск рецидива минимален при выпонении цистэктомии на I стадии заболевания [28]. В этом случае сокращение объема операции до цистэктомии также не влияет на долгосрочный прогноз.

Другим возможным фактором, требующим рассмотрения возможности ультраконсервативного вмешательства, является наличие у женщины молодого возраста с нормальным овариальным резервом и высокой вероятностью наступления беременности желания реализовать репродуктивную функцию в ближайшее время S. Palomba и соавт. (2007) считают, что рассмотрение вопроса о проведении ультраконсервативного лечения возможно у пациенток до 35 лет с нормальным овариальным резервом, при уровне фолликулостимулирующего гормона не более 15 МЕ/мл и при отсутствии данных о трубно-перитонеальном и мужском факторах бесплодия [35].

Однако органосохраняющая операция далеко не во всех случаях позволяет сохранить репродуктивную функцию. По данным разных авторов, после односторонней аднексэктомии частота развития бесплодия может достигать 50–70% [19, 30, 36]. Выделяют несколько основных факторов нарушения репродуктивной функции после органосохраняющих вмешательств при ПОЯ: 1) снижение овариального резерва, которое может быть критическим даже после проведения одностороннего вмешательства, особенно у женщин позднего репродуктивного возраста; 2) развитие спаечного процесса в брюшной полости после оперативного вмешательства; 3) наличие дополнительных факторов, снижающих овариальный резерв.

Кроме того, с учетом риска рецидива ПОЯ проведение повторного вмешательства еще сильнее

уменьшает вероятность наступления беременности, хотя есть данные о возможности успешного ее наступления после повторной консервативной операции при рецидивах ПОЯ [19, 37].

В связи с тем, что диагноз ПОЯ устанавливается на основе результата гистологического исследования, у все пациенток, особенно в репродуктивном возрасте, при наличии образования яичников целесообразно выполнять операцию в объеме цистэктомии.

Применение вспомогательных репродуктивных технологий

Отдельного обсуждения требуют безопасность и эффективность применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности ЭКО, после органосохраняющего лечения ПОЯ. Хотя в целом данному вопросу посвящено немало работ, большинство из них описывают небольшие серии случаев, что не позволяет получить однозначные ответы на многие вопросы [18, 29, 35, 38, 39].

S. Li и соавт. (2019), проведя анализ всех опубликованных в литературе результатов ЭКО (с применением как свежих, так и замороженных эмбрионов) у пациенток с ПОЯ, показали, что частота наступления беременности достаточно высока (86,2%). Собственный опыт авторов по проведению ЭКО у 17 пациенток с ПОЯ показал эффективность 58,8% (при 29 циклах ЭКО зарегистрированы 11 беременностей у 10 пациенток) [40]. По данным небольшого исследования S. Palomba и соавт. (2007), частота наступления беременности составляет 93,3% после ультраконсервативного лечения (двусторонней цистэктомии) и 58,8% после аднексэктомии с контрлатеральной цистэктомией, показатель baby-in-arm — 86,7 и 52,9% соответственно [35].

Таким образом, в целом представленные данные показывают, что проведение ЭКО с применением свежих или замороженных эмбрионов достаточно эффективно после хирургического лечения ПОЯ (консервативного органосохраняющего и ультраконсервативного). Вероятность наступления беременности после ЭКО у пациенток, оперированных по поводу ПОЯ, выше в более молодом возрасте и соответственно при более высоком овариальном резерве [35, 41]. Есть также основания предполагать, что эффективность ЭКО выше после ультраконсервативных вмешательств, однако эти данные нуждаются в уточнении в более крупных исследованиях [35].

Следует отметить, что, хотя после консервативных операций требуется применение более высоких доз гонадотропина и чаще наблюдается недостаточный ответ яичников на стимуляцию, достоверные данные о влиянии вида оперативного лечения на количество полученных эмбрионов не получены.

Менее изучена безопасность ЭКО после хирургического лечения ПОЯ. Актуальность проблемы обусловлена сведениями об увеличении риска развития ПОЯ после ЭКО [16, 42]. Вопрос о повышении риска рецидива после ЭКО и последующего наступления беременности остается открытым, так как для его решения необходимы крупные исследования с включением больших выборок пациенток. S. Palomba и соавт. (2007) показали достаточно высокую частоту развития рецидивов ПОЯ у пациенток, которым проводилось ЭКО, и после ультраконсервативного (66,7%), и после консервативного хирургического лечения (58,8%) [35]. Тем не менее во всех случаях удалось провести повторное успешное хирургическое вмешательство.

В анализе случаев, представленном S. Li и соавт. (2019), зарегистрированы 6 рецидивов ПОЯ у 4 женщин, также с успешным проведением повторной операции в разном объеме [40]. В одном случае после ЭКО и беременности описано развитие 3 рецидивов ПОЯ с повышением уровня CA-125, которые потребовали повторных циторедуктивных вмешательств и химиотерапии.

При обсуждении вопроса сохранения репродуктивной функции при ПОЯ необходимо иметь в виду и возможность увеличения агрессивности ПОЯ во время беременности. Такие данные получены в одном небольшом исследовании R. Fauvet и соавт. (2012) с участием 40 пациенток [43]. Хотя, безусловно, эти результаты нуждаются в подтверждении в будущих исследованиях, в настоящее время общепринятой тактикой является тщательное наблюдение за пациентками с ПОЯ во анамнезе при наступлении беременности с целью своевременной диагностики рецидива. При выявлении рецидива во время беременности в большинстве случаев используется выжидательная тактика с проведением повторного хирургического вмешательства после родоразрешения [19]. До настоящего времени отсутствует общепринятый протокол ведения пациенток, желающих реализовать репродуктивную функцию после хирургического лечения ПОЯ [7, 37]. Обсуждается целесообразность раннего и отсроченного применения ЭКО при бесплодии после оперативного лечения ПОЯ. Например, в работе S. Palomba и соавт. (2007) после операции осуществлялось наблюдение в течение года; при отсутствии за этот период наступления самопроизвольной беременности использовались ВРТ [35].

У пациенток без трубно-перитонеального фактора бесплодия проводились 3 попытки контролируемой овариальной стимуляции с внутриматочной инсеминацией, при отсутствии результата — 3 попытки ЭКО. При наличии трубно-перитонеального фактора бесплодия женщины сразу включались в программу ЭКО.

Другие авторы тоже считают, что предпочтительно проведение ЭКО через 1–2 года после оперативного лечения, чтобы минимизировать риск развития рецидива, а также с учетом достаточно большой вероятности наступления самопроизвольной беременности (особенно у пациенток молодого возраста с сохранным овариальным резервом после ультраконсервативных вмешательств) [19].

S. Li и соавт. (2019) полагают, что при желании пациентки забеременеть целесообразно проведение ЭКО после хирургического лечения в ранние сроки. Следует отметить, что до настоящего времени качественные исследования в этой области отсутствуют и рекомендации основываются на мнении экспертов и результатах анализа небольших когорт пациенток. Подчеркивается, что решение должно быть индивидуализированным в зависимости от таких факторов, как возраст пациентки, овариальный резерв, коморбидная патология, распространенность опухолевого процесса и риск рецидива [19, 40].

В настоящее время криоконсервация ооцитов становится все более распространенным подходом к сохранению фертильности у пациенток репродуктивного возраста с различными онкологическими заболеваниями. Тем не менее при ПОЯ целесообразность данного подхода во всех случаях представляется спорной с учетом крайне высокой частоты наступления самопроизвольной беременности, особенно при проведении ультраконсервативных оперативных вмешательств [17]. При ПОЯ криоконсервация ооцитов может быть рекомендована при распространенном опухолевом процессе и большом планируемом объеме хирургического лечения. Эта тактика также применима у пациенток, не планирующих в настоящее время беременность, при высоком риске критического снижения овариального резерва. В последующем возможно проведение ЭКО с использованием замороженных ооцитов [19, 44].

Обсуждая особенности ЭКО при ПОЯ, необходимо отметить, что продолжается дискуссия относительно выбора оптимальной схемы стимуляции овуляции. Так, например, предложено применение ингибитора ароматазы летрозола перед овариальной стимуляцией препаратами гонадотропинов [45]. По мнению других авторов, целесообразным может быть использование так называемых «мягких» протоколов стимуляции овуляции с назначением небольших доз гонадотропинов, которые в некоторых случаях позволяют добиться эффекта [35]. Еще одно обсуждаемое в литературе направление минимизации риска рецидива заключается в проведении стимуляции овуляции с рандомным началом (без привязки ко дню менструального цикла) и использовании дуплексных протоколов [19].

Наименее изученной стратегией сохранения фертильности при ПОЯ является криоконсервация с последующей реимплантацией овариальной ткани. Возможность применения данного подхода у пациенток с ПОЯ до настоящего времени остается предметом дискуссий, прежде всего в связи с отсутствием результатов крупных рандомизированных исследований по оценке безопасности и эффективности этого метода. Существует риск развития рецидива ПОЯ в связи с попаданием отдельных опухолевых клеток в ткань яичника, подвергшуюся криоконсервации [17]. В целом в настоящее время данный метод используется достаточно редко, опыт его применения сильно ограничен [18].

Заключение

ПОЯ являются актуальной проблемой современной онкогинекологии с учетом высокой частоты их встречаемости у женщин репродуктивного возраста, недостаточной изученности этиологии и патогенеза, наличием ряда спорных вопросов относительно диагностической и лечебной тактики. Одна из центральных задач при ведении пациенток с ПОЯ — сохранение фертильности. Ключевые подходы к ее решению: проведение органосохраняющих вмешательств (в том числе консервативных), криоконсервация эмбрионов, применение ВРТ. Тем не менее с учетом достаточно высокого риска рецидива опухоли требуются дальнейшие исследования с оценкой эффективности и безопасности ВРТ у пациенток с ПОЯ.

Литература

1. Давыдова И.Ю., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В., Ашрафян Л.А. и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. *Злокачественные опухоли.* 2021;11(3S2–1):187–96. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-12
2. Nagamine M., Mikami Y. Ovarian seromucinous tumors: pathogenesis, morphologic spectrum, and clinical issues. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(2):77. DOI: 10.3390/diagnostics10020077
3. Sun Y., Xu J., Jia X. The diagnosis, treatment, prognosis and molecular pathology of borderline ovarian tumors: current status and perspectives. *Cancer Manag. Res.* 2020;12:3651–9. DOI: 10.2147/CMAR.S250394
4. Gershenson D.M. Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstetr. Gynaecol.* 2002;16(4):513–27. DOI: 10.1053/beog.2002.0308
5. Gotlieb W.H., Chetrit A., Menczer J., Hirsh-Yechezkel G. et al. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2005;97(3):780–3. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.02.022
6. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И., Мещерякова Л.А. Серозные пограничные опухоли яичников: современная классификация и биология. *Российский онкологический журнал.* 2016;21(5):228–32. Davydova I.Yu., Kuznetsov V.V., Karseladze A.I., Meshcheryakova L.A. Serous ovarian borderline tumors: modern classification and biology. *Russian Journal of Oncology.* 2016;21(5):228–32. (in Russian). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-5-228-232
7. Hauptmann S., Friedrich K., Redline R., Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch.* 2017;470(2):125–42. DOI: 10.1007/s00428-016-2040-8
8. Kurman R., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H., eds. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2014.
9. Malpica A., Longacre T.A. Prognostic indicators in ovarian serous borderline tumours. *Pathology.* 2018;50(2):205–13. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.12.001
10. Ожиганова И.Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года. *Практическая онкология.* 2014;15(4):143–52.
11. Boyraz G., Salman M.C., Gultekin M., Ozkan N.T. et al. What is the impact of stromal microinvasion on oncologic outcomes in borderline ovarian tumors? A multicenter case–control study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017;296(5):979–87. DOI: 10.1007/s00404-017-4496-4

12. Demirkiran F., Sal V., Bese T., Tokgozoglu N. et al. Risk factors for recurrence of borderline ovarian tumours: a tertiary centre experience. *J. Obstet. Gynaecol.* 2016;36(8):1036–40. DOI: 10.1080/01443615.2016.1188276
13. He Y., Zhong J., Yang H., Shan N. et al. Clinical characteristics predict recurrence in borderline ovarian tumor patients with fertility-preserving surgery. *Int. J. Gen. Med.* 2022;15:2197–206. DOI: 10.2147/IJGM.S349451
14. Qi Y., Wang M., Yang Y., Zeng Z. et al. Analysis of factors influencing relapse and pregnancy in patients with borderline ovarian tumors. *J. Cancer.* 2021;12(17):5275–85. DOI: 10.7150/jca.56387
15. Sozen H., Vatansever D., Topuz S., Iyibozkurt C. et al. Clinicopathological analysis of borderline ovarian tumours and risk factors related to recurrence: experience of single institution. *J. Obstet. Gynaecol.* 2018;39(2):253–8. DOI: 10.1080/01443615.2018.1499076
16. Stewart L.M., Holman C.D.J., Finn J.C., Preen D.B. et al. In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours. *Gynecol. Oncol.* 2013;129(2):372–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.01.027
17. Carbonnel M., Layoun L., Poulain M., Tourne M. et al. Serous borderline ovarian tumor diagnosis, management and fertility preservation in young women. *J. Clin. Med.* 2021;10(18):4233. DOI: 10.3390/jcm10184233
18. Geoffron S., Lier A., de Kermadec E., Sermondade N. et al. Fertility preservation in women with malignant and borderline ovarian tumors: experience of the French ESGO-certified center and pregnancy-associated cancer network (CALG). *Gynecol. Oncol.* 2021;161(3):817–24. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.03.030
19. Poulain M., Vandame J., Tran C., Koutchinsky S. et al. Fertility preservation in borderline ovarian tumor patients and survivors. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2020;43(2):179–86. DOI: 10.1515/hmbci-2019-0072
20. Bercow A., Nitecki R., Brady P.C., Rauh-Hain J.A. Outcomes after fertility-sparing surgery for women with ovarian cancer: a systematic review of the literature. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2021;28(3):527–36.e1. DOI: 10.1016/j.jmig.2020.08.018
21. Raimondo D., Raffone A., Zakhari A., Maletta M. et al. The impact of hysterectomy on oncological outcomes in patients with borderline ovarian tumors: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2022;165(1):184–91. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.01.019
22. Candotti G., Peiretti M., Mangili G., Bergamini A. et al. What women want: fertility sparing surgery in borderline ovarian tumours patients and pregnancy outcome. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2020;46(5):888–92. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.11.001
23. Ikeda Y., Yoshihara M., Yoshikawa N., Tamauchi S. et al. Is cystectomy an option as conservative surgery for young patients with borderline ovarian tumor? A multi-institutional retrospective study. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2022;157(2):437–43. DOI: 10.1002/ijgo.13844
24. Khiat S., Provansal M., Bottin P., et al. Fertility preservation after fertility-sparing surgery in women with borderline ovarian tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:65-70.
25. Kumari S., Kumar S., Bhatla N., Mathur S. et al. Oncologic and reproductive outcomes of borderline ovarian tumors in Indian population. *Gynecol. Oncol. Rep.* 2021;36:100756. DOI: 10.1016/j.gore.2021.100756
26. Du Bois A., Trillsch F., Mahner S., Heitz F. et al. Management of borderline ovarian tumors. *Ann. Oncol.* 2016;27(suppl.1):i20–2. DOI: 10.1093/annonc/mdw090
27. Falcone F., Malzoni M., Carnelli M., Cormio G. et al. Fertility-sparing treatment for serous borderline ovarian tumors with extra-ovarian invasive implants: analysis from the MITO14 study database. *Gynecol. Oncol.* 2022;165(2):302–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.02.018
28. Jia S.Z., Xiang Y., Yang J.J., Shi J.H. et al. Oncofertility outcomes after fertility-sparing treatment of bilateral serous borderline ovarian tumors: results of a large retrospective study. *Hum. Reprod.* 2020;35(2):328–39. DOI: 10.1093/humrep/dez307
29. Koskas M., Uzan C., Gouy S., Pautier P. et al. Fertility determinants after conservative surgery for mucinous borderline tumours of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma). *Hum. Reprod.* 2011;26(4):808–14. DOI: 10.1093/humrep/deq399
30. Новикова Е.Г., Шевчук А.С., Завалишина Л.Э. Некоторые аспекты органосохраняющего лечения пограничных опухолей яичников. *Российский онкологический журнал.* 2010;15(4):15–20. Novikova E.G., Shevchuk A.S., Zavalishina L.E. *Russian Journal of Oncology.* 2010;15(4):15–20. (in Russian). DOI: 10.17816/onco39795
31. Chen R.F., Li J., Zhu T.T., Yu H.L. et al. Fertility-sparing surgery for young patients with borderline ovarian tumors (BOTs): single institution experience. *J. Ovarian Res.* 2016;9:16. DOI: 10.1186/s13048-016-0226-y
32. Poncelet C., Fauvet R., Boccara J., Daraï E. Reccurence after cystectomy for borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann. Surg. Oncol.* 2006;13(4):565–71. DOI: 10.1245/ASO.2006.12.024
33. Koutlaki N., Dimitraki M., Zervoudis S., Sofiadou V. et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors — emphasis on fertility preservation. A review. *Chirurgia (Bucur.).* 2011;106(6):715–22.
34. Johansen G., Dahm-Kähler P., Staf C., Flöter Rådestad A. et al. Reproductive and obstetrical outcomes with the overall survival of fertile-age women treated with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors in Sweden: a prospective nationwide population-based study. *Fertil. Steril.* 2021;115(1):157–63. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.043
35. Palomba S., Zupi E., Russo T., Falbo A. et al. Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study. *Hum. Reprod.* 2007;22(2):578–85. DOI: 10.1093/humrep/del381
36. Kuji S., Harada M., Yoshioka N., Kajiyama H. et al. Survival and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery performed for borderline epithelial ovarian tumor in Japanese adolescents and young adults: results of a retrospective nationwide study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2022;48(3):806–16. DOI: 10.1111/jog.15131
37. Bourdel N., Huchon C., Abdel Wahab C., Azaïs H. et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 2. Surgical management, follow-up, hormone replacement therapy, fertility management and preservation. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2021;50(1):101966. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101966
38. Beiner M.E., Gotlieb W.H., Davidson B., Kopolovic J. et al. Infertility treatment after conservative management of borderline ovarian tumors. *Cancer.* 2001;92(2):320–5. DOI: 10.1002/1097-0142(20010715)92:2<320::aid-cncr1325>3.0.co;2-g
39. Fortin A., Morice P., Thoury A., Camatte S. et al. Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors: results of a retrospective multicenter study. *Fertil. Steril.* 2007;87(3):591–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.07.1503
40. Li S., Lin H., Xie Y., Jiao X. et al. Live births after in vitro fertilization with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: a case series and literature review. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2019;84(5):445–54. DOI: 10.1159/000497203
41. Chevrot A., Pouget N., Bats A.S., Huchon C. et al. Fertility and prognosis of borderline ovarian tumor after conservative management: results of the multicentric OPTIBOT study by the GINECO & TMRG group. *Gynecol. Oncol.* 2020;157(1):29–35. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.12.046
42. van Leeuwen F.E., Klip H., Mooij T.M., van de Swaluw A.M. et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum. Reprod.* 2011;26(12):3456–65. DOI: 10.1093/humrep/der322
43. Fauvet R., Brzakowski M., Morice P., Resch B. et al. Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study. *Ann. Oncol.* 2012;23(6):1481–7. DOI: 10.1093/annonc/mdr452
44. Filippi F., Martinelli F., Somigliana E., Franchi D. et al. Oocyte cryopreservation in two women with borderline ovarian tumor recurrence. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020;37(5):1213–16. DOI: 10.1007/s10815-020-01733-6
45. Mangili G., Somigliana E., Giorgione V., Martinelli F. et al. Fertility preservation in women with borderline ovarian tumours. *Cancer Treat. Rev.* 2016;49:13–24. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.06.010