

DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-73-81



Стимуляция овуляции и канцерогенез эндометрия: возможная взаимосвязь и перспективы изучения (обзор литературы)

Л.А. Ключкина¹, Е.А. Соснова¹, А.А. Ищенко²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

² Лечебно-реабилитационный центр, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В настоящее время бесплодие по-прежнему остаётся проблемой мирового масштаба, в связи с чем врачи-репродуктологи всего мира активно изучают новые и совершенствуют уже существующие методики преодоления женского бесплодия. За последние годы арсенал лекарственных препаратов, способных стимулировать функцию яичников, значительно расширился. Необходимое условие для применения препаратов данной группы — наличие фолликулярного аппарата в яичниках. Индукторы овуляции способствуют созреванию сразу нескольких фолликулов, а их способность влиять на процесс стероидогенеза не вызывает сомнений. Но, несмотря на многолетнее использование данной группы препаратов, малоизученной остаётся оценка долгосрочных рисков при их использовании, а именно риска развития злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Данная проблема многогранна и достаточно сложна для изучения, так как этиологические причины бесплодия сами по себе рассматриваются как фактор риска развития злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Онкологические заболевания диагностируются по прошествии несколько лет после лечения бесплодия, что затрудняет доказательство причинно-следственной связи, с одной стороны, а с другой — диктует необходимость длительного периода наблюдения в группе женщин, которым проводилось лечение бесплодия, с учётом особенностей каждого конкретного метода. В данном обзоре авторы провели анализ результатов опубликованных исследований о возможной взаимосвязи индукции овуляции и риска развития рака тела матки.

Ключевые слова: стимуляция овуляции; рак эндометрия; кломифен цитрат; вспомогательные репродуктивные технологии; обзор.

Как цитировать:

Ключкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А. Стимуляция овуляции и канцерогенез эндометрия: возможная взаимосвязь и перспективы изучения (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 2. С. 73–81. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-73-81

DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-73-81

The stimulation of ovulation and endometrial carcinogenesis: possible relationship and study prospects (literature review)

Lidiya A. Klyukina¹, Elena A. Sosnova¹, Anton A. Ishchenko²¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;² Medical and Rehabilitation Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, infertility is still a global problem; therefore, reproductive doctors worldwide are actively studying new and improving existing methods of overcoming female infertility. In recent years, the arsenal of drugs that can stimulate ovarian function has significantly expanded. A prerequisite for the use of drugs in this group is the presence of a follicular apparatus in the ovaries. Ovulation inducers contribute to the maturation of several follicles at once, and their ability to influence the process of steroidogenesis is beyond doubt. However, the long-term risk assessment when using these drugs, namely the risk of developing malignant female reproductive system neoplasm, remains poorly understood despite their long-term use. This problem is multifaceted and quite difficult to study since the etiological causes of infertility are considered a risk factor for developing malignant female reproductive system neoplasms. Oncological diseases are diagnosed several years after infertility treatment, thus proving a causal relationship is difficult, on the one hand, and dictating the need for a long period of observation in the group of women who underwent infertility treatment, considering the characteristics of each specific method, on the other hand. Herein, the authors analyzed the results of published studies on the possible relationship between ovulation induction and the risk of developing cancer in the uterine body.

Keywords: stimulation of ovulation; endometrial cancer; clomiphene citrate; assisted reproductive technologies; review.

To cite this article:

Klyukina LA, Sosnova EA, Ishchenko AA. The stimulation of ovulation and endometrial carcinogenesis: possible relationship and study prospects (literature review). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(2):73–81. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-73-81

Received: 07.02.2022

Accepted: 12.03.2022

Published: 25.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ключевой проблемой для современного общества во всём мире по-прежнему остаётся проблема репродуктивного здоровья и бесплодия. В развитых странах бесплодие затрагивает около 15–20% супружеских пар, на долю женского бесплодия приходится около 40% [1]. В связи с этим частота использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а вместе с тем и индукторов овуляции неуклонно растёт, что подтверждается статистическими данными. Так, среди 4 022 510 младенцев, родившихся в США в 2014 году, в общей сложности 65 296 (1,6%) зачаты с применением методов ВРТ [2].

Первоначально индукторы овуляции применялись для стимуляции овуляции у женщин с ановуляторным бесплодием, и первым препаратом, с помощью которого достигалась стимуляция суперовуляции, стал кломифенцитрат, и именно данный препарат наиболее широко используется в настоящее время (Roy S. et al., 1963). Принимая во внимание, с одной стороны, достаточно длительную историю применения данных препаратов, а с другой — их способность вызывать суперовуляцию и влиять на течение стероидогенеза, закономерным становится вопрос о долгосрочных рисках метода, а именно риске развития злокачественных новообразований женских репродуктивных органов, в частности рака эндометрия, в результате применения препаратов данной группы. Изучение риска развития злокачественных новообразований женских репродуктивных органов в группе инфертильных женщин предполагает несколько задач, так как причины, которые привели к развитию бесплодия, сами по себе способны повышать риск канцерогенеза, кроме того, онкологические заболевания диагностируют по прошествии нескольких лет после лечения бесплодия, что затрудняет доказательство причинно-следственной связи, а также диктует необходимость длительного периода наблюдения в группе женщин, которым проводилось лечение бесплодия, с учётом особенностей каждого конкретного метода. Результаты проведённых на сегодняшний день эпидемиологических исследований достаточно противоречивы и часто характеризуются небольшой выборкой, отсутствием поправки на этиологическую причину бесплодия, сопутствующие факторы канцерогенного риска, дозу вводимого препарата и количество циклов стимуляции, а также коротким периодом наблюдения, что только подтверждает актуальность проведения исследований в данном направлении.

В данной статье обсуждаются особенности влияния индукторов овуляции на риск развития рака эндометрия у женщин с диагнозом бесплодия на основании результатов исследований, опубликованных к настоящему моменту.

Авторы проводили поиск оригинальных исследований за 2010–2021 гг. в базах данных PubMed, Cochrane Library, MEDLINE, CyberLeninka. В результате анализа

мы обнаружили 13 исследований (11 ретроспективных когортных исследований и 2 исследования случай–контроль).

БЕСПЛОДИЕ КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Опасения по поводу того, что женщины, страдающие бесплодием, могут подвергаться повышенному риску развития рака эндометрия, появились достаточно давно и связаны прежде всего с этиологическими причинами бесплодия [3–5]. Развитие бесплодия может быть обусловлено рядом причин или их совокупностью, среди них пороки развития женских половых органов и генетические аномалии, эндокринные нарушения, аутоиммунные причины и инфекционные агенты, а также психоэмоциональные составляющие. Среди наиболее частых причин ановуляторного бесплодия выявляют синдром поликистозных яичников (СПКЯ), который диагностируют в 55–91% всех случаев [6, 7]. Для диагностики данного синдрома Европейским обществом репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology — ESHRE) и Американским обществом репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine — ASRM) (Роттердам, 2003) были определены основные критерии: олиго- или ановуляция, гиперандрогения (клиническая или биохимическая), поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ); наличие любых двух из трёх основных критериев определяет наличие СПКЯ, а точнее, его определённого фенотипа [8, 9]. Поскольку СПКЯ повышает вероятность развития бесплодия у женщин в 10 раз, крайне важно изучить особенности влияния данного синдрома на состояние женского организма в целом [10]. На клеточном уровне существует множество потенциальных механизмов, которые могут быть триггерами канцерогенеза у женщин с СПКЯ. В отличие от здоровых женщин у пациенток при СПКЯ наблюдается гипоталамическая гиперсекреция лютеинизирующего гормона (ЛГ), приводящая к чрезмерной стимуляции тека-клеток яичников и развитию гиперандрогении [11]. Прежде всего, хроническая ановуляция приводит к избыточной стимуляции эндометрия эстрогенами в условиях дефицита прогестерона, обуславливает тем самым стойкую пролиферацию эндометрия и предположительно является основным патогенетическим фактором канцерогенеза эндометрия [4, 12]. Эстрогены обеспечивают повышение концентрации трансформирующего фактора роста (ТФР) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1), которые рассматриваются как дополнительные факторы риска и способствуют опухолевой трансформации клеток эндометрия [13]. Дополнительным фактором риска рака эндометрия (РЭ) является также гиперинсулинемия, которая наблюдается при СПКЯ вне зависимости от наличия

ожирения. Распространённость инсулинорезистентности (ИР) при СПКЯ колеблется около 50–70% [14]. Гиперинсулинемия также обуславливает повышение концентрации эстрогена за счёт прямого воздействия инсулина на выработку андрогенов в яичниках. Непосредственно инсулин способствует клеточной пролиферации эндометрия и активирует ферментные системы протеинкиназ (фосфатидилинозитол-3-киназы) и активированные митогеном протеинкиназы (MAPKs), которые обладают митогенными и антиапоптотическими эффектами и вносят значительный вклад в клеточную трансформацию и развитие рака эндометрия [15]. В экспериментальных исследованиях выявлено, что в эндометрии женщин с СПКЯ наблюдается повышенная экспрессия рецепторов андрогенов по сравнению с женщинами с нормальной фертильностью [16] и более высокая концентрация рецепторов эстрогенов [17]. Нарушение гомеостаза эндометрия при СПКЯ характеризуется несколькими особенностями, например более высокой экспрессией белка Cug61 [18]. Cug61 — ассоциированный с внеклеточным матриксом (ECM) сигнальный белок семейства CCN, мощный ангиогенный индуктор *in vivo*, влияет на клеточный апоптоз, может способствовать пролиферации, инвазии, эпителиально-мезенхимальному переходу и метастазированию [19]. Также доказано, что у женщин с данным синдромом наблюдаются изменение экспрессии Ki-67, снижение образования p53, более высокая экспрессия циклина D1, а также более высокое соотношение Bcl-2/Bax [20, 21]. Многочисленные исследования о влиянии бесплодия на риск развития рака эндометрия, проводимые до настоящего времени, отличаются по дизайну, а их результаты нельзя назвать однозначными, поскольку не все авторы указывают, соблюдались ли Роттердамские критерии (2003) при включении в исследования женщин с СПКЯ, проводилась ли оценка других факторов риска гиперэстрогении и рака эндометрия. О повышении риска развития рака тела матки у женщин с ановуляторным бесплодием сообщалось в исследовании I. Dos Santos Silva и соавт., 2009 (ОР=2,02; 95% ДИ 1,37–2,87); В.С. Fauser и соавт. (2012) тоже сделали вывод о возможном повышении в 3 раза риска развития рака эндометрия у женщин с ановуляторным бесплодием, в частности при наличии СПКЯ [22, 23]. Изучая влияние бесплодия и нулевого паритета на риск развития рака эндометрия, А. Benschushan и соавт. (2001) построили многомерную логистическую модель и обнаружили, что нулевой паритет и бесплодие оказались независимыми факторами риска развития рака эндометрия (отношение шансов ОШ=2,7; 95% ДИ 1,1–6,5; $p=0,03$ и ОШ=1,8; 95% ДИ 1,0–3,3; $p=0,05$, соответственно) [24].

В 2005 году коллективом авторов (Brinton L.A., et al.) проведено одно из крупных ретроспективных когортных исследований, включивших 12 193 женщины с диагнозом бесплодия, из них у 581 женщины выявлено онкологическое заболевание (стандартизированный коэффициент

заболеваемости SIR=1,23; 95% ДИ 1,1–1,3), причём наибольший онкологический риск выявлен у женщин именно с первичным бесплодием (SIR=1,43; 95% ДИ 1,3–1,6) [25]. Дальнейший детальный анализ показал, что женщины с первичным бесплодием вследствие хронической ановуляции в большей степени предрасположены к раку тела матки (SIR=2,42; 95% ДИ 1,0–5,8), в то время как у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия выявлен высокий риск рака яичников (SIR=1,61; 95% ДИ 0,7–3,8). Интересно, что среди женщин с первичным бесплодием, обусловленным мужским фактором, выявлено повышение риска развития рака толстой кишки (SIR=2,85; 95% ДИ 0,9–9,5) и тела матки (SIR=3,15; 95% ДИ 1,0–9,5) [25]. Однако повышение риска развития рака эндометрия при женском бесплодии демонстрируют не все исследования. В 2015 году В. Luke опубликовал результаты исследования об отсутствии увеличения риска рака эндометрия у женщин с бесплодием [26]. По дизайну оно было сформировано как продольное когортное исследование, которое показало снижение риска развития рака эндометрия у бесплодных женщин, проходивших лечение с помощью методов ВРТ, по сравнению с бесплодными женщинами, которые этого лечения не получали, но это снижение риска не было статистически значимым [26].

Таким образом, принимая во внимание всю сложность механизма канцерогенеза эндометрия при бесплодии, отметим, что данная область исследований остаётся весьма актуальной для клинической практики и сегодня, несмотря на то что первые случаи развития рака эндометрия у женщин с ановуляторным бесплодием, обусловленным СПКЯ, были выявлены ещё в 1940-х годах (Legro R.S., 2007).

ВЛИЯНИЕ ИНДУКТОРОВ ОВУЛЯЦИИ НА КАНЦЕРОГЕНЕЗ ЭНДОМЕТРИЯ

В то время как бесплодие в целом — хорошо известный фактор риска развития онкологических заболеваний молочной железы, эндометрия и яичников, роль лечения бесплодия как потенциального фактора риска развития онкологических заболеваний женской репродуктивной системы сегодня менее изучена [27].

Результаты анализа опубликованных к настоящему моменту исследований о возможной взаимосвязи лечения бесплодия и риска рака тела матки представлены в таблице.

Результаты проведённых к настоящему времени исследований не позволяют сделать однозначных выводов о повышении риска развития рака эндометрия при приёме индукторов овуляции или при отсутствии такового. Однако в ретроспективном когортном исследовании М.Д. Althuis и соавт. [31] сообщалось, что использование кломифена цитрата (КЦ) было ассоциировано с повышенным риском развития РЭ (ОР=1,79; 95% ДИ 0,9; 3,4)

Таблица. Риск развития рака тела матки и индукция овуляции**Table.** Risk of uterine body cancer and ovulation induction

Исследование	Дизайн исследования	Размер когорты	Индуктор овуляции	Морфологический тип рака тела матки	Оценка риска	Статистические результаты
Venn A., et al. (2001) [28]	Ретроспективное когортное	29 700	–	Эндометриоидная аденокарцинома, стромальная саркома, лейомиосаркома	Повышение риска развития саркомы матки	–
Benshushan A., et al. (2001) [24]	Случай–контроль	128	Кломифен цитрат (КЦ)	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск не повышен	Отношение шансов (ОШ) 1,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,47–4,2
Doyle P., et al. (2002) [29]	Ретроспективное когортное	5556 Индукция овуляции — 4188	Человеческий менопаузальный гонадотропин (ЧМГТ) Хорионический гонадотропин (ХГЧ) Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ)	–	Риск не повышен	Стандартизированный коэффициент заболеваемости (СКЗ, или SIR)=121 (ДИ 25–353)
Dor J., et al. (2002) [30]	Ретроспективное когортное	5026	КЦ ЧМГТ Аналоги ГнРГ	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск не повышен	SIR=2,25 (ДИ 0,25–8,11)
Althuis M.D., et al. (2005) [31]	Ретроспективное когортное	8431	КЦ Гонадотропины (ГТ)	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск повышен при использовании КЦ	Относительный риск (ОР) 1,79 (ДИ 0,9–3,4)
Calderon-Margalit R., et al. (2008) [32]	Ретроспективное когортное	15 030 Индукция овуляции — 567	КЦ ЧМГТ	–	Риск повышен при использовании КЦ	Коэффициент риска (КР) 3,32; (ДИ 1,31–8,42) КЦ: КР 4,56 (ДИ 1,56–13,34) $p=0,006$
Dos Santos Silva I., et al. (2009) [22]	Ретроспективное когортное	7355 Индукция овуляции — 3196	КЦ ГТ	–	Риск повышен при использовании КЦ	ОР 2,62; (ДИ 0,94–6,82)
Jensen A., et al. (2009) [33]	Ретроспективное когортное	54 362 Индукция овуляции — 42 (из 83 женщин с РЗ)	КЦ ГТ (ФСГ, ЧМГТ) ХГЧ Аналоги ГнРГ	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск повышен при использовании КЦ, ФСГ, ЧМГТ, ХГЧ	ФСГ, ЧМГТ: ОР 2,21 (ДИ 1,08–4,50) КЦ: ОР 1,96 (ДИ 1,03–3,72) ХГЧ: ОР 2,18 (ДИ 1,16–4,08)
Parazzini F., et al. (2010) [34]	Случай–контроль	Основная: 454 Контроль: 908	КЦ	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск повышен при использовании КЦ	ОШ 6,10 (ДИ 0,96–38,6)

Окончание таблицы / End of Table

Исследование	Дизайн исследования	Размер когорты	Индуктор овуляции	Морфологический тип рака тела матки	Оценка риска	Статистические результаты
Lerner-Geva L., et al. (2012) [35]	Ретроспективное когортное	2431	КЦ ЧМГТ	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск повышен при использовании схемы КЦ + ЧМГТ	SIR=5,0 (ДИ 2,15–9,85)
Kessous R., et al. (2016) [36]	Ретроспективное когортное	106031	КЦ Индукция овуляции 4363	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск повышен	ОР 4,6 (ДИ 1,4–14,9) $p=0,011$
Reigstad M.M., et al. (2017) [37]	Ретроспективное когортное	1353724	КЦ ГТ (ФСГ, ЧМГТ) ХГЧ Аналоги ГнРГ	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск повышен при использовании КЦ	ОР 4,59 (ДИ 2,68–7,84)
Williams C.L., et al. (2018) [38]	Ретроспективное когортное	255786	–	Эндометриоидная аденокарцинома	Риск не повышен	SIR=1,12 (ДИ 0,95–1,30)

Примечание. РЭ — рак эндометрия; КЦ — кломифен цитрат; ЧМГТ — человеческий менопаузальный гонадотропин; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГТ — гонадотропины; КР — коэффициент риска; ОР — относительный риск; СКЗ, или SIR — стандартизированный коэффициент заболеваемости; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

и данный риск увеличивался по мере увеличения дозы препарата (ОР=1,93; 95% ДИ 0,9–4,0 при дозе препарата более 900 мг), а также количества циклов стимуляции от 6 циклов и более (ОР = 2,16; 95% ДИ 0,9–5,2). Повышение риска развития рака эндометрия, связанное с использованием КЦ с целью стимуляции овуляции, также обнаружено по результатам других исследований [32–37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ ряда проведенных за последнее время исследований не позволяет исключить потенциального клинически значимого побочного канцерогенного эффекта индукторов овуляции. Однако при оценке риска развития рака эндометрия у женщин, которым проводилась индукция овуляции, крайне важно учитывать патогенетические факторы риска, обуславливающие состояние гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. Дальнейшее проведение масштабных, длительных проспективных исследований с тщательно отобранными когортами пациенток с поправкой на имеющиеся факторы риска, патогенетические особенности каждого конкретного случая бесплодия, а также специфику протокола индукции овуляции и длительность периода наблюдения, будет способствовать достоверной оценке возможной взаимосвязи

стимуляции овуляции и риска рака эндометрия, а также разработке безопасной дозы препарата и продолжительности проведения индукции овуляции для женщин с диагнозом бесплодия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cetin I., Cozzi V., Antonazzo P., et al. Infertility as a cancer risk factor — a review // *Placenta*. 2008. Vol. 29, Suppl. B. P. 169–177. doi: 10.1016/j.placenta.2008.08.007
2. Sunderam S., Kissin D.M., Crawford S.B., et al. Assisted reproductive technology surveillance — United States, 2011 // *MMWR Surveill Summ*. 2014. Vol. 63, N 10. P. 1–28.
3. Jensen A., Sharif H., Olsen J.H., Kruger Kjaer S. Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50,000 infertile Danish women // *Am J Epidemiol*. 2008. Vol. 168, N 1. P. 49–57. doi: 10.1093/aje/kwn094
4. Giudice L.C. Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006. Vol. 20, N 2. P. 235–244. doi: 10.1016/j.beem.2006.03.005
5. Hardiman P., Pillay O.C., Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma // *Lancet*. 2003. Vol. 361. P. 1810–1812. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13409-5
6. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report // *Fertil Steril*. 2009. Vol. 91, N 2. P. 456–488. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
7. Михайлова Н.Д., Мишиева Н.Г., Кириллова А.О., Джинчарадзе Л.Г. Современные методы лечения бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников // *Акушерство и гинекология*. 2021. № 7. С. 37–44. doi: 10.18565/aig.2021.7.37-44
8. Carmina E., Guastella E., Longo R.A. Advances in the Diagnosis and Treatment of PCOS // *Curr Pharm Des*. 2016. Vol. 22, N 36. P. 5508–5514. doi: 10.2174/1381612822666160719105808
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum Reprod*. 2004. Vol. 19, N 1. P. 41–47. doi: 10.1093/humrep/deh098
10. El Hayek S., Bitar L., Hamdar L.H., Mirza F.G., Daoud G. Polycystic ovarian syndrome: an updated overview // *Front Physiol*. 2016. Vol. 7. P. 124. doi: 10.3389/fphys.2016.00124
11. Livadas S., Pappas C., Karachalios A., et al. Prevalence and impact of hyperandrogenemia in 1,218 women with polycystic ovary syndrome // *Endocrine*. 2014. Vol. 47, N 2. P. 631–638. doi: 10.1007/s12020-014-0200-7
12. Catrall F.R., Healy D.L. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004. Vol. 18, N 5. P. 803–812. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.05.005
13. Barrett-Lee P.J. Growth factor signalling in clinical breast cancer and its impact on response to conventional therapies: a review of chemotherapy // *Endocr Relat Cancer*. 2005. Vol. 12, Suppl. 1. P. S125–S133. doi: 10.1677/erc.1.01024
14. Tokmak A., Kokanali M.K., Guzel A.I., et al. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Endometrial Cancer: a Mini-Review // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014. Vol. 15, N 17. P. 7011–7014. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.17.7011
15. Subramaniam K.S., Tham S.T., Mohamed Z., et al. Cancer-associated fibroblasts promote proliferation of endometrial cancer cells // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 7. P. e68923. doi: 10.1371/journal.pone.0068923
16. Apparao K.B., Lovely L.P., Gui Y., Lininger R.A., Lessey B.A. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome // *Biol Reprod*. 2002. Vol. 66, N 2. P. 297–304. doi: 10.1095/biolreprod66.2.297
17. Villavicencio A., Bacallao K., Avellaira C., et al. Androgen and estrogen receptors and co-regulators levels in endometria from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia // *Gynecol Oncol*. 2006. Vol. 103, N 1. P. 307–314. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.029
18. MacLaughlan S.D., Palomino W.A., Mo B., et al. Endometrial expression of Cyr61: a marker of estrogenic activity in normal and abnormal endometrium // *Obstet Gynecol*. 2007. Vol. 110, N 1. P. 146–154. doi: 10.1097/01.AOG.0000269047.46078.28
19. Chien W., Kumagai T., Miller C.W., et al. Cyr61 suppresses growth of human endometrial cancer cells // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279, N 51. P. 53087–53096. doi: 10.1074/jbc.M410254200
20. Pillay O.C., Te Fong L.F., Crow J.C., et al. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer // *Hum Reprod*. 2006. Vol. 21, N 4. P. 924–929. doi: 10.1093/humrep/dei420
21. Villavicencio A., Bacallao K., Gabler F., et al. Deregulation of tissue homeostasis in endometria from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia // *Gynecol Oncol*. 2007. Vol. 104, N 2. P. 290–295. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.09.003
22. Dos Santos Silva I., Wark P.A., McCormack V.A., et al. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort // *Br J Cancer*. 2009. Vol. 100, N 11. P. 1824–1831. doi: 10.1038/sj.bjc.6605086
23. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group // *Fertil Steril*. 2012. Vol. 97, N 1. P. 28–38. e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
24. Benschushan A., Paltiel O., Brzezinski A., et al. Ovulation induction and risk of endometrial cancer: a pilot study // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001. Vol. 98, N 1. P. 53–57. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00344-x
25. Brinton L.A., Westhoff C.L., Scoccia B., et al. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk // *Epidemiology*. 2005. Vol. 16, N 4. P. 500–507. doi: 10.1097/01.ede.0000164812.02181.d5
26. Luke B., Brown M.B., Spector L.G., et al. Cancer in women after assisted reproductive technology // *Fertil Steril*. 2015. Vol. 104, N 5. P. 1218–1226. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1135
27. Hanson B., Johnstone E., Dorais J., et al. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review // *J Assist Reprod Genet*. 2017. Vol. 34, N 2. P. 167–177. doi: 10.1007/s10815-016-0836-8
28. Venn A., Jones P., Quinn M., Healy D. Characteristics of ovarian and uterine cancers in a cohort of in vitro fertilization patients // *Gynecol Oncol*. 2001. Vol. 82, N 1. P. 64–68. doi: 10.1006/gyno.2001.6209
29. Doyle P., Maconochie N., Beral V., Swerdlow A.J., Tan S.L. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK // *Hum Reprod*. 2002. Vol. 17, N 8. P. 2209–2213. doi: 10.1093/humrep/17.8.2209

- 30.** Dor J., Lerner-Geva L., Rabinovici J., et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization // *Fertil Steril*. 2002. Vol. 77, N 2. P. 324–327. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02986-7
- 31.** Althuis M.D., Moghissi K.S., Westhoff C.L., et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation // *Am J Epidemiol*. 2005. Vol. 161, N 7. P. 607–615. doi: 10.1093/aje/kwi084
- 32.** Calderon-Margalit R., Friedlander Y., Yanetz R., et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction // *Am J Epidemiol*. 2009. Vol. 169, N 3. P. 365–375. doi: 10.1093/aje/kwn318
- 33.** Jensen A., Sharif H., Kjaer S.K. Use of fertility drugs and risk of uterine cancer: results from a large Danish population-based cohort study // *Am J Epidemiol*. 2009. Vol. 170, N 11. P. 1408–1414. doi: 10.1093/aje/kwp290
- 34.** Parazzini F., Pelucchi C., Talamini R., Montella M., La Vecchia C. Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study // *Eur J Cancer Prev*. 2010. Vol. 19, N 6. P. 428–430. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32833d9388
- 35.** Lerner-Geva L., Rabinovici J., Olmer L., et al. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up // *Gynecol Endocrinol*. 2012. Vol. 28, N 10. P. 809–814. doi: 10.3109/09513590.2012.671391
- 36.** Kessous R., Davidson E., Meirovitz M., Sergienko R., Sheiner E. The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016. Vol. 142, N 1. P. 287–293. doi: 10.1007/s00432-015-2035-x
- 37.** Reigstad M.M., Storeng R., Myklebust T.Å., et al. Cancer risk in women treated with fertility drugs according to parity status — a registry-based cohort study // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017. Vol. 26, N 6. P. 953–962. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0809
- 38.** Williams C.L., Jones M.E., Swerdlow A.J., et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991–2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation // *BMJ*. 2018. Vol. 362. P. k2644. doi: 10.1136/bmj.k2644

REFERENCES

- 1.** Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P, et al. Infertility as a cancer risk factor — a review. *Placenta*. 2008;29 Suppl. B:169–177. doi: 10.1016/j.placenta.2008.08.007
- 2.** Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, et al. Assisted reproductive technology surveillance — United States, 2011. *MMWR Surveill Summ*. 2014;63(10):1–28.
- 3.** Jensen A, Sharif H, Olsen JH, Kruger Kjaer S. Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50,000 infertile Danish women. *Am J Epidemiol*. 2008;168(1):49–57. doi: 10.1093/aje/kwn094
- 4.** Giudice LC. Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(2):235–244. doi: 10.1016/j.beem.2006.03.005
- 5.** Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*. 2003;361:1810–1812. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13409-5
- 6.** Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456–488. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
- 7.** Mikhailova ND, Mishieva NG, Kirillova AO, Dzhincharadze LG. Modern methods of infertility treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;(7):37–44. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2021.7.37-44
- 8.** Carmina E, Guastella E, Longo RA. Advances in the Diagnosis and Treatment of PCOS. *Curr Pharm Des*. 2016;22(36):5508–5514. doi: 10.2174/1381612822666160719105808
- 9.** Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41–47. doi: 10.1093/humrep/deh098
- 10.** El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. Polycystic ovarian syndrome: an updated overview. *Front Physiol*. 2016;7:124. doi: 10.3389/fphys.2016.00124
- 11.** Livadas S, Pappas C, Karachalios A, et al. Prevalence and impact of hyperandrogenemia in 1,218 women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2014;47(2):631–638. doi: 10.1007/s12020-014-0200-7
- 12.** Cattrall FR, Healy DL. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(5):803–812. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.05.005
- 13.** Barrett-Lee PJ. Growth factor signalling in clinical breast cancer and its impact on response to conventional therapies: a review of chemotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12 Suppl. 1:S125–133. doi: 10.1677/erc.1.01024
- 14.** Tokmak A, Kokanali MK, Guzel AI, et al. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Endometrial Cancer: a Mini-Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(17):7011–7014. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.17.7011
- 15.** Subramaniam KS, Tham ST, Mohamed Z, et al. Cancer-associated fibroblasts promote proliferation of endometrial cancer cells. *PLoS One*. 2013;8(7):e68923. doi: 10.1371/journal.pone.0068923
- 16.** Apparao KB, Lovely LP, Gui Y, Lininger RA, Lessey BA. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod*. 2002;66(2):297–304. doi: 10.1095/biolreprod66.2.297
- 17.** Villavicencio A, Bacallao K, Avellaira C, et al. Androgen and estrogen receptors and co-regulators levels in endometria from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 2006;103(1):307–314. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.029
- 18.** MacLaughlan SD, Palomino WA, Mo B, et al. Endometrial expression of Cyr61: a marker of estrogenic activity in normal and abnormal endometrium. *Obstet Gynecol*. 2007;110(1):146–154. doi: 10.1097/01.AOG.0000269047.46078.28
- 19.** Chien W, Kumagai T, Miller CW, et al. Cyr61 suppresses growth of human endometrial cancer cells. *J Biol Chem*. 2004;279(51):53087–53096. doi: 10.1074/jbc.M410254200

20. Pillay OC, Te Fong LF, Crow JC, et al. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer. *Hum Reprod*. 2006;21(4):924–929. doi: 10.1093/humrep/dei420
21. Villavicencio A, Bacallao K, Gabler F, et al. Deregulation of tissue homeostasis in endometria from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 2007;104(2):290–295. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.09.003
22. Dos Santos Silva I., Wark PA, McCormack VA, et al. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. *Br J Cancer*. 2009;100(11):1824–1831. doi: 10.1038/sj.bjc.6605086
23. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28–38. e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
24. Benshushan A, Paltiel O, Brzezinski A, et al. Ovulation induction and risk of endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;98(1):53–57. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00344-x
25. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, et al. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiology*. 2005;16(4):500–507. doi: 10.1097/01.ede.0000164812.02181.d5
26. Luke B, Brown MB, Spector LG, et al. Cancer in women after assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1218–1226. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.113
27. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, et al. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(2):167–177. doi: 10.1007/s10815-016-0836-8
28. Venn A, Jones P, Quinn M, Healy D. Characteristics of ovarian and uterine cancers in a cohort of in vitro fertilization patients. *Gynecol Oncol*. 2001;82(1):64–68. doi: 10.1006/gyno.2001.6209
29. Doyle P, Maconochie N, Beral V, Swerdlow AJ, Tan SL. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. *Hum Reprod*. 2002;17(8):2209–2213. doi: 10.1093/humrep/17.8.2209
30. Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002;77(2):324–327. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02986-7
31. Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol*. 2005;161(7):607–615. doi: 10.1093/aje/kwi084
32. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol*. 2009;169(3):365–375. doi: 10.1093/aje/kwn318
33. Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of uterine cancer: results from a large Danish population-based cohort study. *Am J Epidemiol*. 2009;170(11):1408–1414. doi: 10.1093/aje/kwp290
34. Parazzini F, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, La Vecchia C. Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19(6):428–430. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32833d9388
35. Lerner-Geva L, Rabinovici J, Olmer L, et al. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(10):809–814. doi: 10.3109/09513590.2012.671391
36. Kessous R, Davidson E, Meirovitz M, Sergienko R, Sheiner E. The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(1):287–293. doi: 10.1007/s00432-015-2035-x
37. Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TÅ, et al. Cancer risk in women treated with fertility drugs according to parity status — a registry-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(6):953–962. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0809
38. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991–2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. *BMJ*. 2018;362:k2644. doi: 10.1136/bmj.k2644

ОБ АВТОРАХ

*Клюкина Лидия Александровна, аспирант;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
Российская Федерация;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>;
e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Соснова Елена Алексеевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Ищенко Антон Анатольевич, к.м.н.,
руководитель Центра гинекологии и новых
репродуктивных технологий;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4476-49>;
e-mail: ra2001_2001@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

*Lidiya A. Klyukina, post-graduate student;
address: 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow,
119991, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>;
e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Elena A. Sosnova, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Anton A. Ishchenko, MD, PhD, Head of the Center
for Gynecology and New Reproductive Technologies;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4476-49>;
e-mail: ra2001_2001@mail.ru