



# Сохранение фертильности у больных раком молочной железы. Обзор литературы

М.В. Киселева<sup>1</sup>, М.С. Денисов<sup>1</sup>, Е.В. Литвякова<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1,3</sup>, А.Д. Каприн<sup>2-4</sup>, М.Н. Лунькова<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

<sup>4</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉ [m.evtukhina2010@yandex.ru](mailto:m.evtukhina2010@yandex.ru)

## Аннотация

Онкофертильность – дисциплина о возможности сохранения репродуктивной функции у пациенток со злокачественными опухолями. Эта новая медицинская дисциплина базируется на двух основных принципах – безопасность и эффективность. Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения репродуктивного периода. В статье описаны методы сохранения фертильности при раке молочной железы и их эффективность.

**Ключевые слова:** онкофертильность, рак молочной железы, криоконсервация, ооциты, эмбрионы, яичниковая ткань.

**Для цитирования:** Киселева М.В., Денисов М.С., Литвякова Е.В., Иванов С.А., Каприн А.Д., Лунькова М.Н. Сохранение фертильности у больных раком молочной железы. Обзор литературы. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 51–57.

DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00331

## Fertility preservation in patients with breast cancer. Literature review

Marina V. Kiseleva<sup>1</sup>, Maksim S. Denisov<sup>1</sup>, Elena V. Litviakova<sup>1</sup>, S.A. Ivanov<sup>1,3</sup>, A.D. Kaprin<sup>2-4</sup>, Mariia N. Lunkova<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup> Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

<sup>2</sup> National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

<sup>3</sup> Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

✉ [m.evtukhina2010@yandex.ru](mailto:m.evtukhina2010@yandex.ru)

## Abstract

Oncofertility is a discipline that studies the possibility of preserving reproductive function in women with malignant tumors. This new medical discipline is based on two main principles of safety and efficacy. Breast cancer ranks first in the structure of cancer incidence among women of child-bearing age. The paper describes the methods to preserve fertility in breast cancer and their efficacy.

**Key words:** oncofertility, breast cancer, cryopreservation, oocytes, embryos, ovarian tissue.

**For citation:** Kiseleva M.V., Denisov M.S., Litviakova E.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Lunkova M.N. Fertility preservation in patients with breast cancer. Literature review. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (12): 51–57 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00331

Сохранение генетического материала в последние годы стало важным аспектом лечения пациенток репродуктивного возраста с установленным диагнозом злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций. В 2021 г. в Российской Федерации выявлено впервые в жизни 580 415 случаев ЗНО (265 039 и 315 376 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости у женщин имеют ЗНО органов репродуктивной системы (39,9%). Среди них рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место, что соответствует 21,7% от всех диагностированных новообразований у женщин [1].

По данным мировой статистики, РМЖ так же, как и в РФ, является первым по распространенности онкологическим заболеванием среди женского населения, в 2020 г. в мире было зарегистрировано 2 261 419 (24,5%) новых случаев РМЖ [2]. Хотя заболеваемость РМЖ увеличивается с возрастом, это наиболее часто диагности-

руемое ЗНО у женщин детородного возраста: 10,5% новых случаев диагностируются каждый год у пациенток моложе 45 лет [3].

Лечение РМЖ требует комплексного подхода, включающего в себя комбинацию лучевой, химио- (ХТ), гормонотерапии, хирургического лечения. Отечественный и зарубежный опыт показывает, что многие методы противоопухолевого лечения приводят к развитию гонадной недостаточности. Метаанализ 2018 г., проведенный В. Gerstl и соавт., показал, что у пациенток после лечения РМЖ, получавших системную терапию, вероятность наступления беременности составляет 14%, а частота наступления беременности на 40% ниже, чем частота наступления беременности в общей популяции. Внедрение новых методов скрининга и лечения ЗНО увеличивает выявление ранних стадий заболевания и, как результат, приводит к хорошим результатам лечения, а также высоким показателям общей и безрецидивной выживаемости. В связи с этим увеличивается

категория пациенток, которым для реализации репродуктивной функции необходимо применения методов сохранения фертильности.

По данным Всемирной организации здравоохранения, бесплодием страдают около 17,5% взрослого населения, т.е. примерно каждая шестая женщина в мире. В настоящее время реализация репродуктивной функции современными женщинами отводится на более поздний возраст, так, по данным Росстата средний возраст женщины при рождении ребенка в 2021 г. составил 28 лет и 10 мес, а средний возраст рождения первенца составил 25,9 года. До 25 лет рожают первенца приблизительно 20,3% женщин, от 25 до 29 лет – 22,6%, от 30 до 34 лет – 23,4%, от 35 до 39 – 24%, от 40 лет и старше – 24% [4]. А по данным Института социального анализа и прогнозирования РАНХиГС, средний возраст россиянок на момент рождения первого ребенка в 2017 г. составил 28,5 года [5].

Высокие показатели заболеваемости среди пациенток репродуктивного возраста РМЖ, тенденция к отложенному деторождению формирует категорию пациенток с высоким риском развития гонадной недостаточности. Это приводит к необходимости развития и применения методов сохранения фертильности у пациенток репродуктивного возраста с установленным диагнозом ЗНО, в том числе больных РМЖ.

Всем больным репродуктивного возраста с установленным диагнозом ЗНО рекомендуется консультация репродуктолога до проведения противоопухолевого лечения [6]. Благодаря совместной и слаженной работе междисциплинарной команды – репродуктологов и онкологов – можно решить вопросы персонифицированного подхода к каждой пациентке в индивидуальном порядке: необходимо ли применять методы сохранения фертильности (биострахования) до лечения, какие методы целесообразны, каковы сроки их реализации. Данные вопросы широко обсуждаются как за рубежом, так и в России, однако нет исследований, которые бы включили изучение методик сохранения фертильности и влияния их на онкологические риски.

Основные методы сохранения фертильности при РМЖ:

- применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ);
- криоконсервация зрелых ооцитов, полученных с помощью специальных протоколов стимуляции овуляции или в естественных циклах;
- криоконсервация незрелых ооцитов, полученных в нестимулированном цикле и культивируемых *in vitro*;
- криоконсервация эмбрионов (возможна у пациенток, имеющих партнера);
- криоконсервация и последующая аутоаллотрансплантация части кортикального слоя яичника, в котором содержатся примордиальные фолликулы.

### Применение аГнРГ

В настоящее время единственным фармакологическим средством защиты яичников при ХТ являются

аГнРГ, однако их эффективность остается спорной (Rodriguez-Wallberg и соавт., 2012, Hickman и соавт., 2016, Salama и соавт., 2016, Senra и соавт., 2017). Преимущество использования аГнРГ заключается в том, что он устраняет ежемесячные менструальные кровотечения во время ХТ и, следовательно, может предотвратить метроррагию, вызванную ХТ. аГнРГ связывает рецепторы гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в передней доле гипофиза (Blumenfeld и соавт., 2015, Hickman и соавт. 2016), стимулируя секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона. Длительная активация рецептора приводит к десенсибилизации и подавлению секреции гонадотропинов. Считается, что в яичнике аГнРГ снижает васкуляризацию, тем самым снижая концентрацию химиотерапевтических агентов.

Защитное действие аГнРГ на яичники изучалось в основном у пациенток с лимфомой и РМЖ, положительным по рецепторам эстрогена (Rodriguez-Wallberg и соавт., 2012, Lumachi, 2015). У пациентов с лимфомой Ходжкина отрицательные результаты были зарегистрированы в исследовании после 2-летнего наблюдения (Waxman и соавт., 1987) и в двух исследованиях, проведенных почти три десятилетия спустя (Demeestere и соавт., 2016, Hickman и соавт., 2016). Одно исследование показало, что у пациенток с РМЖ, в частности с эстроген-рецептор-негативным заболеванием на ранней стадии, добавление аГнРГ к ХТ было связано с более высокой частотой наступления беременности (Mogge и соавт., 2015). В большинстве других исследований с аналогичными пациентками сообщалось о сохранении овариального резерва при применении ГнРГ перед проведением полихимиотерапии (Hickman и соавт., 2016), хотя некоторые отмечали, что аГнРГ были неэффективны, если в протокол лечения не был включен тамоксифен (Vitek и соавт., 2014, Kasum и соавт., 2015). В 2013 г. Американское общество репродуктивной медицины рекомендовало (ASRM) использование аГнРГ в сочетании с другими методами сохранения фертильности (Практический комитет ASRM, 2013, Lambertini и соавт., 2016). В метаанализе Senra и соавт. (2017) оценивались 13 рандомизированных контрольных исследований пациенток, получавших лечение от РМЖ (n=1099) или лимфомы (n=109). аГнРГ оказывал значительный защитный эффект против преждевременной недостаточности яичников в группе РМЖ, но не в группе лимфомы. Частота спонтанной беременности после завершения лечения была выше у женщин, получавших аГнРГ в сочетании с ХТ, чем у женщин, получавших только ХТ. Однако для оценки эффективности ГнРГ, учитывая механизм их действия, рекомендовано начать введение аГнРГ на 3–4 нед раньше, чем ПХТ.

### Криоконсервация ооцитов и эмбрионов

Первые роды из криоконсервированного ооцита были зарегистрированы в Австралии в 1986 г. (Chen, 1986, Jadoul & Kim, 2012). Однако этот метод не давал оптимальных результатов в течение многих лет (Oktaу

и соавт., 2006, Jadoul и соавт., 2012). Витрификация, внедренная в конце 1990-х годов в Японии и Австралии для замораживания эмбрионов и ооцитов (Mukaida и соавт., 1998, Kuleshova и соавт., 1999, Rienzi и соавт., 2017), была заброшена до начала 2000-х годов, когда исследования с использованием улучшенных протоколов показали высокий процент деторождения – 40% для витрифицированных ооцитов (Cobo и соавт., 2008, Ата и соавт., 2010, Jadoul и соавт., 2012), а частота родов аналогична таковой при беременности из свежзамороженных ооцитов (Grifo и соавт., 2010, Ravone и соавт., 2016). До сих пор использование криоконсервированных ооцитов не было связано с увеличением врожденных пороков развития (Chian и соавт., 2008, Noyes и соавт., 2009, Jadoul и соавт., 2012).

Сегодня криоконсервация эмбрионов является наиболее признанным методом сохранения фертильности и вошла в рутинную клиническую практику в РФ и во всем мире. После сбора ооцитов они могут быть оплодотворены *in vitro* спермой донора или партнера, а эмбрионы подвергнуты криоконсервации. Преимущество этого метода заключается в том, что эмбрионы, как правило, выживают при криоконсервации лучше, чем ооциты. Улучшения в технологии витрификации привели к еще более высокой выживаемости эмбрионов.

В 2012 г. ASRM приняло метод криоконсервации ооцитов как неэкспериментальный [7]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) криоконсервация ооцитов/эмбрионов должна предлагаться в качестве доказавшего эффективность варианта сохранения фертильности [8]. Для стимуляции яичников чаще применяется протокол аГнРГ [8], чем протокол гнРГ, в связи с короткой продолжительностью стимуляции, большим количеством получаемых ооцитов и вследствие того – высокими показателями наступления беременности [9–11]. Согласно международным данным, у молодых пациенток с РМЖ триггер овуляции с использованием аГнРГ дает лучшие результаты, включая большее количество полученных зрелых ооцитов и криоконсервированных эмбрионов, по сравнению с триггером хорионическим гонадотропином человека. Кроме того, систематический анализ показывает, что триггер аГнРГ снижает риск гиперстимуляции яичников [12].

Комбинация летрозола во время стимуляции яичников с гонадотропинами существенно снижает пиковые уровни эстрадиола без сопутствующего негативного влияния на созревание ооцитов, что, вероятно, увеличивает безопасность применения в случаях эстрогенчувствительных видов рака (например, РМЖ и рак эндометрия), но требует более углубленного изучения [13]. Криоконсервация ооцитов и эмбрионов дает возможность предимплантационного генетического тестирования во время процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), что помогает исключить возможность передачи патогенных клинически значимых герминогенных мутаций (таких как BRCA1 и BRCA2) потомству [14–16]. У данной категории пациентов се-

лекция здоровых эмбрионов помогает планировать рождение здорового потомства, однако есть альтернативный метод процедуры ЭКО с использованием донорского ооцита и последующей криоконсервации эмбриона. Этический вопрос селекции эмбрионов остается открытым, поскольку мутации BRCA не являются летальными и их наличие не гарантирует возникновения рака.

В течение последнего десятилетия внедрение созревания *in vitro* (IVM) также увеличило шансы на успешную беременность. Незрелые ооциты могут быть извлечены одновременно со зрелыми ооцитами и впоследствии культивированы *in vitro* в течение 24–48 ч для созревания в ооциты метафазы II, максимально увеличивая количество полученных ооцитов, пригодных для оплодотворения [17, 18]. Процент деторождения при криоконсервации ооцитов/эмбрионов зависит от возраста пациенток и количества криоконсервированных ооцитов/эмбрионов [7]. Сообщается, что частота деторождения после криоконсервации ооцитов колеблется от 32,6% [19] до 42,1% [20]. В расчете на один ооцит коэффициент деторождения составил 8,7% (женщины <30 лет) и 1,1% (женщины 43–44 лет) [21]. Недавние данные показывают, что наличие 10–12 ооцитов приводит к частоте деторождения до 61,9% и 43,4% у пациенток в возрасте до 35 лет и старше 35 лет соответственно [20, 22]. В исследовании, проведенном в Испании в 2018 г., включившем 1073 женщины (1172 цикла стимуляции) с диагнозом РМЖ, которым были проведены стимуляция овуляции и криоконсервация ооцитов, после среднего времени хранения 4,1±0,9 года выживаемость ооцитов составила 81,8%, при переносе среднего числа 1,4±0,1 эмбрионов частота клинической беременности и деторождения составила 41,4% и 31,2% соответственно [20]. С точки зрения криоконсервации эмбрионов показатель живорождения на один перенесенный эмбрион у пациенток с РМЖ сравним с таковым в общей популяции (45,0% против 38,2%) [23].

### Криоконсервация яичниковой ткани

Криоконсервация ооцитов и эмбрионов может не подходить для пациенток, которым требуется срочное онкологическое лечение, или для детей в препубертатном периоде [24]. В этих случаях могут быть предложен метод криоконсервации яичниковой ткани (КЯТ).

КЯТ включает удаление ткани яичника и криоконсервацию кортикальных фрагментов, которые затем подвергаются аутотрансплантации для восстановления как эндокринной, так и фертильной функции яичников [25, 26]. КЯТ также могут быть полезным вариантом для пациенток, перенесших ХТ. ХТ больше не является противопоказанием к замораживанию, так как снижение овариального резерва зависит от вида химиотерапевтических агентов и количества проведенных курсов [7].

В 2004 г. было сообщено о первой после КЯТ беременности [27]. В 2014 г. родился первый ребенок в РФ после КЯТ, которая была проведена в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба. На сего-

дняшний день родились более 300 детей после проведения данной процедуры. Восстановление эндокринной функции яичников наблюдается более 90% в случаях после трансплантации в течение 4–9 мес [28, 29]. В исследовании 2015 г. итальянских ученых, включившем 111 пациенток в пяти крупных центрах, частота наступления беременности и деторождения после проведения КЯТ при РМЖ составила 29 и 23% соответственно [30]. В 2019 г. шведскими учеными в большом выборочном исследовании сообщалось о проведении КЯТ у 418 детей препубертатного возраста. Однако в этом исследовании не было зарегистрировано ни одной беременности ввиду небольшого срока наблюдения [31]. В 2015 г. сообщалось о первых родах, полученных после КЯТ и трансплантации тканей яичников у пациентки препубертатного возраста [32]. В большом отчете из пяти ведущих европейских центров показатели деторождения составили 30 и 21% соответственно среди тех, кто зачал естественным путем, и тех, кому проведено ЭКО с низкой частотой рецидивов ЗНО [7]. В целом сообщается, что уровень деторождения составляет около 40% среди выживших в возрасте до 36 лет [21]. Следовательно, обновленные руководства ASRM и ESHRE рекомендуют рассматривать КЯТ как неэкспериментальную процедуру, которую следует предлагать определенным категориям пациенток для сохранения фертильности [33, 34]. Результаты анализа данных европейских центров показывают, что шансы на успешную беременность не снижаются, даже если КЯТ назначаются после ХТ [7]. В дополнение к положительным репродуктивным результатам КЯТ также способствует восстановлению эндокринной функции яичников, проявляющейся восстановлением менструальных циклов и улучшением гормонального профиля [35].

КЯТ в настоящее время проводится с помощью обычного медленного замораживания и витрификации [36, 37]. Систематический обзор и метаанализ показывают превосходство витрификации над медленным замораживанием в отношении клинических исходов в выживаемости ооцитов, эмбрионов на стадии дробления и бластоцист [10]. Однако показано, что медленное замораживание более эффективно, чем витрификация при КЯТ. Сообщалось, что КЯТ путем медленного замораживания дает ткани с большим количеством оставшихся премордиальных фолликулов по сравнению с витрификацией [39]. На основании ряда исследований признано, что медленное замораживание лучше сохраняет качество фолликулов в криоконсервированной яичниковой ткани [40–42]. Согласно рекомендациям ESHRE, протокол медленной заморозки следует использовать для КЯТ, поскольку он хорошо зарекомендовал себя [8].

В последние годы наряду с развитием метода IVM в лечении бесплодия несколько научных групп пытались совместить IVM с КЯТ, поскольку незрелые антральные фолликулы не могли выжить после криоконсервации. Соответственно, незрелые ооциты, полученные трансвагинально или извлеченные из ткани яичника *ex vivo*,

могут созревать *in vitro* для получения зрелых ооцитов, готовых к ЭКО, что повышает вероятность наступления беременности [43, 44]. Согласно последним данным, комбинация КЯТ и IVM извлеченных *ex vivo* ооцитов приводит к результату, сравнимому с результатами получения ооцитов после стимуляции яичников до лечения рака в отношении количества зрелых ооцитов и деторождения [44]. Однако есть необходимость в совершенствовании процедуры КЯТ. При криоконсервации происходит значительная потеря фолликулов из-за ишемии после трансплантации ткани яичника, что сокращает срок жизни трансплантата [45, 46]. Сообщается, что около 80% фолликулов яичников теряются во время процедуры КЯТ с последующей трансплантацией [47]. Для усиления неоангиогенеза после трансплантации предлагается использовать несколько агентов во время трансплантации, включая ангиогенные и антиапоптотические факторы, антиоксиданты и стволовые клетки, полученные из жировой ткани [48–51].

Методика криоконсервации ооцитов и эмбрионов при РМЖ нашла широкое применение в современной медицине, а метод КЯТ при данной нозологии не получил распространения, хотя данная процедура имеет свои преимущества: временные рамки проведения методики не требуют задержки противоопухолевого лечения, это единственный метод, применимый у девочек в препубертатном возрасте, а также он позволяет сохранить пул примордиальных фолликулов.

Однако безопасность данной методики еще изучается. Доказано, что при лимфопролиферативных заболеваниях есть риск ауто трансплантации пораженной опухолевыми клетками ткани яичника, что может привести к рецидиву заболевания. Для удаления опухолевых клеток из яичниковой ткани применяются с хорошим результатом методы фотодинамической терапии [14]. Однако подобных исследований не встречается при РМЖ. В структуре всех злокачественных опухолей яичников метастатические опухоли яичников составляют от 14,7 до 21,1%. Одной из опухолей, наиболее часто метастазирующих в яичники, является РМЖ (15,46%) [52]. При этом при локализации первичной опухоли в молочной железе двустороннее поражение яичников отмечается в 63,3% случаев. Поэтому при проведении КЯТ остается открытым вопрос исключения метастатического поражения. С этой целью применяются рутинные методы морфологического исследования, которые зачастую не дают точной картины при микрометастазах РМЖ в яичник. В литературе встречаются исследования, изучающие выявление метастазов и микрометастазов РМЖ в яичник с применением различных иммуногистохимических маркеров, и исследователями выявлены наиболее чувствительные маркеры (GCDFP-15, Е-кадгерин, HER-2neu, маммоглобин, СЕА, ЕМА, ВЕR-EP-4) [53–55].

### Мутации BRCA и сохранение фертильности

Как уже давно известно, женщины, несущие мутации BRCA1 и BRCA2, имеют повышенный пожизненный

риск развития РМЖ, контралатерального РМЖ и рака яичников. Проспективное исследование, проведенное американскими исследователями в 2017 г., показало, что пожизненный риск РМЖ составляет около 70% для носителей BRCA1 и BRCA2, а пожизненный риск рака яичников составляет 44% для носителей BRCA1 и 17% – для носителей BRCA2. К 40 годам зарегистрированный кумулятивный риск развития РМЖ составляет 24% для носителей BRCA1 и 13% – для носителей BRCA2, в то время как совокупный риск рака яичников составляет 2% для носителей BRCA1 и 0% – для носителей BRCA2 [53]. Женщинам с мутацией BRCA1/2 рекомендуется пройти двустороннюю сальпингоофторэктомию в возрасте до 35–40 лет после того, как они закончат деторождение, чтобы снизить риск развития рака яичников и РМЖ [54].

По данным, опубликованным в 2018 г. исследователями из США, носительницы мутации BRCA имеют сниженный репродуктивный потенциал, т.е. сниженный овариальный резерв, более низкие уровни антимюллерова гормона, а также более слабый ответ на контролирующую стимуляцию яичников с помощью летрозола [55, 56]. Также у носительниц мутации BRCA1/2 более ранняя естественная менопауза, примерно на 3–4 года раньше, чем у здоровых женщин [57]. Гонадотоксические эффекты ХТ могут быть более выражены у пациенток с РМЖ с мутацией BRCA1/2, так как недостаточная репарация ДНК с помощью гомологичной рекомбинации делает ооциты этих женщин более уязвимыми для гонадотоксической терапии [58]. Принимая во внимание потенциально сниженный овариальный резерв у пациенток с РМЖ с мутациями BRCA1/2, использование протоколов с двойной стимуляцией овуляции может быть полезным [59]. Сохранение фертильности у пациенток с РМЖ с мутацией BRCA1/2 с применением КЯТ не изучено ввиду риска развития рака яичников [60].

## Выводы

Остается дискуссионным вопрос безопасности различных методов стимуляции овуляции – известно, что повышенный уровень эндогенного эстрогена в крови связан с повышенным риском РМЖ. Метаанализ, проведенный английскими учеными, включающий более 50 исследований с участием в общей сложности 160 тыс. женщин, продемонстрировал более высокий риск развития РМЖ для женщин, принимающих менопаузальную терапию в течение 5 лет и дольше [61].

По этим причинам существуют некоторые опасения по поводу безопасности использования препаратов для стимуляции овуляции. Применение препаратов, стиму-

лирующих яичники, у пациенток с пониженной фертильностью связано со значительно более высокими уровнями циркулирующих эстрогенов на короткий период в отличие от менопаузальной гормональной терапии, которая применяется длительно, но в малых дозах [61, 62].

В 2015 г. итальянскими учеными проведен систематический обзор и метаанализ когортных исследований, в которых оценивали связь между гормональным лечением бесплодия и риском развития РМЖ. Всего было включено 20 исследований с участием 207 914 женщин, получавших гормональную терапию по поводу бесплодия, и 2347 случаев РМЖ. В целом не было обнаружено повышенного риска при использовании гормональной терапии бесплодия, но была обнаружена значительная гетерогенность между исследованиями. В анализе подгрупп при рассмотрении только семи исследований с процедурой ЭКО не было обнаружено увеличения риска РМЖ. Напротив, умеренно повышенный риск РМЖ наблюдался в трех исследованиях, где женщин лечили без применения протоколов ЭКО. В целом метаанализ не подтвердил гипотезу о том, что гормональное лечение бесплодия связано с повышенным риском РМЖ [63].

В 2014 г. в крупном когортном исследовании в США были получены обнадеживающие результаты о долгосрочных эффектах препаратов, стимулирующих яичники, с кломифеном или гонадотропинами [64]. После медианы наблюдения в 30 лет из 9892 женщин, обследованных на предмет бесплодия, у 749 развился РМЖ. Использование когда-либо цитрата кломифена не было связано с риском. Однако значительно повышенный риск наблюдался у пациенток, получавших как высокую кумулятивную дозу стимулирующих препаратов ( $\geq 2251$  мг), так и несколько циклов ЭКО ( $\geq 6$  циклов). Использование гонадотропинов не было значимо связано с риском развития РМЖ вне зависимости от дозировки, количества циклов или возраста пациенток [64].

Несмотря на эти обнадеживающие результаты, для женщин с бесплодием, в том числе с уже установленным диагнозом РМЖ, необходим индивидуальный подход в проведении стимуляции овуляции и требуются более углубленные исследования безопасности применения различных протоколов стимуляции овуляции.

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Information about funding.** The study had no financial support.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. М., 2022. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2021 g. M., 2022 (in Russian).]
- The Global Cancer Observatory, March, 2021.
- Trivers KF, Fink AK, Partridge AH et al. Estimates of young breast cancer survivors at risk for infertility in the U.S. *Oncologist* 2014; 19: 814–22.

4. РосИнфоСтат. Режим доступа: <https://rosinfostat.ru> [RosInfoStat. Available at: <https://rosinfostat.ru> (in Russian).]
5. Бурдяк А.А. Текущие тенденции в социальном развитии (по результатам регулярного Мониторинга ИНСАП РАНХиГС). Экономическое развитие России. 2017; 24 (4). [Burdiak A.A. Tekushchie tendentsii v sotsial'nom razvitii (po rezul'tatam reguliarnogo Monitoringa INSAP RANKhiGS). Ekonomicheskoe razvitie Rossii. 2017; 24 (4) (in Russian).]
6. Назаренко Т.А., Ашрафян Л.А., Джанашвили Л.Г., Мартиросян Я.О. Сохранение репродуктивного материала у онкологических больных как медико-социальная и организационная проблема. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020; 9 (1): 60–5. [Nazarenko T.A., Ashrafyan L.A., Dzhanchashvili L.G., Martirosyan Ya.O. Sokhranenie reproduktivnogo materiala u onkologicheskikh bol'nykh kak mediko-sotsial'naiia i organizatsionnaia problema. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena. 2020; 9 (1): 60–5 (in Russian).]
7. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: A guideline. *Fertil Steril* 2013; 99: 37–43.
8. Anderson RA, Amant F, Braat D et al. ESHRE guideline: Female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020; 9 (1): hoaa052.
9. Lee JR, Choi YS, Jee BC et al. Cryopreserved blastocyst transfer: Impact of gonadotropin-releasing hormone agonist versus antagonist in the previous oocyte retrieval cycles. *Fertil Steril* 2007; 88: 1344–9.
10. Eftekhari M, Firouzabadi RD, Karimi H, Rahmani E. Outcome of cryopreserved-thawed embryo transfer in the GnRH agonist versus antagonist protocol. *Iran J Reprod Med* 2012; 10: 297–302.
11. Checa MA, Brassesco M, Sastre M, et al. Random-start GnRH antagonist for emergency fertility preservation: A self-controlled trial. *Int J Womens Health* 2015; 7: 219–25.
12. Marklund A, Eloranta S, Wikander I et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer—a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Hum Reprod* 2020.
13. Bonardi B, Massarotti C, Bruzzone M et al. Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10: 574669.
14. Blakemore JK, Trawick EC, Grifo JA, Goldman KN. Prognostic role of preimplantation genetic testing for aneuploidy in medically indicated fertility preservation. *Fertil Steril* 2020; 113: 408–16.
15. Sciorio R, Anderson RA. Fertility preservation and preimplantation genetic assessment for women with breast cancer. *Cryobiology* 2020; 92: 1–8.
16. Ghunaim S, Ghazeeri G, Khalife D, Azim HAJr. Fertility preservation in patients with BRCA mutation. *Ecancermedicallscience* 2020; 14: 1033.
17. Maman E, Meirou D, Brengauz M et al. Luteal phase oocyte retrieval and in vitro maturation is an optional procedure for urgent fertility preservation. *Fertil Steril* 2011; 95: 64–7.
18. Chian RC, Uzelac PS, Nargund G. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation. *Fertil Steril* 2013; 99: 1173–81.
19. Diaz-García C, Domingo J, García-Velasco JA et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: A prospective cohort study. *Fertil Steril* 2018; 109: 478–485.e472.
20. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J et al. Elective and Onco-fertility preservation: Factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod* 2018; 33: 2222–31.
21. Perachino M, Massarotti C, Razeti MG et al. Genderspecific aspects related to type of fertility preservation strategies and access to fertility care. *ESMO Open* 2020; 5: e000771.
22. Cobo A, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A. Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and nonmedical reasons. *Fertil Steril* 2021; 115: 1091–101.
23. Oktay K, Turan V, Bedoschi G et al. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2424–9.
24. Herraiz S, Cervelló I. New insights for fertility preservation by ovarian tissue cryopreservation and transplantation in pediatric cancer patients. *Fertil Steril* 2020; 114: 1191.
25. Corkum KS, Rhee DS, Wafford QE et al. Fertility and hormone preservation and restoration for female children and adolescents receiving gonadotoxic cancer treatments: A systematic review. *J Pediatr Surg* 2019; 54: 2200–9.
26. Wallace WH, Kelsey TW, Anderson RA. Fertility preservation in prepubertal girls with cancer: The role of ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril* 2016; 105: 6–12.
27. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405–10.
28. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG et al. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: An update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35: 561–70.
29. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: A review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013; 99: 1503–13.
30. Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: Time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril* 2015; 104: 1097–8.
31. Poirot C, Brugieres L, Yakouben K, et al. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in 418 girls and adolescents up to 15 years of age facing highly gonadotoxic treatment. Twenty years of experience at a single center. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98: 630–7.
32. Demeestere I, Simon P, Dedeken L et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod* 2015; 30: 2107–9.
33. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: A committee opinion. *Fertil Steril* 2019; 112: 1022–33.
34. Martinez F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: Indications, results and future perspectives. *Hum Reprod* 2017; 32: 1802–11.
35. Sheshpari S, Shahnazi M, Mobarak H et al. Ovarian function and reproductive outcome after ovarian tissue transplantation: A systematic review. *J Transl Med* 2019; 17: 396.
36. Silber S. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: Scientific implications. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 1595–603.
37. Herraiz S, Novella-Maestre E, Rodriguez B et al. Improving ovarian tissue cryopreservation for oncologic patients: Slow freezing versus vitrification, effect of different procedures and devices. *Fertil Steril* 2014; 101: 775–84.
38. Shi Q, Xie Y, Wang Y, Li S. Vitrification versus slow freezing for human ovarian tissue cryopreservation: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 8538.
39. Lee S, Ryu KJ, Kim B et al. Comparison between Slow Freezing and Vitrification for Human Ovarian Tissue Cryopreservation and Xenotransplantation. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 3346.
40. Fabbri R, Vicenti R, Macciocca M et al. Morphological, ultrastructural and functional imaging of frozen/thawed and vitrified/warmed human ovarian tissue retrieved from oncological patients. *Hum Reprod* 2016; 31: 1838–49.
41. Wang TR, Yan J, Lu CL et al. Human single follicle growth in vitro from cryopreserved ovarian tissue after slow freezing or vitrification. *Hum Reprod* 2016; 31: 763–73.
42. Dalman A, Farahani NSDG, Totonchi M et al. Slow freezing versus vitrification technique for human ovarian tissue cryopreservation: an evaluation of histological changes, WNT signaling pathway and apoptotic genes expression. *Cryobiology* 2017; 79: 29–36.
43. Hourvitz A, Yerushalmi GM, Maman E et al. Combination of ovarian tissue harvesting and immature oocyte collection for fertility preservation increases preservation yield. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 497–505.
44. Delattre S, Segers I, Van Moer E et al. Combining fertility preservation procedures to spread the eggs across different baskets: A feasibility study. *Hum Reprod* 2020; 35: 2524–36.
45. Fisch B, Abir R. Female fertility preservation: Past, present and future. *Reproduction* 2018; 156: F11–F27.
46. Vilela JMV, Dolmans MM, Amorim CA. Ovarian tissue transportation: A systematic review. *Reprod Biomed Online* 2021; 42: 351–65.
47. Roness H, Meirou D. FERTILITY PRESERVATION: Follicle reserve loss in ovarian tissue transplantation. *Reproduction* 2019; 158: F35–F44.
48. Gao J, Huang Y, Li M et al. Effect of Local Basic Fibroblast Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor on Subcutaneously Allografted Ovarian Tissue in Ovariectomized Mice. *PLoS ONE* 2015; 10: e0134035.
49. Kang BJ, Wang Y, Zhang L et al. bFGF and VEGF improve the quality of vitrified-thawed human ovarian tissues after xenotransplantation to SCID mice. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 281–9.

50. Mahmoodi M, Mehranjani MS, Shariatzadeh SM, et al. N-acetylcysteine improves function and follicular survival in mice ovarian grafts through inhibition of oxidative stress. *Reprod Biomed Online* 2015; 30: 101–10.
51. Manavella DD, Cacciottola L, Pommé S et al. Two-step transplantation with adipose tissue-derived stem cells increases follicle survival by enhancing vascularization in xenografted frozen-thawed human ovarian tissue. *Hum Reprod* 2018; 33: 1107–16.
52. Таджиров С.Н., Поликарпова С.Б., Кочоян Т.М. и др. Метастазы рака молочной железы в яичники. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017. [Tadzhibov S.N., Polikarpova S.B., Kochoian T.M. i dr. Metastazy raka molochnoi zhelezy v iaichniki. Opuholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2017 (in Russian).]
53. Rodríguez-Iglesias B, Novella-Maestre E, Herraiz S et al. New methods to improve the safety assessment of cryopreserved ovarian tissue for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2015; 104 (6): 1493–502.e1-2.
54. Bockstaele L, Boulenouar S, Van Den Steen G et al. Evaluation of quantitative polymerase chain reaction markers for the detection of breast cancer cells in ovarian tissue stored for fertility preservation. *Fertil Steril* 2015; 104 (2): 410–7.e4.
55. Peters IT, Hilders CG, Sier CF et al. Identification of cell-surface markers for detecting breast cancer cells in ovarian tissue. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294 (2): 385–93. DOI: 10.1007/s00404-016-4036-7
56. Turan V, Bedoschi G, Emirdar V et al. Ovarian stimulation in patients with cancer: impact of letrozole and BRCA mutations on fertility preservation cycle outcomes. *Reprod Sci* 2018; 25 (1): 26–32. DOI: 10.1177/1933719117728800
57. De la Noval BD. Potential implications on female fertility and reproductive lifespan in BRCA germline mutation women. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294 (5): 1099–103. DOI: 10.1007/s00404-016-4187-6.
58. Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR et al. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. *Ann Oncol* 2018; 29 (1): 237–43.
59. Lin WT, Beattie M, Chen LM et al. Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer* 2013; 119 (9): 1652–9. DOI: 10.1002/cncr.27952
60. Peccatori FA, Mangili G, Bergamini A et al. Fertility preservation in women harboring deleterious BRCA mutations: ready for prime time? *Hum Reprod* 2018; 33 (2): 181–7. DOI: 10.1093/humrep/dex356
61. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative re-analysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350 (9084): 1047–59.
62. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol* 2009; 169 (3): 365–75.
63. Källén B, Finnström O, Lindam A et al. Malignancies among women who gave birth after In vitro fertilization. *Hum Reprod* 2011; 26 (1): 253–8.
64. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS et al. Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2014; 23 (4): 584–93.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Киселева Марина Викторовна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: kismarvic@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8464-1726

**Денисов Максим Сергеевич** – науч. сотр. отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: maksim-denisov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3125-7362

**Литвякова Елена Викторовна** – врач отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: el.lit95@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9146-2603

**Иванов Сергей Анатольевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАУ ВО РUDН. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

**Каприн Андрей Дмитриевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАУ ВО РUDН. ORCID: 0000-0001-8784-8415

**Лунькова Мария Николаевна** – врач отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: m.evtukhina2010@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9205-0317

Поступила в редакцию: 12.07.2023

Поступила после рецензирования: 20.07.2023

Принята к публикации: 03.08.2023

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Marina V. Kiseleva** – D. Sci. (Med.), Professor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: kismarvic@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8464-1726

**Maksim S. Denisov** – Doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: maksim-denisov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3125-7362

**Elena V. Litviakova** – Doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: el.lit95@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9146-2603

**Sergey A. Ivanov** – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

**Andrey D. Kaprin** – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Radiology, Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0001-8784-8415

**Mariia N. Lunikova** – Doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: m.evtukhina2010@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9205-0317

Received: 12.07.2023

Revised: 20.07.2023

Accepted: 03.08.2023