

СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

М. Н. Лунькова, М. В. Киселева

МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о сохранении генетического материала у пациенток репродуктивного возраста с установленным диагнозом злокачественных новообразований различных локализаций.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. Сохранение генетического материала в последние годы стало важным аспектом лечения пациенток репродуктивного возраста с установленным диагнозом злокачественных новообразований различных локализаций. Высокие показатели заболеваемости раком молочной железы среди населения репродуктивного возраста, с одной стороны, и тенденция к отложенному деторождению, с другой стороны, формируют категорию пациенток с высоким риском развития гонадной недостаточности, приводящей к бесплодию. Это создает необходимость развития и применения методов сохранения фертильности у данной категории пациенток. В представленном литературном обзоре проведен анализ публикаций по основным методам сохранения фертильности при раке молочной железы.

Заключение. Несмотря на обнадеживающие результаты по сохранению фертильности онкологических больных, необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении, особенно по изучению безопасности применяемых протоколов и методик.

Ключевые слова: рак молочной железы, сохранение фертильности, криоконсервация

FERTILITY PRESERVATION IN CANCER PATIENTS

M. N. Lunkova, M. V. Kiselyeva

Medical Radiological Research Center named after A. F. Tsyba – a Branch of Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kaluzhskaya Region, Obninsk

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of the data available in current literature on the preservation of genetic material in patients of reproductive age with established diagnosis of malignant neoplasms of various localizations.

Materials and Methods. The review comprises the data from foreign and Russian scholarly articles found in PubMed on the subject published over the past 10 years.

Results. Preservation of genetic material has become a significant aspect of the treatment of patients of reproductive age with established diagnosis of malignant neoplasms of various localizations in recent years. High rates of breast cancer incidence among the population of reproductive age, on the one hand, and the trend of delayed childbearing, on the other hand, make up a category of patients with a high risk of the development of gonadal insufficiency which leads to infertility. This raises the need to advance and use the methods of fertility preservation in this category of patients. The present literature review analyzed publications on the major techniques of fertility preservation in breast cancer.

Conclusion. Despite the encouraging results on fertility preservation in cancer patients, it is necessary to carry out further research in this area, in particular with respect to the study of the safety of the applied protocols and techniques.

Keywords: breast cancer, fertility preservation, cryopreservation

Сохранение генетического материала в последние годы стало важным аспектом лечения пациенток репродуктивного возраста с установленным диагнозом злокачественных новообразований различных локализаций. В 2021 году в Российской Федерации впервые выявлено 580 415 случаев злокачественных новообразований (в том числе 265 039 и 315 376 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости у женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (40,2 %). Среди них рак молочной железы занимает первое место, что соответствует 22,1 % от всех диагностированных новообразований у женщин [1].

По данным мировой статистики, рак молочной железы (РМЖ), так же как и в Российской Федерации, является первым по распространенности онкологическим заболеванием среди женского населения, в 2020 г. в мире было зарегистрировано 2 261 419 (24,5 %) новых случаев рака молочной железы [2]. Хотя заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) увеличивается с возрастом, это наиболее часто диагностируемое злокачественное новообразование у женщин детородного возраста: 10,5 % новых случаев диагностируются каждый год у пациенток моложе 45 лет [3].

Лечение рака молочной железы требует комплексного подхода, включающего в себя комбинацию лучевой, химио- и гормонотерапии, хирургического лечения. Отечественный и зарубежный опыт показывает, что многие методы противоопухолевого лечения приводят к развитию гонадной недостаточности. Метаанализ 2018 г., проведенный авторами В. Gerstl, E. Sullivan, A. Ives, C. Saunders, H. Wand, A. Anazodo, показал, что у пациенток после лечения рака молочной железы, 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 злокачественных новообразований увеличивает выявление ранних стадий заболевания и приводит к хорошим результатам лечения, а также высоким показателям общей и безреци-

дивной выживаемости. В связи с чем увеличивается категория пациенток, которым для реализации репродуктивной функции необходимо применение методов сохранения фертильности.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодием страдает около 17,5 % взрослого населения, то есть примерно каждый шестой человек 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 — 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 раком молочной железы, тенденция к отложенному деторождению формируют 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 злокачественного новообразования, том числе больных раком молочной железы.

Всем больным репродуктивного возраста с установленным диагнозом злокачественного новообразования 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 и сроки их реализации, данные вопросы широко обсуждаются как в зарубежной литературе, так и в России, однако нет исследований, которые бы включали изучение методик сохранения фертильности и влияния их на онкологические риски.

К основным методам сохранения фертильности при раке молочной железы относят:

- применение агонистов ГнРГ;
- криоконсервация зрелых ооцитов, полученных с помощью специальных протоколов стимуляции овуляции или в естественных циклах;
- криоконсервация незрелых ооцитов, полученных в нестимулированном цикле и культивируемых IVМ;
- криоконсервация эмбрионов (возможна у пациенток, имеющих партнера);
- криоконсервация и последующая ауто-трансплантация части кортикального слоя яичника, в котором содержатся примордиальные фолликулы.

Применение агонистов ГнРГ

В настоящее время единственным фармакологическим средством защиты яичников при химиотерапии являются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ); однако его эффективность остается спорной (Rodríguez-Wallberg & Oktay, 2012; Hickman et al., 2016; Salama et al., 2016; Senra et al., 2017). Преимущество использования агониста ГнРГ заключается в том, что он устраняет ежемесячные менструальные кровотечения во время химиотерапии и, следовательно, может предотвратить метроррагию, вызванную химиотерапией. Агонист ГнРГ связывает рецепторы ГнРГ в передней доле гипофиза (Blumenfeld & Evron, 2015; Hickman et al., 2016), стимулируя секрецию лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Длительная активация рецептора приводит к десенсibilизации и подавлению секреции гонадотропинов. Считается, что в яичнике агонист ГнРГ снижает васкуляризацию, тем самым снижая концентрацию химиотерапевтических агентов.

Защитное действие агонистов ГнРГ на яичники изучалось в основном у пациенток с лимфомой и раком молочной железы, положительным по рецепторам эстрогена (Rodríguez-Wallberg & Oktay, 2012; Lumachi, 2015). У пациенток с лимфомой Ходжкина отрицательные результаты были зарегистрированы в исследовании после двухлетнего наблюдения (Waxman et al., 1987) и в двух исследованиях, проведенных почти три десятилетия спустя (Demeestere et al.,

2016; Hickman et al., 2016). Одно исследование показало, что у больных раком молочной железы, в частности с эстроген-рецептор-негативным заболеванием на ранней стадии, добавление агониста ГнРГ к химиотерапии было связано с более высокой частотой наступления беременности (Moore et al., 2015). В большинстве других исследований с аналогичными пациентками сообщалось о сохранении овариального резерва при применении ГнРГ перед проведением полихимиотерапии (Hickman et al., 2016), хотя некоторые отмечали, что агонисты ГнРГ были неэффективны, если в протокол лечения не был включен тамоксифен (Vitek et al., 2014; Kasum et al., 2015). В 2013 г. Американское общество репродуктивной медицины рекомендовало использование агонистов ГнРГ в сочетании с другими методами сохранения фертильности (Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины, 2013; Lambertini et al., 2016). В метаанализе (Senra et al., 2017) оценивались 13 рандомизированных контрольных исследований пациенток, получавших лечение рака молочной железы ($n = 1099$) или лимфомы ($n = 109$). Агонист ГнРГ оказывал значительный защитный эффект против преждевременной недостаточности яичников в группе рака молочной железы, но не в группе лимфомы. Частота спонтанной беременности после завершения лечения была выше у женщин, получавших агонисты ГнРГ в сочетании с химиотерапией, чем у женщин, получавших только химиотерапию. Однако для оценки эффективности ГнРГ, учитывая механизм их действия, рекомендовано начать введение агониста ГнРГ на три-четыре недели ранее, чем полихимиотерапию.

Криоконсервации 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 (Oktay et al., 2006b; Jadoul & Kim, 2012). Витрификация, внедренная в конце 1990-х годов в Японии и Австралии для замораживания эмбрионов и ооцитов (Mukaida et al., 1998; Kuleshova et al., 1999; Rienzi et al., 2017), была заброшена до начала

2000-х годов, когда исследования с использованием улучшенных протоколов показали высокий результат деторождения — 40 % для витрифицированных ооцитов (Кобо и др., 2008; Ата и др., 2010; Jadoul & Kim, 2012), а частота родов аналогична таковой при беременности из свежемороженых ооцитов (Grifo & Noyes, 2010; Pavone et al., 2016). До сих пор использование криоконсервированных ооцитов не было связано с увеличением врожденных пороков развития (Chian et al., 2008; Noyes et al., 2009; Jadoul & Kim, 2012).

Сегодня криоконсервация эмбрионов является наиболее признанным методом сохранения фертильности и вошла в рутинную клиническую практику в Российской Федерации и во всем мире. После сбора ооцитов последние 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 году Американское общество репродуктивной медицины 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 применяются протокол антагониста ГнРГ [8], чем протокол агонистов ГнРГ, в связи с короткой продолжительностью стимуляции, большим количеством получаемых ооцитов и, как следствие, высокими показателями наступления беременности [9, 10, 11]. Согласно международным данным, у молодых больных раком молочной железы овуляция с использованием агониста ГнРГ дает лучшие результаты, включая большее количество полученных зрелых ооцитов и криоконсервированных эмбрионов, по сравнению с триггером ХГЧ [12]. Кроме того, систематический анализ показывает, что триггер агониста ГнРГ 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 эстроген-чувствительных видов рака, но требует более углубленного изучения (например, рак молочной железы и рак эндометрия) [13]. Криоконсервация ооцитов и эмбрионов дает возможность предимплантационного генетического тестирования во время процедуры ЭКО, что помогает исключить возможность передачи патогенных клинически значимых герминогенных мутаций (таких как *BRCA1* и 2) последующему потомству [14, 15, 16]. У данной категории пациенток селекция здоровых эмбрионов помогает планировать рождение здорового потомства, однако есть альтернативный метод процедуры ЭКО с использованием донорского ооцита и последующей криоконсервацией эмбриона. Этический вопрос селекции эмбрионов остается открытым, поскольку мутации *BRCA1/2* не являются летальными мутациями, 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 до 42,1 % [19, 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 соответственно [20, 22]. В исследовании, проведенном в Испании в 2018 г., включившем 1073 женщины (1172 цикла стимуляции) с диагнозом рак

молочной железы, которым была проведена стимуляция овуляции и криоконсервация ооцитов, после среднего времени хранения $4,1 \pm 0,9$ года выживаемость ооцитов составила 81,8 %, при переносе среднего числа $1,4 \pm 0,1$ 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 больных раком молочной железы 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 может быть предложен метод криоконсервации яичниковой ткани (КЯТ). Этот метод 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 может быть полезным вариантом для пациенток, перенесших химиотерапию, поскольку химиотерапия больше не является противопоказанием к замораживанию, так как снижение овариального резерва зависит от вида химиотерапевтических агентов и количества проведенных курсов [7].

В 2004 году было доложено о первой беременности, состоявшейся в результате криоконсервации яичниковой ткани, а в 2014 г. родился первый ребенок в Российской Федерации после криоконсервации яичниковой ткани, проведенной в МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. На сегодняшний день родилось более 300 детей после проведения данной процедуры [27]. Восстановление эндокринной функции яичников наблюдается в более чем 90 % случаях после трансплантации в течение 4–9 мес [28, 29]. В исследовании 2015 г. итальянских ученых, включившем 111 пациенток из пяти крупных центров, частота наступления беременности и деторождение после проведения криоконсервации яичниковой ткани при раке молочной же-

лезы 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 пациентки, у которой КЯТ и трансплантации тканей яичников были проведены в препубертатном возрасте [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 экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с низкой частотой рецидивов злокачественных новообразований [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 не как экспериментальную 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 проводится после химиотерапии [7]. В дополнение к положительным репродуктивным результатам КЯТ также способствуют 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 показывает превосходство витрификации над медленным замораживанием в отношении клинических исходов выживаемости ооцитов, эмбрионов на стадии дробления и бластоцист [10]. Однако показано, что медленное замораживание более эффективно, чем витрификация при КЯТ. Сообщалось, что криоконсервация ткани яичника человека путем медленного замораживания дает ткани с большим количеством оставшихся премордиальных фолликулов по сравнению с витрификацией [38, 39]. Опираясь на ряд исследований, можно

констатировать, что медленное замораживание лучше сохраняет качество фолликулов в криоконсервированной яичниковой ткани [40, 41, 42]. Согласно рекомендациям EHSRE, протокол медленной заморозки следует использовать для криоконсервации яичниковой ткани, поскольку он хорошо зарекомендовал себя [8].

В последние годы наряду с развитием метода созревания *in vitro* (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 успеха наступления беременности [43, 44]. Согласно последним данным, комбинация КЯТ и IVM *ex vivo* извлеченных ооцитов приводит к результату, сравнимому с результатами ооцитов, полученных после стимуляции яичников до лечения рака в отношении количества зрелых ооцитов и деторождения [44]. Однако есть необходимость в совершенствовании результатов 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 во время трансплантации предлагается использовать несколько агентов, включая ангиогенные и антиапоптотические факторы, антиоксиданты и стволовые клетки, полученные из жировой ткани [48, 49, 50, 51].

Методика криоконсервации ооцитов и эмбрионов при раке молочной железы нашла широкое применение в современной медицине, а метод криоконсервации яичниковой ткани при данной нозологии не получил широкого хода, 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 аутоотрасплатации пораженной опухолевыми клетками ткани яичника, что может привести к рецидиву заболевания. Для удаления опухолевых клеток из яичниковой ткани применяются методы фотодинамической терапии [14]. Однако подобных исследований не встречается при раке молочной железы. В структуре всех злокачественных опухолей яичников метастатические опухоли яичников составляют от 14,7 до 21,1 %. Одной из опухолей, наиболее часто метастазирующей в яичники, является рак молочной железы — 15,46 % [52], а при первично-множественных злокачественных новообразованиях обеих молочных желез в 63,3 % случаев отмечается двустороннее поражение яичников. Поэтому при проведении криоконсервации яичниковой ткани остается открытым вопрос исключения метастатического поражения, с этой целью применяются рутинные методы морфологического исследования, которые зачастую не дают точной картины при микрометастазах рака молочной железы в яичниках. В литературе встречаются исследования, изучающие выявление метастазов и микрометастазов рака молочной железы в яичниках с применением различных иммуногистохимических маркеров. Наиболее чувствительные из них — GCDFP-15, E-кадгерин, HER-2neu, маммоглобин, СЕА, ЕМА, ВЕR-EP-4 [53, 54, 55].

Мутации *BRCA* и сохранение фертильности

Как уже давно известно, женщины, несущие мутации генов *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 мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, а пожизненный риск рака яичников составляет 44 % для носителей мутаций *BRCA1* и 17 % для носителей мутаций *BRCA2* [53]. К 40 годам зарегистрированный кумулятивный риск развития РМЖ составляет 24 % для носителей мутаций *BRCA1* и 13 % для носителей мута-

ций *BRCA2*, в то время как совокупный риск рака яичников составляет 2 % для носителей мутаций *BRCA1* и 0 % для носителей мутаций *BRCA2* [53]. Женщинам с мутациями *BRCA1/2* рекомендуется пройти двустороннюю сальпингофорэктомию 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, носители мутации генов *BRCA* имеют сниженный репродуктивный потенциал, то есть сниженный овариальный резерв, более низкие уровни АМГ, а также более слабый ответ на контролируруемую стимуляцию яичников с помощью протоколов летрозола [55, 56]. Также у носителей мутаций генов *BRCA1/2* более ранняя естественная менопауза, примерно на три-четыре года раньше, чем у здоровых женщин [57]. Гонадотоксические эффекты химиотерапии могут быть более выражены у больных РМЖ с мутацией генов *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 больных РМЖ с мутациями *BRCA1/2*, использование протоколов с двойной стимуляцией овуляции может быть полезным [59]. Сохранение фертильности у больных РМЖ с мутациями *BRCA1/2* с применением криоконсервации яичниковой ткани не изучено ввиду риска развития рака яичников [60].

Выводы

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

По этим причинам существуют некоторые опасения по поводу безопасности использова-

ния препаратов для стимуляции овуляции. Применение препаратов, стимулирующих 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 году итальянскими учеными проведен систематический обзор и метаанализ когортных исследований, в которых оценивали связь между гормональным лечением бесплодия и риском развития рака молочной железы [63]. Всего было включено 20 исследований с участием 207 914 женщин, получавших гормональную терапию по поводу бесплодия, и 2347 случаев рака молочной железы. 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 экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), не было обнаружено увеличения риска рака молочной железы, а, напротив, умеренно повышенный риск рака молочной железы 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 рака молочной железы [63].

В 2014 году в крупном когортном исследовании в США были получены обнадеживающие результаты, показывающие долгосрочные эффекты препаратов, стимулирующих яичники, с кломифеном или гонадотропинами. После медианы наблюдения в 30 лет из 9892 женщин, обследованных на предмет бесплодия, у 749 развился рак молочной железы. Когда-либо использование цитрата кломифена не было связано с риском. Однако значительно повышенный риск наблюдался у пациенток, получавших высокую кумулятивную дозу стимулирующих препаратов (то есть ≥ 2251 мг), так и несколько циклов ЭКО (то есть ≥ 6 циклов). Использование гонадотропинов не было значимо связано с риском развития рака молочной железы без 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 рака молочной железы, необходим

индивидуальный подход при проведении стимуляции овуляции и более углубленные исследования безопасности применяемых протоколов и методик.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. М., 2022.
2. The Global Cancer Observatory. March, 2021.
3. Trivers K. F., Fink A. K., Partridge A. H. et al. Estimates of young breast cancer survivors at risk for infertility in the U. S. // *Oncologist*. 2014. no. 19. P. 814–22.
4. РосИнфоСтат. URL: <https://rosinfostat.ru>.
5. Бурдюк А. А. Текущие тенденции в социальном развитии — по результатам регулярного мониторинга ИНСАП РАНХиГС // *Экономическое развитие России*. 2017. Т. 24, № 4.
6. Назаренко Т. А., Аурафян Л. А., Джанашивили Л. Г., Мартиросян Я. О. Сохранение репродуктивного материала у онкологических больных как медико-социальная и организационная проблема // *Онкология*. 2020. № 9 (1). С. 60–65.
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. no. 99. P. 37–43.
8. Anderson R. A., Amant F., Braat D., D'Angelo A., de Sousa Lopes S. M.C., Demeestere I., Dwek S., Frith L., Lambertini M., Maslin C. et al. ESHRE guideline: Female fertility preservation // *Hum. Reprod. Open*. 2020. P. hoaa052.
9. Lee J. R., Choi Y. S., Jee B. C., Ku S. Y., Suh C. S., Kim K. C., Lee W. D., Kim S. H. Cryopreserved blastocyst transfer: Impact of gonadotropin-releasing hormone agonist versus antagonist in the previous oocyte retrieval cycles // *Fertil. Steril*. 2007. no. 88. P. 1344–1349.
10. Eftekhari M., Firouzabadi R. D., Karimi H., Rahmani E. Outcome of cryopreserved-thawed embryo transfer in the GnRH agonist versus antagonist protocol // *Iran. J. Reprod. Med*. 2012. no. 10. P. 297–302.
11. Checa M. A., Brassescio M., Sastre M., Gómez M., Herrero J., Marque L., Brassescio A., Espinós J. J. Random-start GnRH antagonist for emergency fertility preservation: A self-controlled trial // *Int. J. Womens Health*. 2015. no. 7. P. 219–225.
12. Marklund A., Eloranta S., Wikander I., Kitlinski M. L., Lood M., Nedstrand E., Thurin-Kjellberg A., Zhang P., Bergh J., RodriguezWallberg K. A. 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., Goldrat O., Mangili G., Anserini P., Spinaci S., Arecco L., Del Mastro L., Ceppi 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. no. 10. P. 574669.
14. Blakemore J. K., Trawick E. C., Grifo J. A., Goldman K. N. Prognostic role of preimplantation genetic testing for aneuploidy in medically indicated fertility preservation // *Fertil. Steril*. 2020. no. 113. P. 408–416.
15. Sciorio R., Anderson R. A. Fertility preservation and preimplantation genetic assessment for women with breast cancer // *Cryobiology*. 2020. no. 92. P. 1–8.
16. Ghunaim S., Ghazeeri G., Khalife D., Azim H. A., Jr. Fertility preservation in patients with BRCA mutation // *Ecancermedical-science* 2020. no. 14. P. 1033.
17. Maman E., Meirou D., Brengauz M., Raanani H., Dor J., Hourvitz A. Luteal phase oocyte retrieval and in vitro maturation is an optional procedure for urgent fertility preservation // *Fertil. Steril*. 2011. no. 95. P. 64–67.
18. Chian R. C., Uzelac P. S., Nargund G. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation // *Fertil. Steril*. 2013. no. 99. P. 1173–1181.
19. Diaz-Garcia C., Domingo J., Garcia-Velasco J. A., Herraiz S., Mirabet V., Iniesta I., Cobo A., Remohí J., Pellicer A. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: A prospective cohort study // *Fertil. Steril*. 2018. no. 109. P. 478–485.e472.
20. Cobo A., Garcia-Velasco J., Domingo J., Pellicer A., Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: Factors related to IVF outcomes // *Hum. Reprod*. 2018. no. 33. P. 2222–2231.
21. Perachino M., Massarotti C., Razeti M. G., Parisi F., Arecco L., Damassi A., Fregatti P., Solinas C., Lambertini M. Genderspecific aspects related to type of fertility preservation strategies and access to fertility care // *ESMO Open*. 2020. no. 5. P. e000771.
22. Cobo A., Garcia-Velasco J. A., Remohí J., Pellicer A. Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and non-medical reasons // *Fertil. Steril*. 2021. no. 115. P. 1091–1101.
23. Oktay K., Turan V., Bedoschi G., Pacheco F. S., Moy F. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer // *J. Clin. Oncol*. 2015. no. 33. P. 2424–2429.

24. Herraiz S., Cervelló I. New insights for fertility preservation by ovarian tissue cryopreservation and transplantation in pediatric cancerpatients // *Fertil. Steril.* 2020. no. 114. P. 1191.
25. Corkum K. S., Rhee D. S., Wafford Q. E., Demeestere I., Dasgupta R., Baertschiger R., Malek M. M., Aldrink J. H., Heaton T. E., Weil B. R. et al. Fertility and hormone preservation and restoration for female children and adolescents receiving gonadotoxic cancer treatments: A systematic review // *J. Pediatr. Surg.* 2019. no. 54. P. 2200–2209.
26. Wallace W. H., Kelsey T. W., Anderson R. A. Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: The role of ovarian tissue cryopreservation // *Fertil. Steril.* 2016. no. 105. P. 6–12.
27. Donnez J., Dolmans M. M., Demylle D., Jadoul P., Pirard C., Squifflet J., Martinez-Madrid B., van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue // *Lancet.* 2004. no. 364. P. 1405–1410.
28. Gellert S. E., Pors S. E., Kristensen S. G., Bay-Bjørn A. M., Ernst E., Andersen C. Y. 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. no. 35. P. 561–570.
29. Donnez J., Dolmans M. M., Pellicer A., Diaz-Garcia C., Serrano M. S., Schmidt K. T., Ernst E., Luyckx V., Andersen C. Y. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: A review of 60 cases of reimplantation // *Fertil. Steril.* 2013. no. 99, P. 1503–1513.
30. Donnez J., Dolmans M. M., Diaz C., Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: Time to move on from experimental studies to open clinical application // *Fertil. Steril.* 2015. no. 104. P. 1097–1098.
31. Poirot C., Brugieres L., Yakouben K., Prades-Borio M., Marzouk F., de Lambert G., Pacquement H., Bernaudin F., Neven B., Paye-Jaouen A. 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. no. 98. P. 630–637.
32. Demeestere I., Simon P., Dedeken L., Moffa F., Tsépélidis S., Brachet C., Delbaere A., Devreker F., Ferster A. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood // *Hum. Reprod.* 2015. no. 30. P. 2107–2109.
33. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: A committee opinion // *Fertil. Steril.* 2019. no. 112. P. 1022–1033.
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. no. 32. P. 1802–1811.
35. Sheshpari S., Shahnazi M., Mobarak H., Ahmadian S., Bedate A. M., Nariman-Saleh-Fam Z., Nouri M., Rahbarghazi R., Mahdipour M. Ovarian function and reproductive outcome after ovarian tissue transplantation: A systematic review // *J. Transl. Med.* 2019. no. 17. P. 396.
36. Silber S. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: Scientific implications // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016. no. 33. P. 1595–1603.
37. Herraiz S., Novella-Maestre E., Rodríguez B., Diaz C., Sánchez Serrano M., Mirabet V., Pellicer A. Improving ovarian tissue cryopreservation for oncologic patients: Slow freezing versus vitrification, effect of different procedures and devices // *Fertil. Steril.* 2014. no. 101. P. 775–784.
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. no. 7. P. 8538.
39. Lee S., Ryu K. J., Kim B., Kang D., Kim Y. Y., Kim T. Comparison between Slow Freezing and Vitrification for Human Ovarian Tissue Cryopreservation and Xenotransplantation // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. no. 20. P. 3346.
40. Fabbri R., Vicenti R., Macciocca M., Martino N. A., Dell'Aquila M. E., Pasquinelli G., Morselli-Labate A. M., Seracchioli R., Paradisi R. Morphological, ultrastructural and functional imaging of frozen/thawed and vitrified/warmed human ovarian tissue retrieved from oncological patients // *Hum. Reprod.* 2016. no. 31. P. 1838–1849.
41. Wang T. R., Yan J., Lu C. L., Xia X., Yin T. L., Zhi X., Zhu X. H., Ding T., Hu W. H., Guo H. Y. et al. Human single follicle growth in vitro from cryopreserved ovarian tissue after slow freezing or vitrification // *Hum. Reprod.* 2016. no. 31. P. 763–773.
42. Dalman A., Farahani N. S. D. G., Totonchi M., Pirjani R., Ebrahimi B., Rezazadeh Valojerdi M. Slow freezing versus vitrification. // *Cryobiology.* 2017. no. 79. P. 2936.
43. Hourvitz A., Yerushalmi G. M., Maman E., Raanani H., Elizur S., Brengauz M., Orvieto R., Dor J., Meirow D. Combination of ovarian tissue harvesting and immature oocyte collection for fertility preservation increases preservation yield // *Reprod. Biomed. Online.* 2015. no. 31. P. 497–505.
44. Delattre S., Segers I., Van Moer E., Drakopoulos P., Mateizel I., Enghels L., Tournaye H., De Vos M. Combining fertility preservation procedures to spread the eggs across different baskets: A feasibility study // *Hum. Reprod.* 2020. no. 35. P. 2524–2536.
45. Fisch B., Abir R. Female fertility preservation: Past, present and future // *Reproduction.* 2018. no. 156. P. F11–F27.
46. Vilela J. M. V., Dolmans M. M., Amorim C. A. Ovarian tissue transportation: A systematic review // *Reprod. Biomed. Online.* 2021. no. 42. P. 351–365.
47. Roness H., Meirow D. Fertility preservation: Follicle reserve loss in ovarian tissue transplantation // *Reproduction.* 2019. no. 158. F35–F44.

48. Gao J., Huang Y., Li M., Zhao H., Zhao Y., Li R., Yan J., Yu Y., Qiao J. Effect of Local Basic Fibroblast Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor on Subcutaneously Allografted Ovarian Tissue in Ovariectomized Mice // PLoS ONE. 2015. no. 10. P. e0134035.
49. Kang B. J., Wang Y., Zhang L., Xiao Z., Li S. W. bFGF and VEGF improve the quality of vitrified-thawed human ovarian tissues after xenotransplantation to SCID mice // J. Assist. Reprod. Genet. 2016. no. 33. P. 281–289.
50. Mahmoodi M., Mehranjani M. S., Shariatzadeh S. M., Eimani H., Shahverdi A. N-acetylcysteine improves function and follicular survival in mice ovarian grafts through inhibition of oxidative stress // Reprod. Biomed. Online. 2015. no. 30. P. 101–110.
51. Manavella D. D., Cacciottola L., Pommé S., Desmet C. M., Jordan B. F., Donnez J., Amorim C. A., Dolmans M. M. 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. no. 33. P. 1107–1116.
52. Таджибов С. Н., Поликарпова С. Б., Кочоян Т. М., Мехтиева Н. И., Керимов Р. А., Беришвили А. И. Метастазы рака молочной железы в яичники // Опухоли женской репродуктивной системы. 2017. № 13(2). С. 27–32.
53. Beatriz Rodríguez-Iglesias, Edurne Novella-Maestre, Sonia Herraiz. New methods to improve the safety assessment of cryopreserved ovarian tissue for fertility preservation in breast cancer patients // Fertil. Steril. 2015. no. 104(6). P. 1493502.e12.
54. Laurence Bockstaele. Evaluation of quantitative polymerase chain reaction markers for the detection of breast cancer cells in ovarian tissue stored for fertility preservation // Fertil. Steril. 2015. no. 104(2). P. 410–7.e4.
55. Inge T. A. Peters, Carina G. J. M. Hilders, Cornelis F. M. Sier, Alexander L. Vahrmeijer, Vincent T. H. B. M. Smit, J. Baptist Trimbos, Peter J. K. Kuppen. Breast cancer cells in ovarian tissue // Arch. Gynecol. Obstet. 2016. no. 294(2). P. 385–93.
56. Turan V., Bedoschi G., Emirdar V., Moy F., Oktay K. Ovarian stimulation in patients with cancer: impact of letrozole and BRCA mutations on fertility preservation cycle outcomes // Reprod. Sci. 2018. no. 25(1). P. 26–32.
57. de la Noval B. D. Potential implications on female fertility and reproductive lifespan in BRCA germline mutation women // Arch. Gynecol. Obstet. 2016. no. 294(5). P. 1099–103.
58. Lambertini M., Goldrat O., Ferreira A. R., Dechene J., Azim H. A., Desir J. et al. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients // Ann. Oncol. 2018. no. 29(1). P. 237–43.
59. Lin W. T., Beattie M., Chen L. M., Oktay K., Crawford S. L., Gold E. B. 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. no. 119(9) P. 1652–9.
60. Peccatori F. A., Mangili G., Bergamini A., Filippi F., Martinelli F., Ferrari F. et al. Fertility preservation in women harboring deleterious BRCA mutations: ready for prime time? // Hum. Reprod. 2018. no. 33(2). P. 181–7.
61. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis 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. no. 350(9084). P. 1047–59.
62. Calderon-Margalit R., Friedlander Y., Yanetz R., Kleinhaus K., Perrin M. C., Manor O. et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction // Am. J. Epidemiol. 2009. no. 169(3). P. 365–75.
63. Källén B., Finnström O., Lindam A., Nilsson E., Nygren K-G., Olausson P. O. Malignancies among women who gave birth after in vitro fertilization // Hum. Reprod. 2011. no. 26(1). P. 253–8.
64. Brinton L. A., Scoccia B., Moghissi K. S., Westhoff C. L., Niwa S., Ruggieri D. et al. Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast cancer risk // Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2014. no. 23(4). P. 584–93.

АВТОРЫ

Лунькова Мария Николаевна, врач отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4, ORCID: 0000-0002-9205-0317, m.evtyukhina2010@yandex.ru

Lunkova Maria N., M.D., Physician of the Department of Novel Medical Technologies with a Group of Treatment of Breast Diseases of Medical Radiological Research Center named after A.F.Tsyba – a Branch of Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, 249036, ORCID: 0000-0002-9205-0317, e-mail: m.evtyukhina2010@yandex.ru

Киселева Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4, ORCID: 0000-0001-8464-1726, персональный идентификатор в РИНЦ: 342933

Kiseleva Marina V., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Chief of the Department of Novel Medical Technologies with a Group of Treatment of Breast Diseases of Medical Radiological Research Center named after A.F.Tsyba – a Branch of Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, 249036, ORCID: 0000-0001-8464-1726, Personal Identifier of Russian Research Citation Index: 342933