

# ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ В ПРОГРАММАХ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**К. В. Краснопольская<sup>1</sup>, А. А. Пароконная<sup>2</sup>, К. М. Исакова<sup>1</sup>, И. Ю. Ершова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В. И. Краснопольского» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

**Цель исследования:** оценить эффективность ингибитора ароматазы летrozола в программах первичного и вторичного сохранения генетического материала (ооцитов и эмбрионов) с учетом состояния овариального резерва у женщин с раком молочной железы.

**Материал и методы.** У 35 женщин с РМЖ выполняли программы первичного (17 больных) и вторичного (18 больных) получения и депонирования ооцитов/эмбрионов в стимулированных циклах с использованием летrozола. Уточняли зависимость получаемых результатов от состояния овариального резерва, отображаемого уровнем АМГ (< или  $\geq$  1нг/мл).

**Результаты.** В программах первичного и вторичного сохранения фертильности у женщин с РМЖ и нормальным уровнем АМГ использование в СЦ летrozола обеспечивало возможность депонирования генетического материала у подавляющего большинства (от 2/3 до 3/4) больных, хотя в каждом успешно выполненнном цикле полученное число ооцитов не превышало 2-3, а эмбрионов — 1-2.

**Выводы.** Применение летrozола для стимуляции яичников в программах первичного и вторичного сохранения репродуктивного потенциала у женщин с РМЖ позволяет обеспечивать получение ооцитов/эмбрионов у большинства лиц с нормальным состоянием овариального резерва. Представляется целесообразным использовать летrozол у больных РМЖ преимущественно в программах вторичного сохранения генетического материала, позволяющих выполнять многократную стимуляцию этим препаратом для увеличения запаса получаемых ооцитов/эмбрионов.

**Ключевые слова:** бесплодие, рак молочной железы (РМЖ), летrozол, криоконсервация ооцитов и эмбрионов

## AROMATASE INHIBITORS (LETROZOLE) FOR OVARIAN STIMULATION IN THE PROGRAMS OF PRIMARY AND SECONDARY PRESERVATION OF GENETIC MATERIAL IN WOMEN, SUFFERING FROM BREAST CANCER

**K. V. Krasnopol'skaya<sup>1</sup>, A. A. Parokonnaya<sup>2</sup>, K. M. Isakova<sup>1</sup>, I. Yu. Ershova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region "Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V. I. Krasnopol'skiy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Objective of the study** — is to evaluate the effectiveness of aromatase inhibitor letrozole in the programs of primary and secondary preservation of genetic material (oocytes and embryos) with due consideration of the state of ovarian reserve in women with breast cancer.

**Materials and Methods.** Thirty five women with breast cancer underwent primary (17 patients) and secondary (18 patients) oocytes/embryos retrieval and deposition programs in stimulated cycles using letrozole. The relationship between the obtained results and the state of ovarian reserve, indicated by AMH levels (< or  $\geq$  1 ng/ml), was verified.

**Results.** In the programs of primary and secondary fertility preservation in women with breast cancer and normal AMH levels, the use of letrozole in the stimulated cycles provided the possibility of depositing genetic material in the absolute majority (from 2/3 to 3/4) of patients, although the number of oocytes retrieved in each successfully completed cycle did not exceed 2-3, and embryos — 1-2.

**Conclusions.** The use of letrozole for ovarian stimulation in the programs of primary and secondary preservation of reproductive potential in women with breast cancer permits to perform oocyte/embryo retrieval in the majority of individuals with normal state of ovarian reserve. It appears feasible to use letrozole in patients with breast cancer primarily in the programs of secondary preservation of genetic material, which allow for multiple stimulation with this drug to increase the supply of obtained oocytes/embryos.

**Keywords:** infertility, breast cancer (BC), letrozole, cryopreservation of oocytes and embryos

### Введение

Сохранение генетического материала у женщин в настоящее время включает технологии криоконсервации: 1) зрелых (МII) ооцитов; 2) эмбрионов на стадии бластоцист, пригодных для переноса по морфологическим критериям Гарднера; 3) самой функциональной (кортикалльной) ткани яичников. При этом на практике все более широко используется криоконсервация именно ооцитов и эмбрионов, тогда как методика сохранения яичниковой ткани, несмотря на достаточно продолжительный период ее существования, применяется крайне редко и имеет явную тенденцию к дальнейшему сокращению своего использования [1].

Сохранение генетического материала в виде зрелых женских гамет и эмбрионов у женщин, страдающих опухолевыми заболеваниями, в т. ч. раком молочной железы (РМЖ), можно условно разделить на первичное и вторичное.

Первичное депонирование МII-ооцитов и пригодных для переноса бластоцист практикуется до начала использования противоопухолевой терапии. Показанием к первичному сохранению генетического материала у женщин с онкологическими заболеваниями является опасение повреждения гонад с развитием ятrogenной менопаузы при использовании химиотерапии с назначением достаточно агрессивных цитостатических препаратов (антрациклинов, алкилирующих дериватов, таксанов, антиметаболитов). После выполненного хирургического лечения у пациенток с РМЖ широко используется еще и длительное назначение антиэстрогенов и десенситизаторов аденогипофиза (агонистов ГнРГ), что также может необратимо ухудшать функцию яичников, создавая проблемы для их стимуляции в случаях необходимости применения в будущем процедуры ЭКО. Так, согласно данным опубликованного в 2025 г. крупного мета-анализа J. Pape с соавторами [2], среди пациенток, находившихся в ремиссии в течение

1–5 лет младше 40 лет с РМЖ, получавших после хирургического лечения химио- и/или гормонотерапию, у 58 % (48–70 %) отмечается снижение овариального резерва (АМГ < 1 ng/ml), причем у 53 % (41–63 %) больных имеет место выраженное падение уровня АМГ (< 0,5 ng/ml). Такого рода наблюдения являются обоснованием к первичному (до начала противоопухолевого лечения) сохранению генетического материала у женщин репродуктивного возраста с РМЖ, поскольку многие из них имеют нереализованные репродуктивные планы.

Вторичное сохранение генетического материала у женщин с РМЖ подразумевает депонирование ооцитов/эмбрионов, осуществляемое с применением криотехнологий в периоде после выполненного противоопухолевого лечения [3]. Показания к вторичному сохранению генетического материала у женщин с РМЖ определяются наличием ситуации, препятствующей безотлагательной реализации репродуктивной функции в основном из-за разного рода социальных предпосылок (отсутствие супруга, материальные затруднения и т. п.), которые, однако, не исключают возможности исполнения репродуктивных планов в будущем при более благоприятных обстоятельствах.

При выполнении программ первичного и вторичного сохранения ооцитов/эмбрионов у женщин с РМЖ применяемая стимуляция яичников в идеале должна сопровождаться как можно меньшим транзиторным (в период роста фолликулов) подъемом уровня эстрогенов, которые из-за своего стимулирующего пролиферативного действия относятся к потенциально проканцерогенным агентам [4]. Классические протоколы стимуляции гонадотропинами традиционно обеспечивают возможность получения достаточно большого количества ооцитов/эмбрионов, но при этом их назначение ассоциируется с выраженным времененным подъемом уровня эстрогенов [5]. Хотя современные ру-

## Междисциплинарные вопросы

ководства допускают применение гонадотропинов для сохранения фертильности у онкологических больных [6, 7], продолжает оставаться актуальным поиск средств, которые можно было бы использовать в качестве альтернативы гонадотропиновой стимуляции в ситуациях, когда провоцируемая гиперэстрогеняция является нежелательной.

Ингибиторы ароматазы (ИА), применяемые в качестве индукторов фолликулогенеза, за счет их способности препятствовать выраженной гиперэстрогении, сопровождающей финальное созревание женских гамет, представляются средствами, перспективными к назначению в программах первичного и вторичного сохранения генетического материала у женщин с РМЖ [8, 9]. Однако к настоящему времени накоплено все еще мало фактического материала об использовании ИА с указанной целью, что предопределяет целесообразность продолжения соответствующих исследований. При этом желательно уточнить факторы, влияющие на эффективность ИА, оцениваемую по критерию успешности проводимых попыток сохранения репродуктивного потенциала путем криоконсервации ооцитов/эмбрионов на этапах до и после выполнения основного ( противоопухолевого) лечения.

Цель исследования — оценить эффективность ингибитора ароматаз летrozола в программах первичного и вторичного сохранения генетического материала (ооцитов и эмбрионов) с учетом состояния овариального резерва у женщин с раком молочной железы.

### Материал и методы

При выполнении настоящего исследования, проведенного в отделении репродуктологии ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В. И. Краснопольского в 2024–2025 годах, под наблюдение были взяты 35 женщин с РМЖ в возрасте от 27 до 43 лет. При оценке определяемых параметров эти пациентки были распределены в две группы с учетом выполнения противоопухолевого лечения, которое либо планировалось к исполнению (I группа), либо уже было завершено (II группа). Особенности клинического статуса пациенток, включенных в I и II группы, представлены в таблице 1.

В I группе до начала противоопухолевой терапии у 17 пациенток в 17 стимулированных циклах (СЦ) с применением летrozола выполняли программу первичного сохранения репродуктивного потенциала, предусматривавшую криоконсервацию зрелых (МП) ооцитов (у девяти

Таблица 1

#### Особенности клинического статуса обследованных больных (n = 35)

Показатели	I группа (реализация программы сохранения репродуктивного потенциала до выполнения противоопухолевого лечения — первичное сохранение фертильности)	II группа (реализация программы сохранения репродуктивного потенциала после выполнения противоопухолевого лечения — вторичное сохранение фертильности)
Число больных	17	18
Возраст, лет	31,5±2,6 (min-max: 27–38)	39,4±1,2 (min-max: 37–43)
Стаж РМЖ, лет	< 1 года	2,4±1,3 (min-max: 1 — 7)
Мутации в гене BRCA 1/2	0	1 (5,6 %)
АМГ < 1 нг/мл	0	8 (44,4 %)
Наличие ожирения (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> )	3 (17,6 %)	5 (27,3 %)
Наличие детей	0	2 (11,2 %)

больных) или пригодных к переносу бластоцист (у восьми больных).

Во II группе после завершенного противоопухолевого лечения у 18 женщин в 22 СЦ с использованием летрозола реализовывали программу вторичного сохранения репродуктивного потенциала путем криоконсервации МИИ ооцитов (у восьми больных в 10 СЦ) или бластоцист соответствующего качества (у 10 больных в 12 СЦ). Несоответствие числа больных и количества выполненных СЦ во II группе объясняется тем, что у двух женщин этой группы СЦ были проведены дважды, а еще у одной пациентки — трижды. Следует отметить, что вторичное сохранение репродуктивного потенциала после выполненной противоопухолевой терапии допускает возможность растянутого во времени многократного использования СЦ. Заслуживает внимания, что в литературе можно встретить сообщения о возможности и экономической оправданности ежемесячного использования ингибиторов ароматазы в течение до полугода (т. е. суммарно до шести раз) для получения ооцитов/эмбрионов у пациенток, перенесших лечение РМЖ [10].

Все женщины с РМЖ, включенные в настоящее исследование, получили от онколога разрешение к проведению СЦ с целью получения и депонирования ооцитов/эмбрионов. При этом продолжительность исполнения программы первичного сохранения генетического материала (до начала противоопухолевой терапии) была ограничена по времени и позволяла провести только 1 СЦ. Программа вторичного сохранения генетического материала (у пациенток с завершенным противоопухолевым лечением) не имела каких-либо ограничений по времени ее выполнения. Это теоретически позволяло выпол-

нить СЦ у лиц II группы многократно, хотя на практике у подавляющего большинства таких пациенток (15 из 18 женщин) мы также использовали лишь по 1 СЦ.

Режим назначения летрозола предусматривал его прием reg os в дозе 2,5 мг дважды с сутки (утром и вечером), начиная с третьего дня цикла до дня введения триггера овуляции. Для предупреждения паразитарныхников ЛГ с момента достижения лидирующим фолликулом диаметра 14 мм назначали ежедневные введения антагониста ГнРГ цетротида (0,25 мг). В качестве триггера овуляции использовали агонист ГнРГ диферелин, который вводили в дозе 0,2 мг при достижении лидирующим фолликулом диаметра 18 мм.

Из пунктированных фолликулов выделяли зрелые (МИИ) ооциты, которые либо сразу подвергали криоконсервации путем витрификации, либо оплодотворяли с помощью ИКСИ и инкубировали в течение последующих пяти суток. Оценку развития бластоцист на пятый день культивирования эмбрионов проводили с использованием классификации Д. Гарднера [11], согласно которой хорошее качество констатировали у бластоцист с параметрами 2–4 АА, АВ, ВА, ВВ. Все бластоцисты с указанными параметрами криоконсервировали с использованием технологии быстрой заморозки, т. е. витрификации.

Трактовка результатов стимулируемых циклов (СЦ) с использованием летрозола, завершаемых криоконсервацией ооцитов (СЦ/кО) или бластоцист (СЦ/кБ), представлена в таблице 2. Как следует из приводимого в ней материала, результаты СЦ расценивались как «положительные», если удавалось криоконсервировать хотя бы один МИИ-ооцит или одну пригодную для переноса бластоцисту.

Таблица 2

### Результаты стимулируемых циклов с использованием летрозола, завершаемых криоконсервацией ооцитов (СЦ/кО) или бластоцист (СЦ/кБ) у пациенток с раком молочной железы

Результаты СЦ, выполняемых с целью криоконсервации ооцитов/эмбрионов (трактовка)	Критерии	
	СЦ с криоконсервацией ооцитов (СЦ/кО)	СЦ с криоконсервацией бластоцист (СЦ/кБ)
Положительные	1 и более криоконсервированных МИИ-ооцитов	1 и более пригодных к переносу криоконсервированных бластоцист
Отрицательные	0 криоконсервированных МИИ-ооцитов	0 пригодных к переносу криоконсервированных бластоцист

## Междисциплинарные вопросы

При оценке результатов СЦ/кО и СЦ/кБ принимали во внимание состояние овариального резерва, которое характеризовали по уровню АМГ. Значения АМГ  $<1$  нг/мл расценивали как признак редукции овариального резерва.

При обработке полученных результатов использовали методы описательной статистики. Переменные количественные показатели представляли в виде их средних значений ( $M$ )  $\pm$  одно стандартное отклонение ( $\pm SD$ ).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinic Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ГБУЗ МОНИИАГ. У всех участников получено добровольное информированное письменное согласие.

### Результаты

При выполнении программы первичного сохранения репродуктивного потенциала в циклах стимуляции с летrozолом, проведенных с целью криоконсервации либо зрелых ооцитов, либо пригодных к переносу бластоцист, положительные результаты были получены, соответственно, у 66,7 % (шесть из девяти) и 75 % (шесть из восьми) больных (табл. 3). Заслуживает внимания, что у всех пациенток I группы уровень АМГ превышал 1 нг/мл. Данное обстоятельство, очевидно, связано с тем, что средний возраст пациенток I группы составлял  $31,5 \pm 2,6$  лет, причем даже у самой старшей из них он не превышал 38 лет (табл. 1). Поскольку в наше исследование не удалось включить женщин с РМЖ

с уровнем АМГ  $< 1$  нг/мл, нуждающихся в первичном сохранении репродуктивного потенциала, мы не можем судить о том, насколько успешно решалась бы такая задача у больных с признаками редукции овариального резерва при использовании в СЦ летрозола. То есть полученные нами данные об эффективности летрозола при решении задачи первичного сохранения репродуктивного потенциала распространяются только на когорту пациенток с РМЖ с нормальным состоянием овариального резерва.

Среди 18 женщин с РМЖ, включенных в программу вторичного сохранения репродуктивного потенциала, у восьми (44,4 %) больных уровень АМГ был ниже 1 нг/мл и у 10 (55,6 %) пациенток значения этого гормона соответствовали норме. Из этого наблюдения следует, что среди пациенток, прошедших лечение РМЖ, почти половина имеет признаки редукции овариального резерва, что, вероятно, можно связать с гонадотоксическим эффектом выполненной противоопухолевой терапии. Кроме того, средний возраст женщин с РМЖ в программе вторичного сохранения генетического материала составлял  $39,4 \pm 1,2$  года, а самой старшей из них было 43 года (табл. 1). Данный факт указывает на то, что высокая доля больных с признаками редукции овариального резерва во II группе ассоциировалась еще и с возрастным фактором, который, как известно, способствует прогрессирующему ухудшению состояния фолликулярного аппарата яичников, отображаемому уровнем АМГ.

Таблица 3

### Результаты выполнения стимулируемых циклов с использованием летрозола, завершаемых криоконсервацией ооцитов (СЦ/кО) или бластоцист (СЦ/кБ), у пациенток с РМЖ в периоде до начала проведения противоопухолевой терапии ( $n = 17$ )

Результаты программы первичного сохранения fertильности		СЦ с криоконсервацией ооцитов (СЦ/кО)		СЦ с криоконсервацией бластоцист (СЦ/кБ)	
		АМГ $< 1$ нг/мл $n = 0$	АМГ $\geq 1$ нг/мл $n = 9$	АМГ $< 1$ нг/мл $n = 0$	АМГ $\geq 1$ нг/мл $n = 8$
Положительные	абс.	—	6	—	6
	% от $n$	—	66,7	—	75,0
Отрицательные	абс.	—	3	—	2
	% от $n$	—	33,3	—	25,0

**Результаты выполнения стимулируемых циклов с использованием летrozола, завершаемых криоконсервацией ооцитов (СЦ/кО) или бластоцист (СЦ/кБ), у пациенток с РМЖ в периоде после проведения противоопухолевой терапии (n = 22)**

Результаты программы вторичного сохранения fertильности		СЦ с криоконсервацией ооцитов (СЦ/кО)		СЦ с криоконсервацией бластоцист (СЦ/кБ)	
		АМГ < 1 нг/мл nI групп6	АМГ ≥ 1 нг/мл n = 4	АМГ < 1 нг/мл n = 4	АМГ ≥ 1 нг/мл n = 8
Положительные	абс.	1	3	—	6
	% от n	16,7	75,0	—	75,0
Отрицательные	абс.	5	1	4	2
	% от n	83,3	25,0	100,0	25,0

Анализ исходов программ вторичного сохранения генетического материала у женщин с РМЖ позволяет констатировать, что у пациенток с АМГ > 1 нг/мл использование летрозола в стимулированных циклах обеспечивало положительные результаты в 75 % циклов, завершаемых витрификацией, как зрелых ооцитов, так и пригодных к переносу бластоцист (табл. 4).

У пациенток с АМГ < 1 нг/мл при выполнении программ вторичного сохранения репродуктивного потенциала с применением в стимулируемых циклах летрозола положительный результат был достигнут лишь один раз в шести попытках получения зрелых ооцитов (эффективность СЦ/кО = 16,7 %) и ни одного раза в четырех попытках получения пригодных для переноса бластоцист (эффективность СЦ/кБ = 0 %) (табл. 4). Эти результаты указывают на то, что использование для вторичного сохранения генетического материала у женщин с РМЖ летрозола в стимулируемых циклах, завершаемых криоконсервацией ооцитов/эмбрионов, может быть успешным (и, соответственно, оправданным) лишь при условии сохранения нормального состояния овариального резерва, отображаемого уровнем АМГ.

Отдельно следует указать, что во всех циклах с криоконсервированием генетического материала, закончившихся положительным результатом, число депонированных ооцитов не превышало 2–3, а пригодных к переносу бластоцист — 1–2. Эти данные свидетельствуют о том, что летрозол, в сравнении с препаратами гонадотропинов, в стимулируемых циклах оказывает зна-

чительно более мягкий активирующий эффект на фолликулярный аппарат яичников.

### Обсуждение

По данным Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, в 2024 г. в Российской Федерации взято на учет 76 006 женщин с впервые диагностированным РМЖ [12]. Инцидентность РМЖ составила 563,5 случая на 100 000 населения, а прирост заболеваемости этим видом рака в предыдущем году достиг 3,9 %. Сегодня в структуре злокачественных новообразований в женской популяции на долю РМЖ приходится до 1/5 всех случаев диагностируемых неоплазий.

Представленные статистические данные указывают на то, что РМЖ является достаточно распространенной патологией, инцидентность которой имеет тенденцию к неуклонному возрастанию. При этом следует принять во внимание, что совершенствование методов диагностики и лечения РМЖ в настоящее время обеспечивает пятилетнюю выживаемость у 65 % женщин с РМЖ [12]. Увеличение числа женщин репродуктивного возраста с РМЖ делает актуальным развитие технологий, обеспечивающих сохранение fertильности у таких пациенток. Это объясняется тем, что практикуемое у женщин с РМЖ противоопухолевое лечение с назначением химиотерапии и продолжительной гормональной супрессии функции яичников может иметь своим последствием развитие ятрогенной менопаузы, сопровождаемой необратимой

утратой репродуктивной функции [2, 7, 13]. Сохраняемый генетический материал (в виде депонированных ооцитов/эмбрионов или ткани яичников) может быть использован позднее на этапе достигнутой стойкой ремиссии или полного выздоровления. Важно отметить, что репродуктивные исходы при применении криоконсервированного генетического материала у пациенток, перенесших лечение РМЖ, ничем не отличаются от результатов, регистрируемых у женщин без онкологических заболеваний, использовавших такие же технологии сохранения репродуктивного потенциала [14, 15]. При этом наилучшие результаты достигаются при витрификации эмбрионов, несколько худшие — при аналогичном депонировании ооцитов, и очень скромные — в программах с криоконсервированной тканью яичников [16].

Сохранение генетического материала у женщин с РМЖ может быть использовано как перед проведением противоопухолевого лечения (первичное сохранение fertильности), так и после его выполнения (вторичное сохранение fertильности в ситуациях, препятствующих срочной реализации репродуктивной функции после завершения терапии основного заболевания). Практика показывает, что востребованность программ первичного и вторичного сохранения репродуктивного потенциала у женщин с РМЖ существенно ограничивается из-за опасений, связанных с возможным проонкогенным эффектом гиперэстрогении [4], которая всегда сопровождает индуцируемый фолликулогенез в программах получения и депонирования ооцитов/эмбрионов. Поскольку ингибиторы ароматазы, в сравнении с препаратаами экзогенного ФСГ, обусловливают в стимулируемых ими циклах значительно меньший подъем уровня эстрадиола, это делает их привлекательными к использованию при стимуляции яичников у лиц с РМЖ [8, 9].

Проведенное нами исследование показало, что в программе как первичного, так и вторичного сохранения репродуктивного потенциала у женщин с РМЖ при условии сохранения у пациентки нормального уровня АМГ использование ингибитора ароматазы летrozола обеспечивало возможность криоконсервации ооцитов/эмбрионов у подавляющего большинства (от 2/3 до 3/4) больных.

Нам не удалось проверить эффективность летrozола как индуктора фолликулогенеза в программе первичного сохранения репродуктивного потенциала у женщин с АМГ < 1 нг/мл, т. е. с признаком редукции овариального резерва, связанным с риском бедного ответа, поскольку таких пациенток мы не наблюдали. В программе вторичного сохранения генетического материала у женщин с РМЖ и уровнем АМГ < 1 нг/мл результаты применения летrozола оказались крайне неудовлетворительными — лишь в одном СЦ нам удалось криоконсервировать зрелые ооциты, а пригодные для переноса бластоциты не были получены ни разу.

Следует также признать, что при применении летrozола число получаемых для депонирования ооцитов/эмбрионов в СЦ с положительным результатом всегда было незначительным, т. е. не шло ни в какое сравнение с тем их количеством, которое можно получать при использовании стандартной стимуляции яичников с гонадотропинами.

Обобщая полученные результаты, можно констатировать, что назначение больным РМЖ летrozола в качестве индуктора фолликулогенеза в программах первичного и вторичного сохранения репродуктивного потенциала может быть оправдано лишь при исключении риска бедного ответа, связанного с низкими значениями уровня АМГ.

Из-за того, что использование летrozола в единственном СЦ обеспечивает слишком малое число депонируемых ооцитов/эмбрионов, представляется более оправданным применять этот препарат в программах вторичного сохранения репродуктивного потенциала. Такое положение аргументируется тем, что при реализации программы вторичного сохранения генетического материала стимуляцию яичников летrozолом можно проводить многократно, что позволяет кумулировать получаемые в небольшом количестве ооциты/эмбрионы, обеспечивая в конечном итоге их достаточное число для выполнения последующих этапов ЭКО. Такой подход рассматривается как целесообразный и экономически оправданный специалистами, которые на практике использовали многократные (до 6 раз) назначения летrozола в СЦ с целью создания большого запаса депонированных

ооцитов/эмбрионов у онкологических больных [10]. Но, несмотря на это, первичное сохранение генетического материала может иметь положительные результаты, особенно у пациенток с сохраненным овариальным резервом.

### Заключение

Применение ингибитора ароматазы летrozола для стимуляции яичников в программах первичного и вторичного сохранения репродуктивного потенциала у женщин с РМЖ позволяет обеспечивать получение ооцитов/эмбрионов у большинства пациенток с нормальным состоянием овариального резерва, отображаемым уровнем АМГ. При этом применение летrozола у пациенток с РМЖ считается более безопасным вариантом контролируемой стимуляции яичников по сравнению со стандартными про-

токолами с гонадотропинами, что делает его важным инструментом в онкофертильности. Из-за небольшого количества депонируемых ооцитов/эмбрионов в одном успешно выполненном СЦ представляется целесообразным использовать летрозол у больных РМЖ преимущественно в программах вторичного сохранения генетического материала, позволяющих выполнять многократную стимуляцию этим препаратом для увеличения запаса получаемых ооцитов/эмбрионов. Данный опыт подчеркивает острую необходимость в продолжении поиска и разработки новых, еще более эффективных и безопасных методов сохранения fertильности для онкологических пациенток, которые могли бы сочетать высокую результативность с минимальными медицинскими рисками.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Nordhoff V., Vidal A., Suerdieck M., et al. Evolvement of fertility preservation cryopreservation measures in women overtime—registry data of the network FertiPROTEKT spanning the last10 years. Human Reproduction, 2025, 40 (Suppl. 1), P. 370. <https://academic.oup.com/humrep/>
2. Pape J., Weidlinger S., Weidlinger M., et al. High Impact of Chemotherapy on Ovarian Reserve in Breast Cancer Survivors of Reproductive Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. Human Reproduction, 2025, 40 (Suppl. 1), P. 365. <https://academic.oup.com/humrep/>
3. VonWolff M., Siercks I., Nordin M., et al. Number of mature oocytes, time and cost-effectiveness of different ovarian stimulation protocols and strategies in relation to AMH concentration in secondary fertility preservation in women. Human Reproduction, 2025, 40 (Suppl. 1), P. 383. <https://academic.oup.com/humrep/>
4. Yager J. D., Davidson N. E. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. The New England Journal of Medicine, 2006; 354(3): 270–282. doi.org 10.1056/NEJMra050776.
5. Хомбург Р. Стимуляция яичников: практическое руководство (пер. с англ. под ред. И. Ю. Когана). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
6. Rodgers R. J., Reid J. D., Koch J., et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. Human Reproduction, 2017; 32(5): 1033–1045. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex027>
7. Назаренко Т. А., Сухих Г. Т. Сохранение репродуктивной функции онкологических больных: руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2022.
8. Краснопольская К. В., Горский С. Л., Кабанова Д. И. Применение ингибиторов ароматазы в программах ВРТ (клиническая лекция) // Проблемы репродукции. — 2009. — № 15(4). — С. 40–44.
9. Goldrat O., De Cooman M., Mailliez A., et al. Efficacy and safety of controlled ovarian hyperstimulation with or without letrozole for fertility preservation in breast cancer patients: A multicenter retrospective study. European Journal of Cancer, 2024, 174: 134–141. doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.017.
10. VonWolff M., Siercks I., Nordin M., et al. Number of mature oocytes, time and cost-effectiveness of different ovarian stimulation protocols and strategies in relation to AMH concentration in secondary fertility preservation in women. Human Reproduction, 2025, 40 (Suppl. 1), P-383. <https://academic.oup.com/humrep/>
11. Gardner D., Schoolcraft W., Wagley L., et al. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in IVF. Human Reproduction. 1998; 13(12): 3434–3440. doi.org: 10.1093/humrep/13.12.3434.
12. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. — М. МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава России», 2025. <http://www.oncology.ru/service/statistics/>

## Междисциплинарные вопросы

13. Краснопольская К. В., Назаренко Т. А., Балахонцева О. С. Сохранение репродуктивной функции у женщин с онкологическими заболеваниями (клиническая лекция) // Онкогинекология. — 2012. — № 3. — С. 66–73.
14. Masciangelo R., Vanni V. S., Biancardi R., et al. Female fertility preservation outcomes with oocyte cryopreservation: what is the impact of premature ovarian insufficiency, chemotherapy and hormonal treatment on pregnancy rates after oocyte warming? *Human Reproduction*, 2025, 40 (Suppl. 1), P. 386. <https://academic.oup.com/humrep/>
15. Comana S., Serra N., Molgora M., et al. Biological and obstetric outcomes in female cancer survivors using cryopreserved oocytes: a retrospective analysis. *Human Reproduction*, 2025, 40 (Suppl. 1), P. 394. <https://academic.oup.com/humrep/>
16. Pantos K., Pantou A., Maziotis E., et al. Evaluating the effectiveness of fertility preservation strategies: A systematic review and network meta-analysis.
17. *Human Reproduction*, 2025, 40 (Suppl. 1), O-030. <https://academic.oup.com/humrep/>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

*Краснопольская Ксения Владиславовна*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отделения репродуктологии ГБУЗ МО «МОНИИАГ имени академика В. И. Краснопольского», 101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а, e-mail: [ksu0207@mail.ru](mailto:ksu0207@mail.ru), ORCID: 0000-0003-3412-9868, SPIN-код: 1252-3811

*Krasnopol'skaya Kseniya V.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Reproductology of the State Medical Institution of the Russian Academy of Sciences named after Academician V. I. Krasnopol'sky, 22a Pokrovka str., 101000, Moscow, e-mail: [ksu0207@mail.ru](mailto:ksu0207@mail.ru), ORCID: 0000-0003-3412-9868, SPIN code: 1252-3811

*Пароконная Анастасия Анатольевна*, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: [ANAPAR1@yandex.ru](mailto:ANAPAR1@yandex.ru), ORCID: 0000-0003-1710-0772, SPIN-код: 7588-4334

*Parokonnaya Anastasia A.*, MD, Leading Researcher at the Department of Breast Tumors of the Blokhin National Research Medical Center of Oncology, Kashirskoe Shosse, 24, 115522, Moscow, e-mail: [ANAPAR1@yandex.ru](mailto:ANAPAR1@yandex.ru), ORCID: 0000-0003-1710-0772, SPIN code: 7588-4334

*Исакова Камила Муслимовна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения репродуктологии ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В. И. Краснопольского (МОНИИАГ), 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22 а, e-mail: [ikm6773989@gmail.com](mailto:ikm6773989@gmail.com), ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6194-1654>, SPIN-код: 2071-9119

*Isakova Kamila M.*, Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Department of Reproductive Medicine, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. Academician V. I. Krasnopol'sky (MONIAG), 22a Pokrovka str., Moscow, 101000, Russia, e-mail: [ikm6773989@gmail.com](mailto:ikm6773989@gmail.com), ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6194-1654>, SPIN code: 2071-9119

*Ершова Ирина Юрьевна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения репродуктологии ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В. И. Краснопольского (МОНИИАГ), 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22 а, e-mail: [i3236987@gmail.com](mailto:i3236987@gmail.com), ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9327-0656>, SPIN-код: 5098-6945

*Yershova Irina Yu.*, Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Department of Reproductology, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. Academician V. I. Krasnopol'sky (MONIAG), 22a Pokrovka str., Moscow, 101000, Russia, e-mail: [i3236987@gmail.com](mailto:i3236987@gmail.com), ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9327-0656>, SPIN code: 5098-6945