

# BRCA-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВОПРОСЫ РЕПРОДУКЦИИ

**А. А. Пароконная, А. В. Петровский, М. Г. Филиппова, Е. С. Макаров**  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

**Цель исследования.** Провести систематический анализ литературных данных, посвященных применению методов вспомогательных репродуктивных технологий, сохранения фертильности, оценке влияния беременности на прогноз заболевания у пациенток с BRCA-ассоциированным раком молочной железы (РМЖ).

**Материалы и методы.** С целью оценки современного состояния проблемы был осуществлен поиск и анализ актуальных данных по научным базам PubMed, Medline, Elibrary, опубликованных за последние 10 лет.

**Результаты.** Описаны частота носительства мутаций в генах BRCA1/2 у больных РМЖ, диагностированных на фоне беременности, методы и результаты сохранения фертильности, безопасность последующей беременности у больных РМЖ носительниц мутаций в генах BRCA1/2, обоснована необходимость молекулярно-генетического обследования молодых пациенток с диагнозом РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, гены BRCA1/BRCA2, мутация, беременность, репродукция, фертильность.

## BRCA-ASSOCIATED BREAST CANCER AND ISSUES OF REPRODUCTION

**A. A. Parokonnaya, A. V. Petrovskiy, M. G. Filippova, E. S. Makarov**  
Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Objective of the study** is to carry out a systematic analysis of the literature data on the use of assisted reproductive technologies, preservation of fertility, on the assessment of the influence of pregnancy on the prognosis of the disease in patients with BRCA-associated breast cancer.

**Materials and Methods.** In order to assess the current state of the problem, a search and analysis of relevant data, published over the past 10 years, was performed in scientific databases PubMed, Medline, Elibrary.

**Results.** Frequency of the carriage of BRCA1/2 gene mutations in patients with breast cancer, diagnosed during pregnancy, methods and results of fertility preservation, safety of subsequent pregnancy in patients with breast cancer who carry mutations in BRCA1/2 genes are described, the necessity of molecular-genetic examination of young patients with breast cancer is justified.

**Keywords:** breast cancer; BRCA1/BRCA2 genes, mutation, pregnancy, reproduction, fertility

### Введение

Применяемые в онкологии в последние годы диагностические и лечебные комбинации позволили значительно улучшить прогноз целого ряда заболеваний, а совершенствование противоопухолевого лечения и сопроводительной терапии ставит перед врачами задачу не только излечения, но и сохранения оптимального качества жизни после лечения. С каждым годом все большее число онкологических больных задают вопрос о сохранении способности к деторождению после проведен-

ного комплексного лечения. Женщины без детей на момент постановки диагноза склонны обсуждать возможность зачатия даже спустя 10 лет после лечения основного заболевания [1]. В этой связи вопросы сохранения фертильности и безопасность последующей беременности приобретают в последнее время особую значимость и требуют обсуждения при лечении больных РМЖ в возрасте до 40 лет. Чрезвычайно актуальным является необходимость информирования пациенток молодого репродуктивного возраста о современных методах

сохранения репродукции до начала комплексного лечения рака.

Немаловажным является учет генетических особенностей для планирования семьи и деторождения в группе молодых пациенток. Однако не существует единой концепции, позволяющей однозначно ответить на вопросы: как беременность и роды влияют на риск развития РМЖ у носительниц мутаций генов *BRCA1/2*, действуют ли такие «репродуктивные факторы», как возраст первых родов, длительность лактации, возраст наступления менархе в качестве модуляторов риска в группе носительниц *BRCA1/2*-мутаций. На сегодняшний день недостаточно информации для оценки исходных репродуктивных возможностей у больных РМЖ с мутациями. Нет четких критериев оценки безопасности последующей беременности и ее влияния на прогноз заболевания при *BRCA*-ассоциированном РМЖ. Сегодня, тем не менее, стало возможным детальное изучение наследственной предрасположенности к развитию РМЖ, что позволяет выявлять женщин с потенциально высоким риском заболевания для последующего использования профилактических и лечебных мер. В этой связи немаловажным является определение генетических особенностей при планировании семьи и деторождения.

Для женщин, которые являются носительницами мутаций в *BRCA1/2* генах, совокупный риск развития рака молочной железы и рака яичников к 70 годам составляет 45–66 % и 11–41 % соответственно [2,3].

Пик максимальной заболеваемости женщин, наследующих мутации гена *BRCA1*, отмечен в активный репродуктивный период, в возрасте 35–39 лет. А у женщин моложе 35 лет с диагнозом РМЖ частота *BRCA1* составляет около 10 %, что более чем в 10 раз превышает частоту в общей популяции [4].

Доля «молодых» среди всех пациенток с мутацией достоверно выше, чем среди пациенток без мутаций — 62.5 % и 29 % соответственно [5]. Положительная семейная история рака молочной железы является основным фактором риска среди молодых женщин: при

положительной семейной истории риск болезни в 3–4 раза выше общепопуляционного [6].

На сегодняшний день генетическое тестирование рекомендуется всем пациенткам с установленным диагнозом РМЖ и/или яичников в возрасте до 45 лет с наличием определенных критериев [7]. Исследование рекомендовано проводить на этапе диагностики и амбулаторного обследования, для планирования варианта лечения, в том числе профилактической контралатеральной мастэктомии и/или профилактической двухсторонней сальпингоовариоэктомии.

### Генетические факторы и риск развития РМЖ при беременности и лактации

До настоящего времени не существует единой концепции, позволяющей однозначно ответить на вопрос, как беременность и роды влияют на риск развития РМЖ у носительниц мутаций генов *BRCA1/2*. Наиболее активно данный вопрос прорабатывался в 90-х годах прошлого века. По мнению Н. Jernstrom (1999), рожавшие женщины-носительницы мутаций в генах *BRCA1/2* существенно чаще (в 1,71 раза) заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет, чем нерожавшие. Каждая беременность у них ассоциируется с возрастанием риска заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет [8].

Противоположную точку зрения высказал С. Cullinane в 2005 году, основываясь на данных международного многоцентрового исследования (Северная Америка, Европа, Израиль). По его мнению, у женщин-носительниц мутаций гена *BRCA1*, имеющих четырех и более детей, снижается риск развития РМЖ на 38 % по сравнению с женщинами, не имевших беременностей и родов. В то же время у носительниц мутаций в гене *BRCA2* отмечаются противоположные тенденции. Риск заболеть РМЖ у носительниц мутаций в гене *BRCA2*, имеющих двух и более детей, повышен в 1,5 раза по сравнению с теми, у кого роды в анамнезе отсутствовали. Риск заболевания возрастает на 17 % с каждой последующей беременностью и поддерживается в течение первых двух лет после родов на уровне 70 % [9].

Другое, небольшое по количеству наблюдений, исследование показало наличие мутаций в гене *BRCA2* у 8 из 9 больных РМЖ, ассоциированным с беременностью, по сравнению с тремя из 15 пациенток из контрольной группы [10]. Исследование 2017 года показало, что более распространенные стадии РМЖ наблюдались у женщин, имевших в анамнезе беременность и роды и одновременно мутацию гена *BRCA2* [11]. Хотя в целом, на популяционном уровне репродуктивные факторы в той или иной степени влияют на риск развития РМЖ, все же дискуссионным остается вопрос, действуют ли такие факторы в качестве предикторов риска в группе носителей *BRCA1/2*-мутаций. Результатом мета-анализа 10 исследований, опубликованного в 2014 году, стали выводы о том, что длительность грудного вскармливания 1–2 года, поздний возраст наступления менопаузы являются защитными факторами, снижающими риск развития рака в группе носителей мутации *BRCA1* на 37 и 34 % соответственно. Однако ни один из репродуктивных факторов не был связан с риском РМЖ среди носительниц мутаций в гене *BRCA2* [12].

Такую же «защитную» роль длительности лактации и позднего возраста менархе отмечает в своем исследовании J. Kotsopoulos (2012), указывая, что данные факторы имеют значение лишь для носительниц мутаций в гене *BRCA1* [13].

В общей популяции ранний возраст первых полноценных завершенных родов снижает риск развития РМЖ. Однако данная связь неясна для женщин с мутациями в *BRCA1/2* генах. В мета-анализе Pan H. с соавт. (2014) получен вывод о более низком риске (на 38 %) развития РМЖ в группе носительниц мутаций гена *BRCA1*, но ни при уменьшении, а при увеличении возраста первых родов [12]. Однако в продолженном исследовании J. Kotsopoulos (2018) на примере изучения 2 295 случаев РМЖ при *BRCA*-ассоциированном раке не были получены убедительные данные о влиянии возраста первых завершенных родов на манифестацию заболевания в этой группе больных [14].

### Носительство мутаций генов *BRCA1/2* у пациенток с диагностированным РМЖ на фоне беременности

В «историческом» швейцарском исследовании 1998 года у молодых пациенток-носительниц мутаций генов *BRCA1/2* (292 больных) диагноз «рак молочной железы» во время беременности ставился чаще. O. Johannsson, исследовав 29 семей с носителями мутаций гена *BRCA1* и 10 семей с носителями мутаций гена *BRCA2*, утверждает, что у женщин с такими мутациями беременность является фактором риска, и требуется постоянный контроль и обследование на всем ее протяжении [15]. В многоцентровом исследовании, проведенном в Японии также в 1990-х годах, семейная история рака молочной железы встречалась в три раза чаще в группе беременных и лактирующих пациенток, чем в группе небеременных больных (12,4 и 4,2 % соответственно) [16].

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России изучен вклад молекулярно-генетических факторов в развитие и патогенез РМЖ на фоне беременности. Еще в 2009 году нами проанализированы особенности прогноза и течения болезни, клинико-патологические особенности РМЖ, связанного с беременностью (РМЖСБ) в зависимости от наличия наиболее частой для российской популяции мутации 5382 insC в экзоне 20 гена *BRCA1*, а также полиморфизма гена *BRCA2* [17].

В анализируемой группе из 74 пациенток РМЖСБ обнаружено 17,5 % функционально значимых наследуемых мутаций гена *BRCA1*: 92,3 % составила мутация 5382 insC в 20 экзоне. В 7,7 % — С61G в 5 экзоне гена *BRCA1*. Миссенс-мутация S1040N в 11 экзоне *BRCA1* обнаружена у 23 % больных. В 78,5 % случаев (11/14) беременные пациентки-носительницы мутаций гена *BRCA1* имели отягощенный семейный анамнез, что подтверждает вклад наследственной предрасположенности в развитие РМЖ на фоне беременности, а беременность и гормональные изменения, происходящие в этот период, в свою очередь, возможно, запускают процессы наследственно-обусловленного канцерогенеза [18]. В нашем исследовании

обращает на себя внимание более молодой возраст пациенток на момент диагностики РМЖ на фоне беременности и лактации в группе больных с мутациями гена *BRCA1* по сравнению с больными из группы с полиморфным вариантом гена *BRCA2* и из группы без носительства мутаций. Различия в общей и безрецидивной выживаемости между молодыми пациентками с имеющимися мутациями и без них в исследовании статистически незначимы (малая выборка в группе с мутациями *BRCA1*,  $n = 13$ ). Однако очевидна тенденция к более высокой общей и безрецидивной выживаемости в группах больных РМЖСБ носительниц мутаций генов *BRCA1/2* по сравнению с группой больных без носительства [17].

Прогресс в молекулярно-генетических исследованиях, доступность их выполнения в системе ОМС, большое количество пациенток с диагностированным РМЖ на фоне беременности (более 300 человек) обуславливает необходимость более полного генетического обследования этой группы больных. В настоящее время в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России большинство беременных пациенток, с учетом семейного анамнеза, при отсутствии наиболее частых герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* по результатам ПЦР-анализа, направляются на секвенирование генов *BRCA1/2* методом NGS (next generation sequencing). Это позволяет выявлять наличие у пациенток редких и уникальных мутаций и индивидуализировать подходы к лечению и профилактике.

### **Сохранение фертильности у больных РМЖ носительниц мутаций в генах *BRCA1/2***

Пациентки с диагнозом «рак молочной железы» имеют на 70 % меньшую вероятность иметь детей после лечения, чем в общей популяции [19]. Применение цитостатиков в той или иной степени вызывает преждевременную недостаточность яичников у онкологических больных, уменьшение овариального резерва вплоть до его полного истощения. В публикациях последних лет достаточно широко представлены данные о влиянии современных хи-

миотерапевтических препаратов и используемых режимов с оценкой в процентном соотношении риска потери фертильности пациенткой. Снижение овариального резерва зависит от целого ряда факторов: от применяемого препарата, дозы, режима лечения, метода приема (перорально или внутривенно), продолжительности лечения, проведения адъювантной эндокринной терапии, возраста и первоначальных репродуктивных возможностей пациентки. Обсуждение с молодой пациенткой вопросов сохранения фертильности, дальнейшее направление больной к специалисту по репродуктивной медицине, использование методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с криоконсервацией полового материала рекомендовано сегодня экспертами для внедрения в повседневную практику онколога [20]. Новая редакция и пересмотр Приказа Минздрава России «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» позволит в будущем на основании консилиума врача-репродуктолога и онколога решать вопрос о правомочности использования методов ВРТ с учетом индивидуального анамнеза пациентки. Знание об индивидуальном генотипе пациентки в этой связи также весьма актуально.

Репродуктивный потенциал пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2* до недавнего времени не исследовался. Единственное на сегодняшний день проведенное многоцентровое исследование 2013 г. на примере 1426 молодых женщин с диагнозом «ранний рак молочной железы» показало, что частота аменореи после химиотерапии у носительниц мутаций генов *BRCA1/2* не выше, чем в группе женщин без носительства. Авторы показали, что аменорея зависит лишь от возраста пациентки, получающей цитостатическое лечение: 7 % — частота развития аменореи у пациенток в возрасте до 30 лет, 12 % — в возрасте 31–35 лет, и 52 % — у больных в возрасте после 36 лет. При сравнении частоты аменореи с учетом возраста в группе носительниц мутаций с частотой в контрольной группе без носительства показатели были одинаковыми: 35,6 и 49 % ( $p = 0.18$ ) [21].

Полученные данные аналогичны результатам предыдущих исследований, которые рассматривали репродуктивные вопросы на примере спорадического РМЖ [22].

Тем не менее ряд авторов считают исходный репродуктивный потенциал онкологических пациенток-носителей мутации гена *BRCA1* низким. В работе 2020 года было показано, что мутация гена *BRCA1* играет роль в старении яичников, поскольку мутация была связана с ускорением разрыва двойной цепи ДНК в ооцитах [23].

На сегодняшний день методы вспомогательных репродуктивных технологий для сохранения полового материала до начала цитостатического лечения наиболее часто применяются в группе больных РМЖ и лимфопролиферативных заболеваний: в 34 и 29 % соответственно. Пациентки с носительством мутации генов *BRCA1/2* всегда рассматривались как особая группа. Вариант криоконсервации овариальной ткани с целью сохранения фертильности у больных носителей мутаций в генах *BRCA1/2* не применяется вследствие теоретической возможности последующей реимплантации пораженной яичниковой ткани. Однако ни одна из женщин с мутацией генов *BRCA1/2* еще не прошла процедуру трансплантации яичников, и, следовательно, эффективность и безопасность такого варианта нам неизвестны. В этой связи основной интерес представляет возможность криоконсервации ооцитов и эмбрионов у этой группы больных.

Однако возможность проведения стимуляции яичников у молодых пациенток для сохранения фертильности до сих пор отрицается некоторыми онкологами. Несмотря на это, в настоящее время определенное число молодых больных раком молочной железы являются кандидатами для проведения контролируемой стимуляции суперовуляции (КСС) в комбинации с ингибитором ароматазы (ИА) или тамоксифена для снижения уровней циркулирующих эстрогенов [24, 25].

Связь процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и рака не доказана, однако, вопрос безопасности проведения контролируемой стимуляции суперовуляции при проведении

ЭКО у онкологических пациенток продолжает волновать онкологов. Получены достаточно убедительные данные, в том числе результаты метаанализов, показывающие безопасность метода КСС для онкологических больных. Так, в метаанализе Arecco L. (2022) из 15 проанализированных работ в 11 сообщалось о прогнозе развития заболевания у молодых пациенток после стимуляции, и в четырех о безопасности ВРТ после завершения противоопухолевого лечения. По сравнению с женщинами, которые не применяли методы ВРТ до постановки диагноза ( $n = 2386$ ), у пациенток с проведенной КСС ( $n = 1594$ ) был снижен риск рецидива ( $OR = 0,58$ ) и смертности ( $OR = 0,54$ ). Аналогичная тенденция к улучшению результатов безрецидивной выживаемости наблюдалась у женщин с гормонопозитивным раком молочной железы. В целом сделан вывод о том, что применяемые методы ВРТ перед лечением рака не связаны с неблагоприятным прогностическим эффектом, особенно у пациенток, получающих неоадьювантную полихимиотерапию. Тем не менее данный метаанализ основан на абстрактных данных, и большинство включенных в него исследований являются ретроспективными когортными исследованиями. Не во всех исследованиях были критерии соответствия между исследуемой популяцией и контрольной группой, и эти критерии часто различались в разных исследованиях. Оценить количество «поздних» рецидивов после пяти лет наблюдения представляется авторами возможным лишь в будущем [26].

Относительная безопасность метода стимуляции летрозолом у больных РМЖ для получения большего количества полового материала для криоконсервации была показана лишь в одном проспективном исследовании, опубликованном в 2016 году. Из 337 пациенток до начала цитостатического лечения у 120 выполнены протоколы стимуляции суперовуляции. У 227 больных протокол не использовался. Авторов, помимо эффективности такого подхода, интересовала безопасность и влияние метода стимуляции на прогноз заболевания. За пять лет наблюдения различий в выживаемости между двумя группами отмечено

не было ( $OR = 0,77$ ). В исследование были включены 47 пациенток — носительниц мутаций в генах *BRCA*, их них 28 носительниц мутаций в гене *BRCA1*, 18 — в гене *BRCA2* и одна носительница мутаций сразу в обоих генах. Из 47 пациенток-носительниц у 26 был применен протокол стимуляции. В группу контроля вошла 21 пациентка. Авторы не отметили существенной разницы в показателях безрецидивной выживаемости между двумя группами после проведенной процедуры стимуляции [27].

Однако на неудовлетворительные результаты стимуляции суперооуляции у больных с мутацией гена *BRCA1* обратили свое внимание К. Oktay и Е. Wang в 2010 и 2014 годах. По мнению авторов исследований, пациентки с мутацией гена *BRCA1*, направляемые на получение и последующую криоконсервацию ооцитов и эмбрионов, имели сниженный ответ на стимуляцию суперооуляции летрозолом и тамоксифеном. Среднее число ооцитов, полученных у пациенток — носительниц мутации *BRCA1*, соответствовало 7,9 против 11,3, полученных у пациенток без мутации. При носительстве ПВ гена *BRCA2* такой ассоциации не отмечено [28, 29]. Авторы предположили, что фолликулы пациенток с мутацией гена *BRCA1* имеют сниженный потенциал к репарации ДНК и более чувствительны к повреждению цитостатиками, в том числе препаратами платины, которые «несут промежуточный риск» потери фертильности (40–60 %) и которые на сегодняшний день активно рекомендуются для лечения местного или метастатического *BRCA*-ассоциированного рака молочной железы [30]. Однако израильское исследование 2015 года, включавшее проведение протокола стимуляции 124 женщинам — 62 носительницам мутаций в генах *BRCA1/2* и 62 не носительницам, из которых 42 были больны РМЖ и 82 — здоровы, показало одинаково хорошую эффективность протокола стимуляции суперооуляции у носительниц *BRCA*-мутаций как с диагнозом РМЖ, так и у здоровых. Оценка проводилась по количеству «собранных» ооцитов, эмбрионов и частоте оплодотворения [31]. Недостатком сравнения двух проведен-

ных работ К. Oktay и М. Shapira можно считать сравнение чрезвычайно разных популяций: американской и израильской, групп здоровых и больных носительниц, а также использование в каждой работе различных по методике протоколов стимуляции.

Остаются опасения здоровых женщин — носительниц мутаций генов *BRCA1/2* заболеть раком после использования методов ВТР. Однако они не обоснованы. Связь между воздействием стимуляции яичников при ЭКО и заболеваемостью раком молочной железы у носительниц мутации *BRCA1/2* была изучена в работе J. Kotsopoulos и соавт. (2008). В исследовании было проведено сравнение между группами пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2* и РМЖ в анамнезе (1380 случаев) со здоровыми женщинами — носительницами мутаций (1380 человек, контрольная группа). Риск рака молочной железы в контрольной группе не увеличился ( $OR 0,98$ ) [32].

Позднее I. Derks-Smeets с соавт. (2018) выделили 76 (3 %) женщин из 2514 носительниц мутаций генов *BRCA1/2*, которым была выполнена КСС яичников. ЭКО не привело к увеличению риска развития рака молочной железы ( $OR:0,79$ ) [33].

### **Носительство мутаций гена *BRCA1/2* и безопасность последующей беременности**

Несмотря на то, что адьювантная химиотерапия уменьшает число фертильных пациенток, как минимум 5–15 % женщин после лечения РМЖ с сохраненной менструальной функцией в последующем имеют одного или более детей [34].

Метаанализы, проведенные в 2012–2016 годах, показали, что последующая беременность не ухудшает прогноз заболевания у больных РМЖ даже в случае гормонопозитивного рака. Отмечено также снижение риска смерти в группе больных, родивших детей после лечения [35, 36]. Однако убедительных данных о безопасности наступления последующей беременности в группе больных — носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* до настоящего времени нет. Единственное многоцентровое ретроспективное

когортное исследование, опубликованное в 2013 году, включало 12 084 женщины с наличием мутаций генов *BRCA1/2*. В 128 случаях диагноз РМЖ был поставлен либо на фоне беременности, либо беременность возникла после проведенного лечения. Группа контроля состояла из 269 больных с наличием мутаций, но не имевших беременность в дальнейшем. В группе больных РМЖ, выявленном на фоне беременности или забеременевших после прохождения лечения, 15-летняя выживаемость составила 91,5 %. В то время как в группе больных — носительниц мутаций, не имевших последующей беременности, — 88,6 % (ОР = 0,76). Авторами сделан вывод, что беременность одновременно с диагнозом РМЖ или после него, по-видимому, не оказывает неблагоприятного влияния на выживаемость среди носительниц мутаций в *BRCA1/2* генах [37].

Недавнее, 2020 года, исследование M. Lambertini показало, что из 1252 пациенток с *BRCA*-мутациями у 195 была, по крайней мере, одна беременность после постановки диагноза РМЖ. Медиана наблюдения с момента постановки диагноза составила 8,3 года. У 150 пациенток с мутациями беременность завершилась родами. Не отмечено различий в безрецидивной и общей выживаемости женщин с мутацией и последующей беременностью после лечения с контрольной группой небеременных пациенток. Сделан вывод, что наличие в генотипе *BRCA*-мутаций при наступлении последующей беременности не ухудшает прогноз у больных раком молочной железы [38].

Результатом нашего исследования 2009 года, в котором изучался прогноз РМЖ после наступления беременности не ранее, чем через два года после окончания лечения заболевания, стал вывод о ее безопасности для общей выживаемости таких больных. Однако в группе из 46 пациенток, имевших последующую беременность, отмечен высокий процент случаев развития контрлатерального рака молочной железы (19,5 %). Получить данные о наличии или отсутствии мутаций генов *BRCA1/2* в исследуемой группе больных на момент сбора материала не представлялось возможным. Известно, что в группе молодых пациенток

с диагнозом «рак молочной железы» при наличии мутаций генов *BRCA1/2* наблюдается значительно превышающий общепопуляционный риск развития контрлатерального рака — в группе заболевших до 45 лет — 63 % [2].

Молодые пациентки с контрлатеральным поражением молочных желез составили 42 % всех больных. Среди них выявлено 57 % носительниц герминальных мутаций, что значительно превышает частоту мутаций среди пациенток старше 41 года — 25 % ( $p = 0,0057$ ) [17]. По данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, средний временной интервал между первичным и контрлатеральным РМЖ для больных — носительниц мутаций генов *BRCA* составляет 8,3 года (диапазон 1–34). Однако в группе больных с беременностью после лечения во всех случаях контрлатеральный рак отмечен спустя 1–2 года после наступления беременности. При продолжении исследования в 2015 году (на примере уже 67 случаев беременности после лечения) обращает на себя внимание также относительно высокий процент поражения второй молочной железы в исследуемой группе: 13,4 % ( $n = 9$  из 67). Опухоль во всех случаях развивалась метастазно, спустя 1–2 года после наступления беременности. В трех случаях из 9 (33,3 %) известно о наличии мутации гена *BRCA1*. Семь пациенток из девяти имели семейную историю РМЖ. В контрольной группе поражение второй молочной железы отмечено лишь в 4,9 % случаев ( $n = 13$  из 265) [39]. Данное наблюдение указывает на необходимость обязательного генетического тестирования в случае желаний пациентки иметь детей в будущем. При положительном результате тестирования необходимо обсуждать возможность повышения риска поражения второй молочной железы при наступлении беременности, а также обговорить сроки выполнения профилактической двухсторонней мастэктомии с учетом планирования последующей беременности.

Пациенткам репродуктивного возраста еще до начала лечения РМЖ и принятия решения о сохранении фертильности должно быть проведено медико-генетическое консультирование

с целью информирования о рисках развития вторых первичных опухолей молочной железы и/или яичников, о существующих методах хирургической профилактики, о риске наследования мутации и о возможностях молекулярно-генетических методов преимплантационной диагностики и др. Пациентки репродуктивного возраста, носительницы *BRCA*-мутаций должны наблюдаться в условиях онкодиспансера как на протяжении беременности, так и в течении жизни.

### Заключение

На сегодняшний день необходимость информировать молодых пациенток о возможной потере фертильности при проведении гонадотоксичного лечения рака молочной железы не вызывает сомнений. Соответственно, направление

к репродуктологу для выбора метода сохранения полового материала становится одним из этапов подготовки пациентки к лечению. Вопросы изучения связи мутации генов *BRCA1/2* с репродуктивными возможностями требуют дальнейшего изучения. Проспективный рандомизированный анализ для понимания особенностей репродукции онкологических пациенток невозможен. Соответственно, требуется накопление данных и изучение уже известных факторов деторождения с учетом стадии заболевания и биологических особенностей опухоли. Таким образом, выявление наследственных *BRCA*-ассоциированных форм рака молочной железы, понимание его особенностей важно не только для выработки адекватного лечения и профилактики, но и для планирования сохранения фертильности у пациенток этой категории.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Canada A., Schover L. / The psychosocial impact of interrupted childbearing in long-term female cancer survivors // *Psychooncology*. 2012; 21:134–143.
2. Antoniou A., Pharoah P., Narod S. et al. / Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies.//*Am J Hum Genet*, 2003., V. 72, pp. 1117–1130.
3. Kuchenbaecker K. B., Hopper J. L., Barnes D. R., Phillips K.-A., et al./ Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers // *JAMA*, 2017, V. 317, pp. 2402–2416.
4. Malone K. E., Daling J. R., Neal C., Suter N. M., O'Brien C., Cushing-Haugen K., Jonasdottir T. J., Thompson J. D., Ostrander E. A. / Frequency of *BRCA1/BRCA2* mutations in a population-based sample of young breast carcinoma case // *Cancer*. 2000. Vol. 88. P. 1393–402.
5. Любченко Л. Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: дис. ... д-ра мед. наук. — 14.01.12 / Людмила Николаевна Любченко; М., 2009- 300.
6. Althuis M. D., Brogan D. D., Coates R. J., Daling J. R., Gammon M. D., Malone K. E., Schoenberg J. B., Brinton L. A. /Breast cancers among very young premenopausal women (United States) // *Cancer Causes Control*. 2003. Vol. 14. P. 151–6029.
7. Тюляндин С. А., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семглазова Т. Ю., Стенина М. Б. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 09.
8. Jernstrom H., Lerman C., Ghadirian P., et al./ Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* // *Lancet*. 1999. Vol. 354 (9193). P. 1846–1850.
9. Cullinane C., Lubinski J., Neuhausen S. et al. / Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers // *Int J Cancer*. 2005.
10. Shen T., Vortmeyer A. O., Zhuang Z., Tavassoli F. A. /High frequency of allelic loss of *BRCA2* gene in pregnancy-associated breast carcinoma // *J Natl Cancer Inst*. 1999. Vol. 91. P. 1686–1687.
11. Kim J.-Y., Moon H.-G., Kang Y.-J., Han W., Noh W.-C., Jung Y., et al. / The Effect of Reproductive Factors on Breast Cancer Presentation in Women Who Are *BRCA* Mutation Carrier // *J.Breast Cancer*. 2017; 20(3):279–285.
12. Pan H., He Z., Ling L., Ding Q., Chen L., Zha X., Zhou W., Liu X., Wang S. / Reproductive factors and breast cancer risk among *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers: results from ten studies // *Cancer Epidemiol*. 2014. Feb. Vol. 38 (1). P. 1–8.
13. Kotsopoulos J., Lubinski J., Salmena L., Lynch H. T., Kim-Sing C., Foulkes W. D., et al./ Breastfeeding and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers // *Breast Cancer Res*. 2012. Vol. 14(2):R42.

14. Kotsopoulos J., Gronwald J., Lynch H. T., Eisen A., Neuhausen S. L., Tung N., Ainsworth P., Weitzel J. N. et al./ Age at first full-term birth and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Breast Cancer Res Treat.* 2018. Sep. Vol. 171(2). P. 421–426.
15. Johannsson O., Borg A., Olsson H. /Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carries // *Lancet.*1998. P. 1359–1360.
16. Ishida T., Yokoe T., Kasumi F., et al./ Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan // *Jpn J Cancer Res.* 1992. Vol. 83. P. 1143–1149.
17. Пароконная А. А. Рак молочной железы и беременность (особенности клиники, диагностики и лечения, прогноз): дис. ... д-ра мед. наук. — 14.01.12 / А. А. Пароконная, М., 2009. 300.
18. Пароконная А. А., Лушниковая А. А., Любченко Л. Н., Кампова-Полевая Е. Б., Поспехова Н. И. Прогноз и течение рака молочной железы на фоне беременности и лактации: вирусно-генетические особенности // *Сибирский онкологический журнал.* 2008. № 2 (26). С. 15–20.
19. Peccatori F. A., Azim H. A., Orecchia R., Hoekstra H.J., Pavlidis N., Kesic V. & Pentheroudakis G., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility / ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology.* 2013. Vol. 24 (Supplement 6). P. 160–170.
20. Campbell J. E., Assanasen C., Robinson R. D., Knudson J. F. / Fertility Preservation Counseling for Pediatric and Adolescent Cancer Patients // *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2016. Vol. Mar; 5(1). P. 58–63.
21. Valentini A., Finch A., Lubinski J., et al. /Chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer with a BRCA1 or BRCA2 mutation // *J Clin Oncol.* 2013. Vol. 31. P. 3914–9.
22. Pérez-Fidalgo J. A., Roselló S., García-Garré E., et al / Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in hormone-sensitive breast cancer patients: The impact of addition of taxanes to anthracycline-based regimens // *Breast Cancer Res Treat.* 2010. Vol. 120. P. 245–251.
23. Turan V, Oktay K. / BRCA-related ATM-mediated DNA double-strand break repair and ovarian aging // *Hum Reprod Update.* 2020; 26(1):43–57.
24. Lambertini M., Di Maio M., Pagani O., Curigliano G., Poggio F., Del Mastro L., Paluch-Shimon S., Loibl S., Partridge A. H., Demeestere I. et al. / The BCY3/BCC 2017 survey on physicians' knowledge, attitudes and practice towards fertility and pregnancy-related issues in young breast cancer patients // *Breast* 2018; 42:41–49.
25. Takuwa H., Hagiwara R., Takahara S., Yamauchi A. /Assisted reproductive technology is effective for but does not affect the prognosis of young patients with breast cancer: experience in a single institution // *Breast J.* 2018; 24:1001–1005.
26. Arecco L., Blondeaux V., Bruzzone M. M Ceppi M. et al. / Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod.* 2022. May; 37(5): 954–968.
27. Kim J., Turan V, Oktay K. / Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer // *J Clin Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 101(4). P. 1364–71.
28. Oktay K., Kim J. Y., Barad D., et al. / Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks // *J Clin Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 240–4.
29. Wang E. T., Pisarska M. D., Bresee C., et al. /BRCA1 germline mutations may be associated with reduced ovarian reserve // *Steril.* 2014. Vol. S0015–0282 (14) 2073–1.
30. Paluch-Shimon S., Pagani O., Partridge A. H., Bar-Meir E., Fallowfield L., Fenlon D., et al./ Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2) // *Breast.* 2016. Vol. 26. P. 87–99.
31. Shapira M., Raanani H., Feldman B., Srebnik N., Dereck-Haim S., Manela D., et al./ BRCA mutation carriers show normal ovarian response in in vitro fertilization cycles.// *Fertil Steril.*- 2015. Vol. 104(5). P. 1162–7.
32. Kotsopoulos J., Librach C. L., Lubinski J., Gronwald J., Kim-Sing C., Ghadirian P., et al. / Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study // *Cancer Causes Control.* 2008; 19(10):1111–1119.
33. Derks-Smeets I., Schrijver L., de Die-Smulders C. et al./ Ovarian stimulation for IVF and risk of primary breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers // *British Journal of Cancer* (2018) 119:357–363
34. Letourneau J. M., Smith J. F., Ebbel E. E., Craig A., Katz P. P., Cedars M. I., et al. / Racial, Socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer // *Cancer.* 2012. Vol. 118(18). P. 4579–88.
35. Azim H. A. Jr, Santoro L., Pavlidis N. et al. / Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. // *Eur J Cancer.* 2011. Vol. 47. P. 74–83.
36. Hartman E. K., Eslick G. D. / The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis.// *Breast Cancer Res Treat.* 2016. Nov. Vol. 160(2). P. 347–360.

37. *Valentini A., Lubinski J., Byrski T., Ghadirian P., Moller P., Lynch H. T. et al.* /The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation // *Breast Cancer Res Treat.* 2013. Vol. 142(1). P. 177–85.

38. *Lambertini M., Ameze L., Hamy A.-S., et al.* / Pregnancy after breast cancer in patients with germline BRCA mutations // *J Clin Oncol.* 38:3012–3023, 2020.

39. *Нурбердыев М. Б.* Течение и прогноз рака молочной железы при наступлении беременности после первичного лечения основного заболевания»: дис. ... канд. мед. наук. — 14.01.12 / Максаг Байрамович Нурбердыев; М., 2015. -101.

### АВТОРЫ

*Пароконная Анастасия Анатольевна*, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, ANAPAR1@yandex.ru

*Parokonnaya Anastasia A.*, D.Sc (Medicine), Senior Researcher, Breast cancer surgical Department, Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Kashirskoye sh., 24, e-mail: ANAPAR1@yandex.ru

*Петровский Александр Валерьевич*, кандидат медицинских наук, заместитель директора (НМИЦ) по образовательной деятельности, заведующий хирургическим отделением № 15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24; доцент кафедры онкологии Института Клинической Медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), alexpetrovsky@hotmail.com

*Petrovsky Alexander V.*, M. D., Ph.D., Deputy Director Federal State Budgetary, the head of the Breast cancer surgical Department, Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Kashirskoye sh., 24; Associate professor in oncology I. M. Sechenov Moscow Medical State University, e-mail: alexpetrovsky@hotmail.com

*Филиппова Маргарита Геннадьевна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения научно-консультативного ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, fimargarita@yandex.com

*Filippova Margarita G.*, Ph.D. in Medical Sciences, Department of Scientific Advisory of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: fimargarita@yandex.com

*Макаров Евгений Сергеевич*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, evgenimakarov@yandex.ru

*Makarov Evgeniy S.*, MD, PhD, Senior Researcher, Breast cancer surgical Department, Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Kashirskoye sh., 24, e-mail: evgenimakarov@yandex.ru

**Parokonnaya Anastasiya Anatolyevna**, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate of the Oncologic Department of Surgical Methods of Treatment №15 (Combination Treatment of the Tumors of the Breast) of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: ANAPAR1@yandex.ru

**Petrovskiy Aleksander Valeryevich**, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Deputy Director (National Medical Research Center) on the Educational Activity, Head of the Oncologic Department of Surgical Methods of Treatment №15 (Combination Treatment of the Tumors of the Breast) of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, Associate Professor of the Department of Oncology of the Institute of Clinical Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I. M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), e-mail: alexpetrovsky@hotmail.com

**Filippova Margarita Gennadiyevna**, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate of the Department of Research and Medical Consultation of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: fimargarita@yandex.com

**Makarov Evgeniy Sergeevich**, M.D., Senior Research Associate of the Oncologic Department of Surgical Methods of Treatment №15 (Combination Treatment of the Tumors of the Breast) of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: evgenimakarov@yandex.ru