

DOI: <https://orcid.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-85-91>

Сочетание беременности и рака молочной железы

А.Л. Чернышова¹, А.А. Черняков¹, Е.Ю. Гарбуков¹, Н.А. Тарабановская¹, Ю.М. Трущук¹, О.С. Диль¹,
С.Э. Красильников², А.В. Шумейкина²

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

²ФГБУ «Национальный медицинский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Контакты: Алена Леонидовна Чернышова alacher@list.ru

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 2-е место по заболеваемости и 1-е ранговое место по показателю смертности среди онкопатологии у женщин. В статье представлено современное состояние проблемы сочетания рака и беременности, освещены вопросы влияния беременности на течение и исход онкопатологии молочной железы, а также современные гипотезы развития РМЖ на фоне беременности. Показано, что текущие исследования достаточно противоречивы и во многом недостаточно точны в методологии и материалах. В работе представлен клинический пример течения РМЖ, ассоциированного с беременностью. Случай интересен сразу с 2 позиций: с одной стороны, у пациентки опухолевый процесс ассоциирован с беременностью, с другой – имеется очень редкий вариант сочетания HER2/neu- и BRCA1-положительного статуса.

На основании данных литературы и собственных наблюдений сделан вывод о том, что лечение пациенток с РМЖ на фоне беременности является сложной задачей и часто сопровождается опухолевым прогрессированием, несмотря на проводимое по стандартным режимам лечение. Безусловно, данная группа пациенток нуждается в разработке новых методологических подходов к противоопухолевому лечению, основанных на глубоком анализе молекулярно-генетических особенностей опухоли, гормонального фона в целом и его влияния на опухолевый процесс при беременности. Подобный персонализированный подход позволит улучшить результаты лечения молодых больных РМЖ на фоне беременности.

Ключевые слова: беременность, рак молочной железы, прогноз, течение опухолевого процесса

Для цитирования: Чернышова А.Л., Черняков А.А., Гарбуков Е.Ю. и др. Клинический случай синхронного рака эндометрия и яичников, ассоциированного с беременностью. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3): 85–91. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-85-91

Combination of pregnancy and breast cancer

A. L. Chernyshova¹, A. A. Chernyakov¹, E. Yu. Garbukov¹, N. A. Tarabanovskaya¹, Yu. M. Trushchuk¹, O. S. Dil¹,
S. E. Krasilnikov², A. V. Shumeykina²

¹Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

²E. N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia

Contacts: Alena Leonidovna Chernyshova alacher@list.ru

Breast cancer (BC) occupies the second place in terms of incidence and the first ranking place in terms of mortality among oncopathology in women. The article presents the current state of the problem of the combination of BC and pregnancy, the impact of pregnancy on the course and outcome of breast oncopathology, as well as modern hypotheses for the development of breast cancer during pregnancy. It is shown that the current studies are quite contradictory and in many ways not accurate enough in methodology and materials. We present a clinical case of BC associated with pregnancy. The case is interesting from 2 positions: on the one hand, the patient's tumor process is associated with pregnancy, on the other hand, there is a very rare combination of HER2/neu- and BRCA1-positive status.

According to the presented literature data and our own data, it was concluded that the treatment of patients with BC during pregnancy is a difficult task and is often accompanied by tumor progression, despite the standard treatment regimens. Undoubtedly, this group of patients needs to develop new methodological approaches to antitumor treatment

based on a deep analysis of the molecular genetic characteristics of the tumor, the hormonal background in general, and its effect on the tumor process during pregnancy. Such a personalized approach will improve the results of treatment of young patients with BC during pregnancy.

Keywords: pregnancy, breast cancer, prognosis, tumor process

For citation: Chernyshova A.L., Chernyakov A.A., Garbukov E.Yu. et al. Combination of pregnancy and breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(3):85–91. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-85-91

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин в мире. Он занимает 2-е место по заболеваемости и 1-е ранговое место по показателю смертности среди онкопатологии у женщин. Ситуация в России не отличается от таковой в мире. Так, число больных, взятых на учет с впервые установленным диагнозом РМЖ, составило 62 729 человек. Стандартизованный показатель заболеваемости женщин в 2021 г. оказался на уровне 50,39 случая на 100 тыс. человек, что сопоставимо с мировыми значениями, а «грубый» — еще выше: 61,5 случая на 100 тыс. человек в мире против 82,77 случая на 100 тыс. человек в Российской Федерации. Показатели летальности также остаются высокими. Абсолютное число умерших от РМЖ в России в 2021 г. составило 22 534 человека [1]. Однако нельзя не отметить наблюдаемую положительную тенденцию снижения смертности, что обусловлено эффективностью мер по профилактике и раннему выявлению, а также постоянным совершенствованием методов лечения данного злокачественного новообразования. Общеизвестен тот факт, что РМЖ распространен среди женского населения. Мужчины составляют всего 1 % от общего числа больных РМЖ в мире [2]. Данный факт связывают с гендерными различиями гормонального фона, более высоким риском мутации генов *BRCA1/2* у женщин по сравнению с мужчинами. Исследования зарубежных коллег показали, что у мужчин, являющихся носителями мутантного гена *BRCA2*, риск развития РМЖ составляет 4–6 % и, соответственно,кратно выше, чем в общей популяции. В то же время у женщин, дефектных по данному гену, риск возникновения РМЖ составляет от 50 до 85 % [3, 4]. Анализируя приведенные выше данные и поражаемость данным заболеванием преимущественно лиц женского пола, можно с уверенностью заявить, что РМЖ является важнейшей как медицинской, так и социальной проблемой. Он опосредованно влияет на фертильность и значительно снижает репродуктивный потенциал молодых женщин детородного возраста.

Большой интерес представляет взаимосвязь РМЖ и беременности. В последнее время количество научных работ, посвященных данной теме, увеличивается регулярно. Тем более необходимо изучить влияние беременности на течение и исход онкопатологии мо-

лочной железы ввиду неоднозначного мнения врачей акушеров-гинекологов касательно необходимости прерывания беременности на фоне РМЖ.

В зарубежной литературе встречаются 2 термина, которые в настоящее время принято считать равнозначными. Первый из них — «РМЖ, выявленный во время беременности» (breast cancer during pregnancy, PrBC), а второй — «РМЖ, ассоциированный с беременностью» (pregnancy-associated breast cancer, PABC), который включает в себя как выявленный во время беременности РМЖ, так и диагностированный в срок полугода — год от момента родов. Как уже было сказано выше, в настоящее время нет разницы между этими 2 терминами. Согласно данным мировой статистики, частота случаев РМЖ составляет от 1:10 000 до 1:3000 всех случаев беременности с медианой возраста около 33 лет [5, 6].

Отношение клиницистов и исследователей к проблеме возникновения РМЖ в период беременности нельзя назвать однозначным. Они разделились на 2 группы, первая из которых прослеживает совершенно четкую взаимосвязь между беременностью и развитием и прогрессированием РМЖ, т. е. отмечает негативное влияние такого физиологического состояния женщины на онкологический процесс данной локализации. Все эти убеждения сформировались в несколько устойчивых гипотез развития РМЖ на фоне беременности.

К настоящему времени имеют значение 3 из них. Первая и самая популярная — теория гормональных изменений, которая связывает канцерогенез с физиологическими изменениями гормонального фона во время гестации и лактации. Высокие уровни циркулирующих эстрогенов, инсулиноподобного фактора роста 1 и других ростовых факторов приводят к увеличению пролиферативного потенциала клеток молочной железы и, соответственно, могут способствовать канцерогенезу или стимулировать прогрессирование от предраковых поражений до инвазивного рака [7]. Роль прогестерона в развитии данной онкологической патологии достаточно спорна. Традиционно влияние прогестерона в отношении РМЖ считается профилактическим. Однако некоторые исследователи утверждают обратное. Так, В. Trabert и соавт. проанализировали большой объем исследований по данной теме и раскрыли определенные гипотетические механизмы канцерогенного воздействия прогестерона.

Была убедительно показана взаимосвязь транскрипции рецепторов прогестерона с опосредованными рецепторами эстрогена альфа транскрипционными событиями [8]. Что касается тестостерона, имеется несколько крупных исследований с обширной статистической базой и серьезными аналитическими методами обработки данных, которые позволяют утверждать о прямом вкладе данного полового гормона в развитие онкологической патологии молочной железы у женщин [9]. Помимо тестостерона, значимый вклад в канцерогенез также вносят печеночные трансферазы, общий холестерин, аполипопротеин А, триглицериды. Выявлена четкая корреляция высоких уровней данных биомаркеров с подтвержденными случаями РМЖ у женщин 35–50 лет [10].

Вторая теория – иммунологическая. Общеизвестен тот факт, что беременность сопровождается иммуносупрессией организма матери по понятным причинам. Доказано, что во время гестации снижаются популяции естественных киллеров, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, особенно в I и III триместре. Помимо этого беременность сопровождается снижением уровней фактора некроза опухолей альфа, интерлейкинов 2, 4, 10. Происходит резкий сдвиг в сторону иммунного ответа с участием Т-хелперов II типа [11, 12]. Вкупе все эти изменения способствуют «ускользанию» опухолевых клеток от иммунологического надзора. К тому же опухолевые клетки сами по себе снижают положительный потенциал противоопухолевого иммунитета путем снижения экспрессии или утраты антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II типов, а также выработки и презентации иммуносупрессивных молекул PD-L1 на своей поверхности [13, 14]. Таким образом, иммуносупрессия, вызванная физиологическими изменениями иммунной системы матери, опосредованно способствует росту опухолевого клеточного пула.

И наконец, 3-я теория касается инволюции ткани молочной железы после беременности и кормления, а точнее сопровождающих данный феномен физиологических изменений. Апоптоз эпителиальных клеток, адипогенез, ремоделирование стромы и инфильтрация ее макрофагами – все эти изменения наблюдаются и в микроокружении в ходе воспаления. Было доказано, что данные процессы являются проонкогенными. Эта гипотеза получила подтверждение, когда обнаружилось, что после родов в ткани молочной железы повышается регуляция генов, связанных с воспалением и иммунитетом, что обеспечивает канцерогенную среду [15, 16].

Несмотря на, казалось бы, довольно убедительную и патогенетически обоснованную гормональную теорию канцерогенеза РМЖ, чаще среди популяции беременных женщин встречаются трижды негативный и HER2-положительный подтипы, которые характеризуются более неблагоприятным прогнозом [17].

Связь беременности и РМЖ доказана множеством исследований, самые ранние из которых датируются 70-ми годами прошлого века, и с каждым годом появляется все больше и больше новых данных [18–21]. Тем не менее значительная доля исследователей настаивает на исключительно протективном влиянии беременности в отношении РМЖ, а возникновение данной патологии в период гестации принимают скорее за исключение, нежели за правило. Основная роль в данной ситуации отводится плаценте, точнее синтезируемым в ней биологически активным субстанциям. Н.Р. Macdonald и соавт. выяснили, что особые типы клеток человеческой плаценты и экстраэмбриональной ткани потенциально полезны для индукции апоптоза в раковых клетках. Например, клетки амниотического эпителия человека индуцируют апоптоз в раковых клетках и обладают антиангиогенным действием. Фактически данные клетки экспрессируют тромбоспондин 1, эндостатин и гепаринсульфатный протеогликан, а кроме того, тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP 1–4), которые и обладают антиангиогенным эффектом [22].

Большую роль в противоопухолевом ответе отводят также муцинам клеточной поверхности, которые представляют собой группу трансмембранных гликопротеинов. Исследователи из разных стран активно изучают взаимосвязь данных субстанций и антионкогенного эффекта. К настоящему моменту известно, что во время беременности клетками эндометрия секретируется так называемый муцин 1 (MUC1), необходимый для роста и развития бластоцисты. Тот же муцин экспрессируется и опухолевыми клетками некоторых видов злокачественных новообразований (к примеру, молочной железы, яичников) и опосредует рост и развитие данных клеток. В крови беременных и кормящих женщин были определены достаточно высокие титры иммуноглобулинов М и G к данному гликопротеину, что в теории может способствовать активному и эффективному противоопухолевому ответу и открывает новые возможности для новых подходов к иммунотерапии определенных злокачественных новообразований [23–25].

Рак молочной железы в период беременности и лактации диагностируется на более поздних стадиях в связи с физиологическими изменениями, возникающими в тканях молочной железы. При этом сам диагностический процесс не представляет трудности, так как не требует чрезмерно инвазивных диагностических мероприятий, в отличие от других локализаций злокачественных новообразований. Тем не менее имеется ряд принципиально важных моментов. В первую очередь практикующий врач должен использовать метод ультразвуковой диагностики для оценки возможной патологии молочной железы, так как ввиду физиологических изменений молочной железы во время

беременности (развитие альвеолярного отдела и роста железистой ткани, определенное увеличение количества жировой ткани) физикальные методы исследования могут быть затруднены у некоторых пациенток. При необходимости возможно выполнение маммографии при условии обязательного экранирования матки с плодом [26]. Отношение к магнитно-резонансной томографии у практикующих врачей достаточно спорное, и виной тому внутривенное контрастирование, которое должно быть использовано для улучшения визуализации опухолевых элементов. Исследования наглядно демонстрируют возможность прохождения контрастного препарата на основе гадолиния через гематоплацентарный барьер [27]. Ионы гадолиния способны также накапливаться в амниотической жидкости и обладают определенным токсическим эффектом в отношении плода. К тому же недостаточно изучена в долгосрочной перспективе длительная экспозиция гадолиния на плод в различные периоды его развития [28]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) включило гадолиниевые контрастные препараты в список С. Соответственно, магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием может применяться в том случае, когда польза для матери очевидно превышает потенциальный риск для плода.

Лечебные подходы при РМЖ в период беременности не отличаются от таковых при отсутствии беременности, за исключением отдельных моментов. Хирургическое вмешательство может быть проведено без риска для матери и плода на любом сроке гестации, и отсроченные операции не имеют доказанных преимуществ для матери и плода [29, 30]. Химиотерапевтическое лечение проводится в соответствии с клиническими рекомендациями согласно стадии опухолевого процесса и гистотипу опухоли. Было доказано, что использование системной химиотерапии в период до 12-й недели гестации ассоциировано с высоким риском (21,7 %) возникновения пороков развития [31], поэтому рекомендовано начинать химиотерапевтическое лечение в сроки после 12 нед беременности. Применение лучевой терапии должно быть оправданно, т. е. она должна проводиться в том случае, когда польза для матери превышает возможные риски для плода, и назначаться по решению мультидисциплинарного врачебного консилиума. Существующие исследования показывают, что пороговой дозой облучения для плода является доза 0,5 Гр. Однако сообщается также о стохастических эффектах, возникающих, как известно, независимо от дозы [32, 33].

Применение трастузумаба противопоказано во время беременности. Наиболее частым побочным эффектом этого препарата является обратимое маловодие, вызванное блокадой рецепторов в почках плода. Ин-

тересно, что трастузумаб вызывает меньше осложнений в течение I триместра, поскольку большой размер молекулы трастузумаба требует активного транспорта для преодоления плацентарного барьера, а этот механизм не развивается ранее II триместра. Таким образом, можно было бы обсудить применение препарата в течение I триместра беременности в ситуациях высокого риска [34]. Анализ данных исследования HERA показал увеличение частоты самопроизвольных абортов у пациенток, получавших трастузумаб в I триместре беременности, однако у пациенток, беременность которых завершилась в срок, на исход развития плода трастузумаб не повлиял [35]. Авторы пришли к выводу о том, что случайное воздействие трастузумаба на плод в I триместре не является причиной для прерывания беременности.

Данных о применении пертузумаба во время беременности не существует. Адьювантное лечение тамоксифеном противопоказано во время беременности из-за тератогенного эффекта, наблюдаемого в исследованиях на животных. В нескольких отчетах о случаях на людях были выявлены серьезные врожденные аномалии, такие как синдром Гольденхара или нарушение развития гениталий [36, 37].

Затрагивая тему прерывания беременности на фоне персистирующего РМЖ, необходимо отметить, что в настоящее время нет единого мнения среди практикующих акушеров-гинекологов и онкологов касательно целесообразности данной процедуры. Существующие исследования по большей части не находят различий в онкологических показателях. F. Zagouri и соавт. сравнили онкологические результаты у 311 беременных пациенток с верифицированным РМЖ и 865 небеременных пациенток в группе контроля. Было установлено, что значимых различий в онкологических показателях (общая и безрецидивная выживаемость) в группе пациенток с РМЖ, ассоциированным с беременностью, и в группе контроля не наблюдалось [38]. Исследование 2017 г. обобщило результаты 16 крупных исследований начиная с 1990 г. Десять исследований не выявили различий в выживаемости беременных с диагностированным РМЖ по сравнению с небеременными пациентками, а 6 авторов пришли к выводу, что прогноз при РМЖ, ассоциированном с беременностью, хуже. Однако исследования были очень разнородными по количеству пациенток, периоду наблюдения и исследуемой популяции. Причинами более низкой выживаемости являются задержки в диагностике и лечении [39].

Таким образом, на данном этапе не существует консенсуса между исследователями касательно влияния беременности на развитие и исход РМЖ. Текущие исследования достаточно противоречивы и во многом недостаточно точны в методологии и материалах. Поэтому необходимо более тщательно изучать всю

существующую информацию и внимательнее подходить к исследованиям. Ведение беременности и родоразрешение должны осуществляться мультидисциплинарной бригадой, включающей онколога, акушера-гинеколога, радио- и химиотерапевта. Решение о прерывании беременности должно обсуждаться коллегиально в каждом конкретном случае.

В НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» мы изучили частоту встречаемости РМЖ, ассоциированного с беременностью: за последние 10 лет всего зарегистрировано 28 больных РМЖ, у которых был выявлен опухолевый процесс на фоне прогрессирующей беременности или в течение 12 мес после родов.

Представляем интересный клинический случай РМЖ, верифицированного через 2 мес после срочных родов. Случай интересен сразу с 2 позиций: с одной стороны, у пациентки опухолевый процесс ассоциирован с беременностью, с другой – имеется очень редкий вариант сочетания HER2/neu- и BRCA1-положительного статуса.

Клинический случай

Пациентка Г., 42 лет, через 2 мес после родов была обследована у маммолога по месту жительства, к которому она обратилась после того, как самостоятельно пальпаторно обнаружила объемное образование в правой молочной железе.

Из анамнеза: 5 беременностей, 2 родов, 2 аборта, 1 выкидыш. Пациентка в течение жизни не принимала гормональные препараты, из гинекологических заболеваний в анамнезе отмечены хронический аднексит, эрозия шейки матки. При изучении наследственного анамнеза никаких особенностей выявлено не было.

В онкологическом диспансере по месту жительства было проведено дообследование, трепанобиопсия молочной железы, в результате которой был верифицирован диагноз: рак правой молочной железы Па (сT2(m)cN0cM0). Патоморфологическое заключение (биопсийный материал): инвазивная карцинома неспецифического типа, G₃. Иммуногистохимическое исследование (биопсийный материал): эстрогеновые рецепторы – 0, прогестероновые рецепторы – 0, HER2/neu 3+, Ki-67 – 45 %. Ультразвуковое исследование молочных желез: в нижненаружном квадранте правой молочной железы новообразование, состоящее из 2 узловых структур, общим размером 30 × 17 × 16 мм, средней эхогенности, с ровными нечеткими контурами, с кальцинатами, с активным кровотоком. На 6 ч подобной структуры новообразование 8 × 5 × 6 мм. Рентгеновская маммография: участки скопления микрокальцинатов в верхненаружном квадранте правой молочной железы, без явной визуализации новообразования. Лимфаденопатия: 1) ближе к грудной стенке с четкими ровными контурами, размерами 12 × 16 мм;

2) с нечеткими неровными контурами, размерами 16 × 13 мм. Категория BI-RADS 4.

После проведения онкологического консилиума по месту жительства пациентка получила 1 курс неoadъювантной химиотерапии по схеме DCH + P (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб), после чего обратилась в НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения. Пересмотр морфологических препаратов подтвердил характеристики опухоли, установленные по месту жительства. При дополнительном обследовании выявлена мутация гена BRCA1 (BRCA1-5382insC). С учетом распространенности опухолевого процесса и иммуногистохимического фенотипа опухоли пациентке рекомендовано продолжить проведение неoadъювантной химиотерапии по вышеуказанной схеме до 6 курсов, с последующим выполнением хирургического вмешательства. Лактация была прекращена без использования агонистов дофаминовых рецепторов на фоне постнатальной депрессии, обусловленной диагностированным злокачественным процессом.

В онкологическом диспансере по месту жительства пациентка получила 6 курсов неoadъювантной химиотерапии по схеме DCH + P, с эффектом частичного регресса. Состояние новообразований после окончания предоперационной системной лекарственной терапии по данным ультразвукового исследования: новообразование в нижненаружном квадранте размером 22 × 7,5 × 16 мм, новообразование на 6 ч не визуализируется. Маммография: первое новообразование ближе к грудной стенке, с четкими ровными контурами, размерами 10 × 6 мм; второе новообразование с нечеткими неровными контурами, размерами 8 × 6 мм.

После окончания неoadъювантной полихимиотерапии в отделении общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» был выполнен хирургический этап лечения в объеме подкожной мастэктомии, установки имплантата, детекции и биопсии сторожевого лимфатического узла.

Патоморфологическое заключение (операционный материал): инвазивная карцинома молочной железы с апокриновой дифференцировкой, G₂, мультифокальный рост (размер основного узла – 0,9 см, микроочаги опухолевого роста на удалении от основного узла в пределах исследованного сектора, общей площадью до 2 мм²). По границам резекции в препарате кожи элементов опухоли нет. В 4 сторожевых лимфатических узлах и 2 лимфатических узлах, присланных отдельно, метастазов опухоли не обнаружено. Лечебный патоморфоз по системе RCB – II. урT1b(m)N0. Иммуногистохимическое исследование (операционный материал): эстрогеновые рецепторы – 0, прогестероновые рецепторы – 0, HER2/neu – отрицательно, Ki-67 – 10 %.

В настоящее время у пациентки не отмечено прогрессирования опухолевого процесса, ей рекомендовано назначение трастузумаба эмтанзина 3,6 мг/кг, 14 циклов в адъювантном режиме, с учетом изначального HER2-положительного статуса опухоли и наличия резидуальной опухоли после стандартного курса неoadъювантной химиотерапии.

Таким образом, лечение пациенток с РМЖ на фоне беременности является довольно сложной задачей.

Безусловно, данная группа пациенток нуждается в разработке новых методологических подходов к противоопухолевому лечению, основанных на глубоком анализе молекулярно-генетических особенностей опухоли, гормонального фона в целом и его влияния на опухолевый процесс при беременности. Подобный персонализированный подход позволит улучшить результаты лечения пациенток молодого возраста на фоне беременности.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.)
2. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ): электронный журнал. Доступно по: <http://www.who.int/topics/ru>. World Health Organization (WHO). Available at: <http://www.who.int/topics/ru>. (In Russ.)
3. Han S.A., Kim S.W. BRCA and breast cancer-related high-penetrance genes. *Adv Exp Med Biol* 2021;1187:473–90. DOI: 10.1007/978-981-32-9620-6_25
4. Coughlin S.S. Epidemiology of breast cancer in women. *Adv Exp Med Biol* 2019;1152:9–29. DOI: 10.1007/978-3-030-20301-6_2
5. Schoemaker M.J., Nichols H.B., Wright L.B. et al. Adult weight change and premenopausal breast cancer risk: A prospective pooled analysis of data from 628,463 women. *Int J Cancer* 2020;147(5):1306–14. DOI: 10.1002/ijc.32892
6. Ruiz R., Herrero C., Strasser-Weippl K. et al. Epidemiology and pathophysiology of pregnancy-associated breast cancer: a review. *Breast* 2017;35:136–41.
7. Nounu A., Kar S.P., Relton C.L., Richmond R.C. Sex steroid hormones and risk of breast cancer: a two-sample Mendelian randomization study. *Breast Cancer Res* 2022;24(1):66. DOI: 10.1186/s13058-022-01553-9
8. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Крицкая Н.Г. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия. *Сибирский онкологический журнал* 2010;(1):79–84. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Bochkareva N.V., Kritskaya N.G. Immunohistochemical criteria for prognosis in endometrial cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2010;(1):79–84. (In Russ.)
9. Trabert B., Sherman M.E., Kannan N., Stanczyk F.Z. Progesterone and breast cancer. *Endocr Rev* 2020;41(2):320–44. DOI: 10.1210/endoev/bnz001
10. Jerry D.J., Shull J.D., Hadsell D.L. et al. Genetic variation in sensitivity to estrogens and breast cancer risk. *Mamm Genome* 2018;29(1–2):24–37. DOI: 10.1007/s00335-018-9741-z
11. Tang S.N., Zuber V., Tsilidis K.K. Identifying and ranking causal biochemical biomarkers for breast cancer: a Mendelian randomisation study. *BMC Med* 2022;20(1):457. DOI: 10.1186/s12916-022-02660-2
12. Zhang J., Shynlova O., Sabra S. et al. Immunophenotyping and activation status of maternal peripheral blood leukocytes during pregnancy and labour, both term and preterm. *J Cell Mol Med* 2017;21:2386–402. DOI: 10.1111/jcmm.13160
13. Abu-Raya B., Michalski C., Sadarangani M., Lavoie P.M. Maternal immunological adaptation during normal pregnancy. *Front Immunol* 2020;11:575197. DOI: 10.3389/fimmu.2020.575197
14. Mehta A.K., Kadel S., Townsend M.G. et al. Macrophage biology and mechanisms of immune suppression in breast cancer. *Front Immunol* 2021;12:643771. DOI: 10.3389/fimmu.2021.643771
15. Jungles K.M., Holcomb E.A., Pearson A.N. et al. Updates in combined approaches of radiotherapy and immune checkpoint inhibitors for the treatment of breast cancer. *Front Oncol* 2022;12:1022542. DOI: 10.3389/fonc.2022.1022542
16. Gompel A. Hormones et cancers du sein [Hormone and breast cancer]. *Presse Med* 2019;48(10):1085–91. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.09.021
17. Ida P., Danilo D.G., Luisa C. et al. Pregnancy-associated breast cancer: a multidisciplinary approach. *Clin Breast Cancer* 2020. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.07.007
18. Baulies S., Cusido M., Tresserra F. et al. Biological and pathological features in pregnancy-associated breast cancer: a matched case-control study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36:420e3.
19. Boere I., Lok C., Poortmans P. et al. Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022;82:46–59. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2022.05.001
20. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Нужна ли реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? *Сибирский онкологический журнал* 2010;(5):71–7. Bochkareva N.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L. Do patients with hyperplastic processes and endometrial cancer need rehabilitation against the background of metabolic syndrome? *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2010;(5):71–7. (In Russ.)
21. Subramani R., Lakshmanaswamy R. Pregnancy and breast cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017;151:81–111. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.006
22. Macdonald H.R. Pregnancy associated breast cancer. *Breast J* 2020;26(1):81–5. DOI: 10.1111/tbj.13714
23. Linhares S., Alrammah T., Alghamdi H.A., Möller M.G. Inflammatory breast cancer in pregnancy and lactation. *Adv Exp Med Biol* 2020;1252:143–51. DOI: 10.1007/978-3-030-41596-9_20
24. Niknejad H., Khayat-Khoei M., Peirovi H., Abolghasemi H. Human amniotic epithelial cells induce apoptosis of cancer cells: a new anti-tumor therapeutic strategy. *Cytotherapy* 2014;16:33e40.
25. Redzovic A., Laskarin G., Dominovic M. et al. Mucins help to avoid alloreactivity at the maternal fetal interface. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:542152.
26. Terada T. Human fetal ductal plate revisited: II. MUC1, MUC5AC, and MUC6 are expressed in human fetal ductal plate and MUC1 is expressed also in remodeling ductal plate, remodeled ductal plate and mature bile ducts of human fetal livers. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:571e85.

27. Cramer D.W., Williams K., Vitonis A.F. et al. Puerperal mastitis: a reproductive event of importance affecting anti-mucin antibody levels and ovarian cancer risk. *Cancer Causes Control* 2013;24:1911e23.
28. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors). *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14(3):134–40. DOI: 10.1111/ajco.12780
29. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines, version 3.2022: Breast Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
30. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др. Активность протеасом и их субъединичный состав при гиперпластических процессах и раке эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2011;(4):64–8. Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Proteasome activity and their subunit composition in hyperplastic processes and endometrial cancer. *Опухоли женской репродуктивной системы = Tumors of female reproductive system* 2011;(4):64–8. (In Russ.)
31. Oh K.Y., Roberts V.H.J., Schabel M.C. et al. Gadolinium chelate contrast material in pregnancy: fetal biodistribution in the non-human primate. *Radiology* 2015;276(1):110e8. DOI: 10.1148/radiol.15141488
32. Bird S.T., Gelperin K., Sahin L. et al. First-trim ester exposure to gadolinium-based contrast agents: a utilization study of 4.6 million U.S. Pregnancies. *Radiology* 2019;293(1):193e200. DOI: 10.1148/radiol.2019190563
33. Evans S.R.T., Sarani B., Bhanot P., Feldman E. Surgery in pregnancy. *Curr Probl Surg* 2012;49(6):333e88. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2012.02.003
34. Committee on Obstetric Practice American Society of Anesthesiologists. Nonobstetric surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019;133:e285e6.
35. Van Gerwen M., Maggen C., Cardonick E. et al. Association of chemotherapy timing in pregnancy with congenital malformation. *JAMA Netw Open* 2021;4(6). DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.13180
36. Mazeron R., Barillot I., Mornex F., Giraud P. Radiothérapie et grossesse [Radiotherapy during pregnancy]. *Cancer Radiother* 2016;20(Suppl):S264–8. DOI: 10.1016/j.canrad.2016.07.024
37. Mazzola R., Corradini S., Eidemüller M. et al. Modern radiotherapy in cancer treatment during pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;136:13–9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.02.002
38. Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D. et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:349–57.
39. Azim H.A., Metzger-Filho O., de Azambuja E. et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:387–91.

Вклад авторов

А.Л. Чернышова: формулировка темы и концепции статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержимого, написание статьи;

А.А. Черняков: работа с литературой, написание статьи;

Е.Ю. Гарбуков, Н.А. Тарабановская: описание клинических примеров, поиск источников литературы;

Ю.М. Трушук, О.С. Диль: поиск и анализ источников литературы;

С.Э. Красильников: формулировка концепции статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержимого;

А.В. Шумейкина: перевод источников литературы.

Authors' contributions

A.L. Chernyshova: formulation of the topic and concept of the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, writing the article;

A.A. Chernyakov: work with literature, writing the article;

E.Yu. Garbukov, N.A. Tarabanovskaya: description of clinical cases, search for literature sources;

Yu.M. Trushchuk, O.S. Dil: search and analysis of literature sources;

S.E. Krasilnikov: formulation of the topic and concept of the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;

A.V. Shumeykina: translation of literature sources.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>

С.Э. Красильников / S.E. Krasilnikov: <https://orcid.org/0000-0003-0687-0894>

О.С. Диль / O.S. Dil: <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>

А.А. Черняков / A.A. Chernyakov: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>

Ю.М. Трушук / Yu.M. Trushchuk: <https://orcid.org/0000-0001-5926-2601>

Н.А. Тарабановская / N.A. Tarabanovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-1630-4466>

Е.Ю. Гарбуков / E.Yu. Garbukov: <https://orcid.org/0000-0002-2917-8158>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 22.05.2023. **Принята к публикации:** 16.06.2023.

Article submitted: 22.05.2023. **Accepted for publication:** 16.06.2023.