

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-16-25>

Рак молочной железы во время беременности: точка зрения онколога

Д.Г. Ульрих^{1,2}, П.В. Криворотко¹, Е.К. Жильцова¹, Я.И. Бондарчук¹, А.В. Соломахина¹, Н.С. Амиров¹, В.В. Мортада¹, Р.С. Песоцкий¹, Е.А. Калинина³, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, Е.А. Ульрих¹⁻³, В.Ф. Семиглазов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Дарья Глебовна Ульрих dashaulrikh@mail.ru

Введение. Злокачественные новообразования встречаются в 0,05–0,1 % случаев всех беременностей, при этом рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, ассоциированным с беременностью. Прогноз данной патологии остается предметом дискуссий в связи с противоречивыми заключениями исследований, также это заболевание требует мультидисциплинарного подхода для минимизации рисков как для матери, так и для плода.

Цель исследования – выявление проблем клинико-морфологической диагностики РМЖ, ассоциированного с беременностью, для улучшения результатов лечения.

Материалы и методы. В данное исследование включены 35 пациенток в возрасте старше 18 лет с диагнозом РМЖ на фоне беременности, получавшие лечение на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова и Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова в период с мая 2017 г. по март 2024 г.

Результаты. Средний возраст пациенток составил $35,34 \pm 3,57$ года. Из 35 беременных со злокачественными опухолями молочной железы диагноз в среднем был установлен на 23-й неделе беременности, на II–III стадиях заболевания. У 21 (60 %) пациентки опухоли были эстроген-рецептор- и прогестерон-рецептор-отрицательными по иммуногистохимическому подтипу. Генетические мутации выявлены в 30,3 % случаев. Прервали беременность 3 (8,8 %) пациентки. Системная терапия на фоне беременности была проведена 18 (51,4 %) пациенткам, оперативное вмешательство – 3 (8,6 %), и 11 (31,4 %) женщин отказались от лечения на фоне беременности и начали его лишь после родоразрешения. Прогрессирование РМЖ было установлено в 8 (22,9 %) случаях. Локорегионарный рецидив диагностирован у 1 (2,9 %) пациентки.

Выводы. Сложность в лечении и рост популяции пациенток с диагнозом РМЖ, ассоциированного с беременностью, подтверждают необходимость анализа отдельных случаев, проведения многоцентровых исследований, а также создания общего регистра с целью определения четких алгоритмов для диагностики и ведения данной патологии. Для своевременной диагностики РМЖ на фоне беременности необходимо проводить обследование молочных желез (ультразвуковая диагностика) на ранних сроках у женщин в возрасте старше 30 лет. Необходимо дальнейшее изучение разделения понятий РМЖ на фоне беременности и РМЖ на фоне лактации (в течение как минимум 3 лет после родоразрешения) для более точной оценки прогноза заболевания и оптимизации рекомендаций по ведению этих пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, репродуктивная система, злокачественное новообразование

Для цитирования: Ульрих Д.Г., Криворотко П.В., Жильцова Е.К. и др. Рак молочной железы во время беременности: точка зрения онколога. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):16–25.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-16-25>

Breast cancer during pregnancy: an oncologist's viewpoint

D.G. Ulrikh^{1,2}, P.V. Krivorotko¹, E.K. Zhiltsova¹, Ya.I. Bondarchuk¹, A.V. Solomakhina¹, N.S. Amirov¹, V.V. Mortada¹, R.S. Pesotskiy¹, E.A. Kalinina³, T. Yu. Semiglazova^{1,2}, E.A. Ulrikh¹⁻³, V.F. Semiglazov¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskiy Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia;

³V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Darya Glebovna Ulrikh dashaulrikh@mail.ru

Background. Malignant neoplasms occur in 0.05–0.1 % of all pregnancies, breast cancer (BC) is the most common malignant neoplasm associated with pregnancy. The prognosis of this pathology remains a subject of debate due to conflicting research findings and requires a multidisciplinary approach to minimize risks for both mother and fetus. The prognosis of this pathology remains a subject of debate due to conflicting research findings and requires a multidisciplinary approach to minimize risks for both mother and fetus.

Aim. Identification of problems in clinical and morphological diagnostics of pregnancy-associated BC to improve treatment outcomes.

Materials and methods. This study included 35 patients over the age of 18 years with a diagnosis of breast cancer during pregnancy, who received treatment at the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center and the V.A. Almazov National Medical Research Center from May 2017 to March 2024.

Results. The average age of patients was 35.34 ± 3.57 years. The diagnosis was established on average at 23 weeks of pregnancy, at stages II–III of the disease. 21 patients (60 %) were estrogen-receptor- and progesterone-receptor-negative by the immunohistochemical subtype. Genetic mutations were detected in 30.3 % of cases. Pregnancy was terminated in 3 (8.8 %) patients. Systemic therapy during pregnancy was performed in 18 (51.4 %) patients, surgery – in 3 (8.6 %) patients, and 11 (31.4 %) women refused treatment during pregnancy and started it only after delivery. Progression of BC was detected in 8 (22.9 %) of cases. Locoregional recurrence was diagnosed in 1 (2.9 %) patient.

Conclusion. The complexity of treatment and the growth of the population of patients diagnosed with pregnancy-associated BC confirm the need for analysis of individual cases, multicenter studies, and the creation of a common registry to determine clear algorithms for diagnosis and management of this pathology. For timely diagnosis of BC during pregnancy, it is necessary to conduct examinations of the mammary glands (ultrasound diagnostics) in early stages of women over 30 years of age. It is necessary to further study the division of the concepts of diagnosis of BC during pregnancy and BC during lactation (for at least 3 years after delivery) for a more accurate assessment of the prognosis of the disease and optimization of recommendations for the management of these patients.

Keywords: breast cancer, pregnancy, reproductive system, malignant neoplasm

For citation: Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K. et al. Breast cancer during pregnancy: an oncologist's viewpoint. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(2):16–25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-16-25>

Введение

Злокачественные новообразования встречаются в 0,05–0,1 % случаев всех беременностей [1, 2]. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным видом злокачественного новообразования, ассоциированного с беременностью [3–7]. Отмечается рост числа случаев РМЖ, выявленного на фоне беременности, из-за тенденции к увеличению возраста рожениц и росту заболеваемости РМЖ во всем мире [5, 8–10]. Тем не менее это сочетание встречается редко – по данным литературы, с частотой 1 случай РМЖ на 3–10 тыс. беременностей в развитых странах [5, 9, 11, 12], что затрудняет интерпретацию результатов диагностики и эффективности лечения.

В настоящее время термин «РМЖ, ассоциированный с беременностью» применяется при установлении диагноза во время беременности либо в течение 1 года после родов [13]. Хотя беременность и послеродовой период взаимосвязаны, появляющиеся данные литературы подтверждают необходимость отделять РМЖ, выявленный во время беременности, от РМЖ, уста-

новленного в послеродовом периоде, который, согласно новым сведениям, может длиться до 5–10 лет [14]. Каждый из этих 2 подтипов имеет уникальные биологические характеристики и прогноз.

Прогноз злокачественных новообразований молочной железы, ассоциированных с беременностью, остается предметом дискуссий в связи с противоречивыми заключениями исследований [5, 9, 15–19]. Во многих работах отмечено, что худший прогноз является результатом более агрессивных характеристик опухоли по сравнению с когортой небеременных пациенток [9, 11, 15–19]. Диагностика и лечение рака в этот период затруднены, поскольку симптомы опухоли могут быть замаскированы нормальными физиологическими изменениями организма женщины во время беременности, а также необходимо не только учитывать влияние всех неблагоприятных факторов на мать, но и минимизировать риски для плода.

Лечение данных пациенток должно проводиться мультидисциплинарной командой, в состав которой

входят онкологи, акушеры-гинекологи, неонатологи, радиотерапевты и другие специалисты. Важно также обеспечить формирование у пациентки долгосрочной комплаентности к назначенному лечению.

Цель исследования — выявление проблем клинкоморфологической диагностики РМЖ, ассоциированного с беременностью, для улучшения результатов лечения.

Материалы и методы

Отбор пациенток. Исследование основано на анализе данных канцер-регистра, который включает информацию о 55 пациентках с диагнозом РМЖ, ассоциированного с беременностью, получивших лечение на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова и Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова в период с мая 2017 г. по март 2024 г. Из них 35 случаев РМЖ были диагностированы во время беременности, а 20 пациенткам диагноз был установлен после родов. В исследование были включены женщины в возрасте старше 18 лет, которым диагноз РМЖ был установлен на фоне беременности ($n = 35$). В случае, если женщина желала сохранить беременность, лечение начиналось незамедлительно, исключая системную лекарственную терапию в I триместре и лучевую терапию на любом сроке беременности [20]. Все пациентки находились под наблюдением многопрофильной команды врачей.

Эпидемиологические и клинко-патологические данные (результаты трепанобиопсии), а также ретроспективная информация иммуногистохимического исследования для статуса рецепторов эстрогена, рецепторов прогестерона и рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) были извлечены из архивов историй болезни, из базы данных медицинской информационной системы VistaMed. Инструментальная визуализация (при необходимости: ультразвуковое исследование и/или магнитно-резонансная томография, и/или компьютерная томография) для диагностики проводилась с минимизацией рисков побочных эффектов для плода [20]. Стадирование РМЖ осуществлялось согласно классификации злокачественных опухолей TNM (8-е издание, 2017).

Методы статистического анализа. Статистический анализ выполнен с использованием программы StatTech v.4.7.1 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (standard deviation, SD). В качестве меры репрезента-

тивности для средних значений указывали границы 95 % доверительного интервала. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1–Q3$). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Результаты

Из 35 беременных со злокачественными опухолями молочной железы диагноз в среднем был установлен на 23-й неделе беременности ($M \pm SD$: $23,26 \pm 7,88$ нед). Клинко-демографические характеристики пациенток в зависимости от срока установления диагноза и триместра представлены в табл. 1. Большинство беременных женщин обращались за медицинской помощью при II–III стадиях РМЖ ($n = 28$ (80 %)), с поражением регионарных лимфатических узлов ($n = 20$ (57,1 %)). Отдаленное метастазирование, диагностированное у 5 пациенток, во всех случаях было локализовано в костях, из них одномоментно у 3 (60 %) пациенток в сочетании с поражением головного мозга, у 1 (20 %) пациентки — плевры и еще у 1 (20 %) — печени. Морфологический статус опухолей у пациенток с метастатическими формами был представлен различными подтипами новообразований. У 21 (60 %) пациентки опухоли были эстроген-рецептор- и прогестерон-рецептор-отрицательными, почти у половины ($n = 16$ (45,7 %)) больных диагностирован трижды негативный подтип РМЖ, и только 6 (17,1 %) пациенток были с HER2-положительными опухолями. Преимущественно опухолевые новообразования молочной железы имели III степень злокачественности ($n = 22$ (62,9 %)). Генетические мутации выявлены в 10 (30,3 %) случаях (у 2 пациенток мутации не были определены на момент проведения исследования): в гене *BRCA1* — в 9 (90 %) случаях, в гене *BRCA2* — в 1 (10 %) случае.

Среди исследуемой когорты большинство были беременными повторно: на фоне 2-й беременности опухоль выявлена в 15 (42,9 %) случаях, на фоне 3–4-й беременности — в 9 (25,7 %).

Средний возраст пациенток составил $35,34 \pm 3,57$ года (от 27 до 45 лет). В возрасте 30–39 лет были 30 (85,7 %) пациенток, и только 5 (14,3 %) женщин были моложе 30 лет и 40 лет и старше (рис. 1).

Средний срок гестации, на фоне которого устанавливался диагноз РМЖ, составил 23 (3–38) нед (табл. 2). Срочные роды (≥ 37 нед) были в 22 (62,9 %) случаях. В большинстве случаев родоразрешение происходило через естественные родовые пути ($n = 27$ (77,1 %)). Прервали беременность 3 (8,8 %) пациентки, у которых диагноз был поставлен в I триместре. Системное лечение на фоне беременности было проведено 18 (51,4 %) пациенткам, от 2 до 4 курсов по схеме AC

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациенток с диагнозом рака молочной железы на фоне беременности в зависимости от срока гестации (триместра)

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with breast cancer during pregnancy depending on the gestational age (trimester)

Показатель Parameter	Триместр, в котором установлен диагноз The trimester at diagnosis		
	I n = 4 (11,4 %)	II n = 19 (54,3 %)	III n = 12 (34,3 %)
Медиана возраста, лет Median age, years	36,00	37,00	33,00
Стадия рака молочной железы, n (%): Breast cancer stage, n (%):			
0	0	1 (5,2)	0
I	0	0	1 (8,3)
II	2 (50,0)	10 (52,6)	4 (33,3)
III	1 (25,0)	4 (21,1)	7 (58,4)
IV	1 (25,0)	4 (21,1)	0
Градация, n (%): Grade, n (%):			
1	0	1 (5,2)	0
2	1 (25,0)	6 (31,6)	5 (41,7)
3	3 (75,0)	12 (63,2)	7 (58,3)
Молекулярно-гистологический подтип, n (%): Molecular-histological subtype, n (%):			
люминальный A luminal A	1 (25,0)	5 (26,3)	3 (25,0)
люминальный B, HER2/neu-отрицательный luminal B, HER2/neu-negative	1 (25,0)	2 (10,5)	1 (8,3)
люминальный B, HER2/neu-положительный luminal B, HER2/neu-positive	0	1 (5,3)	0
нелюминальный, HER2/neu-положительный non-luminal, HER2/neu-positive	0	2 (10,5)	3 (25,0)
трижды негативный triple negative	2 (50,0)	9 (47,4)	5 (41,7)

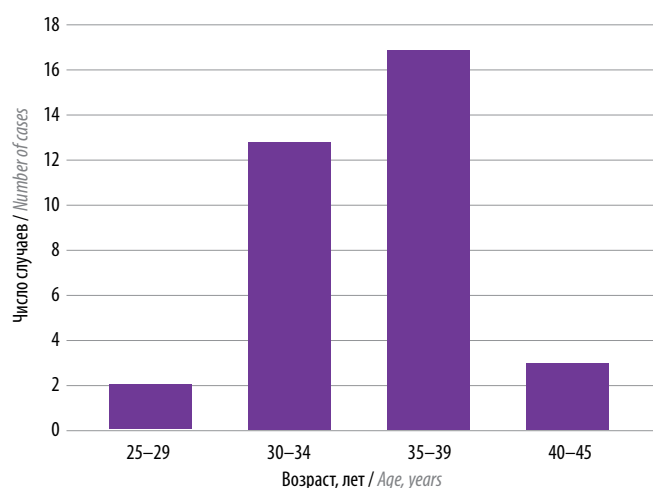


Рис. 1. Возраст, в котором устанавливался диагноз рака молочной железы, ассоциированного с беременностью

Fig. 1. Age at diagnosis of pregnancy-associated breast cancer

(доксорубицин 60 мг/м² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно), начиная

с II триместра беременности. Оперативное вмешательство на фоне беременности было выполнено 3 (8,6 %) пациенткам без введения радиоколлоидных препаратов. Двум больным с диагностической целью по месту жительства были выполнены секторальные резекции молочных желез, у 1 женщины одномоментно проведена инцизионная биопсия аксиллярных лимфатических узлов и после дообследования установлена IV стадия, у другой был установлен РМЖ II стадии с трижды негативным подтипом, назначено соответствующее лечение. Еще 1 пациентке выполнены органосохраняющая операция и аксиллярная лимфодиссекция с проведением дальнейшей химиотерапии на фоне беременности и лучевой терапии после родоразрешения. Одиннадцать (31,4 %) женщин с установленным диагнозом РМЖ отказались от проводимого лечения на фоне беременности и начали его лишь после родоразрешения. Все дети, родившиеся в срок, были здоровыми и доношенными, независимо от того, получали матери лечение во время беременности или нет.

Медиана срока наблюдения составила 11,00 мес (от 3 мес до 7 лет). Прогрессирование РМЖ было

установлено в 8 (22,9 %) из 35 случаев: у пациенток, которым диагноз был установлен в I триместре, — в 25,0 % (1 из 4) случаев, во II триместре — в 21,1 % (4 из 19) случаев, в III триместре — в 25,0 % (3 из 12) случаев (табл. 3). Из 8 пациенток у 4 во II триместре беременности первично была установлена IV стадия заболевания с разными иммуногистохимическими подтипами, и они получали соответствующее системное лечение, 1 из этих 4 пациенток приступила к лечению после родоразрешения. У 3 (37,5 %) из 8 пациенток была обнаружена мутация в гене *BRCA1*. Локорегионарный рецидив был диагностирован у 1 (2,9 %) пациентки из 35, через 3 года после комбинированного лечения (нерадикальное оперативное вмешательство, химиотерапия по схеме AC) во II триместре беременности.

Обсуждение

Рак молочной железы является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием, ассоциированным с беременностью [13, 21–23]. Данная патология выявляется у молодых пациенток на более поздних стадиях по сравнению с когортой небеременных [15, 16, 18, 19, 24–26], с высокой степенью злокачественности (G_3) и неминуемым иммуногистохимическим подтипом [11, 16–18, 24]. Трижды негативные новообразования или опухоли с положительным HER2-статусом, а также наличие мутаций в генах *BRCA1/2* гораздо чаще наблюдаются в молодом возрасте [9, 27–30]. Таким образом, высокая экспрессия агрессивных биопатологических характеристик опухоли обусловлена более молодым возрастом во время установления диагноза, а не самой беременностью,

Таблица 2. Основные данные пациенток с диагнозом рака молочной железы на фоне беременности в зависимости от триместра установления диагноза
Table 2. The main data of patients with breast cancer during pregnancy, depending on the trimester of diagnosis

Показатель Parameter	Триместр, в котором установлен диагноз The trimester at diagnosis		
	I <i>n</i> = 4 (11,4 %)	II <i>n</i> = 19 (54,3 %)	III <i>n</i> = 12 (34,3 %)
Диагностика, срок гестации ($M \pm SD^*$), нед Diagnostics, gestational age ($M \pm SD^*$), weeks	6,00	22,00	30,00
Срок родоразрешения (Me^{**}), нед Date of childbirth (Me^{**}), weeks	34,00	37,00	37,00
Настоящая беременность, <i>n</i> (%): Current pregnancy, <i>n</i> (%):			
1	4 (100)	5 (26,3)	2 (16,7)
2	0	8 (42,1)	7 (58,3)
3	0	5 (26,3)	3 (25,0)
4	0	1 (5,3)	0
Вариант родоразрешения, <i>n</i> (%): Delivery variant, <i>n</i> (%):			
естественные роды natural childbirth	1 (25,0)	15 (78,9)	11 (91,7)
кесарево сечение caesarean section	0	4 (21,1)	1 (8,3)
прерывание беременности abortion	3 (75,0)	0	0
Начало лечения, <i>n</i> (%): Treatment initiation, <i>n</i> (%):			
хирургический этап surgical stage	0	3 (15,7)	0
системное лечение systemic treatment	1 (25,0)***	12 (63,2)	5 (41,7)
после родоразрешения after delivery	0	4 (21,1)	7 (58,3)

* $M \pm SD$ — средняя арифметическая величина $\pm$ стандартное отклонение. ** Me — медиана. ***Диагноз был установлен в I триместре, химиотерапия была начата во II триместре беременности.

* $M \pm SD$ — mean $\pm$ standard deviation. ** Me — median. ***Breast cancer was diagnosed in the first trimester, and chemotherapy was started in the second trimester of pregnancy.

Таблица 3. Основные данные 8 пациенток с клиникой прогрессирования заболевания

Table 3. Basic data of 8 patients with clinical manifestations of disease progression

№ пациентки No. of patient	Стадия заболевания Disease stage	Мутация Mutation	Иммуногистохимический подтип Immunohistochemical subtype	Возраст, лет Age, years	Триместр, в котором установлен диагноз (срок, нед) The trimester at diagnosis (term, weeks)	Лечение в период беременности Treatment during pregnancy	Срок родов, нед Term of childbirth, weeks
1	I (T1N0M0)	<i>BRCA1</i>	Люминальный А Luminal A	37	III (30)	Не проводилось No	37
2	II (T3N0M0)	Нет No	Люминальный В HER2— Luminal B HER2—	37	I (13)	Прерывание беременности Abortion	—
3	III (T2N3M0)	Нет No	Люминальный В HER2— Luminal B HER2—	32	III (31)	Химиотерапия Chemotherapy	37
4	III (T3N2M0)	<i>BRCA1</i>	Трижды негативный Triple negative	32	III (29)	Химиотерапия Chemotherapy	34
5	IV (T4N3M1)	Нет No	HER2+	35	II (20)	Не проводилось No	37
6	IV (T4N3M1)	Нет No	Трижды негативный Triple negative	38	II (21)	Химиотерапия Chemotherapy	37
7	IV (T3N1M1)	Нет No	Люминальный А Luminal A	37	II (24)	Нерадикальная операция, химиотерапия Non-radical surgery, chemotherapy	29
8	IV (T4N2M1)	<i>BRCA1</i>	Люминальный В HER2— Luminal B HER2—	37	II (24)	Химиотерапия Chemotherapy	33

и может оказать сильное отрицательное влияние на прогноз заболевания [15, 16, 19, 24–26]. В отношении гормонального статуса в исследуемой группе были шире распространены опухоли, классифицированные как эстроген-рецептор- и прогестерон-рецептор-отрицательные ($n = 21$ (60 %)). Трижды негативный подтип РМЖ был установлен почти у половины пациенток ($n = 16$ (45,7 %)), тогда как опухоли с положительным HER2-статусом составляли лишь 1/5 когорты ($n = 6$ (17,1 %)). Мутации в генах *BRCA1/2* были обнаружены в 30,3 % случаев.

Согласно динамике показателей заболеваемости РМЖ в России в 2020 г., рост числа случаев данной патологии отмечается с возрастом, от 30 до 65 лет (пик диагностики РМЖ фиксируется в 61 год) [8]. В представленном исследовании средний возраст пациенток составил 35 (27–45) лет, наиболее часто злокачественное новообразование было диагностировано в диапазоне от 30 до 40 лет ($n = 30$ (85,7 %)), без тенденции к увеличению числа случаев с возрастом (см. рис. 1). Когорты пациенток младше 30 лет ($n = 2$ (5,7 %)) и старше 40 лет ($n = 3$ (8,6 %)) были небольшими, поэтому онкологи-

ческая настороженность во время беременности должна сохраняться в каждой возрастной группе.

Задержка в диагностике РМЖ может быть ассоциирована с тем, что клиническая картина злокачественного новообразования ошибочно принимается за естественные изменения, связанные с беременностью. В исследуемой когорте большинство пациенток были беременными повторно ($n = 24$ (68,6 %)), что может быть связано с меньшей настороженностью пациенток после ведения 1-х родов и более низкой обращаемостью за медицинской помощью во время последующих беременностей. Чаще всего пациентки приходили к врачу во время II (54,3 %) и III (34,3 %) триместров беременности, на II–III стадиях заболевания (80 %). В настоящее время отмечается тенденция к выявлению РМЖ на ранних стадиях: если в 2011 г. на I и II стадиях диагностировано 65 % случаев РМЖ, то в 2020 г. их доля составила уже 72 % [8]. Однако на фоне беременности наблюдаются клинически очевидные случаи со злокачественными новообразованиями размером >2 см в диаметре ($n = 33$ (94,3 %)) и с поражением регионарных лимфатических узлов ($n = 20$ (57,1 %)).

Если пациентка не желает продолжать беременность, в Российской Федерации ее можно прервать до 12 нед гестационного возраста, сроки прерывания беременности по медицинским показаниям согласовываются индивидуально на врачебном консилиуме [31]. Три (8,6 %) пациентки из 35 в данном исследовании приняли решение прервать беременность с целью незамедлительного начала необходимого лечения. Хирургия считается самым безопасным методом лечения на любой стадии беременности. Однако хирургические вмешательства на ранних сроках несут повышенный риск для плода с анестезиологической точки зрения, поэтому по возможности желательно отложить этот этап до II триместра. В свою очередь, несколько исследований показали, что большинство анестетиков безопасны для плода [32, 33]. В нашем исследовании 3 (9,4 %) пациенткам на первом этапе было выполнено оперативное вмешательство во II триместре беременности. Наблюдение без лечения, ведущее к приемлемым срочным родам, связано с риском прогрессирования заболевания. Следовательно, врачи часто выбирают химиотерапию в качестве стратегии лечения для достижения доношенной беременности при одновременном уменьшении размера опухолевого новообразования. Транзиторный миелосупрессивный эффект химиотерапии влияет как на мать, так и на ребенка. Антрациклины, таксаны и алкилирующие агенты можно безопасно использовать после I триместра, за 3 нед до родов рекомендовано прекратить введение химиопрепаратов [11, 16–18, 24]. Практически половина (18 из 32, 56,2 %) пациенток данного исследования получали системное лечение во время беременности, оно включало от 2 до 4 циклов химиотерапии по схеме АС (доксорубин 60 мг/м² внутривенно + циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно). Гормональная терапия и радиотерапия не рекомендуются на любом сроке беременности [11, 17, 20, 24, 26]. Одиннадцать (11 из 32, 34,4 %) пациенток после подробного обсуждения с лечащим врачом всех рисков и безопасности для здоровья матери и плода решили отложить лечение и начать его после разрешения.

Прогноз РМЖ, ассоциированного с беременностью, противоречив: некоторые исследования указывают на худшие результаты по сравнению с небеременными пациентками, тогда как другие показывают схожий прогноз при сопоставлении возраста, стадии и биологических особенностей опухоли [15, 16, 34]. Медиана срока наблюдения в нашем исследовании составила 11 мес (от 3 мес до 7 лет). В данной когорте пациенток прогрессирование заболевания с поражением легких, костей, печени и головного мозга было диагностировано у 8 (22,9 %) женщин. У 1 (2,9 %) пациентки отмечен локорегионарный рецидив через 3 года после комбинированного лечения.

Еще один фактор, требующий пристального внимания, – разделение понятия РМЖ, ассоциированного с беременностью, на 2 термина: РМЖ, который был диагностирован на фоне текущей беременности (БРМЖ), и РМЖ, диагностированный в послеродовом периоде (ППРМЖ), на фоне лактации, с удлинением интервала охвата наблюдения более чем на 1 год, как минимум до 3 лет. Хотя беременность и послеродовой период тесно связаны, появляющиеся доказательства подтверждают необходимость рассматривать эти понятия по отдельности. Это связано с особенностями морфологического генеза и биологических событий, которые претерпевают молочные железы во время беременности и послеродового периода и могут уникальным образом влиять на течение болезни и ответ на проводимое лечение [14]. Согласно данным V.F. Borges и соавт., представленным в 2016 г., РМЖ в послеродовом периоде развивается в течение 5–10 лет после беременности и, по оценкам, составляет 35–55 % всех случаев РМЖ у женщин моложе 45 лет [35]. Диагноз РМЖ, установленного в послеродовом периоде, ассоциируется с худшим прогнозом по сравнению с когортами молодых пременопаузальных пациенток с диагнозом РМЖ на фоне беременности или без нее. Показатели выживаемости остаются ниже и с более чем двукратным увеличением риска метастазирования даже после корректировки на возраст, стадию, степень злокачественности и гормональный статус заболевания у пациенток с ППРМЖ [13, 29, 36]. Эти результаты теряются при группировке определений ППРМЖ и БРМЖ в один термин [37]. С момента разработки определения «РМЖ, ассоциированный с беременностью» стало доступно больше данных о клеточных и молекулярных различиях между БРМЖ и ППРМЖ (включая соответствующие тканевые микроокружения). Во время беременности эпителий молочной железы подвергается пролиферации и дифференциации в рамках подготовки к лактации. После родов, при отсутствии лактации или во время отлучения ребенка от груди железа перестраивается в состояние, морфологически и функционально похожее на состояние до беременности, посредством процесса, называемого инволюцией. Предполагается, что инволюция при наличии субклинического заболевания увеличивает метастатический потенциал ППРМЖ [14, 38]. У пациенток с ППРМЖ паттерны измененной иммунной инфильтрации, цитокиновые профили или и то, и другое могут сохраняться в первичной микросреде опухоли в течение нескольких лет после родов [39]. Взаимодействие между субклиническим заболеванием, ремоделированием стромы, подобным заживлению ран, и инфильтрацией толерантных иммунных клеток может объяснить худший прогноз ППРМЖ по сравнению с БРМЖ, а также противоречивые результаты,

полученные в исследованиях, в которых оба термина рассматриваются под одним определением [14].

Дальнейшие работы, включая вклад в национальные и международные регистры материнских и neonатальных результатов диагностики и лечения пациенток с диагнозом РМЖ на фоне беременности, необходимы для расширения и систематизации знаний, особенно с учетом высококачественных данных рандомизированных клинических исследований, проведение которых обычно невозможно в этих условиях [40]. Обследования и терапия такой когорты пациенток должны планироваться в междисциплинарных условиях на каждом этапе оказания медицинской помощи.

Выводы

Сложность в лечении и рост популяции пациенток с диагнозом РМЖ, ассоциированного с беременно-

стью, подтверждают необходимость анализа отдельных случаев, проведения многоцентровых исследований, а также создания общего регистра с целью определения четких алгоритмов для диагностики и ведения данной патологии.

Для своевременной диагностики РМЖ на фоне беременности необходимо проводить обследование молочных желез (ультразвуковая диагностика) на ранних сроках у женщин в возрасте старше 30 лет, сохраняя онкологическую настороженность и в более раннем возрасте.

Необходимо дальнейшее изучение разделения понятий РМЖ на фоне беременности и РМЖ на фоне лактации (в течение как минимум 3 лет после родоразрешения) для более точной оценки прогноза заболевания и оптимизации рекомендаций по ведению этих пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cordeiro C.N., Gemignani M.L. Gynecologic malignancies in pregnancy: Balancing fetal risks with oncologic safety. *Obstet Gynecol Surv* 2017;72(3):184–93. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000407
- Boudy A.S., Zaccarini F., Selleret L. et al. Oncological management of pregnancy-associated cancers: Analysis from the French CALG (Cancer Associé à La Grossesse) Network. *Acta Oncol* 2020;59(9):1043–50. DOI: 10.1080/0284186X.2020.1767300
- Калинина Е.А., Первунина Т.М., Ли О.А. и др. Злокачественные опухоли репродуктивной системы, выявленные на фоне беременности: перинатальные исходы. *Вопросы онкологии* 2025;70(6):1166–74. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1166-1174
Kalinina E.A., Pervunina T.M., Li O.A. et al. Malignant tumors of the reproductive system detected during pregnancy: perinatal outcomes. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2025;70(6):1166–74. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1166-1174
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 2020;70(4):313. DOI: 10.3322/caac.21609
- Cottreau C.M., Dashevsky I., Andrade S.E. et al. Pregnancy-associated cancer: A U.S. population-based study. *J Womens Health (Larchmt)* 2019;28(2):250–7. DOI: 10.1089/jwh.2018.6962
- Sorouri K., Loren A.W., Amant F., Partridge A.H. Patient-centered care in the management of cancer during pregnancy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2023;43:e100037. DOI: 10.1200/EDBK_100037
- Ulrikh E., Kalinina E., Dikareva E. et al. Personalized treatment of malignant tumors during pregnancy. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(26):e29803. DOI: 10.1097/MD.00000000000029803
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
- Johansson A.L.V., Andersson T.M., Hsieh C.C. et al. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. *Int J Cancer* 2018;142(7):1343–54. DOI: 10.1002/ijc.31174
- Возрастные коэффициенты рождаемости (на 1000 женщин), 1950–2017. Росстат. Доступно по: <https://www.demoscope.ru/weekly/app/app40asfr.php?reg=26>. Age-specific fertility rates (per 1,000 women), 1950–2017. Rosstat. Available at: <https://www.demoscope.ru/weekly/app/app40asfr.php?reg=26>. (In Russ.).
- Silverstein J., Post A.L., Chien A.J. et al. Multidisciplinary management of cancer during pregnancy. *JCO Oncol Pract* 2020;16(9):545–57. DOI: 10.1200/OP.20.00077
- Dalmartello M., Negri E., La Vecchia C. et al. Frequency of pregnancy-associated cancer: A systematic review of population-based studies. *Cancers (Basel)* 2020;12(6):1356. DOI: 10.3390/cancers12061356
- Lyons T.R., Schedin P.J., Borges V.F. Pregnancy and breast cancer: When they collide. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2009;14(2):87–98. DOI: 10.1007/s10911-009-9119-7
- Amant F., Lefrère H., Borges V.F. et al. The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used. *Lancet Oncol* 2021;22(6):753, 754. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00183-2
- Liao Q., Deng D., Xie Q. et al. Clinical characteristics, pregnancy outcomes and ovarian function of pregnancy-associated breast cancer patients: A retrospective age-matched study. *BMC Cancer* 2022;22(1):152. DOI: 10.1186/s12885-022-09260-6
- Muñoz-Montaño W.R., Cabrera-Galeana P., de la Garza-Ramos C. et al. Prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy and early postpartum according to immunohistochemical subtype: A matched case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2021;188(2):489–500. DOI: 10.1007/s10549-021-06225-4
- O’Sullivan C.C., Irshad S., Wang Z. et al. Clinico-pathologic features, treatment and outcomes of breast cancer during pregnancy or the post-partum period. *Breast Cancer Res Treat* 2020;180(3):695–706. DOI: 10.1007/s10549-020-05585-7

18. Suelmann B.B.M., van Dooijeweert C., van der Wall E. et al. Pregnancy-associated breast cancer: Nationwide Dutch study confirms a discriminatory aggressive histopathologic profile. *Breast Cancer Res Treat* 2021;186(3):699–704. DOI: 10.1007/s10549-021-06130-w
19. Wang B., Yang Y., Jiang Z. et al. Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Thorac Cancer* 2019;10(5):1060–8. DOI: 10.1111/1759-7714.13045
20. Стенина М.Б., Пароконная А.А., Полушкина Е.С. и др. Особенности лекарственной терапии при солидных опухолях на фоне беременности. *Злокачественные опухоли* 2024;14(3s2–1): 47–64. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-03
21. Amant F., Deckers S., Van Calsteren K. et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010;46(18):3158–68. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.09.010
22. Дашян Г.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю. РМЖ и беременность. Клинические рекомендации РООМ 2018 г. по диагностике и лечению рака молочной железы. М., 2018. С. 397–412.
Dashyan G.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu. Breast cancer and pregnancy. Clinical recommendations of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists 2018 for the diagnosis and treatment of breast cancer. Moscow, 2018. (In Russ.). Pp. 397–412.
23. Дашян Г.А., Семиглазов В.Ф., Топузов Э.Э. и др. Рак молочной железы и беременность. *Фарматека* 2014;(4):18–22. Dashyan G.A., Semiglazov V.F., Topuzov E.E. et al. Breast cancer and pregnancy. *Farmateka = Pharmacy* 2014;(4):18–22. (In Russ.).
24. Ramírez-Torres N., Asbun-Bojalil J., Hernández-Valencia M. Embarazo y cáncer de mama [Pregnancy and breast cancer]. *Cir Cir* 2013;81(2):98–107.
25. Murphy B.L., Day C.N., Hoskin T.L. et al. Adolescents and young adults with breast cancer have more aggressive disease and treatment than patients in their forties. *Ann Surg Oncol* 2019;26(12):3920–30. DOI: 10.1245/s10434-019-07653-9
26. Bakhuis C.F.J., Suelmann B.B.M., van Dooijeweert C. et al. Receptor status of breast cancer diagnosed during pregnancy: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;168:103494. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103494
27. Boudy A.S., Naoura I., Selleret L. et al. Propensity score to evaluate prognosis in pregnancy-associated breast cancer: Analysis from a French cancer network. *Breast* 2018;40:10–5. DOI: 10.1016/j.breast.2018.03.014
28. 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;160(2):347–60. DOI: 10.1007/s10549-016-3989-3
29. Ploquin A., Pistilli B., Tresch E. et al. 5-year overall survival after early breast cancer diagnosed during pregnancy: A retrospective case-control multicentre French study. *Eur J Cancer* 2018;95:30–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.030
30. Shao C., Yu Z., Xiao J. et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: A meta-analysis. *BMC Cancer* 2020;20(1):746. DOI: 10.1186/s12885-020-07248-8
31. Приказ Минздрава РФ от 03.12.2007 № 736 (ред. от 27.12.2011) «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти 2008;(9).
Order of the Ministry of Health of Russia of No. 736 dated 3 December 2007 (as amended on 27 December 2011) “On approval of the list of medical indications for artificial termination of pregnancy”. *Bulletin of Regulatory Acts of Federal Executive Bodies* 2008;(9). (In Russ.).
32. Nejdlova M., Johnson T. Anaesthesia for non-obstetric procedures during pregnancy. *CEACCP* 2012;12(4):203–6. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mks022
33. Haataja A., Kokki H., Uimari O., Kokki M. Non-obstetric surgery during pregnancy and the effects on maternal and fetal outcomes: A systematic review. *Scand J Surg* 2023;112(3):187–205. DOI: 10.1177/14574969231175569
34. Ramírez-Torres N., Rivas-Ruiz R., Reyes-López A. Breast cancer in pregnant young women: Clinicopathological profile, survival, and pregnancy outcomes. *Cureus* 2023;15(10):e47578. DOI: 10.7759/cureus.47578
35. Borges V.F., Elder A.M., Lyons T.R. Deciphering pro-lymphangiogenic programs during mammary involution and postpartum breast cancer. *Front Oncol* 2016;6:227. DOI: 10.3389/fonc.2016.00227
36. Amant F., von Minckwitz G., Han S.N. et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: Results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2532–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.6335
37. Callihan E.B., Gao D., Jindal S. et al. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(2):549–59. DOI: 10.1007/s10549-013-2437-x
38. Schedin P. Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2006;6(4):281–91. DOI: 10.1038/nrc1839
39. Lyons T.R., O’Brien J., Borges V.F. et al. Postpartum mammary gland involution drives progression of ductal carcinoma *in situ* through collagen and COX-2. *Nat Med* 2011;17(9):1109–15. DOI: 10.1038/nm.2416
40. Ульрих Е.А., Первунина Т.М., Комличенко Э.В. и др. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU2021622846. Регистр пациенток со злокачественными новообразованиями, ассоциированными с беременностью. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
Ulrikh E.A., Pervunina T.M., Komlichenko E.V. et al. Certificate of state registration of the database No. RU2021622846. Registry of patients with malignant neoplasms associated with pregnancy. V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia. (In Russ.).

Вклад авторов

Д.Г. Ульрих, П.В. Криворотко, Е.К. Жильцова: разработка дизайна исследования, сбор и статистическая обработка полученных данных, написание статьи;

Я.И. Бондарчук, А.В. Соломахина: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

Н.С. Амиров, В.В. Мортада, Р.С. Песоцкий: написание статьи;

Е.А. Ульрих, Т.Ю. Семиглазова: консультативная помощь, редактирование статьи;

В.Ф. Семиглазов, Е.А. Калинина: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

D.G. Ulrikh, P.V. Krivorotko, E.K. Zhiltsova: study design development, collecting the data and statistical processing of data obtained, writing the article;

Ya.I. Bondarchuk, A.V. Solomahina: study design development, data analysis;

N.S. Amirov, V.V. Mortada, R.S. Pesotskiy: writing the article;

E.A. Ulrikh, T.Yu. Semiglazova: advisory assistance, editing the article;

V.F. Semiglazov, E.A. Kalinina: a review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Г. Ульрих / D.G. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-1346-933X>

П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>

Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>

Я.И. Бондарчук / Ya.I. Bondarchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6442-0106>

Н.С. Амиров / N.S. Amirov: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>

В.В. Мортада / V.V. Mortada: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>

Р.С. Песоцкий / R.S. Pesotskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>

Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

Е.А. Ульрих / E.A. Ulrich: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>

Е.А. Калинина / E.A. Kalinina: <https://orcid.org/0000-0002-2567-6168>

В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia.