

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ CLINICAL STUDIES

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-5-16

УДК: 618.19-006.6+618.2



Для цитирования: Ульрих Д.Г., Криворотько П.В., Жильцова Е.К., Бондарчук Я.И., Чекина Ю.А., Халтурин В.Ю., Калинина Е.А., Кудайбергенова А.Г., Семиглазова Т.Ю., Ульрих Е.А., Семиглазов В.Ф. Смена парадигм, определение «рак молочной железы, ассоциированный с беременностью» устарело. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 5–16. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-5-16

For citation: Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., Bondarchuk Y.I., Chekina Yu.A., Khalturin V.J., Kalinina E.A., Kudaibergenova A.G., Semiglazova T.Y., Ulrikh E.A., Semiglazov V.F. The paradigm shift, the definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 5–16. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-5-16

## СМЕНА ПАРАДИГМ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ» УСТАРЕЛО

Д.Г. Ульрих<sup>1,2</sup>, П.В. Криворотько<sup>1</sup>, Е.К. Жильцова<sup>1</sup>, Я.И. Бондарчук<sup>1</sup>,  
Ю.А. Чекина<sup>3</sup>, В.Ю. Халтурин<sup>2</sup>, Е.А. Калинина<sup>3</sup>, А.Г. Кудайбергенова<sup>1</sup>,  
Т.Ю. Семиглазова<sup>1,2</sup>, Е.А. Ульрих<sup>1,3</sup>, В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

### Аннотация

**Введение.** Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью (РМЖаб), диагностируется во время беременности или в течение 1-го года после родов и характеризуется более агрессивным течением и худшим прогнозом по сравнению с РМЖ у небеременных пациенток. Это может быть связано с поздней диагностикой, биологическими особенностями опухоли (например, HER2-позитивность или трижды негативный статус), а также различиями в микроокружении опухоли во время беременности и лактации.

**Цель исследования** – определить прогноз РМЖ в зависимости от периода установления диагноза («на фоне беременности» или «в раннем послеродовом периоде»). **Материал и методы.** В исследование включены 56 пациенток с диагнозом РМЖаб, получавших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с января 2016 г. по август 2024 г. В 35 случаях РМЖ диагностирован во время беременности (БРМЖ), 21 пациентке диагноз установлен в послеродовом периоде (ППРМЖ). Пациентки были сопоставимы с 2 группами контроля, в которые было включено 70 и 42 больных в соответствии с возрастом на момент постановки диагноза ( $\pm 3$  года), годом постановки диагноза ( $\pm 2$  года), клинической стадией и подтипов ИГХ.

**Результаты.** Средний возраст пациенток составил 34,9 года (от 27 до 45 лет). Большинство беременных женщин обращались за медицинской помощью при II–III стадиях РМЖ (28/35, 80 %), с поражением регионарных лимфатических узлов (ЛУ) (20/35, 57,1 %). На фоне лактации – на II–III стадиях 71,4 % (15/21), с поражением ЛУ – 71,4 % (15/21). 14 пациенток в группе ППРМЖ были с гормон-позитивными опухолями – 66,7 % (14/21). Большинство больных в группе БРМЖ (21/35, 60 %) были ER- и PR-отрицательными, у половины больных был тройной негативный подтип РМЖ (16/35, 45,7 %). Медиана наблюдения составила 50 мес (от 6 мес до 8 лет). Прогрессирование РМЖ на фоне беременности установлено в 22,9 % (8/35) случаев. Прогрессирование при РМЖ на фоне лактации составило 38,1 % (8/21). Трехлетние показатели БРВ в группе БРМЖ составили 73,1 % против 85,3 % в контрольной группе ( $p=0,014$ ) и 51,1 % в послеродовом

периоде против 81,9 % в контрольной группе ( $p=0,032$ ). **Заключение.** Время установки диагноза РМЖ во время беременности или в раннем послеродовом периоде может являться независимым фактором неблагоприятного прогноза заболевания. Проведенное исследование продемонстрировало значимое снижение БРВ в группах БРМЖ (на 13,8 %) и ППРМЖ (на 30,8 %) по сравнению с сопоставимыми контрольными группами ( $p<0,05$ ). Только разделение понятия рака молочной железы, ассоциированного с беременностью, на БРМЖ и ППРМЖ может улучшить наше понимание особенностей биологии опухоли во время беременности, на фоне лактации и инволюции молочных желез.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, беременность, лактация, ранний послеродовый период, прогноз, злокачественные новообразования.

## THE PARADIGM SHIFT, THE DEFINITION OF PREGNANCY-ASSOCIATED BREAST CANCER IS OUTDATED

D.G. Ulrikh<sup>1,2</sup>, P.V. Krivorotko<sup>1</sup>, E.K. Zhiltsova<sup>1</sup>, Y.I. Bondarchuk<sup>1</sup>,  
Yu.A. Chekina<sup>3</sup>, V.J. Khalturin<sup>2</sup>, E.A. Kalinina<sup>3</sup>, A.G. Kudaibergenova<sup>1</sup>,  
T.Y. Semiglazova<sup>1,2</sup>, E.A. Ulrikh<sup>1,3</sup>, V.F. Semiglazov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia  
68, Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia  
47, Piskarevsky Ave., Saint Petersburg, 195067, Russia

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

### Abstract

**Background.** Pregnancy-associated breast cancer (PABC) is diagnosed during pregnancy or within one year postpartum and is characterized by a more aggressive clinical course and poorer prognosis compared to breast cancer in non-pregnant patients. This is attributed to delayed diagnosis, distinct tumor biological features (such as HER2-positivity or triple-negative status), as well as differences in the tumor microenvironment during pregnancy and lactation. **Objective:** to determine the prognosis of breast cancer depending on the time to diagnosis (during pregnancy or in the early postpartum period). **Material and Methods.** The study included 56 patients diagnosed with pregnancy-associated breast cancer (PABC) who received treatment at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology and V.A. Almazov National Medical Research Center (Russian Ministry of Health) between January 2016 and August 2024. Among them, 35 cases of breast cancer were diagnosed during pregnancy (PrBC), 21 patients were diagnosed in the postpartum period (PPBC). These patients were matched with two control groups, comprising 70 and 42 patients, respectively, based on age at diagnosis ( $\pm 3$  years), year of diagnosis ( $\pm 2$  years), clinical stage, and immunohistochemical (IHC) subtype. **Results.** The mean patient age was 34.9 years (range: 27–45 years). Most pregnant women sought medical attention at breast cancer stages II–III (28/35, 80 %), with regional lymph node (LN) involvement (20/35, 57.1 %). Among lactating patients, 71.4 % (15/21) presented at stages II–III, with LN metastasis observed in 71.4 % (15/21). In the PPBC group, 66.7 % (14/21) of patients had hormone receptor-positive tumors. The majority of PrBC cases (21/35, 60 %) were ER- and PR-negative, with half of the patients exhibiting triple-negative breast cancer subtype (16/35, 45.7 %). The median follow-up duration was 50 months (range: 6 months to 8 years). Disease progression occurred in 22.9 % (8/35) of pregnancy-associated cases and 38.1 % (8/21) of lactation-associated cases. Three-year disease-free survival (DFS) rates were 73.1 % in the PrBC group versus 85.3 % in controls ( $p=0.014$ ), and 51.1 % in the PPBC group versus 81.9 % in controls ( $p=0.032$ ). **Conclusion.** The timing of breast cancer diagnosis (during pregnancy or in the early postpartum period) may serve as an independent prognostic factor for adverse outcomes. Our study demonstrated a statistically significant reduction in DFS rates in both PrBC (13.8 % decrease) and PPBC (30.8 % decrease) groups compared to the matched controls ( $p<0.05$ ). Only separating pregnancy-associated breast cancer into PrBC and PPBC can improve our understanding of the tumor's biological behavior during pregnancy, lactation, and involution.

**Key words:** breast cancer, pregnancy, lactation, early postpartum period, prognosis, malignant neoplasms.

### Введение

Традиционное определение рака молочной железы, ассоциированного с беременностью (РМЖаБ) – злокачественное новообразование (ЗНО) молочной железы, диагностированное во

время беременности либо в течение 1-го года после родов [1]. На основании этого определения большинство исследований объединяют эти два периода и показывают, что РМЖаБ составляет от 0,2 до 3,8 % всех случаев злокачественных ново-

образований молочной железы [2]. Этот показатель увеличивается до 7 % у женщин моложе 45 лет, преимущественно в возрасте 25–29 лет [3, 4].

Ряд исследований демонстрируют худший прогноз РМЖаБ по сравнению с небеременной когортой по показателям общей и безрецидивной выживаемости [5–11]. Существует несколько причин, объясняющих плохой прогноз РМЖаБ [12–14]: отсроченная диагностика, связанная с физиологическими изменениями организма женщины во время беременности; молодые женщины в возрасте до 45 лет редко проходят скрининг и обращаются за медицинской помощью на более поздних стадиях заболевания; повышенная экспрессия HER2 или наличие трижды негативных опухолей у пациенток в пременопаузе.

Однако вышеперечисленные факторы не могут объяснить противоречивые заключения исследований, сравнивающих когорты пациенток, которым диагноз был установлен на фоне беременности или на фоне лактации [5–11]. Несмотря на тесную связь между беременностью и послеродовым периодом, новые данные свидетельствуют о том, что эти понятия следует рассматривать по отдельности при постановке диагноза рак молочной железы [15, 16]. Это обусловлено различиями в морфогенезе и биологических процессах, которые претерпевает молочная железа во время этих двух событий, что может повлиять на течение заболевания и ответ на проводимую терапию. Исследования, описывающие микроокружение опухолей, связанных с беременностью, показали повышенный ангиогенез [17] и пролиферацию стволовых клеток молочной железы [18], что способствует более агрессивному росту ЗНО. После родов и лактации в молочных

железах идет процесс инволюции, это явление характеризуется апоптозом дифференцированных клеток, обширным ремоделированием тканей, инфильтрацией макрофагов и высокой активностью матриксных металлопротеиназ [19–21], эти механизмы связывают с повышенным риском метастазирования и распространения опухолевых клеток [22, 23].

**Цель исследования** – определить прогноз РМЖ в зависимости от периода установления диагноза («на фоне беременности» или «в раннем послеродовом периоде»).

### Материал и методы

В данное ретроспективное исследование включены пациентки с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) I–IV стадии в возрасте старше 18 лет, получившие лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с января 2016 г. по август 2024 г. РМЖ, ассоциированный с беременностью (РМЖаБ), определялся как рак молочной железы, диагностированный во время беременности или в течение 12 мес после родов. Случаи были подразделены на 2 группы (рис. 1):

– 35 случаев РМЖ, диагностированного во время беременности (БРМЖ), данные этих пациенток в зависимости от срока гестации (триместра) представлены в ранее опубликованном исследовании [24];

– 21 случай РМЖ, установленного в послеродовом периоде (ППРМЖ), на фоне лактации.

Каждая пациентка с диагнозом РМЖ, ассоциированным с беременностью, была сопоставлена в соотношении 1:2 с контрольной группой небеременных

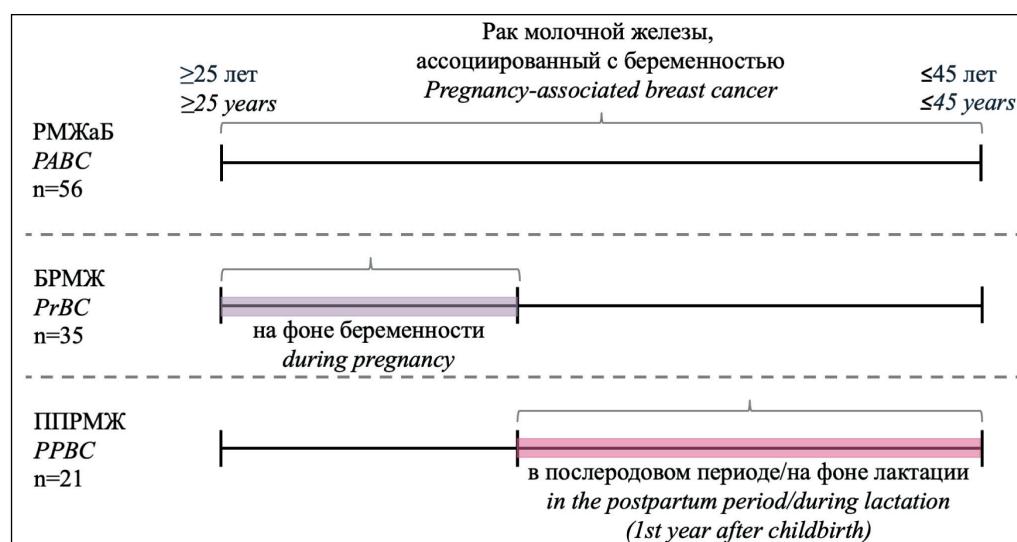


Рис. 1. Разделение понятия рак молочной железы, ассоциированный с беременностью. Примечания: РМЖаБ – рак молочной железы, ассоциированный с беременностью; БРМЖ – рак молочной железы на фоне беременности; ППРМЖ – рак молочной железы в послеродовом периоде/на фоне лактации (1-й год после родов); рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Classification of the definition of pregnancy-associated breast cancer

Notes: PABC – pregnancy-associated breast cancer; PrBC – breast cancer during pregnancy; PPBC – breast cancer in the postpartum period/during lactation (1st year after childbirth); created by the authors

менных пациенток в соответствии с возрастом на момент постановки диагноза ( $\pm 3$  года), годом постановки диагноза ( $\pm 2$  года), клинической стадией и подтипов ИГХ (Люминальный тип А; Люминальный тип В, Her2/neu негативный; Люминальный тип В, Her2/neu позитивный; Нелюминальный, Her2/neu позитивный тип; Тройной негативный тип). Женщины с неполными медицинскими записями или с последующим наблюдением  $\leq 6$  мес были исключены из исследования. Стадирование рака молочной железы осуществлялось согласно классификации злокачественных опухолей TNM (8-е издание, 2017).

Статистический анализ выполнен с использованием программы StatTech v. 4.8.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics 27. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Оценка связи между факторами риска и прогрессированием заболевания проводилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95 % доверительным интервалом (ОШ; 95 % ДИ). Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана–Мейера. График оценки функции выживаемости представляет собой убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включено 56 пациенток с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, из них 35 – диагноз РМЖ был установлен на фоне беременности и 21 – в послеродовом периоде (рис. 1), они были сопоставимы с 2 группами контроля, в которые были включены 70 и 42 пациентки соответственно (табл. 1). Средний возраст составил 34,9 года (от 25 до 45 лет). В возрасте 30–39 лет были 82,1 % (46/56) пациенток, и только 17,9 % (10/56) женщин были  $< 30$  и  $\geq 40$  лет (рис. 2).

Большинство беременных женщин обращались за медицинской помощью при II–III стадиях РМЖ (28/35, 80 %), с поражением регионарных лимфатических узлов (ЛУ) (20/35, 57,1 %). На фоне лактации – на II–III стадиях 71,5 % (15/21), с поражением ЛУ – в 71,4 % (15/21) случаев. Отдаленное метастазирование у 5 (14,3 %, 5/35) беременных пациенток было локализовано в костях в комбинации с поражением головного мозга, плевры и печени. При ППРМЖ отдаленное метастазирование было диагностировано в 19,0 % случаев (4/21), в кости (3/4) и печень (1/4).

Большинство пациенток в группе БРМЖ были ER- и PR-отрицательными (21/35, 60 %), у половины больных был тройной негативный подтип РМЖ (16/35, 45,7 %). 14 женщин в группе ППРМЖ были с гормон-позитивными опухолями – 66,7 % (14/21). Генетические мутации в генах *BRCA* в группе БРМЖ выявлены в 30,3 %, после родов – в 38,5 % случаев.

Медиана наблюдения составила 50,0 мес (от 6 мес до 8 лет) в группе пациенток с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, и 50,3 мес (от 6 мес до 8 лет) в группе контроля. Прогрессирование РМЖ на фоне беременности установлено в 22,9 % (8/35)

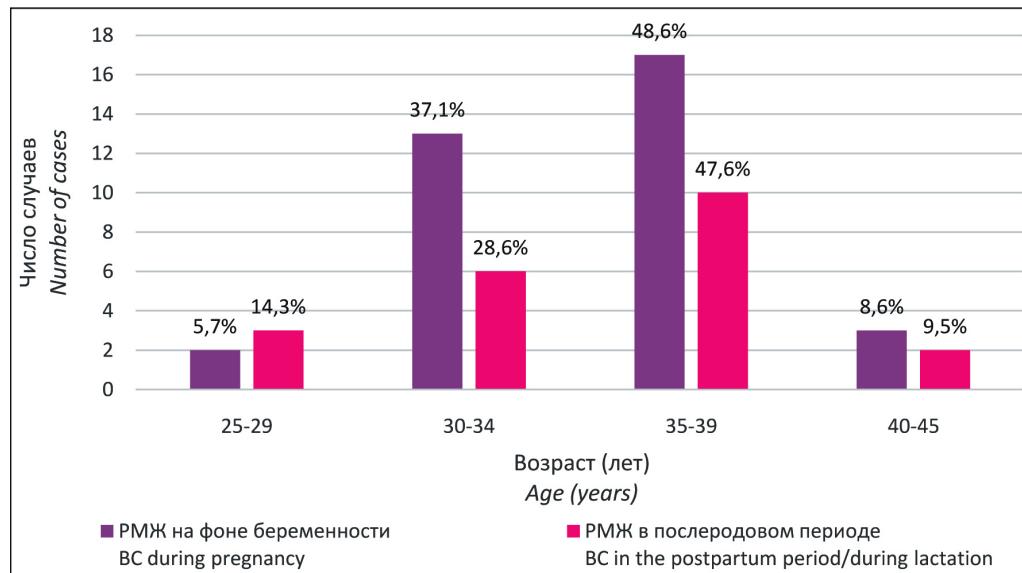


Рис. 2. Возраст 56 пациенток, включенных в исследование, с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Age of 56 patients included in the study with pregnancy-associated breast cancer. Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

**Клинико-демографические характеристики пациенток с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, и в контрольных группах**

**Clinical and demographic characteristics of patients with pregnancy-associated breast cancer and in control groups**

Характеристика/ Characteristic	Рак молочной железы/Breast cancer			
	Не ассоциированный с беременностью/ Not associated with pregnancy (n=70)	На фоне беременности/ During pregnancy (n=35)	Не ассоциированный с беременностью/ Not associated with pregnancy (n=42)	В послеродовом периоде/ In the postpartum period (n=21)
Возраст, лет (Мe*)/Age, years (Me*)	34,9	34,9	34,9	34,8
Стадия/Stage				
0	2 (2,9 %)	1 (2,9 %)	—	—
I	2 (2,9 %)	1 (2,9 %)	4 (9,5 %)	2 (9,5 %)
II	32 (45,7 %)	16 (45,7 %)	18 (42,9 %)	9 (42,9 %)
III	24 (34,3 %)	12 (34,3 %)	12 (28,6 %)	6 (28,6 %)
IV	10 (14,2 %)	5 (14,2 %)	8 (19,0 %)	4 (19,0 %)
Степень дифференцировки (G)/Tumor grade (G)				
1	1 (1,4 %)	1 (2,9 %)	2 (4,8 %)	—
2	31 (44,3 %)	12 (34,3 %)	19 (45,2 %)	9 (42,9 %)
3	38 (54,3 %)	22 (62,8 %)	21 (50,0 %)	12 (57,1 %)
Молекулярно-гистологический подтип/Molecular-histological subtype				
Люминальный А/В, Her2/neu негативный/ Luminal A/B, Her2/neu-negative	26 (37,1 %)	13 (37,1 %)	20 (47,6 %)	10 (47,6 %)
Люминальный В, Her2/neu позитивный/ Luminal B, Her2-positive	12 (17,1 %)	6 (17,1 %)	18 (42,9 %)	9 (42,9 %)
Тройной негативный/Triple-negative	32 (45,8 %)	16 (45,8 %)	4 (9,5 %)	2 (9,5 %)
Наличие мутации**/Presence of a mutation**				
BRCA 1	23 (35,4 %)	9 (26,5 %)	5 (12,5 %)	3 (16,7 %)
BRCA 2	5 (7,7 %)	1 (2,9 %)	1 (2,5 %)	2 (11,1 %)
Мутации не обнаружены/No mutations detected	37 (56,9 %)	24 (70,6 %)	34 (85,0 %)	13 (72,2 %)

Примечания: \* Me – медиана; \*\* – 11 пациенткам мутации не определялись; таблица составлена авторами.

Notes: \* Me – median; \*\* – 11 patients had no mutations detected; created by the authors.

случаев, локорегионарный рецидив был у 1 пациентки (1/35, 2,9 %) через 3 года после комбинированного лечения. В соответствующей группе контроля прогрессирование отмечено в 14,3 % (10/70) случаев, локорегионарных рецидивов – в 4,3 % (3/70). Прогрессирование в группе РМЖ на фоне лактации составило 38,1 % (8/21), в группе контроля – 21,4 % (9/42) случаев.

Проанализирована безрецидивная выживаемость (БРВ) – интервал времени от начала лечения до рецидива или прогрессирования болезни. Показатели БРВ у пациенток с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, составили 68,9 % и были значимо ниже по сравнению с группой контроля – 85,3 % ( $p=0,001$ ) (рис. 3). Однако более 40 мес (3-летняя БРВ) в группе рака молочной железы, диагностированного на фоне беременности, 73,1 % пациенток проживает без рецидивов и прогрессирования, а в группе РМЖ в послеродовом периоде – 51,1 %, по сравнению с группами контроля 85,3 % ( $p=0,014$ ) и 81,9 % ( $p=0,032$ ) соответственно (рис. 4). Это доказыва-

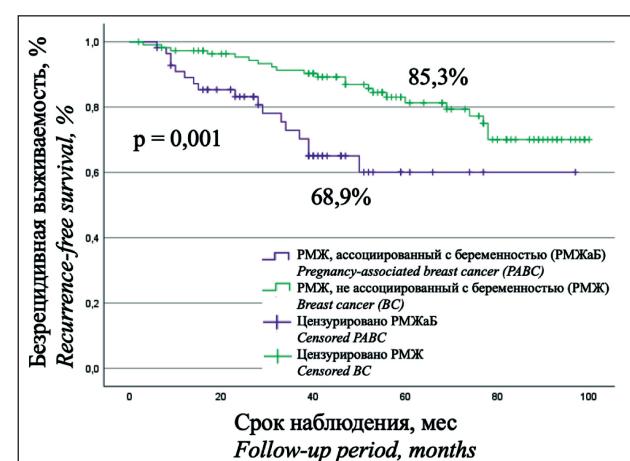


Рис. 3. Показатели безрецидивной выживаемости пациенток с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, по сравнению с группой контроля.

Примечание: рисунок выполнен авторами  
Fig. 3. Curve of recurrence-free survival rates in patients with pregnancy-associated breast cancer compared with the control group Note: created by the authors

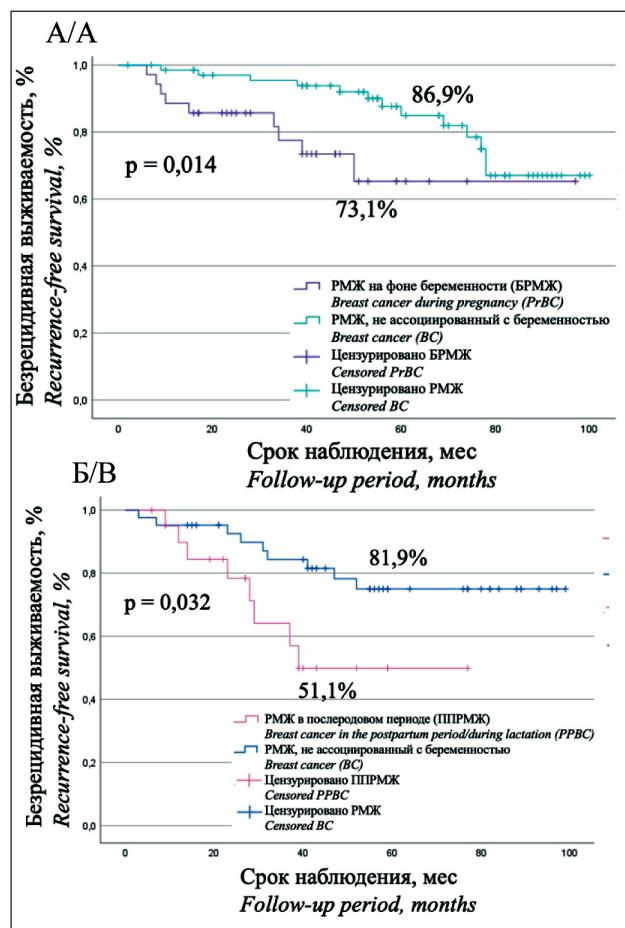


Рис. 4. Показатели безрецидивной выживаемости пациенток с диагнозом рак молочной железы, установленным на фоне беременности (А), в послеродовом периоде (Б), по сравнению с соответствующими группами контроля.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Recurrence-free survival rates for patients with breast cancer diagnosed during pregnancy (A) and in the postpartum period (B) compared with the corresponding control groups.

Note: created by the authors

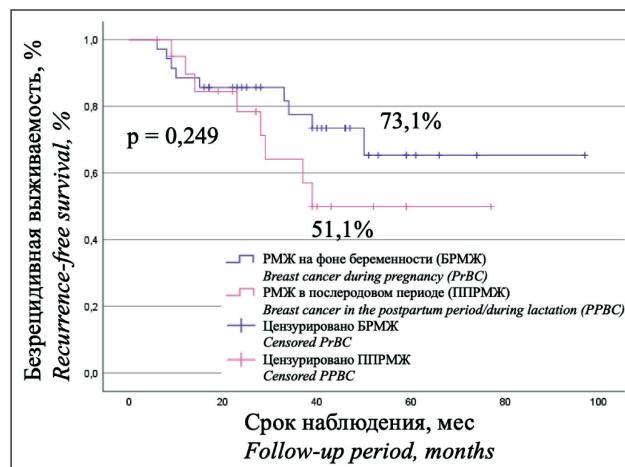


Рис. 5. Показатели безрецидивной выживаемости пациенток с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Recurrence-free survival rates for patients with pregnancy-associated breast cancer. Note: created by the authors

ет худший прогноз при разделении понятий рака молочной железы, установленного во время беременности и в послеродовом периоде, и говорит о необходимости рассматривать их по отдельности. Статистически значимые различия не были получены при анализе показателей безрецидивной выживаемости между группами БРМЖ и ППРМЖ ( $p=0,249$ ) (рис. 5).

Системное лечение на фоне беременности проведено 18 пациенткам (51,4 %, 18/35), оперативное вмешательство – 3 пациенткам (8,6 %, 3/35), 11 женщин (31,4 %, 11/35) отказались от проводимого лечения на фоне беременности и получали его лишь после родоразрещения. В группе с ППРМЖ с системной терапии начали лечение 81,0 % (17/21) пациенток, с хирургического этапа – 19,0 % (4/21). Лечение в группе ППРМЖ и соответствующей контрольной группе начиналось в одни и те же сроки, медиана между установкой диагноза РМЖ и началом лечения – 4 нед. Наибольший интервал между установкой диагноза и началом лечения был в группе БРМЖ у 5 пациенток, которые предпочли начать терапию после родоразрещения, срок более 3 мес (от 12 нед до 6 мес).

Из 115 (115/141, 81,6 %) пациенток в основных группах и группах контроля, которым проводилось неоадьювантное системное лечение, 47 (47/115, 40,9 %) достигли полного патоморфологического ответа после выполнения оперативного вмешательства (табл. 2), значимых различий между группами не обнаружено ( $p>0,05$ ).

Для оценки корреляционной связи и влияния различных факторов риска на развитие прогрессирования проведен отдельный анализ (табл. 3). Корреляционный анализ показал, что прогрессирование у пациенток в группе БРМЖ не связано с факторами риска плохого прогноза (стадия, степень дифференцировки, молекулярно-гистологической подтип, возраст пациенток, наличие мутаций). При дополнительном анализе влияния молекулярно-гистологического подтипа у пациенток с ППРМЖ на прогрессирование статистически значимые данные были получены в группе Люминального, Her2/neu негативного РМЖ (корреляция Спирмена – 0,449,  $p=0,041$ ), а также в группе неполного патоморфологического ответа (корреляция Спирмена – 0,625,  $p=0,022$ ).

## Обсуждение

Злокачественные новообразования, ассоциированные с беременностью, встречаются крайне редко – менее чем в 0,1 % случаев, наиболее распространенным среди них является рак молочной железы [1, 25]. Заболеваемость РМЖАБ демонстрирует тенденцию к росту, что обусловлено увеличением возраста рожениц и лидирующей ролью РМЖ в структуре злокачественных новообразований [11]. Тем не менее подобное сочетание остается достаточно редким: согласно исследованиям, в раз-

Частота достижения pCR после проводимого неoadъювантного системного лечения

Frequency of achieving pCR after neoadjuvant systemic treatment

Молекулярно-гистологический подтип/ Molecular-histological subtype	Рак молочной железы/Breast cancer							
	Не ассоциированный с беременностью/ Not associated with pregnancy (n=47)		На фоне беременности/ During pregnancy (n=24)		Не ассоциированный с беременностью/ Not associated with pregnancy (n=31)		В послеродовом периоде/ In the postpartum period (n=13)	
	pCR*	нет pCR/ no pCR	pCR	нет pCR/ no pCR	pCR	нет pCR/ no pCR	pCR	нет pCR/ no pCR
Люминальный А/В, Her2/neu негативный/ Luminal A/B, Her2/neu-negative	2 (12,5 %)	14 (87,5 %)	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)	2 (15,4 %)	11 (84,6 %)	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)
Люм B/ Her2/neu позитивный/ Luminal B, HER2-positive	5 (55,6 %)	4 (44,4 %)	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)	9 (50,0 %)	9 (50,0 %)	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)
Тройной негативный/ Triple-negative	13 (59,1 %)	9 (40,9 %)	8 (61,5 %)	5 (38,5 %)	—	—	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)
Общая/General	20 (42,6 %)	27 (57,4 %)	11 (45,8 %)	13 (54,2 %)	11 (35,5 %)	20 (64,5 %)	5 (38,5 %)	8 (61,5 %)
p		0,796				0,856		

Примечания: \* – pCR полный патоморфологический ответ (pathological complete response); таблица составлена авторами.

Notes: \* – pCR pathological complete response; created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Корреляционная связь прогрессирования заболевания с факторами риска плохого прогноза

Correlation between disease progression and risk factors of poor prognosis

Факторы риска/ Risk Factors	Прогрессирование/Progression		Корреляция Спирмена/ Spearman correlation	p-value	Корреляция Спирмена/ Spearman correlation	p-value
	БРМЖ/ PrBC	ППРМЖ/ PPBC				
Возраст/Age	-0,101	0,564			-0,175	0,447
cN	0,311	0,69			0,406	0,68
Стадия/Stage	0,293	0,088			0,300	0,186
Наличие мутаций/Presence of mutations	0,113	0,525			0,246	0,324
Степень дифференцировки (G %)/Tumor grade (G %)	0,138	0,429			0,850	0,714
Ki67	-0,019	0,918			0,390	0,099
Молекулярно-гистологический подтип/ Molecular-histological subtype	-0,053	0,764			-0,449	0,041**
Достижение pCR*/Achievement of pCR*	-0,095	0,659			-0,625	0,022**
Отсрочка начала лечения/Delay in treatment initiation	-0,189	0,278			-	-

Примечания: \* – пациентки, которым проводилась неoadъювантная терапия; \*\* – корреляция значима на уровне 0,05 (двусторонняя %); таблица составлена авторами.

Notes: \* – patients who received neoadjuvant therapy; \*\* – correlation is significant at the 0.05 level (two-sided %); created by the authors.

вityх странах частота выявления РМЖ во время беременности составляет 1 случай на 3 000–10 000 гестаций [11, 26, 27]. Столь низкая распространённость затрудняет проведение достоверного анализа диагностических результатов и оценку эффективности проводимой терапии.

Молодые пациентки с диагнозом РМЖ формируют клинически уязвимую группу, характе-

ризующуюся менее благоприятным прогнозом по сравнению с женщинами старших возрастных категорий [28, 29]. После завершения лечения у данной когорты пациенток отмечается повышенный риск развития психосоциальных расстройств, обусловленных нарушениями репродуктивной функции, проявлениями индуцированной ранней менопаузы и снижением общего качества жизни

[30]. Неблагоприятный прогноз РМЖ у молодых пациенток имеет мультифакторную природу и связан как с агрессивными патоморфологическими характеристиками (высокая степень дифференцировки, лимфоваскулярная инвазия), так и с преобладанием молекулярно-биологических подтипов опухоли с высокой пролиферативной активностью (люминальный B, HER2-позитивный и тройной негативный) [31]. Кроме того, молодые пациентки чаще обращаются за медицинской помощью на более поздних стадиях заболевания в связи с отсутствием эффективных и надежных скрининговых программ РМЖ для данной возрастной группы [32]. В данном исследовании средний возраст пациенток составил 35 лет (от 25 до 45 лет), при этом максимальная частота выявления РМЖ зафиксирована в возрасте 30–39 лет (82,1 %, 46/56).

Риск развития рецидива или прогрессирования в нашем исследовании увеличивался среди пациенток с диагнозом рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, в течение обоих периодов (на фоне беременности и в послеродовом периоде) – 68,9 % против 85,3 % в группе контроля ( $p=0,001$ ). Однако при разделении термина на РМЖ, диагностированный на фоне беременности и установленный на фоне лактации, и рассмотрении этих 2 групп по отдельности показатели БРВ оказались значительно хуже – с разницей в 30 % в когорте ППРМЖ по сравнению с группой контроля (51,1 vs 81,9 % соответственно,  $p=0,032$ ). В когорте пациенток с БРМЖ по сравнению с группой контроля эта разница составила порядка 13 % (73,1 vs 86,9 % соответственно,  $p=0,014$ ). Эти результаты соответствуют данным литературы, оценивающим прогноз РМЖ, ассоциированного с беременностью [13, 15, 33–35]. Н.А. Azim et al. проанализировали безрецидивную выживаемость в 10 исследованиях и сообщили о значительном увеличении риска рецидива при РМЖАБ по сравнению с контрольной группой [34]. Е.К. Hartman et al. позже проанализировали БРВ в 16 исследованиях и сообщили о повышенном риске рецидива, возникающего либо при РМЖ во время беременности, либо в течение двух лет после родов [35]. М.Ж. Halaska et al. сообщили о более коротком времени до рецидива РМЖ, установленного в послеродовом периоде, по сравнению с контрольной группой, не ассоциированной с беременностью, или беременной когортой пациенток ( $p=0,0178$ ) [12]. W.R. Muñoz-Montañó et al. отметили худший прогноз при оценке безрецидивной выживаемости в группе БРМЖ и ППРМЖ по сравнению с группами контроля, 62 vs 78 % ( $p=0,010$ ) и 63 vs 83 % ( $p=0,034$ ) соответственно [8]. Несмотря на отсутствие ограничений в выполнении обследований при постановке диагноза ППРМЖ и приверженности пациенток к более раннему началу терапии, у данных больных наблюдается худший прогноз по сравнению с БРМЖ, которые сталкиваются со сложностями в выполне-

нении стандартных диагностических исследований (противопоказания к введению контрастных препаратов) и адекватном стадировании, а также возможными задержками в начале лечения, 51,1 vs 73,1 % соответственно ( $p=0,249$ ).

В нашем исследовании не было значимых различий в ответе опухоли на неоадъювантное лечение. Из 37 (37/56, 66,1 %) пациенток в группах БРМЖ и ППРМЖ и 78 (78/112, 69,6 %) в группах контроля, которым проводилась неоадъювантная химиотерапия, в 43,2 % (16/37,  $p=0,796$ ) и 39,7 % (31/78,  $p=0,856$ ) случаев соответственно достигнут полный патоморфологический регресс. Не отмечено значимых различий в отсутствии добавления таргетных препаратов к системному лечению на фоне беременности. В когорте ППРМЖ отмечена корреляционная связь люминального, Her2/neu негативного молекулярно-гистологического подтипа ( $p=0,041$ ), а также отсутствия полного патоморфологического ответа после НАХТ ( $p=0,022$ ) с прогрессированием заболевания. В 5-летнем многоцентровом исследовании А. Ploquin et al. при анализе БРВ в соответствии с молекулярно-гистологическим подтипов сообщается о схожей тенденции к увеличению прогрессирования при люминальном (61 % против группы контроля 70,5 %) и трижды негативном РМЖ (54,3 % против группы контроля 65,1 %), но не для нелюминальных HER2-положительных случаев [36].

При корреляционном анализе плохого прогноза РМЖАБ с факторами риска (степень дифференцировки, поражение регионарных лимфатических узлов, возраст пациенток, наличие мутаций) не получено значимых различий, следовательно, необходимо дальнейшее изучение морфологии и микроокружения опухоли во время беременности и в послеродовом периоде.

### Заключение

Необходимо принять во внимание, что время установки диагноза на фоне беременности или в раннем послеродовом периоде может являться независимым фактором неблагоприятного прогноза при установке диагноза рак молочной железы. Проведенное исследование продемонстрировало достоверное снижение показателей БРВ в группах пациенток с диагнозом РМЖ, установленным на фоне беременности, на 13,8 % и в послеродовом периоде на 30,8 % по сравнению с сопоставимыми группами контроля ( $p<0,05$ ). Только разделение понятия РМЖ, ассоциированный с беременностью, на БРМЖ и ППРМЖ может улучшить наше понимание особенностей биологии опухоли во время беременности, на фоне лактации и инволюции молочных желез. Такой подход способствует выявлению ключевых различий в морфологии и микроокружении опухоли, определяющих прогностические исходы заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Калинина Е.А., Первунина Т.М., Ли О.А., Дикарева Е.Л., Артеменко В.А., Комличенко Э.В., Урманчевая А.Ф., Семиглазова Т.Ю., Ульрих Е.А. Злокачественные опухоли репродуктивной системы, выявленные на фоне беременности: перинатальные исходы. Вопросы онкологии. 2024; 70(6): 1166–74. [Kalinina E.A., Pervunina T.M., Li O.A., Dikareva E.L., Artemenko V.A., Komlichenko E.V., Urmanceva A.F., Semiglazova T.Y., Ulrikh E.A. Malignant Tumors of the Reproductive System Detected During Pregnancy: Perinatal Outcomes. Problems in Oncology. 2024; 70(6): 1166–74. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1166-1174. EDN: ICYKBZ.
2. Boudy A.S., Zaccarini F., Selleret L., Arfi A., Guiggi I., Touboul C., Bendifallah S., Darai E. 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.
3. 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.
4. Loibl S., Schmidt A., Gentilini O., Kaufman B., Kuhl C., Denkert C., von Minckwitz G., Parokonnyaya A., Stensheim H., Thomassen C., van Cals teren K., Poortmans P., Berveiller P., Markert U.R., Amant F. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA Oncol.* 2015; 1(8): 1145–53. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2413.
5. Cottreau C.M., Dashevsky I., Andrade S.E., Li D.K., Nekhlyudov L., Raebel M.A., Ritzwoller D.P., Partridge A.H., Pawloski P.A., Toh S. Pregnancy-Associated Cancer: A U.S. Population-Based Study. *J. Womens Health (Larchmt).* 2019; 28(2): 250–57. doi: 10.1089/jwh.2018.6962.
6. Johansson A.L.V., Andersson T.M., Hsieh C.C., Jirström K., Cnattingius S., Fredriksson I., Dickman P.W., Lambe M. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. *Int J Cancer.* 2018; 142(7): 1343–54. doi: 10.1002/ijc.31174.
7. Liao Q., Deng D., Xie Q., Gong X., Meng X., Xia Y., Ai J., Li K. 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.
8. Muñoz-Montaña W.R., Cabrera-Galeana P., de la Garza-Ramos C., Azim H.A. Jr., Tabares A., Perez V., Porras Reyes F., Sanchez Benítez D., Alvarado-Miranda A., Lara-Medina F., Vazquez Romo R., Bargallo-Rocha E., Arrieta O., Villarreal-Garza C. 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.
9. O'Sullivan C.C., Irshad S., Wang Z., Tang Z., Umbricht C., Rosner G.L., Christianson M.S., Stearns V., Smith K.L. 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.
10. Suelmann B.B.M., van Dooijeweert C., van der Wall E., Linn S., van Diest P.J. 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.
11. Wang B., Yang Y., Jiang Z., Zhao J., Mao Y., Liu J., Zhang J. Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Thorac Cancer.* 2019; 10(5): 1060–68. doi: 10.1111/1759-7714.13045.
12. Halaska M.J., Penthaloudakis G., Strnad P., Stankusova H., Chod J., Robova H., Petruzelka L., Rob L., Pavlidis N. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. *Breast J.* 2009; 15(5): 461–67. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00760.x.
13. Ploquin A., Pistilli B., Tresch E., Frenel J.S., Lerebours F., Lesur A., Loustalot C., Bachelot T., Provansal M., Ferrero J.M., Coussy F., Debled M., Kerbrat P., Vinceneux A., Allouache D., Morvan F., Dalenc F., Guiu S., Rouzier R., Vanlemmene L. 5-year overall survival after early breast cancer diagnosed during pregnancy: A retrospective case-control multicentric French study. *Eur J Cancer.* 2018; 95: 30–37. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.030.
14. Johansson A.L.V., Andersson T.M., Hsieh C.C., Jirström K., Cnattingius S., Fredriksson I., Dickman P.W., Lambe M. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. *Int J Cancer.* 2018; 142(7): 1343–54. doi: 10.1002/ijc.31174.
15. Amant F., Lefèvre H., Borges V.F., Cardonick E., Lambertini M., Loibl S., Peccatori F., Partridge A., Schedin P. The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used. *Lancet Oncol.* 2021; 22(6): 753–54. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00183-2.
16. Loibl S., Azim H.A.Jr., Bachelot T., Berveiller P., Bosch A., Cardonick E., Denkert C., Halaska M.J., Hoelzlein Bein M., Johansson A.L.V., Magen C., Markert U.R., Peccatori F., Poortmans P., Saloustros E., Saura C., Schmid P., Stamatakis E., van den Heuvel-Eibrink M., van Gerwen M., Vandecaveye V., Penthaloudakis G., Curigliano G., Amant F. ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC). *Ann Oncol.* 2023; 34(10): 849–66. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.001.
17. Gupta P.B., Proia D., Cingoz O., Weremowicz J., Naber S.P., Weinberg R.A., Kuperwasser C. Systemic stromal effects of estrogen promote the growth of estrogen receptor-negative cancers. *Cancer Res.* 2007; 67(5): 2062–71. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3895.
18. Dontu G., Abdallah W.M., Foley J.M., Jackson K.W., Clarke M.F., Kawamura M.J., Wicha M.S. In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes Dev.* 2003; 17(10): 1253–70. doi: 10.1101/gad.1061803.
19. Schedin P. Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6(4): 281–91. doi: 10.1038/nrc1839.
20. Jindal S., Gao D., Bell P., Albrektsen G., Edgerton S.M., Ambrosone C.B., Thor A.D., Borges V.F., Schedin P. Postpartum breast involution reveals regression of secretory lobules mediated by tissue-remodeling. *Breast Cancer Res.* 2014; 16(2): R31. doi: 10.1186/bcr3633.
21. O'Brien J., Schedin P. Macrophages in breast cancer: do involution macrophages account for the poor prognosis of pregnancy-associated breast cancer? *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2009; 14(2): 145–57. doi: 10.1007/s10911-009-9118-8.
22. 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.
23. Lefèvre H., Lenaerts L., Borges V.F., Schedin P., Neven P., Amant F. Postpartum breast cancer: mechanisms underlying its worse prognosis, treatment implications, and fertility preservation. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31(3): 412–22. doi: 10.1136/ijgc-2020-002072.
24. Ульрих Д.Г., Криворотько П.В., Жильцова Е.К., Бондарчук Я.И., Соломахина А.В., Амиров Н.С., Мортада В.В., Песоцкий Р.С., Калинина Е.А., Семиглазова Т.Ю., Ульрих Е.А., Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы во время беременности: точка зрения онколога. Опухоли женской репродуктивной системы. 2025; 21(2): 16–25. Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., Bondarchuk Ya.I., Solomakhina A.V., Amirov N.S., Mortada V.V., Pesotskiy R.S., Kalinina E.A., Semiglazova T.YU., Ulrikh E.A., Semiglazov V.F. Breast cancer during pregnancy: an oncologist's viewpoint. Tumors of Female Reproductive System. 2025; 21(2): 16–25. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2025-21-16-25. EDN: TSEELL.
25. Boudy A.S., Zaccarini F., Selleret L., Arfi A., Guiggi I., Touboul C., Bendifallah S., Darai E. 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.
26. Silverstein J., Post A.L., Chien A.J., Olin R., Tsai K.K., Ngo Z., van Loon K. Multidisciplinary Management of Cancer During Pregnancy. *JCO Oncol Pract.* 2020; 16(9): 545–57. doi: 10.1200/OP.20.00077.
27. Dalmartello M., Negri E., La Vecchia C., Scarfone G., Buonomo B., Peccatori F.A., Parazzini F. Frequency of Pregnancy-Associated Cancer: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Cancers (Basel).* 2020; 12(6): 1356. doi: 10.3390/cancers12061356.
28. Murphy B.L., Day C.N., Hoskin T.L., Habermann E.B., Boughey J.C. 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.
29. Tesch M.E., Partridge A.H. Treatment of Breast Cancer in Young Adults. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022; 42: 1–12. doi: 10.1200/EDBK\_360970.
30. Howard-Anderson J., Ganz P.A., Bower J.E., Stanton A.L. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(5): 386–405. doi: 10.1093/jnci/djr541.
31. Guzmán-Arocho Y.D., Rosenberg S.M., Garber J.E., Vardeh H., Poorvu P.D., Ruddy K.J., Kirkner G., Snow C., Tamimi R.M., Peppercorn J., Schapira L., Borges V.F., Come S.E., Brachtel E.F., Marotti J.D., Warner E., Partridge A.H., Collins L.C. Clinicopathological features and BRCA1 and BRCA2 mutation status in a prospective cohort of young women with breast cancer. *Br J Cancer.* 2022; 126(2): 302–309. doi: 10.1038/s41461-021-01597-2.
32. Costa L., Kumar R., Villarreal-Garza C., Sinha S., Saini S., Semwal J., Saxsena V., Zamre V., Chintamani C., Ray M., Shimizu C., Gusic L.H., Toi M., Lipton A. Diagnostic delays in breast cancer among young women: An emphasis on healthcare providers. *Breast.* 2024; 73: 103623. doi: 10.1016/j.breast.2023.103623.
33. 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.
34. Azim H.A.Jr., Santoro L., Russell-Edu W., Penthaloudakis G., Pavlidis N., Peccatori F.A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a

meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38(7): 834–42. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.06.004.

35. 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.

36. Ploquin A., Pistilli B., Tresch E., Frenel J.S., Lerebours F., Lesur A., Loustalot C., Bachelot T., Provansal M., Ferrero J.M., Coussy F., Debled M.,

Kerbrat P., Vinceneux A., Allouache D., Morvan F., Dalenc F., Guiu S., Rouzier R., Vanlemmene L. 5-year overall survival after early breast cancer diagnosed during pregnancy: A retrospective case-control multicentre French study. *Eur J Cancer.* 2018; 95: 30–37. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.030.

Поступила/Received 31.07.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 22.09.2025

Принята к публикации/Accepted 24.10.2025

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ульрих Дарья Глебовна**, кандидат медицинских наук, онколог отделения опухолей молочной железы, онколог клинико-диагностического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8231-5996. ORCID: 0000-0002-1346-933X.

**Криворотко Петр Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2448-7506. ORCID: 0000-0002-4898-9159.

**Жильцова Елена Константиновна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2029-4582.

**Бондарчук Яна Игоревна**, онколог отделения опухолей молочной железы, онколог клинико-диагностического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9546-3222. ORCID: 0000-0002-6442-0106.

**Чекина Юлия Андреевна**, акушер-гинеколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1655-9696. ORCID: 0009-0003-5149-2885.

**Халтурин Вячеслав Юрьевич**, доцент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8490-1570. ORCID: 0000-0003-0253-720X.

**Калинина Евгения Александровна**, акушер-гинеколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1790-9839. ORCID: 0000-0002-2567-6168.

**Кудайбергенова Асель Галимовна**, кандидат медицинских наук, патологоанатом патологоанатомического отделения, старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-7797-088X.

**Семиглазова Татьяна Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-4305-6691.

**Ульрих Елена Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродуктивных технологий, руководитель центра компетенций «Онкофертильность», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2701-8812.

**Семиглазов Владимир Фёдорович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделением, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-0077-9619.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Ульрих Дарья Глебовна**: сбор, статистическая обработка полученных данных и разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

**Криворотко Петр Владимирович**: сбор, статистическая обработка полученных данных и разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

**Жильцова Елена Константиновна**: сбор, статистическая обработка полученных данных и разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

**Бондарчук Яна Игоревна**: анализ полученных данных и разработка дизайна исследования.

**Чекина Юлия Андреевна**: написание текста статьи.

**Халтурин Вячеслав Юрьевич**: написание текста статьи.

**Калинина Евгения Александровна**: анализ полученных данных и разработка дизайна исследования.

**Кудайбергенова Асель Галимовна**: консультативная помощь, редактирование.

**Семиглазова Татьяна Юрьевна**: консультативная помощь, редактирование.

**Ульрих Елена Александровна**: консультативная помощь, редактирование.

**Семиглазов Владимир Фёдорович**: обзор публикаций по теме статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

#### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### **Соответствие принципам этики**

*Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, Коломяжский пр., 21), протокол № 1112-24-02C от 23.12.24.*

#### **Информированное согласие**

*Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.*

### ABOUT THE AUTHORS

**Daria G. Ulrikh**, MD, PhD, Oncologist, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Assistant, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1346-933X.

**Petr V. Krivorotko**, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Head of the Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-4898-9159.

**Elena K. Zhiltsova**, MD, PhD, Researcher, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2029-4582.

**Yana I. Bondarchuk**, MD, Oncologist, Department of Breast Tumors, Clinical Diagnostic Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-6442-0106.

**Yulia A. Chekina**, MD, Gynecologist, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0003-5149-2885.

**Viacheslav J. Khalturin**, MD, Associate Professor, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0253-720X.

**Evgeniia A. Kalinina**, MD, Gynecologist, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2567-6168.

**Asel G. Kudaibergenova**, MD, PhD, Pathologist, Pathological Anatomy Department, Senior Researcher, Tumor Morphology Laboratory, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-7797-088X.

**Tatiana Y. Semiglazova**, MD, DSc, Professor, Head of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Leading Researcher, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-4305-6691.

**Elena A. Ulrikh**, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Research Laboratory of Reproductive Technologies, Head of the competence Center “Oncofertility”, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; Leading Researcher, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2701-8812.

**Vladimir F. Semiglazov**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Research Department, Chief Researcher, Research Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0077-9619.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Daria G. Ulrikh:** writing the text of the manuscript, collecting the data obtained, statistical processing of data and developing the design of the study.

**Petr V. Krivorotko:** writing the text of the manuscript, collecting the data obtained, statistical processing of data and developing the design of the study.

**Elena K. Zhiltsova:** writing the text of the manuscript, collecting the data obtained, statistical processing of data and developing the design of the study.

**Yana I. Bondarchuk:** data analysis and study design development.

**Yulia A. Chekina:** writing the text of the manuscript.

**Viacheslav J. Khalturin:** writing the text of the manuscript.

**Evgeniia A. Kalinina:** data analysis and study design development.

**Asel G. Kudaibergenova:** advisory assistance, editing.

**Tatiana Y. Semiglazova:** advisory assistance, editing.

**Elena A. Ulrikh:** advisory assistance, editing.

**Vladimir F. Semiglazov:** a review of publications on the topic of the article.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

**Compliance with Ethical Standards**

*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of V.A. Almazov National Medical Research Center (21, Kolomyazhsky Pr., Saint Petersburg, 197341, Russia), protocol No. 1112-24-02S dated December 23, 2024.*

**Voluntary informed consent**

*Written informed voluntary consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.*