

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-70-75

Цитирование: Пароконная А. А. Вопросы репродукции и BRCA-ассоциированный рак молочной железы (обзор) // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:70-75

Вопросы репродукции и BRCA-ассоциированный рак молочной железы (обзор)

А. А. Пароконная

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Для корреспонденции: ANAPAR1@yandex.ru

Резюме: Вопросы сохранения фертильности и безопасность последующей беременности приобретают в последнее время особую значимость, составляя неотъемлемую часть реабилитационных мероприятий у молодых пациенток с диагностированным раком молочной железы (РМЖ). В этой связи немаловажным является учет генетических особенностей для планирования семьи и деторождения в группе молодых пациенток. Однако не существует единой концепции, позволяющей однозначно ответить на вопросы: как беременность и роды влияют на риск развития РМЖ у носительниц мутаций генов BRCA1/2; действуют ли такие «репродуктивные факторы», как возраст первых родов, длительность лактации, возраст наступления менархе, в качестве модификаторов риска в группе носителей мутаций BRCA1/2; каков исходный репродуктивный потенциал пациенток из этой группы; безопасна ли последующая беременность и влияет ли она на прогноз заболевания при BRCA-ассоциированном раке.

Ключевые слова: BRCA1-мутация, беременность, фертильность, рак молочной железы

В последнее десятилетие решение вопросов этиологии, патогенеза, ранней диагностики и профилактики рака молочной железы (РМЖ) связывают с открытиями в области молекулярной генетики, благодаря которым появилась возможность выявлять гены, вовлеченные в процесс канцерогенеза и определяющие предрасположенность к данному заболеванию. Сегодня стало возможным детальное изучение наследственной предрасположенности к развитию РМЖ, выявление лиц с потенциально высоким риском заболевания с последующим использованием эффективных профилактических и лечебных мер. В этой связи немаловажным является учет генетических особенностей для планирования семьи и деторождения.

Наследственные мутации гена BRCA1 обуславливают 56–87% риска развития РМЖ в возрасте 70 лет и 33–50% в возрасте 50 лет [1]. По данным Любченко Л. Н. (2009), при оценке возраста пик максимальной заболеваемости женщин, наследующих мутации гена BRCA1, отмечен в возрастной период 35–39 лет. Доля «молодых» среди всех пациенток с мутацией достоверно выше, чем среди пациенток без мутаций: 62,5 и 29% соответственно [2]. У женщин моложе 35 лет с диагнозом РМЖ частота BRCA1 составляет около 10%, что более чем в 10 раз превышает частоту в общей популяции [1].

Положительная семейная история рака молочной железы является основным фактором риска среди молодых женщины. У женщин в возрасте до 35 лет с положительной семейной историей болезни в 3–4 раза выше риск развития рака [3]. На сегодняшний день генетическое тестиро-

вание рекомендуется всем пациенткам с установленным диагнозом РМЖ и/или яичников в возрасте до 45 лет (National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 3.2018)). Исследование рекомендовано проводить на этапе диагностики и амбулаторного обследования для планирования варианта лечения, в том числе профилактической контралатеральной мастэктомии и/или профилактической двухсторонней овариоэктомии.

По данным Любченко Л. И., у пациенток в возрасте до 30 лет с онкологически отягощенным анамнезом, страдающих РМЖ, при отсутствии мутации гена BRCA1 в 13,6% были выявлены инактивирующие герминальные мутации TP53, что значительно превышает общепопуляционную частоту [2]. По данным зарубежных исследователей, возможность обнаружения мутации TP53 при отсутствии мутации BRCA1 в возрастной группе до 30 лет составляет 4–8% [4]. Эти данные обеспечивают основу для рекомендаций экспертов, одобряющих тестирование мутаций гена TP53 либо одновременно, либо после отрицательного теста BRCA у женщин с диагностированным раком молочной железы в возрасте до 35 лет (National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 3.2018)).

Генетические факторы при беременности

До настоящего времени не существует единой концепции, позволяющей однозначно ответить на вопрос, как бе-

ременность и роды влияют на риск развития РМЖ у носительниц мутаций генов BRCA1/2. Связано это, прежде всего, с малым количеством наблюдений и проведенных исследований, которые относятся к периоду 90-х гг. прошлого века.

По мнению Jernstrom H. (1999), рожавшие женщины – носительницы мутаций BRCA1 или BRCA2 существенно чаще (в 1,71 раза) заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет, чем не рожавшие. Каждая беременность у них ассоциируется с возрастанием риска заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет [5].

Противоположную точку зрения высказал Cullinane C. в 2005 г., основываясь на данных международного многоцентрового исследования (Северная Америка, Европа, Израиль). По его мнению, у женщин – носительниц мутаций гена BRCA1, имеющих четырех и более детей, снижается риск развития РМЖ на 38% по сравнению с женщинами, не имевших беременность и роды. В то же время у носительниц мутаций гена BRCA2 отмечаются противоположные тенденции. Риск заболеть РМЖ у носительниц мутаций гена BRCA2, имеющих двух и более детей, повышен в 1,5 раза по сравнению с не имеющими роды. При этом риск заболевания возрастает на 17% с каждой последующей беременностью и «поддерживается» в течение первых двух лет после родов на уровне 70% [6].

В «историческом» швейцарском исследовании 1998 г. у молодых пациенток – носителей мутаций генов BRCA1/2 (292 больных) диагноз «рак молочной железы» во время беременности ставился чаще. Johannsson O., исследовав 29 семей с носителями мутаций гена BRCA1 и 10 семей с носителями мутаций гена BRCA2, утверждает, что у женщин с такими мутациями беременность является фактором риска и требуется постоянный контроль и обследование в течение всей беременности [7]. В многоцентровом исследовании, проведенном в Японии также в 1990-х гг., семейная история рака молочной железы встречалась в 3 раза чаще в группе беременных и лактирующих пациенток, чем в группе небеременных больных (12,4 и 4,2% соответственно) [8].

Другое небольшое по количеству наблюдений исследование показало наличие мутаций гена BRCA2 у 8 из 9 женщин с РМЖ, ассоциированным с беременностью, по сравнению с тремя из 15 пациенток из контрольной группы [9].

Хотя в целом, на популяционном уровне, репродуктивные факторы в той или иной степени влияют на риск развития рака молочной железы, все же дискуссионным остается вопрос, действуют ли такие факторы в качестве модификаторов риска в группе носителей мутаций BRCA1/2. Результатом метаанализа 2014 г. десяти исследований послужили выводы о том, что длительность грудного вскармливания 1–2 года, поздний возраст наступления менопаузы являются защитными факторами, снижающими риск развития рака в группе носителей мутации BRCA1 на 37 и 34% соответственно.

Однако ни один из репродуктивных факторов не был связан с риском РМЖ среди носителей мутаций BRCA2 [10]. Такую же «защитную» роль длительности лактации и позднего возраста при менархе отмечает в своем исследовании Kotsopoulos J. (2012), указывая, что данные факторы имеют значение лишь для носителей мутаций гена BRCA1 [11].

В общей популяции ранний возраст первых полноценных завершенных родов снижает риск развития РМЖ. Однако данная связь неясна для женщин с мутацией в BRCA1 или BRCA2. В метаанализе Pan. H. (2014) получен вывод о более низком риске (на 38%) развития РМЖ в группе носителей мутаций гена BRCA1, но не при уменьшении, а при увеличении возраста первых родов [10]. Однако в продолженном исследовании Kotsopoulos J. (2018) на примере изучения 2 295 случаев РМЖ при BRCA-ассоциированном раке не были получены убедительные данные о влиянии возраста первых завершенных родов на манифестацию заболевания в этой группе больных [12].

В НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина изучен вклад молекулярно-генетических факторов в развитие и патогенез РМЖ на фоне беременности. В 2009 г. Пароконной А.А. проанализированы особенности прогноза и течения болезни, клиничко-патологические особенности РМЖ, связанного с беременностью (РМЖСБ), в зависимости от наличия наиболее частой для российской популяции мутации гена 5382 insC в экзоне 20 гена BRCA1, а также полиморфизм гена BRCA2 [13]. В анализируемой группе из 74 пациенток РМЖСБ обнаружено 17,5% функционально значимых наследуемых мутаций гена BRCA1: 92,3% составила мутация 5382 insC в 20 экзоне. В 7,7% – C61G в 5 экзоне гена BRCA1. Миссенс-мутация S1040N в 11 экзоне BRCA1 обнаружена у 23% больных. В 78,5% случаев (11/14) беременные больные РМЖ – носители мутаций гена BRCA1 имели онкологически отягощенный анамнез, что подтверждает вклад наследственной предрасположенности в развитие РМЖ на фоне беременности, а беременность (гормональные изменения), в свою очередь, возможно, запускает процессы наследственного канцерогенеза [2, 13]. В исследовании обращает на себя внимание более молодой возраст пациенток на момент диагностики РМЖ на фоне беременности и лактации в группе больных с мутациями гена BRCA1 по сравнению с больными из группы с полиморфным вариантом гена BRCA2 и из группы без носительства мутаций. Различия в общей и безрецидивной выживаемости между молодыми пациентками с имеющимися мутациями и без них в исследовании статистически незначимы (малая выборка в группе с мутациями BRCA1, n=13). Однако очевидна тенденция к более высокой общей и безрецидивной выживаемости в группах больных РМЖСБ – носительниц мутаций генов BRCA1/2 по сравнению с группой больных без носительства [14].

Носительство мутаций гена BRCA1 у больных РМЖ и сохранение фертильности

Пациентки с диагнозом «рак молочной железы» имеют на 70% меньшую вероятность иметь детей после лечения, чем в общей популяции [15]. Применение цитостатиков в той или иной степени вызывает преждевременную недостаточность яичников у онкологических больных, уменьшение овариального резерва, вплоть до его полного истощения. В современной литературе достаточно широко представлены данные о влиянии современных химиотерапевтических препаратов и используемых режимов с оценкой в процентном соотношении риска потери фертильности пациентки. Снижение овариального резерва зависит от целого ряда факторов: от применяемого препарата, дозы, режима лечения, метода приема (перорально или в/венно), продолжительности лечения, проведения адъювантной эндокринной терапии, возраста и первоначальных репродуктивных возможностей пациентки. Обсуждение с молодой пациенткой вопросов сохранения фертильности, дальнейшее направление больной к специалисту репродуктивной медицины, использование методов вспомогательных репродуктивных технологий с криоконсервацией полового материала – рекомендовано сегодня экспертами для внедрения в повседневную практику онколога [16].

На сегодняшний день методы вспомогательных репродуктивных технологий для сохранения полового материала до начала цитостатического лечения наиболее часто применяются в группе больных РМЖ и лимфопролиферативных заболеваний: в 34 и 29% соответственно.

Вариант криоконсервации овариальной ткани с целью сохранения фертильности у больных – носителей мутаций генов BRCA не рассматривается сегодня как допустимый вследствие теоретической возможности последующей реимплантации пораженной яичниковой ткани. Однако ни одна из женщин с мутацией BRCA еще не прошла трансплантацию яичников, и, следовательно, эффективность и безопасность такого варианта нам не известна. В этой связи основной интерес представляет возможность криоконсервации ооцитов и эмбрионов у этой группы больных. Репродуктивный потенциал пациенток с мутацией генов BRCA1/2 до недавнего времени не исследовался. Единственное на сегодняшний день проведенное многоцентровое исследование 2013 г. на примере 1 426 молодых женщин с ранним раком молочной железы показало, что частота аменореи после химиотерапии у носителей мутаций генов BRCA1 или BRCA2, не выше чем в группе женщин без носительства [17]. Авторы показали, что аменорея зависит лишь от возраста пациентки, получающей цитостатическое лечение: 7% развития аменореи у пациенток в возрасте до 30 лет, 12% – в возрасте 31–35 лет и 52% – у больных в возрасте после 36 лет. При сравнении авторами частоты аменореи с учетом возраста в груп-

пе носителей мутации с частотой в контрольной группе без носительства показатели были одинаковыми: 35,6 и 49% ($p=0,18$) [17].

Полученные данные аналогичны результатам предыдущих исследований, которые рассматривали «репродуктивные вопросы» на примере спорадического РМЖ [18].

Тем не менее ряд авторов считают исходный репродуктивный потенциал онкологических пациенток – носителей мутации гена BRCA1 низким. На неудовлетворительные результаты стимуляции суперовуляции у больных с мутацией гена BRCA1 обратили свое внимание Oktay K. и Wang E. в 2010 и 2014 гг. По мнению авторов исследований, пациентки с мутацией гена BRCA1, направляемые на получение и последующую криоконсервацию ооцитов и эмбрионов, имели значительно более сниженный ответ на стимуляцию суперовуляции летрозолом и тамоксифеном. Среднее число ооцитов, полученных у пациенток – носительниц мутации BRCA1, соответствовало 7,9 против 11,3, полученных у пациенток без мутации. При носительстве ПВ гена BRCA такой ассоциации не отмечено [20, 21]. Авторы предположили, что фолликулы пациенток с мутацией гена BRCA1 имеют сниженный потенциал к репарации ДНК и более чувствительны к повреждению цитостатиками, в том числе препаратами платины, которые «несут промежуточный риск» потери фертильности (40–60%) и которые на сегодняшний день активно рекомендуются для лечения местного или метастатического BRCA-ассоциированного рака молочной железы [22]. Однако израильское исследование 2015 г. показало одинаковую эффективность протокола стимуляции суперовуляции у 20 пациенток с BRCA1-мутацией в сравнении с 36 пациентками без мутаций по количеству «собранных» ооцитов, эмбрионов и частоты оплодотворения [23]. Недостатком сравнения двух проведенных работ Oktay K. и Shapira M. можно считать сравнение чрезвычайно разных популяций: американской и израильской, а также использование в каждой работе различных по методике протоколов стимуляции.

Относительная безопасность метода стимуляции летрозолом у больных РМЖ для получения большего количества полового материала для криоконсервации была показана лишь в одном проспективном исследовании, опубликованном в 2016 г. Из 337 пациенток до начала цитостатического лечения 120 выполнены протоколы стимуляции суперовуляции. У 227 больных протокол не использовался. Авторы, помимо эффективности такого подхода, интересовала безопасность и влияние метода стимуляции на прогноз заболевания. За 5 лет наблюдения различий в выживаемости между двумя группами отмечено не было ($OR=0,77$). В исследование были включены 47 пациенток – носительниц мутации BRCA1. Из 47 пациенток с носительством у 26 был применен протокол стимуляции. 21 пациентка вошла в группу контроля. Авторы не отметили существенной разницы в показателях безре-

цидивной выживаемости между двумя группами после проведенной процедуры стимуляции [24].

Носительство мутаций гена BRCA1 и безопасность последующей беременности

Адьювантная химиотерапия уменьшает число фертильных пациенток, но тем не менее как минимум 5–15% женщин после лечения РМЖ с сохраненной менструальной функцией в последующем имеют одного или более детей [25].

Метаанализы, проведенные в 2012–2016 гг., показали, что последующая беременность не ухудшает прогноз заболевания у больных РМЖ даже в случае гормонопозитивного рака. Отмечено также снижение риска смерти в группе больных, родивших детей после лечения [26, 27]. Однако убедительных данных о безопасности наступления последующей беременности в группе больных – носителей мутаций генов BRCA1/2 нет. Фактически на сегодняшний день опубликовано лишь одно исследование (в 2013 г.): многоцентровое ретроспективное когортное, которое включало 12084 женщин с наличием мутаций генов BRCA1/2. В 128 случаях диагноз был поставлен на фоне беременности или пациентки имели беременность после лечения. Группа контроля состояла из 269 больных с наличием мутаций, однако не имевших беременность в анамнезе. В группе больных РМЖ, связанного с беременностью, 15-летняя выживаемость была отмечена у 91,5%; в группе больных, не имевших такой связи, – у 88,6% (OR=0,76). Авторами сделан вывод о «нейтральном» влиянии наступившей беременности у носительниц мутаций генов BRCA на прогноз заболевания [28].

Результатом отечественного исследования 2009 г. по изучению прогноза заболевания с учетом наступления последующей беременности явился вывод о безопасности и равной выживаемости в группе больных с последующей беременностью, наступившей в сроки после двух лет после окончания лечения [13]. Однако в группе из 46 пациенток, имевших последующую беременность, отмечен высокий процент случаев контрлатерального рака молочной железы (19,5%). Получить данные о наличии или отсутствии мутаций генов BRCA1/2 в исследуемой группе больных на момент сбора материала не представлялось

возможным. Известно, что в группе молодых пациенток с диагнозом «рак молочной железы» при наличии мутаций генов BRCA1/2 наблюдается удвоенный повышенный риск развития контрлатерального рака [29]. Совокупный риск в этом случае составляет около 13% за 10-летний период [30]. Отечественное исследование 2009 г. показало, что молодые пациентки с контрлатеральным поражением молочных желез составили 42% всех больных. Среди них выявлено 57% носительниц герминальных мутаций, что значительно превышает частоту мутаций среди пациенток старше 41 года – 25% ($p=0,0057$) [2]. По данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, средний временной интервал между первичным и контрлатеральным РМЖ для больных – носителей мутаций BRCA составляет 8,3 года (диапазон 1–34) [2]. Однако в группе больных, имевших беременность после лечения, во всех случаях контрлатеральный рак отмечен спустя 1–2 года после наступления беременности [13]. При продолжении исследования в 2015 г. (на примере уже 67 случаев беременности после лечения) обращает на себя внимание также относительно высокий процент поражения второй молочной железы в исследуемой группе: 13,4% ($n=9$ из 67). Опухоль во всех случаях развивалась метакронно спустя 1–2 года после наступления беременности. В трех случаях из 9 (33,3%) известно о наличии мутации гена BRCA1. Семь пациенток из 9 имели семейную историю РМЖ. В контрольной группе поражение второй молочной железы отмечено лишь в 4,9% случаев ($n=13$ из 265) [31]. Данное наблюдение указывает на необходимость обязательного генетического тестирования в случае желания пациентки иметь детей в будущем. В случае положительного результата тестирования необходимо обсуждение возможного повышения риска поражения второй молочной железы в случае наступления беременности и сроки выполнения профилактической двухсторонней мастэктомии с учетом планирования последующей беременности. Пациентка должна знать все риски наследования мутации и возможности современного метода преимплантационной диагностики еще до принятия решения о сохранении детородной функции перед началом лечения. Пациентки репродуктивного возраста – носители BRCA-мутаций должны наблюдаться в условиях онкодиспансера на всем протяжении беременности.

Литература • References

1. Malone KE, Daling JR, Neal C, Suter NM, O'Brien C, Cushing-Haugen K, Jonasdottir TJ, Thompson JD, Ostrander EA. / Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma case // *Cancer*. – 2000. – Vol. 88. – P. 1393–402.
2. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: дис. ... д-ра мед. наук. – 14.01.12 / Людмила Николаевна Любченко; Москва, 2009 – 300.
3. Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Brinton LA. / Breast cancers among very young premenopausal women (United States). // *Cancer Causes Control*. – 2003. – Vol. 14. – P. 151–6029.

4. Mouchawar J, Korch C, Byers T, Pitts TM, Li E, McCredie MRE, et al. / Population-based estimate of the contribution of TP53 mutations to subgroups of early-onset breast cancer: Australian Breast Cancer Family Study // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70(12). P. 4795–800.
5. Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, et al. / Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354 (9193). – P. 1846–1850.
6. Cullinane C., Lubinski J., Neuhausen S. et al. / Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers // *Int J Cancer.* – 2005. – Jun 28. – P. 245–255.
7. Johannsson O., Borg A., Olsson H. / Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers // *Lancet.* – 1998. – P. 1359–1360.
8. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. / Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. // *Jpn J Cancer Res.* – 1992. – Vol. 83. – P. 1143–1149.
9. Shen T, Vortmeyer AO, Zhuang Z, Tavassoli FA. / High frequency of allelic loss of BRCA2 gene in pregnancy-associated breast carcinoma. // *J Natl Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 1686–1687.
10. Pan H, He Z, Ling L, Ding Q, Chen L, Zha X, Zhou W, Liu X, Wang S. / Reproductive factors and breast cancer risk among BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: results from ten studies. // *Cancer Epidemiol.* – 2014 Feb. – Vol. 38(1). – P. 1–8.
11. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, Lynch HT, Kim-Sing C, Foulkes WD, et al. / Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. // *Breast Cancer Res.* – 2012. – Vol. 14(2): R42.
12. Kotsopoulos J, Gronwald J, Lynch HT, Eisen A, Neuhausen SL, Tung N, Ainsworth P, Weitzel JN et al. / Age at first full-term birth and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Breast Cancer Res Treat.* – 2018 Sep. – Vol. 171(2). – P. 421–426.
13. Пароконная А.А. Рак молочной железы и беременность (особенности клиники, диагностики и лечения, прогноз): дис ... д-ра мед. наук. – 14.01.12 / Анастасия Анатольевна Пароконная; Москва, 2009 – 300.
14. Пароконная А.А., Лушникова. А.А., Любченко Л.Н., Кампова- Полевая Е.Б., Поспехова Н.И. / Прогноз и течение рака молочной железы на фоне беременности и лактации: вирус-генетические особенности. // *Сибирский онкологический журнал.* – 2008. – № 2 (26) – С. 15–20.
15. Peccatori F. A., Azim H.A., Orecchia R, Hoekstra H.J, Pavlidis N., Kesic V. & Pentheroudakis G., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility / ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology.* – 2013. – Vol. 24 (Supplement 6). – P. 160–170.
16. Campbell JE, Assanasen C, Robinson RD, Knudtson JF. / Fertility Preservation Counseling for Pediatric and Adolescent Cancer Patients. // *J Adolesc Young Adult Oncol.* – 2016. – Vol. 5(1). – P. 58–63.
17. Valentini A, Finch A, Lubinski J, et al. / Chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer with a BRCA1 or BRCA2 mutation. // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 3914–9.
18. Perez-Fidalgo JA, Rosello S, Garcia-Garre E, et al / Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in hormone-sensitive breast cancer patients: The impact of addition of taxanes to anthracycline-based regimens // *Breast Cancer Res Treat.* – 2010. – Vol. 120. – P. 245–251.
19. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, et al. / How do chemotherapeutic agents damage the ovary? // *Hum Reprod Update.* – 2012. – Vol. 18. – P. 525–535.
20. Oktay K, Kim JY, Barad D, et al. / Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 240–4.
21. Wang ET, Pisarska MD, Bresee C, et al. / BRCA1 germline mutations may be associated with reduced ovarian reserve. // *Steril.* – 2014. – Vol. S0015–0282(14)2073–1.
22. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Bar-Meir E, Fallowfield L, Fenlon D, et al. / Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). // *Breast.* – 2016. – Vol. 26. – P. 87–99.
23. Shapira M, Raanani H, Feldman B, Srebnik N, Dereck-Haim S, Manela D, et al. / BRCA mutation carriers show normal ovarian response in *in vitro* fertilization cycles. // *Fertil Steril.* – 2015. – Vol. 104(5). – P. 1162–7.
24. Kim J, Turan V, Oktay K. / Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101(4). – P. 1364–71.
25. Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, Craig A, Katz PP, Cedars MI, et al. / Racial, Socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118(18). – P. 4579–88.
26. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N et al. / Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. // *Eur J Cancer.* – 2011. – Vol. 47. – P. 74–83.

27. Hartman EK, Eslick GD. / The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2016 Nov. – Vol. 160(2). – P. 347–360.
28. Valentini A, Lubinski J, Byrski T, Ghadirian P, Moller P, Lynch HT, et al. / The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2013. – Vol. 142(1). – P. 177–85.
29. Hartman M, Czene K, Reilly M, Bergh J, Laggiou P, Trichopoulos D, Adami HO, Hall P. / Genetic implications of bilateral breast cancer: a population based cohort study // *Lancet Oncol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 377–82.
30. Lee KD, Chen SC, Chan CH, Lu CH, Chen CC, Lin JT, Chen MF, Huang SH, Yeh CM, Chen MC. / Increased risk for second primary malignancies in women with breast cancer diagnosed at young age: a population-based study in Taiwan. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17. – P. 2647–55.
31. Нурбердыев М.Б. Течение и прогноз рака молочной железы при наступлении беременности после первичного лечения основного заболевания» : дис. канд. мед. наук. – 14.01.12 / Максат Байрамович Нурбердыев; Москва, 2015 – 101.