

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-16-19

## ПЕРСПЕКТИВЫ И ВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Н.М. Кутаков, Д.А. Чекини**

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

**Контакты:** Дженнет Ашировна Чекини [d.chekini@mcclinics.ru](mailto:d.chekini@mcclinics.ru)

В настоящее время лечение пациенток с ранним первично-операбельным BRCA-ассоциированным раком молочной железы требует комплексного подхода. Наличие мутации в генах BRCA1/2 является прогностически неблагоприятным фактором, повышающим риск развития рака контралатеральной молочной железы, а также рака яичников, поджелудочной железы, фаллопиевых труб и первичного рака брюшины. В статье представлен клинический случай молодой пациентки с диагнозом рака молочной железы люминального В подтипа. Описан комплексный мультидисциплинарный подход к лечению, результатом которого стало успешное сохранение фертильности с последующим наступлением беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Продemonстрирована высокая эффективность выбранной лечебной тактики при комплексном подходе в одном специализированном лечебном учреждении с опытом работы в сфере лечения онкологических заболеваний и сохранения репродуктивной функции, подтвержденная клиническими данными, а также результатами лабораторно-инструментальных исследований.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, гормонотерапия, беременность, мутация BRCA1/2

**Для цитирования:** Кутаков Н.М., Чекини Д.А. Перспективы и возможности сохранения репродуктивной функции у больных, получающих противоопухолевое лечение. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2023;3(2):16–9. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-16-19

## PERSPECTIVES AND POSSIBILITIES OF PRESERVING REPRODUCTIVE FUNCTION IN PATIENTS RECEIVING ANTITUMOR TREATMENT. CLINICAL OBSERVATION

**N.M. Kutakov, D.A. Chekini**

Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

**Contacts:** Jennet Ashirovna Chekini [d.chekini@mcclinics.ru](mailto:d.chekini@mcclinics.ru)

Currently, treatment of patients with early primary operable BRCA mutation-associated breast cancer requires integrative approach. A mutation in BRCA1/2 genes is a prognostically unfavorable factor increasing the risk of cancer of the contralateral breast, as well as ovaries, pancreas, fallopian tubes, and primary peritoneal cancer. In this clinical observation, an integrative multidisciplinary approach to treatment of a young patient with luminal B breast cancer is described which allowed to preserve the patient's fertility and achieve pregnancy using assisted reproductive technologies.

High effectiveness of the chosen treatment tactics in the framework of integrative approach in a specialized medical facility with experience in treatment of oncological diseases and preservation of reproductive function confirmed by clinical data and results of laboratory and instrumental exams is demonstrated.

**Keywords:** breast cancer, chemotherapy, hormone therapy, pregnancy, BRCA1/2 mutation

**For citation:** Kutakov N.M., Chekini D.A. Perspectives and possibilities of preserving reproductive function in patients receiving anti-tumor treatment. Clinical observation. MD-Onco 2023;3(2):16–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-16-19

## ВВЕДЕНИЕ

Наследственные (герминальные) мутации в генах *BRCA1/2* повышают риск возникновения рака молочной железы (РМЖ), яичника, рака грудной железы у мужчин, поджелудочной железы, предстательной железы, а также рака фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины [1–3]. Вопрос о влиянии герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* на прогноз пациентов, в частности больных РМЖ, остается дискуссионным [4]. Существуют некоторые данные о возможном положительном влиянии этих мутаций на продолжительность жизни молодых пациенток [5].

Основным компонентом терапевтической тактики у больных РМЖ, ассоциированным с мутацией в генах *BRCA*, на ранних стадиях является радикальный хирургический этап лечения. Несмотря на то что органосохраняющие вмешательства являются эффективным методом радикального лечения таких пациенток [6, 7], в клинической практике распространено выполнение двусторонней мастэктомии с целью одномоментного снижения риска новых злокачественных опухолей молочной железы. Контралатеральная профилактическая мастэктомия эффективно снижает риск развития рака в оставшейся молочной железе. По данным ряда исследований, она может улучшить безрецидивную и общую выживаемость [8, 9].

Профилактическая двусторонняя тубовариэктомия снижает не только риск рака яичников у носителей мутации *BRCA1/2*, но и риск смерти [10–12]. Метаанализ трех проспективных исследований 2014 г. показал, что подобное оперативное вмешательство у носителей мутаций *BRCA1/2* было связано с 80 % снижением частоты рака яичников [13]. Маточные трубы целесообразно удалять вместе с яичниками, поскольку рак фаллопиевых труб является фенотипическим вариантом рака яичника.

Учитывая наступление хирургической менопаузы после удаления яичников, для молодых пациенток данной группы, планирующих беременность, вопрос сохранения фертильности является крайне важным. Стандартные методики сохранения фертильности включают криоконсервацию ооцитов или эмбрионов. В качестве экспериментальных методов применяются овариальная супрессия аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона во время химиотерапии (ХТ) и криоконсервация ткани яичников. Метод сохранения фертильности подбирается индивидуально. Выбор наиболее оптимальной стратегии зависит от возраста, схемы ХТ, партнера, вида рака, времени, доступного для проведения вмешательства по сохранению фертильности, и риска опухолевого поражения яичников. Вне зависимости от того, какая методика была выбрана, крайне важно не откладывать начало противоопухолевой терапии на длительный срок [14].

В основном криоконсервированная ткань яичника содержит примордиальные фолликулы. Она также включает незрелые ооциты из антральных фолликулов, которые могут созреть *in vitro*, что обеспечивает дополнительный источник зрелых ооцитов. Таким образом, в случаях, когда трансплантация противопоказана, восстановление фертильности может быть проведено в лаборатории: либо за счет созревания ооцитов, аспирированных из растущих фолликулов *in vitro*, либо посредством полного роста и созревания примордиальных фолликулов *in vitro* для получения фертильных ооцитов стадии метафазы II [15].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**У пациентки Т., 36 лет, выявлен рак левой молочной железы pT2N0M0, IIA стадия. Наследственный анамнез отягощен: у старшей сестры РМЖ.**

Пациентке выполнена core-биопсия. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований: инвазивный рак молочной железы; рецепторы к эстрогенам: 5(PS) + 3(IS) = 8(TS); рецепторы к прогестерону: 5(PS) + 3(IS) = 8(TS); HER2/neu по ASCO/CAP'18 – 2+; Ki-67 – 32 %; E-cadherin – отрицательная (сохранная выраженная мембранная) экспрессия. Люминальный тип B.

По данным исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* HER2/neu-статус отрицательный. Выявлена мутация *BRCA2* методом секвенирования нового поколения (NGS).

Случай обсужден на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме. Учитывая наличие мутации в гене *BRCA2*, а также желание пациентки сохранить фертильную функцию, принято решение о выполнении на 1-м этапе двусторонней мастэктомии. На 2-м этапе рекомендовано осуществить попытку забора яйцеклеток с последующей криоконсервацией. Противоопухолевую терапию рекомендовано проводить после выполнения мастэктомии и реализации потенциальной возможности забора яйцеклеток, при этом строго придерживаясь сроков начала адъювантной терапии.

15.07.2021 в Клиническом госпитале «Лапино» выполнены биопсия сторожевых лимфатических узлов, подкожная мастэктомия слева со срочным гистологическим исследованием подсосковой области с одномоментной реконструкцией силиконовым анатомическим имплантатом субмускулярно, профилактическая подкожная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией силиконовым анатомическим имплантатом субмускулярно.

Заключение планового послеоперационного гистологического исследования: инвазивный рак левой молочной железы неспецифического типа, 2,8 см в наибольшем измерении, pT2N0.

Результаты иммуногистохимического исследования:

- на фоне протоковой карциномы *in situ* – инвазивный рост рака неспецифического типа II степени злокачественности по Elston и Ellis;
- рецепторный статус по Allred: рецепторы к эстрогенам (clone 6F11): 2(PS) + 3(IS) = 5(TS); рецепторы к прогестерону (PgR 636): 3(PS) + 3(IS) = 6(TS);
- оценка HER2-статуса по ASCO/CAP'18: HER2-статус 2+;
- исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* от 30.08.2021: HER2/neu-статус отрицательный;
- Ki-67 – 23 %.

С учетом стадии болезни, морфологического варианта опухоли, молекулярно-биологического подтипа (люминальный В) РМЖ пациентке показано проведение адъювантной ХТ с последующей гормонотерапией (ГТ) агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона + антиэстрогенами/ингибиторами ароматазы. Кроме того, в связи с наличием у пациентки мутации гена BRCA2 (ассоциированной с повышенным риском развития рака яичников) и планируемой адъювантной ХТ с последующей ГТ с обязательным выключением функции яичников пациентке предложено рассмотреть вариант двусторонней овариэктомии с последующей витрификацией ооцитов для проведения вспомогательных репродуктивных технологий – как альтернативу применению гозерелина.

Случай повторно обсужден на мультидисциплинарном консилиуме с участием онкологов, репродуктологов, гинекологов. Рекомендовано выполнение двусторонней аднексэктомии с последующим проведением ХТ, ГТ. После получения согласия пациентки 14.09.2021 выполнена лапароскопическая билатеральная аднексэктомия с последующей витрификацией ооцитов.

Гистологически: фрагменты ткани яичника с фолликулярной кистой и острыми кровоизлияниями. Выявлено 40 примордиальных фолликулов, 1 зрелый фолликул. Встречаются фолликулы с кистозным расширением и пролиферирующими клетками гранулезы.

Адъювантная противоопухолевая ХТ: с учетом стадии болезни, данных гистологического и иммуногистохимического исследований, молодого возраста пациентки и удовлетворительного соматического статуса рекомендовано проведение 4 курсов ХТ по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно каждые 3 нед; начало очередного цикла на 22-й день) с последующей ГТ летрозолом по 2,5 мг внутрь в течение 5 лет.

С 17.09.2021 по 19.11.2021 проведено 4 курса ХТ по схеме АС. Пациентка переносила лечение с развитием тошноты и рвоты I степени, астении I степени. Клинически значимых нежелательных явлений

III–IV степени за время проведения ХТ не отмечено. По данным контрольного обследования после 4 курсов адъювантной ХТ – без признаков рецидива и прогрессирования болезни. Учитывая завершение полного объема адъювантной ХТ, рекомендовано продолжить лечение ингибиторами ароматазы: летрозол по 2,5 мг внутрь ежедневно длительно – в течение 5 лет. С целью профилактики остеопороза и снижения риска рецидива болезни рекомендовано введение бисфосфонатов 1 раз в 6 мес в течение 2–3 лет в сочетании с курсовым приемом препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub>.

Параллельно во время прохождения ХТ пациентка инициировала оплодотворение яйцеклеток *in vitro* с последующим вынашиванием беременности суррогатной матерью. Получено 5 здоровых эмбрионов. После переноса эмбриона суррогатной матери зафиксировано наступление беременности, которая протекала без осложнений. В феврале 2023 г. в срок родился здоровый мальчик – 8/9 баллов по шкале Апгар.

В настоящее время пациентка продолжает ГТ летрозолом на фоне профилактики остеопороза бисфосфонатами. Согласно графику наблюдения проводятся регулярные контрольные обследования и осмотр онкологом. Признаков прогрессирования/рецидива не выявлено. Пациентка наслаждается радостью материнства.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Криоконсервация ткани яичника в настоящее время является экспериментальным методом сохранения фертильности. Количество успешных родов с применением этой методики по всему миру, по приблизительным оценкам, не превышает 200 случаев [16], точная статистика отсутствует. Тем не менее данный метод требует дальнейшего изучения, поскольку по сравнению с традиционной криоконсервацией ооцитов после стимуляции яичников он занимает меньше времени и позволяет в более сжатые сроки начать противоопухолевое лечение.

Данный клинический случай демонстрирует успешное применение методики криоконсервации ткани яичника в многопрофильном медицинском центре, специализирующемся на репродуктологии и онкологии. Для определения наиболее оптимальной тактики сохранения фертильной функции и проведения противоопухолевой терапии перед началом лечения молодых пациенток, заинтересованных в дальнейшем планировании репродуктивной функции, крайне важно проведение мультидисциплинарного консилиума с участием онкологов, хирургов, акушеров-гинекологов и репродуктологов в специализированных медицинских учреждениях, имеющих опыт работы с данной непростой с тактической точки зрения категорией пациенток.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117–30. DOI: 10.1086/375033
2. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1329–33. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1066
3. Chen J., Bae E., Zhang L. et al. Penetrance of breast and ovarian cancer in women who carry a *BRCA1/2* mutation and do not use risk-reducing salpingo-oophorectomy: an updated meta-analysis. *JNCI Cancer Spectr* 2020;4(4):pkaa029. DOI: 10.1093/jncics/pkaa029
4. Baretta Z., Mocellin S., Goldin E. et al. Effect of *BRCA* germline mutations on breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(40):e4975. DOI: 10.1097/MD.0000000000004975
5. Copson E.R., Maishman T.C., Tapper W.J. et al. Germline *BRCA* mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018;19(2):169–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4
6. Garcia-Etienne C.A., Barile M., Gentilini O.D. et al. Breast-conserving surgery in *BRCA1/2* mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol* 2009;16(12):3380–7. DOI: 10.1245/s10434-009-0638-7
7. Chabner E., Nixon A., Gelman R. et al. Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2045–51. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.6.2045
8. Bedrosian I., Hu C.Y., Chang G.J. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(6):401–9. DOI: 10.1093/jnci/djq018
9. Lostumbo L., Carbine N.E., Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD002748. DOI: 10.1002/14651858.CD002748.pub3
10. Domchek S.M., Friebe T.M., Singer C.F. et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304(9):967–75. DOI: 10.1001/jama.2010.1237
11. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N Engl J Med* 2002;346(21):1616–22. DOI: 10.1056/NEJMoa012158
12. Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2002;346(21):1609–15. DOI: 10.1056/NEJMoa020119
13. Marchetti C., De Felice F., Palaia I. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *BMC Womens Health* 2014;14:150. DOI: 10.1186/s12905-014-0150-5
14. Revelli A., Salvagno F., Delle Piane L. et al. Fertility preservation in *BRCA* mutation carriers. *Minerva Ginecol* 2016;68(5):587–601. PMID: 26997146.
15. Telfer E.E., Andersen C.Y. *In vitro* growth and maturation of primordial follicles and immature oocytes. *Fertil Steril* 2021;115(5):1116–25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.004
16. About Ovarian Tissue Freezing. Available at: <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/ovarian-tissue-freezing>

## Вклад авторов

Н.М. Кутаков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Д.А. Чекини: организация лечебного процесса, проведение противоопухолевой терапии, редактирование статьи.

## Authors' contributions

N.M. Kutakov: review of publications on the topic of the article, article writing;

D.A. Chekini: organization of the treatment process, conducting antitumor therapy, editing the article.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 31.03.2023. Принята к публикации: 21.04.2023.

Article submitted: 31.03.2023. Accepted for publication: 21.04.2023.