

# РАК ЯИЧНИКОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МОРФОЛОГИЯ И ГИСТОГЕНЕЗ

**К.И. Жордания<sup>1</sup>, Е.В. Калиничева<sup>2</sup>, А.А. Моисеев<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Подольский родильный дом», Подольск

<sup>3</sup> ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр» Минэкономразвития

**Цель исследования.** Обзор литературных данных, посвященных эпидемиологии рака яичников и современным представлениям о его морфологической классификации и гистогенезе.

**Материалы и методы.** В обзор включены отечественные и зарубежные публикации, преимущественно за последние 5 лет.

**Результаты.** Представлена актуальная статистика по раку яичников, изложены современные представления о генетической и морфологической классификации этого заболевания.

**Заключение.** Рак яичников в большинстве случаев выявляется на поздних стадиях, вследствие чего результаты лечения остаются неудовлетворительными; открытия последних лет заставляют переосмыслить само понятие рака яичников, а также подходы к его ранней диагностике и лечению.

**Ключевые слова:** рак яичников, эпидемиология.

## OVARIAN CANCER: EPIDEMIOLOGY, MORPHOLOGY AND HISTOGENESIS

**K.I. Zhordania<sup>1</sup>, E.V. Kalinicheva<sup>2</sup>, A.A. Moiseev<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region Podolsk Maternity Hospital, Moscow Region, Podolsk

<sup>3</sup> Federal Budgetary Healthcare Institution Treatment and Rehabilitation Centre of the Ministry of Economic Development of the Russian Federation

**Objective of the study** — to conduct a review of literature data, concerning epidemiology of ovarian cancer and modern concepts of its morphological classification and histogenesis.

**Materials and Methods.** The review is comprised of the excerpts from Russian and foreign articles published predominantly over the past 5 years.

**Results.** The work presents the updated statistics on ovarian cancer; highlights the current conceptions on genetic and morphological classification of this disease.

**Conclusion.** In the majority of cases ovarian cancer is diagnosed at advanced stages, as a consequence of which the results of treatment remain unsatisfactory; findings in cancer research of the last years encourage a critical reflection on the very term and concept of ovarian cancer as well as on the approaches to its early detection and treatment.

**Keywords:** ovarian cancer, epidemiology.

**Введение.** По заболеваемости раком яичников Российская Федерация к 2015 г., по-видимому, вышла на первое место в мире (17,88 случаев на 100 000 женщин в год). В 2015 г. в России более 14 тыс. женщин заболели раком яичников и почти 8 тыс. умерли от него [1]. Среди злокачественных новообразований женских репродуктивных органов рак яичников находится на 3-м месте по числу заболевших (вслед за раком тела

и шейки матки) и на 1-м месте по числу умерших. У женщин в возрастной группе 50–59 лет это заболевание занимает второе место среди причин смерти от злокачественных новообразований (с долей 8,3%), уступая только раку молочной железы. Статистика сопоставимых по демографическим показателям зарубежных стран (Европейский Союз, США) регистрирует аналогичные показатели [2].

На ранних стадиях выявляется лишь около трети случаев рака яичников: в 2015 г. в России на I и II стадиях диагноз был поставлен 38,3% больных [3]. Соответственно, в остальных случаях, т.е. практически у 2/3 женщин — заболевание выявляется на III или IV стадиях (или не стадируется). Если при ранних стадиях рака яичников 5-летняя выживаемость находится на уровне 80%, то результаты лечения распространенного рака яичников остаются неудовлетворительными: 5-летняя выживаемость составляет около 30%, и большинство больных погибает, несмотря на возросшие диагностические и лечебные возможности.

Позднее выявление рака яичников обусловлено множеством факторов: отсутствием характерных симптомов, ограниченной чувствительностью и специфичностью диагностических исследований, а также биологическими характеристиками рака яичников: скрытым течением ранних этапов онкогенеза, разнообразием морфологических вариантов заболевания и, наконец, ограниченностью наших представлений о нем [4, 5].

### **Рак яичников: эпидемиология и статистика**

Согласно всемирной базе данных GLOBOCAN, в 2012 г. в мире раком яичников заболели около 238 700 женщин, и 151 900 умерли от него [6, 7]. По сравнению с данными за 2008 г. отмечался рост как числа заболевших (на 0,6% в год), так и числа умерших (на 0,8% в год). По оценкам эпидемиологов, в 2015 г. число заболевших превысило 250 тыс., а число умерших — 160 тыс.

Заболеваемость во всем мире в 2012 г. составила 9,1 случая на 100 000 женщин в год, риск заболеть до 75-летнего возраста — 1%. При этом среди крупных стран наиболее высокая заболеваемость была отмечена в Великобритании и Российской Федерации (16,8 на 100 000 женщин в год), а самая низкая — в Китае (3,6) [7].

По данным отечественной статистики, в 2015 г. в Российской Федерации (включая Крым) зарегистрировано 14 049 случаев рака яичников [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин на долю рака яичников приходится 4,4%. Средний возраст заболевших в 2015 г. соста-

вил 59,3 года (в 2005 г. — 58,3 года). В течение последних лет наблюдался статистически значимый рост заболеваемости на 0,78% в год, и в 2015 г. она достигла 17,88 случаев на 100 000 женщин в год (в 2005 г. — 16,21, в 2012 г. — 16,81). Вероятно, по этому безрадостному показателю Россия уже обошла Великобританию и, таким образом, вышла на первое место в мире. Очевидно, причина кроется в особенностях половозрастной пирамиды населения России: высокой доли женщин старше 50 лет, когда заболеваемость максимальна, а также низком коэффициенте фертильности. При этом по возрастные показатели заболеваемости раком яичников в России не превосходят таковые в странах Европейского Союза [7].

Среди российских регионов наиболее высока заболеваемость на Сахалине (26,05 на 100 000 женщин в год), в Санкт-Петербурге (25,65) и в Ивановской области (24,08), наиболее низка — на Алтае (7,09) и в республиках Северного Кавказа (Чечня — 7,41, Дагестан — 7,77, Ингушетия — 7,79 на 100 000 женщин в год). Эти показатели очевидным образом коррелируют с рождаемостью в упомянутых регионах и хорошо согласуются с представлением о протективной роли большого числа беременностей [5, 8, 9].

Заболеваемость резко возрастает после 40 лет, достигая пика в возрасте 65–69 лет (40,6 на 100 000 женщин в год) и затем медленно снижается. 55% заболевших приходится на возраст 50–69 лет. Кумулятивный риск развития рака яичников в течение жизни российской женщины в настоящее время оценивается в 1,22% [1].

В Российской Федерации в 2015 г. на I стадии было выявлено 25,2% случаев рака яичников, на II стадии — 13,1%, всего на ранних стадиях было диагностировано 38,3% случаев. За 10 лет отмечен некоторый рост этого показателя (в 2005 г. он составлял 34,5%), но в целом рак яичников характеризуется высокой запущенностью [3, 10]. На долю III стадии приходится около 40% (39,7% в 2015 г.), на IV стадии болезнь выявляется у 20% больных (здесь наблюдается слабо выраженная тенденция к снижению — с 23,9% в 2005 г.). В 2,1% случаев стадия не была установлена. Интересно, что для Москвы показатели ничуть не лучше: I стадия — 24,5% больных, II стадия — 10,7%,

## Опухоли придатков матки

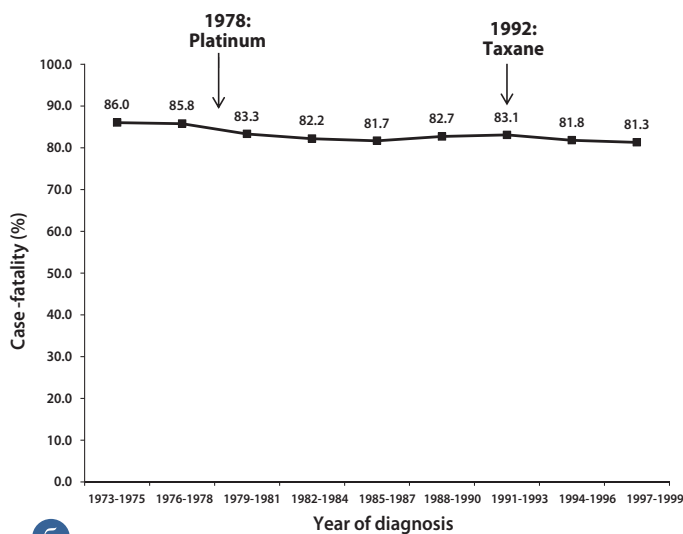
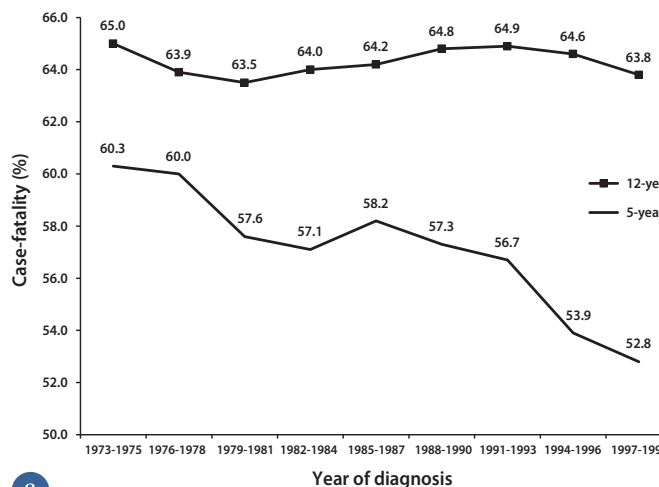
III стадия — 28,9%, IV стадия — 25,2%, без уточнения — 0,7%. Несомненно, такое распределение по стадиям отражается на прогнозе: уступая по заболеваемости раку шейки и тела матки, рак яичников превосходит их по числу умерших. Во многом эти данные отражают биологические особенности рака яичников (см. ниже).

В 2015 г. от рака яичников в России умерли 7 789 женщин, на долю этой патологии в структуре онкологической смертности пришлось 5,6% [1]. Смертность составила 9,91 на 100 000 женщин в год. За последние 10 лет наблюдается стабилизация этого показателя на уровне 10 на 100 000 женщин в год, несмотря на рост заболеваемости. В течение первого года после постановки диагноза в 2015 г. умерли 22,7% больных раком яичников. Годичная летальность за последние 10 лет несколько снизилась: в 2005 г. на первом году умерли 28,8% больных.

Статистические данные по раку яичников в США во многих аспектах принципиально не отличаются от российских — с поправкой на различия методик. По предварительным данным, в США в 2016 г. раком яичников заболели 22 280 женщин и 14 240 умерли от него. При этом показатель запущенности (выявление на III и IV стадиях) находился на уровне 61% — в точности как в России. Причем для серозной аденокарциномы этот показатель

достигает 85%. Пятилетняя выживаемость в 2005–2011 гг. для I стадии составила 92%, для II стадии — 73%, для III стадии — 34%, для IV стадии — 18%, пятилетняя выживаемость для всех стадий равнялась 45% [2, 5].

В США с 1975 по 1991 г. стандартизированная по возрасту смертность от рака яичников снизилась на 8%, а с 1992 по 2011 г. — еще на 18%. Впрочем, эпидемиологи связывают это в основном со снижением заболеваемости благодаря появлению и широкому распространению гормональных контрацептивов, которые на рубеже тысячелетия принимали уже до 85% американских женщин, а не с успехами в ранней диагностике и лечении [11]. Для больных, начавших лечение в 1973 и 1999 г., годовая выживаемость выросла на 10,3% (с 66,9 до 77,2%), пятилетняя — на 5,3% (с 40,2 до 45,5%), десятилетняя — на 1% (с 36 до 37%), а 12-летняя — лишь на 0,4% (с 35,2 до 35,6%). На приведенных ниже графиках (рис. 1) видно, что на фоне заметного снижения 5-летней летальности (то есть прироста выживаемости) более отдаленные результаты практически не изменились. Если выделить III и IV стадии, то видна лишь незначительная тенденция к снижению летальности, примерно на 5% за период с 1973 по 1999 г., которую можно связать с появлением в арсенале онкологов препаратов платины и таксанов [11, 12]. Таким образом,



**Рис. 1.** Динамика летальности при раке яичников в США для случаев, выявленных в 1973–1999 гг., по данным SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) [11]: а) 5- и 12-летняя летальность для всех стадий; б) 12-летняя летальность для III и IV стадий, отмечено начало использования цисплатина и паклитаксела

прогресс в лечении рака яичников до настоящего времени даже в экономически развитых странах достаточно скромный.

Очевидно, говорить об излечении рака яичников после прохождения без рецидива 5-летнего рубежа преждевременно. Лишь после 10–12 лет общая смертность приближается к таковой в общей популяции, и можно считать, что наступило так называемое «статистическое излечение». Многие диагностические и лечебные мероприятия повышают 5-летнюю выживаемость, но мало влияют на долю действительно излеченных больных [11, 12, 13].

### Морфологическая классификация и гистогенез

Яичник служит источником многочисленных опухолей, весьма различных по гистогенезу, морфологической структуре, течению и прогнозу. Разнообразие это столь велико, что сам термин «рак яичников» представляется скорее собирательным — статистической аппроксимацией, которая для практического использования нередко нуждается в разъяснениях. Англоязычный термин «ovarian cancer» по умолчанию подразумевает как рак, так и неэпителиальные опухоли, и для уточнения многие авторы добавляют «epithelial» или пишут «ovarian carcinoma», чтобы исключить из рассмотрения опухоли стромы полового тяжа, герминогенные и другие редкие опухоли [5]. Поскольку настоящий обзор посвящен раку, т.е. эпителиальным злокачественным опухолям яичников, мы не будем останавливаться на неэпителиальных опухолях.

Выделяют 5 основных гистологических типов рака яичников: серозный, муцинозный, эндометриоидный, светлоклеточный, а также опухоли Бреннера (прежнее название — переходноклеточный рак); кроме того, различают смешанные варианты, недифференцированный рак и карциносаркому [14, 15]. Помимо этого прогресс в изучении молекулярной биологии рака яичников привел к появлению более функциональной бинарной классификации, выделяющей опухоли I типа (высокодифференцированные) и II типа (низкодифференцированные) [4, 12, 15].

Интересную эволюцию претерпели представления о гистогенезе рака яичников. Основ-

ным источником рака яичников традиционно полагали поверхностный эпителий (мезотелий) яичников, подвергнутый в связи с этим всестороннему изучению [16]. Была выдвинута гипотеза «непрерывной овуляции», согласно которой в основе канцерогенеза лежат регулярные разрывы и рубцевания поверхностного эпителия [17]. В 90-е годы под давлением экспериментальных данных идея о его непосредственном перерождении в рак была практически отвергнута: согласно модифицированной теории, вначале происходит инвагинация этого эпителия в строму яичника с образованием инклюзионных кист (кист включения), выстилка которых способна к дифференцировке в производные мюллеровых протоков (эпителий маточных труб, шейки матки и эндометрия) с последующей злокачественной трансформацией в тот или иной гистологический тип рака яичников [8, 16, 18].

Работы последнего десятилетия привели к практически полному ниспровержению этой теории. Синхронное поражение яичников и маточных труб не редкость и описано достаточно давно, но вовлечение труб с давних пор рассматривалось а priori как вторичное, то есть метастатическое [19]. Однако обнаружилось, что в маточных трубах, удаленных при профилактической аднексэктомии у носительниц мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, на фоне неизмененных яичников содержатся фокусы серозного рака *in situ*, а в ряде случаев — и низкодифференцированного серозного рака [20, 21, 22]. Вскоре выяснилось, что при детальном гистологическом исследовании маточных труб эти изменения сопутствуют, по меньшей мере, 2/3 случаев спорадического рака яичников. Постепенно эти наблюдения, наряду с данными о патогенезе рака на фоне эндометриоза, оформились в новую теорию — экстраовариального происхождения рака яичников, согласно которой серозные опухоли исходят из эпителия маточной трубы (напрямую или через эндосальпингоз), эндометриоидные и светлоклеточные являются производными эндометрия (через эндометриоз), а муцинозные и переходноклеточные предположительно связаны с зачатками переходного эпителия в области брыжейки трубы [4, 23, 24, 25]. Любопытно, что недавние работы по секвенированию генома опухолевых клеток показали,

что некоторые случаи (около 25%) рака маточной трубы *in situ* все-таки являются метастазами [26, 27]. Весьма вероятно, что точка в этой дискуссии еще не поставлена.

Так или иначе, на сегодняшний день произошло слияние описанной выше бинарной классификации с концепцией экстраовариального происхождения большинства случаев рака яичников [23, 24]. Сторонники ведущей (и даже сколь-нибудь значимой) роли поверхностного эпителия яичников и инклюзионных кист оказались оттеснены на периферию научного курса [18].

Некоторые авторы идут дальше и, говоря о гистогенезе рака яичников, используют кавычки, т.е. пишут рак «яичников», намекая на условность выделения на данном этапе этой нозологической единицы и необходимость — в пределе — разделения рака яичников на метастатический рак матки и маточной трубы. В задачи данной статьи не входит потрясение устоев онкогинекологии, поэтому мы придерживаемся традиционной классификации, называя раком яичников как серозную папиллярную аденокарциному яичников (предположительно исходящую из маточной трубы), так и эндометриоидный рак (источником которого, по всей вероятности, служит эндометрий). Но при этом важно понимать, что все описываемые опухоли — это разные заболевания по морфологии, молекулярным особенностям, прогнозу и другим важным параметрам.

Согласно современным представлениям, рак яичников I типа объединяет высококодифференцированные опухоли всех гистологических

типов: серозные, эндометриоидные, светлоклеточные, муцинозные и переходноклеточные (Бреннера) — всего примерно 25% случаев рака яичников [4, 24]. При этих опухолях в значительной части случаев наблюдаются похожие генетические нарушения, характерные также для высококодифференцированного рака эндометрия: активирующие мутации генов *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *CTNNB1* и инактивирующие мутации генов *ARID1A* и *PTEN*. Мутации гена *TP53* встречаются редко (главным образом при муцинозном раке), и геном раковых клеток характеризуется относительной стабильностью. Опухоли I типа чаще выявляются на ранних стадиях, лучше поддаются хирургическому лечению и в целом протекают менее агрессивно, хотя и отличаются невысокой чувствительностью к цитостатикам [14, 25].

Рак яичников II типа представлен низкокодифференцированными опухолями, главным образом серозными (70% всех случаев рака яичников). Сюда входят также низкокодифференцированный эндометриоидный рак, злокачественные смешанные мезодермальные опухоли (карциносаркома) и недифференцированный рак (всего около 5% случаев). При этих опухолях практически всегда выявляется либо мутация гена *TP53*, отвечающего за стабильность генома, либо амплификация гена *MDM2* или *MDM4*, подавляющих активность белка p53. Примерно в половине случаев наблюдаются также мутации или функциональная инактивация генов, отвечающих за гомологичную рекомбинацию ДНК — прежде всего *BRCA1* и *BRCA2*. Такие опухоли

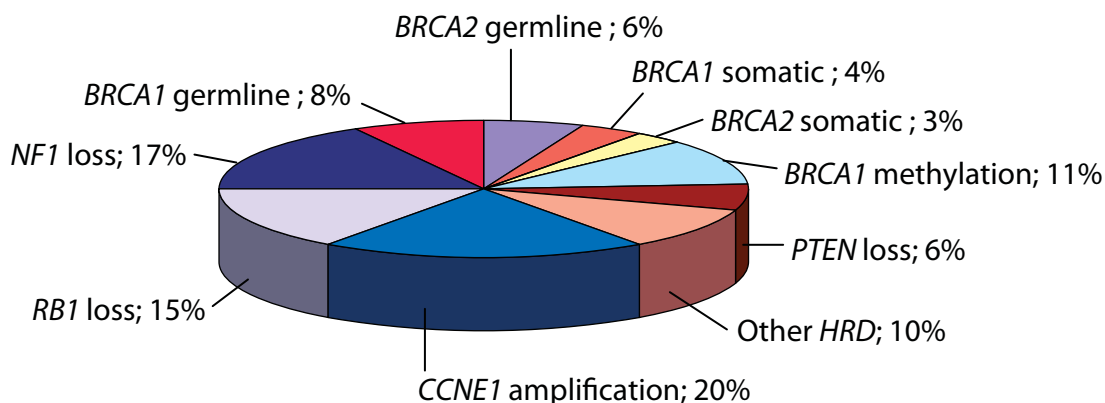


Рис. 2. Ключевые мутации при низкокодифференцированном серозном раке яичников [29]

наиболее чувствительны к препаратам платины и ингибиторам PARP — поли-(АДФ-рибоза)-полимераз (любопытно, что дефекты гомологичной рекомбинации ДНК улучшают 5-летнюю выживаемость, но к 10 годам кривые вновь сближаются) [28, 29]. Кроме того, инактивирующие мутации часто затрагивают гены *RB1* (ген ретинобластомы) и *NF1* (ген нейрофибромина), у 20% больных наблюдается амплификация гена *CCNE1*, кодирующего циклин E1 (рис. 2). Характерна нестабильность генома с множественными хромосомными aberrациями. Опухоли II типа обычно выявляются на поздних стадиях, протекают

агрессивно, но в то же время высокочувствительны к химиотерапии, особенно к препаратам платины [4, 14, 24, 25].

Современная классификация рака яичников может иметь важные практические следствия. Становится понятно, что распространенная стадия и агрессивное течение рака яичников могут быть следствием не только и не столько поздней диагностики или диагностических ошибок, а проистекать из биологических свойств данного типа опухоли. Разумеется, это понимание не должно служить оправданием и тем более обоснованием неадекватной диагностической и лечебной тактики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2015 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2016 // *CA Cancer J Clin.* — 2016; 66: 7–30.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2016.
4. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Калиничева Е.В. Два пути развития серозного рака яичников // *Онкогинекология.* — 2014; (3): 42–48.
5. Morgan R.J., Armstrong D.K., Alvarez R.D. et al. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology // *J Natl Compr Canc Netw.* — 2016; 14: 1134–63.
6. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012 // *CA Cancer J Clin.* — 2015; 65: 87–108.
7. Lowe K.A., Chia V.M., Taylor A., O'Malley C. et al. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality // *Gynecol Oncol.* 2013; 130:107–14.
8. Жордания К.И., Хохлова С.В. Ранний рак яичников: наш взгляд на проблему // *Опухоли женской репродуктивной системы.* — 2011; 3: 56–64.
9. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Калиничева Е.В. Новая парадигма в этиологии серозного рака яичников // *Российский биотерапевтический журнал.* — 2014; 13: 95–102.
10. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России // *Онкогинекология.* — 2015. (1): 6–15.
11. Sopik V., Iqbal J., Rosen B., Narod S.A. Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part II. Case-fatality // *Gynecol Oncol.* — 2015; 138: 750–756.
12. Bowtell D.D., Böhm S., Ahmed A.A. et al. Rethinking ovarian cancer: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer // *Nat Rev Cancer.* — 2015; 15: 668–79.
13. Narod S.A., Sopik V., Giannakeas V. Should we screen for ovarian cancer? A commentary on the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) randomized trial // *Gynecol Oncol.* — 2016; 141: 191–4.
14. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features // *Virchows Arch.* — 2012; 460: 237–49.
15. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. (eds). WHO classification of tumours of female reproductive organs. IARC. — Lyon, 2014.
16. Auersperg N., Wong A.S., Choi K.C., Kang S.K., Leung P.C. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology // *Endocr Rev.* — 2001; 22: 255–88.
17. Fathalla M.F. Incessant ovulation — a factor in ovarian neoplasia? // *Lancet.* — 1971; 2: 163.
18. Auersperg N. The origin of ovarian cancers — hypotheses and controversies // *Front Biosci.* — 2013; 5: 709–9.
19. Sampson S.A. Implantation carcinoma of the tubal mucosa secondary to carcinoma of the ovary // *Am J Pathol.* — 1938; 14: 385–420.

20. *Piek J.M., van Diest P.J., Zweemer R.P. et al.* Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer // *J Pathol.* — 2001; 195: 451–456.
21. *Callahan M.J., Crum C.P., Medeiros F. et al.* Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction // *J Clin Oncol.* — 2007; 25: 3985–90.
22. *Kindelberger D.W., Lee Y., Miron A. et al.* Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship // *Am J Surg Pathol.* — 2007; 31: 161–69.
23. *Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Савостикова М.В., Паниченко И.В., Калиничева Е.В., Гокадзе Н.Н.* Некоторые нюансы патогенеза рака яичников // *Онкогинекология.* — 2016. (1): 36–45.
24. *Kurman R.J., Shih I.M.* The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis // *Am J Pathol.* — 2016; 186: 733–47.
25. *Karnezis A.N., Cho K.R., Gilks C.B., Pearce C.L., Huntsman D.G.* The disparate origins of ovarian cancers: pathogenesis and prevention strategies // *Nat Rev Cancer.* — 2017; 17: 65–74.
26. *McDaniel A.S., Stall J.N., Hovelson D.H. et al.* Next-generation sequencing of tubal intraepithelial carcinomas // *JAMA Oncol.* — 2015; 1: 1128–32.
27. *Eckert M.A., Pan S., Hernandez K.M. et al.* Genomics of ovarian cancer progression reveals diverse metastatic trajectories including intraepithelial metastasis to the fallopian tube // *Cancer Discov.* — 2016; 6: 1342–51.
28. *McLaughlin J.R., Rosen B., Moody J. et al.* Long-term ovarian cancer survival associated with mutation in BRCA1 or BRCA2 // *J Natl Cancer Inst.* — 2013; 105: 141–8.
29. *Patch A.M., Christie E.L., Etemadmoghadam D. et al.* Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer // *Nature.* — 2015; 521: 489–94.

### АВТОРЫ

*Жордания Кирилл Иосифович*, доктор медицинских наук, профессор, в.н.с. гинекологического отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

*Zhordania Kirill Iosifovich*, Prof., Ph.D., gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

*Калиничева Екатерина Валерьевна*, врач онколог, акушер-гинеколог ГБУЗ МО «Подольский родильный дом». Московская область, г. Подольск, ул. Кирова, 38, e-mail: prd01@yandex.ru

*Kalinicheva Ekaterina Valerievna*, oncologist, State budgetary healthcare institution of Moscow region «Podolsky roditelny dom», Podolsk, Kirova, st. 38, e-mail: prd01@yandex.ru

*Моисеев Алексей Андреевич*, врач онколог, кандидат медицинских наук, онкологический центр Sofia, Москва

*Moisseev Alexey*, MD, PhD, oncologist, cancer center Sofia, Moscow