

# ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ И БЕРЕМЕННОСТЬ (РЕКОМЕНДАЦИИ ESGO, 2017)

**Ю.Г. Паяниди<sup>1,2</sup>, К.И. Жордания<sup>1</sup>, Ю.Э. Доброхотова<sup>2</sup>, А.С. Шевчук<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

**Цель исследования.** Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о тактике лечения и ведения беременных с пограничными опухолями яичников, а также осветить некоторые спорные вопросы.

**Материалы и методы.** В обзор включены результаты международных исследований, в частности рекомендации ESGO 2017 г., посвященные этому вопросу.

**Результаты.** Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) во время беременности встречаются в 21–35% случаев. Большинство из них диагностируются в первом триместре беременности на I стадии (FIGO). Генетические исследования показали, что развитие ПОЯ связано с мутациями в генах KRAS и BRAF. Мутации генов BRCA1/2 выявлены у 4,3% больных ПОЯ. Основным методом диагностики опухолей яичников у беременных считают трансвагинальную ультразвукографию, в случаях, если в диагностике возникают сомнения, можно применять МРТ. Оценка уровня маркера СА-125 имеет ограниченное применение, так как его показатели изменяются со сроком беременности. Чаще всего встречаются серозные и муцинозные гистологические типы ПОЯ. Перекрут ножки опухоли, а также разрыв ее капсулы встречаются нечасто, только при больших размерах новообразования, однако наличие опухоли может привести к преждевременным родам. При подозрении на ПОЯ у беременной показано удаление опухоли или аднексэктомия. Оптимальным временем для проведения операции считается второй триместр.

**Заключение.** Не существует каких-либо конкретных стандартных рекомендаций относительно наблюдения больных ПОЯ во время беременности и после родоразрешения. Тем не менее все же целесообразно проводить контрольное УЗИ, а также определять уровень маркера СА-125 каждые 6 мес. в течение 2 лет и ежегодно в течение 5 лет после родов.

**Ключевые слова:** пограничные опухоли яичников, серозный рак яичников, беременность, факторы риска, УЗИ.

## BORDERLINE OVARIAN TUMORS AND PREGNANCY (ESGO RECOMMENDATIONS, 2017)

**Yu.G. Payanidi<sup>1,2</sup>, K.I. Zhordania<sup>1</sup>, Yu.E. Dobrokhotova<sup>2</sup>, A.S. Shevchuk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Russia, Moscow

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

**Objective of the study** is to carry out a systematic analysis of the data available in current literature on treatment strategy and management of pregnant patients with borderline ovarian tumors, as well as to highlight some controversial issues.

**Materials and Methods.** The review comprises the results of international studies, including in particular ESGO 2017 recommendations on this issue.

**Results.** Borderline ovarian tumors during pregnancy occur in 21-35%. The majority of them are diagnosed in the first trimester of pregnancy at stage I (FIGO). Genetic research found that the development of borderline ovarian tumors is related to KRAS and BRAF gene mutations. BRCA1/2 gene mutations are identified in 4,3% of patients with borderline ovarian tumors. The principal method of the diagnosis of ovarian tumors in pregnant patients is considered to be transvaginal ultrasonography, in cases, if diagnostics raise doubts, MRI scan should be performed. The evaluation of CA-125 marker level has limited use as its values vary with gestational age. Serous and mucinous histological types of borderline ovarian tumors occur most often. Torsion of the ovarian tumor, as well as tumor capsule rupture are not common and occur only if neoplasm is large in size, however, the presence of tumor can result in premature labor. If a borderline ovarian tumor is suspected in pregnant patient tumor removal or adnexectomy are indicated. The second trimester of pregnancy is considered to be the optimal time to perform the surgery.

**Conclusion.** *There are no specific standard recommendations regarding the observation of patients with borderline ovarian cancer during pregnancy and after childbirth. Nevertheless, it would be reasonable to perform ultrasound check up as well as to determine CA-125 marker levels every 6 months for the period of 2 years and annually for 5 years after the delivery.*

**Keywords:** *borderline ovarian tumors, clinical recommendations, pregnancy, CA-125, ultrasound scan.*

### Введение

В 1971 г. Международная федерация акушеров и гинекологов (FIGO) выделила группу эпителиальных опухолей яичников, характеризующихся медленным ростом и относительно благоприятным течением. В 1973 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала эти опухоли пограничными опухолями яичников (ПОЯ) [1]. Существуют различные морфологические типы ПОЯ: чаще всего встречаются серозные пограничные опухоли и муцинозные. Некоторые варианты серозных ПОЯ имеют микропапиллярное строение, что может привести, хотя и не часто, к их имплантации, например в сальник или по брюшине [2].

С 2010 г. ПОЯ стали рассматривать как предраковые состояния, приводящие к развитию серозного рака яичников низкой степени злокачественности (low-grade, LGSC). Точная гистопатологическая дифференциальная диагностика ПОЯ от инвазивного рака особенно необходима пациенткам, желающим сохранить фертильность [3]. В 2014 г. ВОЗ была пересмотрена классификация, касающаяся ПОЯ. Согласно этой классификации, выделяют серозную атипически пролиферирующую опухоль и серозную пограничную опухоль микропапиллярного типа или неинвазивную (интраэпителиальную) микропапиллярную low-grade серозную карциному. То есть принципиальные изменения касаются терминологии «имплантов» ПОЯ. Если раньше выделяли инвазивные и неинвазивные импланты ПОЯ, то в последнем издании гистологической классификации опухолей ВОЗ инвазивные импланты стали относить к серозной карциноме низкой степени злокачественности. Вместе с тем понятие «интраэпителиальная» и «микроинвазивная» карцинома яичника относительно, и в будущем классификация так же может претерпеть изменения, поскольку, как показали многочисленные международные исследования, не выявлены какие-либо существенные различия в клиническом течении и онкологическом прогнозе в этих двух группах [4]. Кроме того, термин «атипически пролифе-

рирующая опухоль» тоже не совсем понятен, поскольку биология и клиническое течение такой опухоли больше соответствуют доброкачественному новообразованию.

### Эпидемиология

Опухоли яичников выявляют примерно у 0,2–8,8% беременных. Большинство из них (более 90%) доброкачественные, обычно диагностируются в первом триместре беременности. Наиболее распространенными являются: дермоидные кисты, серозные и муцинозные аденомы, персистирующие кисты желтого тела и эндометриоидные кисты [5–8].

Если опухоль яичника сохраняется во втором и третьем триместрах беременности, то в 6–10% наблюдений она является злокачественной. Чаще всего у беременных встречаются герминогенные опухоли яичников, ПОЯ (от 21 до 35%) и рак [5–7, 9]. Большинство ПОЯ (от 21,4 до 75,4%) выявляют в первом триместре беременности, обычно на I стадии (FIGO), и лишь в 20% — на II и III стадиях [9, 10].

### Факторы риска

На основании исследований, проведенных в Швеции [11], Дании [12] и Нидерландах [13], были выделены факторы риска, оказывающие то или иное влияние на возникновение ПОЯ. Считается, что при бесплодии повышается риск возникновения ПОЯ. Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе также повышают риск возникновения серозных ПОЯ. Лактация снижает этот риск. *Применение оральных контрацептивов не проявляет защитного эффекта гонады.* Кроме того, было отмечено отсутствие связи между возрастом менархе, возрастом первых родов и вероятностью возникновения ПОЯ.

Генетические исследования показали, что развитие ПОЯ связано с мутациями в генах *KRAS* и *BRAF*. При серозных ПОЯ, как правило, выявляют мутации в обоих генах: *KRAS* и *BRAF*, в то время как при муцинозных ПОЯ выявляется только мутация гена *KRAS* [14].

Мутации генов *BRCA1/2* выявлены у 4,3% больных ПОЯ [15].

### Признаки/симптомы заболевания

Примерно у 50% пациенток с ПОЯ заболевание протекает бессимптомно, однако некоторые отмечают боли и дискомфорт в животе. Очень редко имеет место увеличение объема живота, что не соответствует сроку беременности и может быть связано с наличием опухоли [16]. Согласно данным многочисленных исследований, перекрут ножки опухоли, а также разрыв ее капсулы встречаются нечасто, только при больших размерах новообразования, однако присутствие опухоли может привести к преждевременным родам [9]. Как продемонстрировало французское многоцентровое ретроспективное исследование, ПОЯ могут проявлять агрессивное течение во время беременности [17].

### Диагностика

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет выявлять кистозные, а также кистозно-солидные опухоли с папиллярными разрастаниями и перегородками. Такие изменения характерны для серозных и муцинозных опухолей. Имеются сообщения, показывающие, что RI (индекс сопротивления) и PI (индекс пульсации) при УЗИ с цветовым доплеровским картированием при ПОЯ значительно ниже, чем при доброкачественных опухолях [18–20]. Информативность УЗИ в оценке яичников значительно уменьшается по мере увеличения срока гестации. Если в первом триместре яичники доступны для исследования у 99,8% беременных, то уже ко второму триместру такая возможность остается только в 75,6% наблюдений, а в третьем триместре с помощью трансабдоминального УЗИ можно получить достоверные результаты у 27,6% женщин [18, 19]. Подсчет признаков злокачественности и доброкачественности опухолей, согласно классификации IOTA (Международная группа анализа опухолей яичников), характеризующийся высокой чувствительностью и специфичностью, также может быть использован у беременных и позволяет определять тип опухоли [9, 20].

Серозные ПОЯ и муцинозные ПОЯ эндометриального типа имеют схожие сонографические признаки. Чаще всего они представляют

собой солидные опухоли с папиллярными разрастаниями и высокой степенью васкуляризации, для них характерно небольшое количество перегородок по сравнению с муцинозными ПОЯ кишечного типа [21]. Для муцинозных ПОЯ кишечного типа характерны следующие сонографические характеристики: односторонние опухоли больших размеров, кистозного строения, с гладкой капсулой, представленные гипэхогенным содержимым со множеством перегородок, при отсутствии явно выраженных папиллярных и солидных структур [22].

### Дифференциальная диагностика

Вместе с тем имеются существенные трудности при дифференциальной диагностике ПОЯ от кисты с папиллярными разрастаниями, впервые обнаруженной во время беременности. В частности, в большинстве случаев при децидуализированной эндометриоме определяются ультрасонографические признаки, такие как васкуляризованные папиллярные разрастания, которые характерны для серозных ПОЯ. Проведенные недавно исследования показали, что папиллярные разрастания с четким контуром, а также гладкий внутренний контур жидкостного образования характерны для децидуализированной эндометриомы. В то время как папиллярные разрастания с нечетким контуром, а также анэхогенные или отражения пониженной интенсивности жидкостного образования больше присущи ПОЯ. При этом децидуализированные эндометриомы кажутся более васкуляризованными по цвету/мощности доплера, чем ПОЯ.

Поэтому если в диагностике опухолей яичников возникают сомнения, то возможно применение МРТ с контрастированием (гадолиний в минимальной дозе), поскольку тератогенного действия при проведении этого исследования в I триместре не описано; однако все же необходимо соблюдать осторожность из-за потенциального риска для плода. Проведенные исследования показали, что использование гадолиния при МРТ на любом сроке беременности может привести, хотя и достаточно редко, к мертворождению, неонатальной смерти, а также к различным видам нарушения развития ребенка вплоть до 4-летнего возраста. Компьютерная томография не рекомендуется

к использованию при беременности, поскольку плод подвергается облучению в дозе не менее 2–4 кГр. Аналогично этому при позитронно-эмиссионной томографии плод подвергается воздействию в дозе 10 мГр [8, 16, 19, 23].

Оценка уровня маркера СА-125 имеет ограниченное применение, так как его показатели изменяются со сроком беременности. Если в первом триместре уровень маркера СА-125 >65 МЕ/мл [9] наблюдается у 16% беременных, то уже к концу данного триместра эта цифра резко уменьшается.

### Гистопатология

Гистологические критерии ПОЯ базируются на атипичической пролиферации стромы. Микроинвазия стромы встречается нечасто, максимальные размеры не превышают 3–10 мм [2, 24, 25].

Гистологически выделяют 3 типа ПОЯ [25–27]:

1) серозные ПОЯ, составляют 53,3–65% от всех ПОЯ. В 20–30% наблюдений поражаются оба яичника;

2) муцинозные ПОЯ, составляют 32–42,5% от всех больных с этой патологией, чаще всего встречаются у женщин Азии;

3) редко встречающиеся гистологические типы ПОЯ, в том числе эндометриоидный тип, составляют 4,2% от всех ПОЯ.

### Лечение

Считается, что при пограничных и злокачественных опухолях яичников у беременных высока вероятность перекрута ножки опухоли или разрыва ее капсулы, особенно при их больших размерах [9, 16].

Удаление опухоли яичников у беременных при подозрении на злокачественный процесс является обязательным.

Однако помимо традиционных осложнений, которые могут возникнуть при любых хирургических вмешательствах (инфекции, кровотечение, повреждение соседних органов), при беременности операция может спровоцировать ее прерывание [28]. Оптимальным для проведения хирургических вмешательств считается второй триместр. При подтверждении диагноза ПОЯ оптимальным объемом операции у беременных считается аднексэктомия на стороне

поражения с морфологическим исследованием смывов с брюшины и ее множественных биоптатов. При этом операцию должна проводить бригада специально обученных хирургов, с большой осторожностью, чтобы избежать каких-либо повреждений. По рекомендациям ESGO 2017 г., консервативное лечение (только цистэктомия) возможно только у пациентов с одним яичником или при двусторонних ПОЯ, в этом случае показано выполнение либо двусторонней цистэктомии, либо аднексэктомии + цистэктомии.

Учитывая благоприятный прогноз при ПОЯ, окончательное хирургическое стадирование (множественные биопсии брюшины, оментэктомия, а в случаях муцинозных ПОЯ — аппендэктомия) следует проводить во время кесарева сечения или через 3–6 недель после родов, если по акушерским показаниям родоразрешение проводили через естественные половые пути [17, 29]. Хирургическое вмешательство может быть выполнено лапаротомным доступом или путем лапароскопии. В плане самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, маточных кровотечений и внутриутробной гибели плода достоверных, статистически значимых различий в этих двух методах получено не было, однако при лапароскопии значительно меньше продолжительность самой операции и общее пребывание больной в стационаре. При лапароскопии введение первого троакара должно выполняться открытым доступом, через пупок или чуть ниже. Решение о возможности проведения лапароскопической операции у беременной зависит от срока гестации, а также от предпочтений хирурга [28].

### Наблюдение

Не существует каких-либо конкретных стандартных рекомендаций относительно наблюдения больных ПОЯ во время беременности. Согласно рекомендациям ESGO (2017), при подозрении на ПОЯ УЗИ следует выполнять в 16 недель беременности при планировании операции, при благоприятном течении последующее контрольное УЗИ следует проводить через 10–12 недель после родов, затем — каждые 6 мес. в течение 2 лет и ежегодно в течение 5 лет, но возможны разные вариации в различных клиниках.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Tavassoli F.A., Devilee P.* Pathology and genetics tumours of the breast and female genital organs. Lyon, France IARC Press. 2013; 48(10): 756–760.
2. *Seidman J.D., Bell D.A., Crum C.P., et al.* IARC WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. / Ed. by Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. — 2014. — Pp. 17–21.
3. *Lalwani N., Shanbhogue A.K., Vikram R., et al.* Current update on borderline ovarian neoplasms. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(2): 330–336.
4. *Hauptmann S., Friedrich K., Redline R., et al.* Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch.* 2017; 470(2): 125–142.
5. *Oehler M.K., Wain G.V., Brand A.* Gynaecological malignancies in pregnancy: A review. *J Obstet Gynaecol.* 2003; 43: 414–420.
6. *Giuntoli R.L., Vang R.S., Bristow R.E.* Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49(3): 492–505.
7. *Aggarwal P., Kehoe S.* Ovarian tumours in pregnancy: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 155(2): 119–124.
8. *Morice P., Uzan C., Gouy S., et al.* Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet.* 2012; 379(9815): 558–569.
9. *Gui T., Cao D., Shen K., et al.* Management and outcome of ovarian malignancy complicating pregnancy: an analysis of 41 cases and review of the literature. *Clin Transl Oncol.* 2013; 15(7): 548–554.
10. *Cavaco-Gomes J., Moreira C.J., Rocha A., et al.* Investigation and management of adnexal masses in pregnancy. *Scientifica.* 2016; doi: 10.1155/2016/3012802.
11. *Riman T., Dickman P.W., Nilsson S., et al.* Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol.* 2001; 83(3): 575–585.
12. *Rasmussen C.B., Jensen A., Albieri V., et al.* Increased risk of borderline ovarian tumors in women with a history of pelvic inflammatory disease: A nationwide population-based cohort study. *Gynecol Oncol.* 2016; 143(2):346–351.
13. *van Leeuwen F.E., Klip H., Mooij T.M., van de Swaluw A.M., et al.* Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod.* 2011; 26(12): 3456–3465.
14. *Mayr D., Hirschmann A., Löhns U., Diebold J.* KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: A comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. *Gynecol Oncol.* 2006; 103(3): 883–887.
15. *Gotlieb W.H., Chetrit A., Menczer J., et al.* Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005; 97(3): 780–783.
16. *Hasdemir P.S., Guvenal T.* Borderline ovarian tumors: A contemporary review of clinicopathological characteristics, diagnostic methods and therapeutic options. *JBUON.* 2016; 21(4): 780–786.
17. *Fauvet R., Brzakowski M., Morice P., et al.* Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study. *Ann Oncol.* 2012; 23(6): 1481–1487.
18. *Glanc P., Brofman N., Kornecki A., et al.* Visualization of the ovaries in early pregnancy by transvaginal sonography. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007; 29(3): 228–231.
19. *Hill L.M., Martin J.G., Deutsch K., et al.* Sonographic visualization of the ovaries throughout pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1996; 88(5): 830–832.
20. *Kaijser J., Sayasneh A., Van Hoorde K., et al.* Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014; 20(3): 449–462.
21. *Shappell H.W., Riopel M.A., Smith-Sehdev A.E., Ronnett B.M., Kurman R.J.* Diagnostic criteria and behaviour of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: Atypical proliferative (borderline tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 1529–1541.
22. *Ronnett B.M., Kajdacsy-Balla A., Gilks C.B., Merino M.J., Silva E., Werness B.A., Young R.H.* Mucinous borderline ovarian tumors: Points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behaviour. *Hum Pathol.* 2004; 35: 949–960.
23. *Ray J.G., Vermeulen M.J., Bharatha A.* Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA.* 2016; 316(9):952–961.
24. *Seidman J.D., Kurman R.J.* Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol.* 2000; 31(5): 539–557.
25. *Mancari R., Tomasi-Cont N., Sarno M.A., et al.* Treatment options for pregnant women with ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24(6): 967–972.

26. Fischerova D., Zikan M., Dundr P., Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist*. 2012; 17(12): 1515–1533.
27. Vasconcelos J., Darb-Esfahani S., Sehoul J. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high-risk histopathological features, and lethal recurrence rates. *BJOG*. 2016; 123(4): 498–508.
28. Webb K.E., Sakhol K., Chauhan S.P., Abuhamad A.Z. Adnexal Mass during Pregnancy: A Review. *Am J Perinatol*. 2015; 32: 1010–1016.
29. Marret H., Lhomme C., Lecuru F., Canis M., Lévêque J., Golfier F., Morice P. Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. *Eup J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 149: 18–21.

### АВТОРЫ

*Паяниди Юлия Геннадьевна*, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

*Payanidi Ulia G.*, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

*Жордания Кирилл Иосифович*, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

*Zhordania Kirill I.*, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

*Доброхотова Юлия Эдуардовна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

*Dobrohotova Ulia E.*, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., head of the Department of obstetrics and gynecology, medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

*Шевчук Алексей Сергеевич*, кандидат медицинских наук, заведующий отделением комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: oncogyn@live.ru

*Shevchuk Aleksei S.*, Ph.D., head of the Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: oncogyn@live.ru