



В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>, П.В. Криворотько<sup>1</sup>, А.В. Комяхов<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>1,3</sup>, А.М. Беляев<sup>1,2</sup>

## История 1-го хирургического отделения опухолей молочной железы

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Статья посвящена 95-летию со дня основания Ленинградского института онкологии (ЛИО), носящего имя отца российской онкологии Николая Николаевича Петрова, а также первому из заведующих женского отделения Семену Абрамовичу Холдину, одному из наиболее близких помощников, а позже — соратников Н.Н. Петрова. В историческом развитии изложены основные направления научной деятельности отделения онкомамологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова от прошлого до настоящего времени, а также перспективы будущих исследований, описана история выполненных и настоящих исследований, которые возможны только в тесной кооперации с другими подразделениями и отделениями нашего центра им Н.Н. Петрова, а также в сотрудничестве с лучшими зарубежными онкологическими центрами.

**Ключевые слова:** онкомамология; школа онкомамологии; рак молочной железы

**Для цитирования:** Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Комяхов А.В., Семиглазов В.В., Беляев А.М. История 1-го хирургического отделения опухолей молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2023;69(3):571–584. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-571-584

*«Наша великая страна должна знать своих ученых, это нужно для ее славной истории и для воспитания нашей талантливой молодежи на примерах беззаветного служения отечеству».*

С.А. Холдин (1965 г).

В марте 2022 г. исполнилось 95 лет со дня основания Ленинградского института онкологии (ЛИО), носящего имя отца российской онкологии Николая Николаевича Петрова. Первоначально в институте были развернуты два общео онкологических отделения (женское и мужское) и специализированное онкогинекологическое отделение. Заведующим женского отделения был назначен Семен Абрамович Холдин, один из наиболее близких помощников, а позже — соратников Н.Н. Петрова (рис. 1).



Рис. 1. Доктор медицинских наук, профессор Семен Абрамович Холдин (1896–1975)

Автор более 200 печатных трудов, в т. ч. трех солидных монографий, С.А. Холдин соавтор больших руководств: «Злокачественные опухоли» (1952–1962 гг.), «Семиотика и диагностика злокачественных опухолей», «Профилактика злокачественных опухолей». Незадолго до кончины С.А. Холдин закончил монументальный труд по диагностике и лечению опухолей прямой и толстой кишки. Его монография «Злокачественные новообразования прямой кишки» (1955) стала настольной книгой хирургов и онкологов. С.А. Холдин являлся признанным авторитетом в вопросах диагностики, клиники и лечения опухолей молочной железы. Он впервые применил и обосновал электрохирургическую методику операций при инфильтративных фор-

мах опухолей, в его клинике первыми в стране приступили к химиотерапии, использованию гормональных препаратов как для лечения, так и для профилактики местных рецидивов и отдаленных метастазов рака молочной железы. С.А. Холдин был в нашей стране основоположником использования расширенных подмышечно-грудных мастэктомий.

Операция Холстеда считалась стандартом лечения рака молочной железы (РМЖ). С 1958 г. начинается разработка более щадящих «модифицированных» операций по Пейти-Дайсону с сохранением большой грудной мышцы. В эти же годы ряд исследователей за рубежом (J. Urban, U. Veronesi) и в СССР (С.А. Холдин, Л.Ю. Дымарский) взяли курс на «сверхрадикальные» операции, получившие название «мастэктомия по Урбану–Холдину». В модификации Семена Абрамовича Холдина и Леонида Юльевича Дымарского расширенная мастэктомия выполнялась экстраплеврально, а дефект грудной стенки закрывался частью большой грудной мышцы. Позже, по предложению В.Ф. Семиглазова и И.К. Селезнева (1970) грудные мышцы сохранялись, а дефект грудной стенки прикрывался кожно-жировым лоскутом с вакуумным дренированием раны. Это сократило продолжительность операции почти на один час и снизило число осложнений (частичный некроз мышцы). К 1990-м гг. в мире было выполнено несколько тысяч таких операций. В институте онкологии им. Н.Н. Петрова в исследование было включено свыше 1,5 тыс. пациентов с центральной и медиальной локализацией опухоли (более чем у 750 из них были выполнены расширенные мастэктомии) [1].

Проведенная позже оценка и метаанализ отдаленных результатов после различных вариантов радикальных мастэктомий при операбельных стадиях РМЖ не показали достоверного улучшения показателей 5-летней общей выживаемости пациентов, подвергшихся расширенным операциям, в сравнении с мастэктомией меньшего объема (V. Semiglazov, 1997; U. Veronesi, 1997). Это, конечно, не означает что эти «сверхрадикальные» хирургические вмешательства были выполнены напрасно. В годы их широкого применения (в СССР, США и в Западной Европе) еще не существовало высокоэффективных схем химиотерапии, не определялись рецепторы стероидных гормонов (ER, PR) для планирования адекватной эндокринотерапии, не была исследована методология лучевой терапии на парастернальную зону — наиболее часто поражаемую метастазами при центральной и медиальной локализации первичной опухоли.

Прогресс в выявлении ранних стадий РМЖ (благодаря маммографическому скринингу) и

явное усиление эффективности системной терапии определили все более частое проведение органосохраняющего лечения и, что более важно, снижение смертности от РМЖ. Во многих европейских странах удельный вес радикальных мастэктомий при операбельных стадиях снизился с 95 % до 25 %. Рассматривая в целом органосохраняющее лечение, надо учитывать, что даже при самых агрессивных опухолях (HER2-позитивных, трижды негативных) при помощи современной неoadьювантной системной терапии удается достичь выраженного клинического и патоморфологического регресса, что позволяет выполнить сохраняющее молочную железу хирургическое вмешательство.

Одним из главных последователей С.А. Холдина был доктор медицинских наук Дымарский Леонид Юльевич (1924–1984) (рис. 2).



Рис. 2. Советско-американское совещание. Слева направо: Александрова Г.А., Дымарский Л.Ю., Павлов К.А. Ленинград, Дом Архитектора, 1976 г.

Леонид Юльевич после окончания Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 1947 г. служил на кораблях Военно-морского флота. В 1953 г., после демобилизации работал в Институте онкологии АМН ССР, вначале методистом в оргметодотделе, в поликлинике, а с июня 1966 г. старшим научным сотрудником I хирургического отделения.

Уже при работе в оргметодотделе и в поликлинике Л.Ю. Дымарский пишет научно-поисковые работы по лечению карбункула и фурункула лица, тромбозу подкожных вен брюшной стенки, о проведении диспансеризации, как активного метода профилактики злокачественных опухолей.

Работая в I хирургическом отделении под руководством С.А. Холдина, он проводит большую исследовательскую работу по лимфогенному метастазированию РМЖ, дает клиническую и анатомическую характеристику путей лимфогенного метастазирования, особенностей развития течения и лечения двухстороннего РМЖ. В 1958 г. им защищена кандидатская диссертация

на тему «Надключичные метастазы при раке молочной железы», а в 1967 г. — докторская диссертация на тему «О регионарном и отдаленном метастазировании при раке молочной железы» [2].

Он автор 112 научных работ, из которых — 6 монографий.

Под руководством Л.Ю. Дымарского подготовлено 5 кандидатских, 2 докторских диссертации.

Л.Ю. Дымарский был требовательным к себе и внимательным к товарищам по работе, обладал тонким чувством юмора, был обаятельным, аккуратным и высоко критичным при обсуждении онкологических проблем. Он пользовался большим авторитетом среди сотрудников Института и онкологов страны (рис. 3).



Рис. 3. 1 ряд: Бавли Я.Л., Дымарский Л.Ю., Селезнев И.К. 2 ряд: Семиглазов В.Ф., Орлов А.А., Ржанков С.В. 8 марта 1978 г.

Основные публикации Л.Ю. Дымарского:

1. Лечение рецидивов и метастазов рака молочной железы. Л, Медицина, 1965, 152 с.
2. Онкология в практике поликлинического врача. М., 1968.
3. Онкология поликлинического врача. М., 1979, 264 с.
4. Расширенные радикальные операции при раке молочной железы. Л., 1975.
5. Химиотерапия при раке молочной железы. Медицина, 1976, 184 с.

В течение многих лет основным помощником С.А. Холдина был Юрий Викторович Петров (1909–1969).

Юрий Викторович Петров — крупный клиницист-онколог, многолетний сотрудник Института онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ СССР, прошедший в этой школе путь от аспиранта до руководителя клиническим отделением.

Будучи привлечен в ряды Красной Армии в начале финской компании, Ю.В. Петров в дальнейшем состоял старшим ординатором корпусного госпиталя в Бресте, где его застала Великая Отечественная война. Участвуя наравне с доблестными защитниками Брестской крепости

в борьбе с наступавшими фашистскими полчищами, Юрий Викторович отдавал все силы на лечение раненых и больных. Многим из них он спас жизнь своей самоотверженной работой.

По возвращению в Ленинград Ю.В. Петров вновь приступает к работе в Институте онкологии сначала ординатором, потом младшим, а затем и старшим научным сотрудником.

В последние 3 года он становится во главе клинического отделения опухолей опорно-двигательного аппарата. В 1949 г. Юрий Викторович защитил диссертацию на степень кандидата медицинских наук, а в 1965 г. успешно защитил диссертацию на степень доктора медицинских наук (рис. 4).



Рис. 4. Мельников Р.А., Петрова Е.Н., Малюгина Л.Л., Петров Ю.В., Птохов М.П.

Ю.В. Петров является автором более 40 научных работ, в т. ч. одной монографии, посвященной клинике, диагностике и лечению РМЖ. Круг научных интересов Юрия Викторовича был весьма обширным. В его работах отражен опыт распознавания и лечения злокачественных опухолей молочной железы, желудка, костей, слизистых оболочек полости рта и языка (рис. 5).

Юрий Викторович был прекрасным клиницистом, отличным хирургом, беззаветно преданным делу помощи онкологическим больным, у которых он пользовался неизменной любовью и уважением.

Юрий Викторович принимал активное участие в общественно-политической жизни, состоял членом Правления Всесоюзного общества онкологов, был в течение многих лет до конца жизни бессменным ученым секретарем Ленинградского общества онкологов, был секретарем и членом редколлегии журнала «Вопросы онкологии».

Основная публикация Ю.В. Петрова: Рак молочной железы (диагностика, клиника, лечение). Л. Медицина. 1964. 208 с.

Среди ближайших и самых преданных коллег С.А. Холдина можно назвать заслуженного врача СССР Игоря Константиновича Селезнева

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ

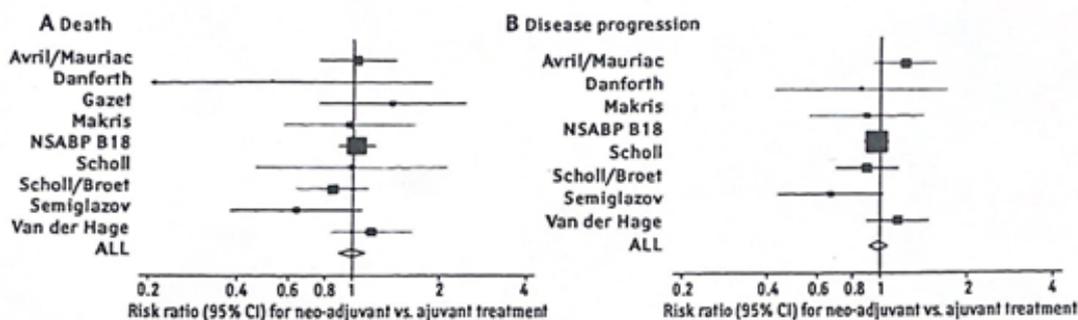


Рис. 5. Мета-анализ первых клинических испытаний неоадьювантной терапии РМЖ (D. Mauri и соавт., 2005)

и доктора медицинских наук Якова Лазаревича Бавли. И.К. Селезнев одинаково блестяще выполнял расширенные (подмышечно-грудинные) операции и брюшно-анальные электрорезекции при опухолях прямой кишки. Я.Л. Бавли провел многочисленные исследования эффективности химиотерапии РМЖ, защитив по материалам работы докторскую диссертацию.

Огромное число работающих в разных онкологических клиниках когда-то учились и работали вместе у С.А. Холдина. К ныне здравствующим стоит отнести: канд. мед. наук Наилу Шамильевну Мигманову, канд. мед. наук Нину Юрьевну Бараш (дочь Ю.В. Петрова), канд. мед. наук Раису Тихоновну Попову, Александра Александровича Орлова (первого исследователя минимального РМЖ).

В относительно короткий с точки зрения истории период (1975–1985 гг.) произошел коренной переход 1-го отделения от одного хирургического лечения (мастэктомия, брюшно-анальные резекции) к комбинированному и комплексному лечению РМЖ.

В отделении опухолей молочной железы института им. Н.Н. Петрова был взят курс на выполнение органосохраняющих операций и проведение международно признанных рандомизированных клинических испытаний адьювантной и неоадьювантной цитотоксической химиотерапии, эндокринотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии РМЖ [1].

Неоадьювантная системная терапия с применением таких препаратов, как доксорубицин и таксаны, является эффективным лечением больных РМЖ и приводит к повышению частоты успешного выполнения органосохраняющих операций, а также к снижению удельного веса больных с метастатическим поражением аксиллярных лимфоузлов. Неоадьювантная химиотерапия также предоставляет возможность оценить чувствительность опухоли к конкретному препарату, что является исключительно важным моментом при планировании послеоперационной

(адьювантной) терапии. Крупные исследования химиотерапевтического лечения 2-й и 3-й фазы показали, что предоперационное лечение может проводиться в течение 3-4 мес. без ухудшения результатов местного лечения и показателей общей выживаемости. Метаанализ первых 9 рандомизированных исследований (V. Semiglazov и соавт., 1994) продемонстрировал эквивалентность неоадьювантной и адьювантной терапии РМЖ в отношении выживаемости (рис. 6, D. Mauri и соавт., 2005).

Результаты наших исследований эффективности неоадьювантной и адьювантной химиотерапии, эндокринотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии публикуются не только в отечественных журналах и в монографиях, но также в крупнейших международных журналах (Ann Oncology, The Breast, Lancet Oncology, Journale Clinical Oncology), а также в монографиях [3-9].

**Neoadjuvant Systemic Therapy in Breast Cancer**

Vladimir F. Semiglazov<sup>1</sup> and Vladislav V. Semiglazov<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg  
<sup>2</sup>St.-Petersburg Pavlov Capital Medical University  
 Russia

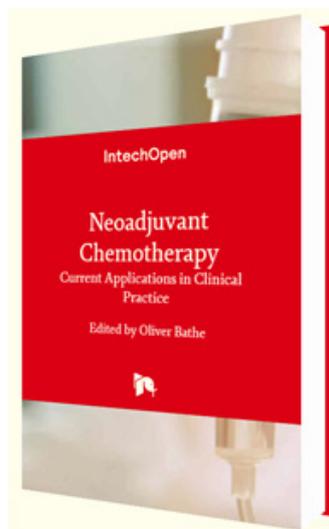


Рис. 6. Международное издание

Свыше 30 лет назад (1980) на основании изучения клинико-эпидемиологических признаков и анализа уровней продукции эстрогенов, прогестерона и других биохимических показателей на отделении впервые в мире было обосновано представление о патогенетическом многообразии РМЖ и существовании овариальной, надпочечниковой, инволютивной и других форм РМЖ, позже (через 10 лет) квалифицированного как открытие.

Прогресс молекулярной генетики, наблюдающийся в последние 5 лет и анализ «сигнатур» генов экспрессии позволил уточнить биологические характеристики этих опухолей и выделить ряд молекулярно-генетических подтипов: люминальные А и В, HER2-экспрессирующий, базальноподобный.

На основании анализа базы данных канцер-регистра отделения опухолей молочной железы, располагающей информацией более чем на 5 000 пациентов с РМЖ (2000–2011 гг.), впервые в Российской Федерации аспирантом отделения К.Д. Пеньковым была проведена оценка эффективности лечения различных биологических (ИГХ) подтипов РМЖ.

Было доказано, что:

наиболее благоприятное клиническое течение и исход заболевания наблюдается при люминальном А РМЖ. Показатели 5-летней общей выживаемости достигают 90 %;

проведение адъювантной химиотерапии, включающей антрациклины и таксаны, у больных трижды-негативным РМЖ явно улучшает показатели 5-летней общей выживаемости (92 % против 50 % в контроле,  $p < 0,05$ );

частота объективных клинических ответов на предоперационную гормонотерапию в группе люминального А РМЖ выше, чем на химиотерапию (75 % против 40,5 % соответственно,  $p = 0,048$ ).

До проведения нашего проспективного рандомизированного исследования существовало очень мало (если таковые вообще были) прямых сравнений неoadъювантной эндокринотерапии и неoadъювантной первичной химиотерапии у больных гормончувствительным РМЖ. На ASCO 2004 (New Orleans, USA) было признано, что это первое в мире прямое рандомизированное исследование, сравнивающее неoadъювантные эндокрино- и химиотерапию.

Было рекомендовано использовать неoadъювантную гормонотерапию у пациентов с опухолями низкой степени злокачественности (V.F. Semiglazov ASCO, 2004; St. Gallen, 2007, 2021.) [10]. Таким образом, в качестве метода определения оптимальной тактики неoadъювантной терапии может выступать геномное исследование трепан-биоптатов опухоли. Пациенты, дости-

гающие pCR после стандартно неoadъювантной терапии, должны также получать стандартную адъювантную терапию, например, эндокринотерапию. Полученные результаты этого исследования легли в основу рекомендаций St.Gallen-2007 и 2021 «О неoadъювантной эндокринотерапии ER-позитивного рака молочной железы».

Особую актуальность представляет поиск эффективных методов терапии наиболее агрессивных опухолей молочной железы: HER2-позитивного и трижды-негативного РМЖ. В рамках международного проекта (Gianni L., Semiglazov V., Wojok A. и соавт.) было проведено клиническое испытание «Неoadъювантная химиотерапия с анти-HER2 таргетным препаратом (трастузумаб) с последующим адъювантным трастузумабом» (NOAH trial, Lancet 2010, 375:377–384), показавшее более высокую частоту достижения полного патоморфологического ответа у пациенток, получавших неoadъювантный трастузумаб (38 % против 19 %,  $p = 0,001$ ), а также улучшение 3-летней бессобытийной выживаемости (71 % против 56 %). При местнораспространенном и «воспалительном» РМЖ проведено два крупных клинических испытания с основным участием НИИ им. Н.Н. Петрова (Neo Sphere и Neo ALLTO) — (исполнители L. Gianni., V. Semiglazov, V. Ivanov). Оценивалась двойная «блокада» HER2 с помощью трастузумаба и пертузумаба в неoadъювантной терапии.

Полный патоморфологический регресс был достигнут у 74 % пациентов, получавших трастузумаб + пертузумаб и доцетаксел и у 8–16 % пациентов, леченных также двойной блокадой, но без неoadъювантной химиотерапии.

Исследования, проведенные в последние 5 лет, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и международные клинические испытания показали, что при ТНРМЖ и при HER2-позитивном РМЖ основные ожидания связываются с прогрессом иммунологических подходов и проведения эффективной иммунотерапии.

Высокая мутационная нагрузка в опухоли является надежным предиктором ответа на иммунотерапию при ТНРМЖ, что может быть объяснено тем фактом, что опухоли, содержащие больше мутаций, экспрессируют больше аберрантных белков, которые могут служить антигенами, распознаваемыми иммунной системой и индуцирующими иммунный ответ.

Включение в качестве прогностического биомаркера лимфоцитарной инфильтрации опухоли (TILs) — представляется ключевым шагом в понимании биологии ТНРМЖ и HER2-позитивного РМЖ (S. Loi и соавт., 2021, Denkert и соавт. 2021, В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотько, А.И. Целуйко (2020)).

Количественная патоморфологическая оценка TILs привносит больше прогностической информации, чем степень злокачественности (G) при HER2-позитивном и ТНРМЖ (V. Semiglazov 1974, 2022).

Высокие результаты были описаны в исследовании, проведенном А.И. Целуйко (2022) и М. Miyashita, которые оценивали соотношение CD8/FOXP3 в исходной и в резидуальной опухоли. Показатель пятилетней безрецидивной выживаемости (БРВ) оказался выше у пациентов с высоким соотношением CD8/FOXP3 по сравнению с группой пациентов с низким соотношением CD8/FOXP3. Эти результаты показывают роль иммунной активации в опухолевой строме как прогностического фактора [11–12].

А.И. Целуйко и А.Г. Худайбергенова (2021, 2022) показали, что химиотерапия модулирует опухолевое микроокружение путем изменения состава стромальных иммунных клеток. После неoadъювантной химиотерапии наблюдается снижение Т-регуляторных (CD4) и увеличение Т-цитотоксических (CD8) клеток в тканях и образцах крови, что свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте лечения.

Было подтверждено, что при РМЖ патогенетический путь через экспрессию PD1 и лиганда PDL-1 является главным регулятором иммунного ответа на растущую опухоль. В последние годы были разработаны моноклональные антитела, блокирующие иммунные «чекпойнт-белки». При РМЖ наиболее исследован препарат атезолизумаб (анти-PD-L1 антитело).

В неoadъювантном исследовании NeoTrip (L. Gianni, V. Semiglazov и соавт., 2019) статистически значимой зависимости достижения pCR от добавления атезолизумаба не выявлено во всей группе. При этом частота pCR была выше у пациентов с позитивным PD-L1 ( $p < 0,0001$ ).

При более длительном наблюдении за пациентами было показано, что комбинация атезолизумаба, карбоплатина и набпаклитаксела существенно увеличивает частоту достижения pCR.

Являясь участником конференций ESMO (2020–2022) и экспертами St. Gallen (2019, 2021), мы рекомендуем, чтобы большинство пациентов с ТНРМЖ и HER2-позитивным РМЖ с опухолями более 2 см (T2 и более) получали неoadъювантную химиотерапию, чтобы изначально понять их «базисную биологию» (чувствительность или резистентность к терапии). Степень клинического и патоморфологического ответа опухоли на неoadъювантную системную терапию рассматривается как своего рода (предиктивный) предсказательный маркер.

Несмотря на использование современных лекарственных средств при проведении неoadъ-

ювантной системной терапии (НСТ) с целью снизить стадию РМЖ или, даже, полностью устранить инвазивную опухоль (pCR), все же у 30–40 % леченных пациентов выявляется остаточная опухоль в молочной железе или в удаленных регионарных лимфоузлах (резидуальное заболевание).

Вопрос системного лечения резидуального РМЖ после неoadъювантной системной терапии резидуального РМЖ по настоящее время оставался спорным и не решенным как в зарубежной, так и в отечественной клинической онкологии. В мировых и отечественных клинических рекомендациях независимо от наличия или отсутствия резидуальной опухоли, только пациентам с люминальным ER+/HER2- РМЖ назначалась адъювантная эндокринотерапия длительностью до 5 лет.

Впервые в Российской Федерации в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2016–2022 гг. было проведено исследование «Адъювантное лечение резидуального рака молочной железы после неoadъювантной системной терапии» (С.С. Ерещенко и соавт., 2022).

При этом подтвердился вывод предыдущего исследования сотрудницы института В.О. Башлык-Смирновой об изменении фенотипа после неoadъювантной химиотерапии у 7–20 % пациентов.

У пациентов с полным патоморфологическим ответом на неoadъювантную терапию, подвергшихся органосохраняющему лечению, рецидив заболевания возникал в 3 раза реже по сравнению с пациентами с резидуальной опухолью (6,85 % против 19,5 %,  $p = 0,01$ ).

В течение многих лет НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова занимается проблемой выявления РМЖ, включая скрининг. В 1980 г. решением отдела рака ВОЗ был создан Международный Центр ВОЗ по ранней диагностике РМЖ на базе нашего отделения. Чуть позже в 1983 г. отдел рака ВОЗ рекомендовал провести проспективное рандомизированное исследование роли самообследования в раннем выявлении и снижении смертности от РМЖ. 17-летние результаты этого проекта были доложены В.Ф. Семиглазовым на конгрессе UICC в Осло (Норвегия). Регулярное проведение СМЖ увеличивало на 5 % показатели 10-летней общей выживаемости, но не сказалось на снижении смертности от РМЖ. Начиная с 1985 г. Отделение опухолей молочной железы НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова участвует в проекте EBCTCG [Early Breast cancer Trialists' Collaborative group], Оксфорд. Эта группа экспертов на основании метаанализа, проводимого биостатистиками Оксфордского Университета, дают объективную оценку эффективности хирургического,

лучевого и системного лечения (химиотерапия, эндокринотерапия, таргетная терапия) пациентов с РМЖ. Среди многочисленных исследований в Оксфорде особое место занимает проект ATLAS (адьювантный тамоксифен 5 лет против 10 лет). НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова является координатором (В.Ф. Семиглазов) по этому проекту (ответственный исполнитель Н.Ю. Бараш). Исследование начато в 1996 г. Руководитель от Оксфордского университета (проф. С. Davis, R. Gray, R. Peto). Исследование показало, что 10-летняя терапия тамоксифеном достоверно снижает смертность от РМЖ на втором десятилетии наблюдения.

Исполнители проекта ATLAS с российской стороны: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, онкологические диспансеры Санкт-Петербурга, Рязани, Алтайский онкологический центр в Барнауле, онкологический центр в Архангельске, Екатеринбург, Ярославская медицинская академия, Ленинградский онкологический диспансер, НИИ онкологии им. Герцена (Москва).

Результаты проводимых исследований представлялись нами в виде докладов или лекций в рамках ASCO (2004, 2005) ESMO, ESSO, St. Gallen BC Symposium, практически на всех крупных онкологических съездах и конференциях Европы, Азии и Северной Америки (San Francisco, San Diego, Chicago, San-Antonio).

Благодаря маммографическому скринингу и эффективной неoadьювантной системной терапии, особенно при ТНРМЖ и HER2-позитивном раке более чем у половины пациентов, удается достичь патоморфологический полный ответ (pCR), когда возможно выполнять органосохраняющие операции. У части этих пациентов, достигших pCR, исследуется возможность отказа от любого хирургического вмешательства [12–16].

С другой стороны, у части пациентов с наличием мутации BRCA1/2 генов рекомендуется выполнять профилактическую мастэктомию различной модификации. Учитывая, что мутация BRCA1/2 случается в основном у молодых женщин, требуется выполнение реконструктивно-пластического вмешательства у молодых женщин, и одновременно решается вопрос о билатеральной овариэктомии и/или сальпингоэктомии, поскольку мутация BRCA1/2 касается риска возникновения и рака яичников.

Отделению опухолей молочной железы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова принадлежит первенство в изучении информативности и безопасности выполнения биопсии сигнальных лимфоузлов при раннем РМЖ (2001 г. — начало исследований), а также биопсии сигнальных лимфоузлов у пациентов с местно-распространенным РМЖ после эффективной неoadью-

вантной системной терапии (С.Г. Петровский, В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотько, А.В. Комяхов, А.С. Емельянов, Е.К. Жильцова, Л.П. Гиголаева, К.Ю. Зернов).

За 3 года до этого исследования Петр Владимирович Криворотько провел анализ отдаленных результатов ограниченной (не более 10 лимфоузлов) подмышечной диссекции в сравнении со стандартной (классической) лимфодиссекцией (более 10 лимфоузлов). Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости оказались одинаковыми (85,3 % и 87,5 %,  $p < 0,05$ ). Эта работа послужила обоснованием для дальнейшей разработки метода биопсии сигнальных лимфатических узлов.

П.В. Криворотько в 2013 г. завершил важное проспективное исследование: «Роль радионуклидных методов в определении степени распространения и тактики лечения больных раком молочной железы». В кооперации с радиологами разработан и внедрен в практику метод использования полуколичественного коэффициента накопления отечественного туморотропного радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$ -технитрила ( $^{98m}\text{Tc}$ ) в опухоли при сцинтиграфии молочных желез у больных РМЖ. Доказана необходимость включения сцинтиграфии молочных желез в число стандартных методов диагностики опухолей до 10 мм. Установлено значение сцинтиграфии молочных желез для выявления мультицентричного характера первичного очага и определения тактики хирургического лечения. На основании проведенного исследования созданы алгоритмы совместного использования УЗИ и сцинтиграфии регионарных лимфатических узлов для определения степени распространения опухолевого процесса. Установлены методические особенности визуализации сигнальных лимфатических узлов с коллоидами различного диаметра у больных РМЖ, позволяющие определить точную локализацию лимфатических узлов 1 и 2 порядка. Доказана целесообразность дополнительного использования сцинтиграфии молочных желез для контроля эффективности неoadьювантной полихимиотерапии у больных РМЖ [17–19].

Важным для понимания биологии РМЖ является углубленное изучение кинетики опухолевых клеток, или так называемой «естественной истории» роста РМЖ, проведенного В.М. Моисеенко.

Широкий диапазон колебаний среднего фактического времени удвоения обусловлен тем, что большинство авторов изучали темп роста по материалам программ скрининга. В маммографическом скрининге увеличивается вероятность выявления медленно растущих раков (length bias). Кроме того, из анализа, как правило, ис-

ключались больные, у которых на предыдущей маммограмме опухоль не определялась. Эти методические погрешности привели, по-видимому, к искусственному завышению фактического времени удвоения. Среднее время удвоения составило 98 и 60 дней. Более того, среднее фактическое время удвоения может быть и ниже (опухоли могут расти несколько быстрее), т. к. из анализа этими авторами также исключались больные с рентгенонегативными опухолями, которые, как правило, растут очень быстро. Попытки определения продолжительности «естественной истории» роста РМЖ до клинической манифестации на основе обратной экстраполяции (при условии роста опухоли с постоянной скоростью — экспоненциально) показали, что она составляет в среднем 8,35 года (от 1,75 до 18,4 лет) [20–24].

Большое число женщин с ранним РМЖ получают агрессивные мультимодальные методы лечения, включая химиотерапию, которая улучшает выживаемость на популяционном уровне, но может не принести пользу каждому конкретному пациенту. В последнее десятилетие было внедрено несколько мультигенных сигнатур, проливающих свет на молекулярный фон и гетерогенность РМЖ, а также оказывающих помощь в улучшении нашей способности прогнозировать и стратифицировать пациентов для терапии. Близится к завершению трансляционное исследование «Мультигенные сигнатуры в планировании лечения РМЖ», проводимое Р.М. Палтуевым [25].

В.В. Клименко в исследовании «Молекулярные маркеры эффективности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы» (руководители Т.Ю. Семиглазова, Е.Н. Имянитов), показала, что:

мутации в гене BRCA-1 является предиктивным маркером высокой чувствительности к неоадьювантной химиотерапии (полный патоморфологический регресс (pCR) зарегистрирован у 44,4 % больных);

низкий уровень экспрессии бета-тубулина III класса определяет группу больных РМЖ с повышенной чувствительностью к таксан-содержащей химиотерапии. В группе больных с низкой экспрессией полный патоморфологический ответ (pCR) на полихимиотерапию с включением таксанов был достигнут в 23,1 % случаев, тогда как в группе высокой экспрессии — только у 1,6 % больных ( $p < 0,05$ ).

В проведенном исследовании «Выявление, прогноз и лечение рака молочной железы в репродуктивном возрасте: модифицирующая роль беременности» (отв. исполнитель Гарик Альбертович Дашян) удалось доказать, что недостаточная онкологическая настороженность

врачей общей лечебной сети и акушер-гинекологов и, как следствие, неполное клиническое и инструментальное (УЗИ, биопсия) обследование беременных женщин обуславливают значительный удельный вес (58,2 %) запущенных (местно-распространенных) и метастатических форм РМЖ, возникшего на фоне беременности (РМЖБ). К моменту установления диагноза у 85 % больных РМЖБ определяются метастазы опухоли в региональные лимфатические узлы, а у 22,6 % — отдаленные метастазы в различные органы.

Опухоли больных РМЖ, возникшие на фоне беременности, относительно редко (40,5 %) экспрессируют рецепторы эстрогенов и/или прогестерона. При этом показатели общей 5-летней выживаемости при ЭР/ПР-положительных опухолях значительно выше, чем при ЭР/ПР-отрицательных опухолях (87,9 % против 66,2 %,  $p = 0,008$ ).

Экспрессия или амплификация HER2-neu, выявленная у 24,6 % больных РМЖБ, оказывала особенно неблагоприятное прогностическое влияние на больных, не получавших анти-HER2 терапию (показатель 5-летней общей выживаемости равнялся 38 % против 89 %, в группе с HER2-отрицательными опухолями,  $p = 0,05$ ).

При лечении пациентов с DCIS Владислав Владимирович Семиглазов показал, что дуктальная карцинома *in situ* (DCIS) является необлигатным предшественником инвазивного РМЖ и составляет более 25 % обнаруживаемого при маммографии РМЖ. DCIS редко диагностировалась до широкого введения маммографического скрининга, но на данный момент она диагностируется на маммограммах в одном случае из тысячи. Обнаружено, что без лечения только 20–30 % DCIS разовьется в инвазивную карциному молочной железы. Тем не менее, после диагностики DCIS всем женщинам рекомендуется провести лечение согласно современным рекомендациям с помощью комбинации хирургического лечения, лучевой терапии и гормонотерапии, что аналогично лечению пациентов с инвазивным РМЖ. После стандартного лечения отдаленные результаты выживаемости пациентов, леченных по поводу DCIS, превышают 95 %. Несмотря на то, что все случаи DCIS лечатся так, как если заболевание разовьется до инвазивного рака, DCIS представляет собой гетерогенное заболевание с широким диапазоном результатов лечения в зависимости от ее биологии. Отдаленные результаты после лечения так же благоприятны, как при ранних стадиях других видов рака, например, рака простаты, при котором активное наблюдение предлагается как одна из опций стандарта лечения [26–27].

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова располагает уникальной информацией о диагностике и лечении РМЖ у мужчин, встречающегося в 100 раз реже, чем у женщин. В частности, канд. мед. наук К.С. Николаев доказал, что наиболее частым биологическим подтипом РМЖ у мужчин является люминальный А рак (54 %), далее люминальный В (HER-2 негативный, в 32,1 % случаев) и трижды-негативный подтип (9,2 %). Люминальный В (ER+,HER-2 позитивный) подтип выявлен лишь у 4,6 % больных, а ER+/HER-2 позитивный подтип РМЖ не встречался [28–31].

В группе пациентов всеми остальными подтипами, кроме люминального А, назначение последовательно адъювантной химиотерапии с последующей эндокринотерапией в сравнении с больными, получившими одну эндокринотерапию, достоверно улучшало показатели общей выживаемости (87 % против 32 %,  $p = 0,008$ ).

В 2008 г. Научный комитет Европейского общества хирургической онкологии (ESSO) поручил НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова провести метаанализ рандомизированных исследований, сравнивающих ближайшие и отдаленные результаты применения одной лучевой терапии в сравнении с применением хирургического вмешательства у пациентов, достигших полной клинической ремиссии (сCR) после неоадъювантной химиотерапии. Было идентифицировано 8 таких исследований с различными подходами к локальному этапу лечения: одна лучевая терапия или хирургия [V. Semiglazov, 2008]. Среди пациентов с полным клиническим ответом (сCR), подвергшихся хирургическому вмешательству (в основном органосохраняющие операции), показатель полного патоморфологического регресса колебался от 25 % до 35,8 %. Таким образом, позитивное предиктивное значение (positive predictive value [PPV]) показателя сCR во всех 8 исследованиях оказалось низким (ранг от 29,9 % до 35 %). Была выявлена очевидная тенденция к нарастанию частоты местно-региональных рецидивов у пациентов, подвергшихся одной лучевой терапии (отличия в пользу хирургии ранжировались от 11 % до 20 %,  $RR = 1,53$ , 95 %  $CI = 1,1–2,10$ ;  $p = 0,02$ ). Но, к удивлению, не наблюдалось достоверных отличий показателей 5-летней безметастатической выживаемости [DDFS, summary risk ratio [RR] = 0,94, 95 %  $CI = 0,91–1,07$ ] и показателей общей выживаемости (OS,  $RR = 1,00$ , 95 %  $CI = 0,94–1,12$ ).

Эти результаты были представлены на 14-м конгрессе Европейского общества хирургической онкологии (Гаага, Нидерланды, 10–12 сентября 2008 г.) [V. Semiglazov, 2008]. Было высказано пожелание продолжить проспективные рандомизированные испытания целесообразности хирургического этапа у пациентов с полным

клиническим ответом (сCR) на неоадъювантную системную терапию, но с более надежными диагностическими методами оценки сCR, такими как магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография.

Фактически уже в те годы началось планомерное воплощение отдельных этапов общей темы: «Лечение рака молочной железы с полным клиническим ответом (сCR) на неоадъювантную системную терапию» (В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотько, Г.А. Дашян, А.В. Комяхов, В.В. Семиглазов, Е.К. Жильцова, К.Ю. Зернов, Т.Т. Табагуа, Л.П. Гиголаева, А.С. Емельянов, Э.Э. Топузов, К.С. Николаев, Р.В. Донских, О.А. Иванова).

В рамках комплексной оценки эффективности системной терапии выполнена кандидатская работа Александром Валерьевичем Комяховым «Оценка эффективности неоадъювантной системной терапии рака молочной железы с помощью магнитно-резонансной томографии и сонографии» под руководством В.В. Семиглазова [20].

В рамках работы была доказана необходимость включения магнитно-резонансной томографии (МРТ) и соноэластографии в классический алгоритм диагностики (пальпация, маммография, УЗИ), что позволяет увеличить точность определения размера остаточной опухоли после завершения неоадъювантной химиотерапии более чем на 10 %, достигая 94,3 %. При этом наиболее объективным методом регистрации полного клинического ответа на НХТ опухоли оказались МРТ.

Основу алгоритма оценки НХТ РМЖ составляют комбинация МРТ и УЗИ с соноэластографией (СЭГ). Изменение коэффициента жесткости и эластотипа по данным СЭГ позволяет предсказать изменение размера остаточной опухоли при проведении неоадъювантной системной терапии с точностью до 80 % уже после 2–3 курсов лечения, раньше, чем при других методах лучевой диагностики [32–34].

В рамках серии многолетних клинических испытаний эффективности неоадъювантной системной терапии рака молочной железы (А.В. Комяхов, Т.Т. Табагуа, Е.К. Жильцова, К.С. Николаев, С.С. Ерещенко, О.А. Мельникова, О.Л. Чагунава, О.Л. Петренко, В.В. Клименко, Р.С. Песоцкий, О.А. Иванова, А.А. Бессонов, А.С. Емельянов) были получены важные выводы (рис. 7), что предикторами полного патоморфологического ответа на неоадъювантную терапию являются: трижды-негативный [HR-/HER2-] и HER2-сверхэкспрессирующий [HR-/HER2+] биологические подтипы ( $p < 0,001$ ); степень гистологической злокачественности G3 ( $p < 0,001$ ); отсутствие экспрессии гормональных

рецепторов опухоли ER-/PR- (ОШ = 4,24; 95 % ДИ: 2,47–6,89;  $p < 0,001$ ); отсутствие поражения лимфоузлов до начала неoadъювантной терапии — cN0 (ОШ = 1,83; ДИ: 1,09–2,96;  $p < 0,05$ ).

Неoadъювантная химиотерапия увеличивает частоту выполнения органосохраняющей операции с 38 % до 54 %. Частота снижения стадии заболевания с cN1 до ypNO после НХТ достигает 51,4 %. Применяемая в исследовании методика стадирования аксиллярной области после неoadъювантной терапии, позволяет снизить частоту полной аксиллярной лимфодиссекции у пациентов категории cN1 до начала лечения со 100 % до 48 %, и выполнить только БСЛУ в 52 %.

Было доказано, что пациентам категории cN1, достигшим полного клинического ответа метастатических регионарных лимфатических узлов после неoadъювантной системной терапии, возможно выполнение биопсии сигнальных лимфатических узлов в качестве метода стадирования аксиллярной области и отказа от полной аксиллярной диссекции при условии [35]:

идентификации трех или более сигнальных лимфатических узлов и отсутствия в них опухолевых клеток;

удалении маркированного до начала неoadъювантной терапии лимфатического узла (выполнения таргетной аксиллярной диссекции) и отсутствии в нем опухолевых клеток (А.С. Емельянов, С.Н. Новиков, Р.С. Песоцкий).

Основываясь на успехах системной терапии РМЖ, увеличения числа больных, достигших полного патоморфологического ответа опухоли на неoadъювантной терапии, представляется целесообразным продолжение исследований по деэскалации хирургического этапа лечения больных РМЖ после НХТ (П.В. Криворотько).

Перспективными выглядят изучение методики вакуум-аспирационной биопсии опухолевого ложа первичного очага в молочной железе при достижении полного клинического ответа, особенно у больных с трижды-негативным и HER-2 позитивным РМЖ [36–38].

На протяжении последних трех лет выполняется проспективное исследование в кооперации с отделом лучевой диагностики (Е.А. Бусько), отделом лучевой терапии (С.Н. Новиков) и отделом патоморфологии опухолей (А.С. Артемьева) «Деэскалация хирургического лечения пациентов с РМЖ, достигших полного патоморфологического ответа опухоли на неoadъювантную системную терапию и подтвержденного вакуум-ассистированной биопсией и биопсией сигнальных лимфоузлов» (научный руководитель исследования П.В. Криворотько).

Пять лет назад (март 2018 г.) сотрудники отделения опухолей молочной железы и наши

коллеги из других подразделений НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ сформировали и обосновали работу: «Клинико-биологическая модель для оценки эффективности системной терапии рака молочной железы» (В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотько, Г.А. Дашян, и др. Вопросы онкологии, 2018;64(3):289–297). Были поставлены следующие задачи:

создать унифицированную систему ускоренных клинических испытаний новых лекарственных средств и режимов при РМЖ;

разработать персонифицированную (биологически обоснованную) неoadъювантную системную терапию РМЖ.

При изучении показателей клинического ответа опухоли на системное лечение определить чувствительность и специфичность стандартных методов диагностики (физикального, ультрасонографии — эластографии, цифровой маммографии) и новых динамических методов диагностики (контрастной магнитно-резонансной маммотографии (МРТ), однофотонной эмиссионной — компьютерной маммотографии (ОФЭТКТ-КТ).

Как видно из последующих публикаций и трех монографий — эти задачи были полностью выполнены.

## Заключение

Рассматривая более чем 90-летнюю годовщину летописи I хирургического отделения опухолей молочной железы следует отметить, что хирургический этап лечения, отличаясь от прежних сверхрадикальных вмешательств, по-прежнему остается основным лечебным пособием I-го отделения. Однако в отличие от известных нам отделений опухолей молочной железы, в других центрах и диспансерах в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова уже в течение 40 лет одновременно проводятся интенсивные исследования биологических характеристик опухолей молочной железы, молекулярно-генетических и иммунологических маркеров предиктивных и прогностических маркеров чувствительности к цитотоксической химиотерапии, эндокринотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии.

Такие исследования возможны только в тесной кооперации с другими подразделениями и отделениями нашего центра им Н.Н. Петрова (отдел патоморфологии опухолей, лаборатория молекулярной генетики, иммунологический отдел, лаборатория эндокринологии, отдел лучевой диагностики, отдел радиотерапии, а также в сотрудничестве с лучшими зарубежными онкологическими центрами.

Благодаря маммографическому скринингу и эффективной неoadъювантной системной



Рис. 7. Коллектив отделения опухолей молочной железы  
 1 ряд: Гиголаева Л.П., Кубик О.М., Котова И.Ю., Зволянская О.Н., Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Жильцова Е.К., Иванова О.А.  
 2 ряд: Гукова В.В., Песоцкий Р.С., Емельянов А.С., Комяхов А.В., Табагуа Т.Т., Николаев К.С., Бондарчук Я.И., Малышева И.Н., Зволянская О.В., Чанов В.С., Зямятина Г.С., Еналдиева Д.А.

терапии, особенно при ТНРМЖ и HER2-позитивном раке более чем у половины пациентов удается достичь патоморфологический полный ответ (pCR), когда возможно выполнять органосохраняющие операции. У части этих пациентов, достигших pCR исследуется возможность отказа от любого хирургического вмешательства.

Постоянное нарастание числа национальных и международных клинических испытаний новых видов системной терапии и местного (хирургического и лучевого) лечения диктует необходимость быстрого их внедрения в практики. Сотрудники отделения участвуют в разработке рекомендаций Ассоциации онкологов России (АОР), Российского общества онкоммаммологов (РООМ), рекомендаций St.Gallen. Практически ежегодно отделение издает монографии и пособия по наиболее перспективным видам и направлениям лечения РМЖ.

За прошедшие годы на отделении подготовлено и защищено свыше 100 кандидатских и докторских диссертаций. На отделении прошли обучение с последующей защитой кандидатских и докторских диссертаций представители Казахстана, Узбекистана, Молдавии, Закавказья, Германии.

Завершая обзор основных событий, отражающих историю отделения опухолей молочной

железы, уместно упомянуть слова Семена Абрамовича Холдина, сказанные им на 70-летие академика А.И. Сереброва в 1965 г.: «Наша великая страна должна знать своих ученых, это нужно для ее славной истории и для воспитания нашей талантливой молодежи на примерах беззаветного служения отечеству».

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### *Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Петренко О.Л., и др. Органосохраняющее лечение после неoadъювантной терапии рака молочной железы. 2015;61(3):381-62 [Semiglazov VF, Semiglazov VV, Petrenko OL, et al. Organ-preserving treatment after neoadjuvant therapy for breast cancer. 2015;61(3):381-62 (In Russ.)].
2. Semiglazov VF. N3 category in the TNM classification of breast cancer needs to be defined more precisely. The Breast. 1997;6(4):217-20. doi:10.1016/s0960-9776(97)90578-6.
3. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Pre-operative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind

- multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12(11):1527–32. doi:10.1023/a:1013128213451.
4. Gianni L, Huang CS, Egle D, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol.* 2022;33(5):534-543. doi:10.1016/j.annonc.2022.02.004.
  5. Semiglazov V, Tseluiko A, Kudaybergenova A, et al. Immunology and immunotherapy in breast cancer. *Cancer Biol Med.* 2022;19(5):609–18. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0597.
  6. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann Oncol.* 1994;5(7):591-5. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a058929.
  7. Semiglazov VF. Dependence of clinical course in breast cancer on tumour pathology. *Radiobiol Radiother (Berl).* 1974;15(3):361-4.
  8. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110(2):244-54. doi:10.1002/cncr.22789.
  9. Semiglazov VF, Dashyan GA, Semiglazov VV, et al. 0177 Primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with ER-positive breast cancer: 5-year results. *Breast Cancer Res.* 2009;18(suppl.):63. doi:10.1016/s0960-9776(09)70200-0.
  10. Semiglazov VF, Kletsel A, Semiglazov VV, et al. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0). *J Clin Oncol.* 2005;23(16\_suppl):530–530. doi:10.1200/jco.2005.23.16\_suppl.530.
  11. Семиглазов В.Ф., Джелалова М.А., Ерещенко С.С. и др. Постнеоадьювантное лечение рака молочной железы. *Медицинский совет.* 2020;9:232-41 [Semiglazov VF, Dzhelalova MA, Ereshchenko SS, et al. Postneoadjuvant treatment of breast cancer. *Medical Council.* 2020;9:232-41 (In Russ.)].
  12. Криворотко П.В., Песоцкий Р.С., Зернов К.Ю., и др. Опыт использования титанизированного сетчатого эндопротеза при реконструкции молочных желез. *Опухоль женской репродуктивной системы,* 2020;16(2):13–8 [Krivorotko PV, Pesotsky RS, Zernov KYu, et al. Immediate breast reconstruction using titanised mesh. *Tumors of female reproductive system.* 2020;16(2):13–8 (In Russ.)]. doi:10.17650/1994-4098-2020-16-2-13-18.
  13. Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Дашян Г.А., и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. *Природа,* 2018;6(1234):29–31 (ИФ – 0,220) [Krivorotko PV, Tabagua TT, Dashyan GA, et al. Biopsy of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Priroda.* 2018;6(1234):29–31 (In Russ.)].
  14. Николаев К.С. Диагностика и лечение рака молочной железы у мужчин. Сборник научных трудов. Конференция молодых учёных. 2013:39-42 [Nikolaev KS. Diagnosis and treatment of breast cancer in men. *Collection of scientific papers. Conference of Young Scientists.* 2013:39-42 (In Russ.)].
  15. Николаев К.С. Клинико-морфологические особенности рака молочной железы у мужчин. *Вопросы онкологии.* 2013;3:358-62 [Nikolaev KS, Clinical and morphological features of breast cancer in men. *Voprosy Onkologii.* 2013;3:358-62 (In Russ.)].
  16. Николаев К.С. Клинико-морфологические характеристики рака молочной железы у мужчин. Сборник научных трудов. Конференция молодых учёных. 2014:31-4 [Nikolaev KS. Clinical and morphological characteristics of breast cancer in men. *Collection of scientific papers. Conference of young scientists.* 2014:31-4. (In Russ.)].
  17. Николаев К.С., Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы у мужчин. Глава в книге. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы. Биология, местное и системное лечение. М.: СИМК. 2014:298–341 [Nikolaev KS, Semiglazov VF. Breast cancer in men. Chapter in a book. Semiglazov VF, Semiglazov VV. *Mammary cancer. Biology, local and systemic treatment.* М.:СИМК. 2014:298–341 (In Russ.)].
  18. Николаев К.С., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы у мужчин (обзор литературы). Современная онкология. 2014;4(16):31-7 [Nikolaev KS, Semiglazov VF, Semiglazov VV. Breast cancer in men (literature review). *Modern Oncology.* 2014;4(16):31-7 (In Russ.)].
  19. Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. Международные рекомендации по лечению рака молочной железы. - М.: МК, 2020:232 [Semiglazov VV, Krivorotko PV, Semiglazov VF. *International guidelines for the treatment of breast cancer.* М.:МК. 2020:232 (In Russ.)].
  20. Комяхов А.В., Мищенко А.В., Петрова А.С., и др. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2015;22(4):41–8 [Komyakhov AV, Mishchenko AV, Petrova AS, et al. Evaluation of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2015;22(4):41–8 (In Russ.)].
  21. Семиглазов В.Ф. Книга:Ранняя диагностика опухолей молочной железы. Ташкент «Медицина» УзССР. 1989:184 [Semiglazov VF. *The book: Early diagnosis of breast tumors.* Tashkent “Medicine” UzSSR. 1989:184 (In Russ.)].
  22. Семиглазов В.Ф., Божок А.А., Семиглазова Т.Ю., и др. HER2 - позитивный рак молочной железы: стандартное и двойное таргетное лечение. *Вопросы онкологии.* 2013;3:341-46 [Semiglazov VF, Bozhok AA, Semiglazova TYu, et al. HER2 - positive breast cancer: standard and dual targeted treatment. *Voprosy Onkologii.* 2013;3:341-46 (In Russ.)].
  23. Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Донских Р.В., и др. Иммунология и иммунотерапия рака молочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(11):46-51 [Semiglazov VF, Tseluiko AI, Donskikh RV, et al. *Immunology and immunotherapy of breast cancer. Effective pharmacotherapy.* 2020;16(11):46-51 (In Russ.)].
  24. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазов В.В. Иммунология рака молочной железы. М.: СИМК. 2019:204 [Semiglazov VF, Krivorotko PV, Semiglazov VV. *Immunology of breast cancer.* М.:СИМК. 2019:204 (In Russ.)].
  25. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В., и др. Преодоление резистентности к терапии HER2 - сверхэкспрессирующего рака молочной железы (обзор). // Уральский медицинский журнал. 2014;02 (116):64-9 [Semiglazov VF, Paltuev RM, Semiglazov VV, et al. Overcoming resistance to HER2 therapy - overexpressing breast cancer (review). *Ural Medical Journal.* 2014;02 (116):64-9 (In Russ.)].

26. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М., и др. Адьювантная химиотерапия рака молочной железы: поиск новых путей планирования. Вопросы онкологии. 2014;60(1):214–31 [Semiglazov VF, Semiglazov VV, Paltuev RM, Dashyan GA, Donskikh RV, Komyakhov AV, Krivorotko PV, Nikolaev KS, Nikitina IV, Semiglazova TYu. Adjuvant chemotherapy for breast cancer: the search for new ways of planning. *Voprosy Onkologii*. 2014;60(1):214–31 (In Russ.)].
27. Семиглазов В.Ф., Семиглазова Т.Ю., Божок А.А., и др. Неoadьювантная таргетная терапия рака молочной железы. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2013;6:12-6 [Semiglazov VF, Semiglazova TYu, Bozhok AA, et al. Neoadjuvant targeted therapy for breast cancer. *Effective pharmacotherapy. Oncology, hematology and radiology*. 2013;6:12-6 (In Russ.)].
28. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007;110(2):244-54. doi:10.1002/cncr.22789.
29. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Ivanov V, et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs. chemotherapy in postmenopausal women with ER-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:519.
30. Ерещенко С.С., Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В. и др. Лечение резидуального рака молочной железы. Фарматека. 2020;27(7) [Ereshchenko SS, Semiglazov VF, Krivorotko PV, et al. Treatment of residual cancer of the mammary gland. *Farmateka*. 2020;27(7) (In Russ.)].
31. Криворотко П.В., Новиков С.Н., Канаев С.В., и др. К вопросу об интерпретации результатов скинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-Технетрилом у больных РМЖ. Эффективная фармакотерапия. 2013:24–30 [Krivorotko PV, Novikov SN, Kanaev SV, et al. On the issue of interpretation of the results of scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-Technetile in patients with breast cancer. *effective pharmacotherapy*. 2013:24–30 (In Russ.)].
32. Криворотко П.В., Зернов К.Ю., Дашян Г.А., и др. Опыт реконструкции молочной железы с использованием торакодорзального лоскута. Вопросы онкологии, 2018;64(2):206–10 [Krivorotko PV, Zernov KYu, Dashyan GA, et al. Experience in breast reconstruction using a thoracodorsal flap. *Voprosy Onkologii*. 2018;64(2):206–10 (In Russ.)].
33. Криворотко П.В., Зернов К.Ю., Дашян Г.А., и др. Влияние системной и лучевой терапии на осложнения при онкопластической хирургии рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2018;64(3):289–297 [Krivorotko PV, Zernov KYu, Dashyan GA, et al. Effect of systemic and radiation therapy on complications in oncoplastic surgery for breast cancer. *Voprosy Onkologii*. 2018;64(3):289-97 (In Russ.)].
34. Криворотко П.В., Зернов К.Ю., Дашян Г.А., и др. Влияние системной и лучевой терапии на осложнения при онкопластической хирургии рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2018;64(3):298–302 [Krivorotko PV, Zernov KYu, Dashyan GA, et al. Influence of systemic and radiation therapy on complications in oncoplastic surgery of breast cancer. *Voprosy Onkologii*. 2018;64(3):298–302 (In Russ.)].
35. Криворотко П.В., Мортада В.В., Песоцкий Р.С., и др. Точность трепанобиопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неoadьювантной системной терапии для прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли. Опухоли женской репродуктивной системы. 2022;18(3):29–39 [Krivorotko PV, Mortada VV, Pesotskiy RS, et al. Accuracy of core biopsy image-guided post-neoadjuvant chemotherapy breast to predict pathologic complete response. *Tumors of female reproductive system*. 2022;18(3):29–39. (In Russ.)]. doi:10.17650/1994-4098-2022-18-3-29-39.
36. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Книга: Минимальный рак молочной железы (профилактика, выявление, лечение). СПб: Гиппократ, 1992:240 [Semiglazov VF, Vesnin AG, Moiseenko VM. The book: Minimal breast cancer (prevention, detection, treatment). St. Petersburg: Hippocrates, 1992:240 (In Russ.)].
37. Семиглазов В.Ф., Дашян Г.А., Семиглазов В.В. Эндокринотерапия рака молочной железы: преодоление резистентности. Эффективная фармакотерапия. 2015;10:32 [Semiglazov VF, Dashyan GA, Semiglazov VV. Endocrine therapy for breast cancer: overcoming resistance. *Effective Pharmacotherapy*. 2015;10:32 (In Russ.)].
38. Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В., Семиглазов В.В., и др. Магнитно-резонансная томография в первичной диагностике и оценке эффективности неoadьювантной терапии у больных раком молочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2015;10:32 [Semiglazov VF, Komyakhov AV, Semiglazov VV, et al. Magnetic resonance imaging in the primary diagnosis and evaluation of the effectiveness of neoadjuvant therapy in patients with breast cancer. *Effective Pharmacotherapy*. 2015;10:32 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 07.02.2023  
 Прошла рецензирование 17.04.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

V.F. Semiglazov<sup>1</sup>, P.V. Krivorotko<sup>1</sup>, A.V. Komyakhov<sup>1</sup>,  
 V.V. Semiglazov<sup>1,3</sup>, A.M. Beliaev<sup>1,2</sup>

### History of the 1st surgical department of breast tumors

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, the Russian Federation  
<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation  
<sup>3</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

The article is dedicated to the 95th anniversary of the founding of the Leningrad Institute of Oncology, named after the father of Russian oncology, Nikolai Nikolaevich Petrov. The first head of the women's department was Semen Abramovich Kholdin, one of the closest assistants of N.N. Petrov. The article covers the main directions of research activity of the Breast Oncology Department at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology from the past to the present, as well as outlines prospects for future. It emphasizes the history of accomplished and ongoing research conducted in close cooperation with other departments and divisions of N.N. Petrov Center, as well as in collaboration with leading international cancer centers.

**Keywords:** oncomammology; school of breast cancer; breast cancer

For citation: Semiglazov VF, Krivorotko PV, Komyakhov AV, Semiglazov VV, Beliaev AM. History of the 1st surgical department of breast tumors. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):571–584. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-571-584

## Сведения об авторах

*Семиглазов Владимир Федорович*, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., руководитель научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.

*Криворотко Петр Владимирович*, д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. научного отделения опухолей молочной железы, заведующий отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.

*Комяхов Александр Валерьевич*, канд. мед. наук, науч. сотр. научного отделения опухолей молочной железы, врач-онколог отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/00000-0002-6598-1669>.

*Семиглазов Владислав Владимирович*, д-р мед. наук, доц., заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>; eLibrary SPIN: 6786-9577; [oncology.spbgmu@mail.ru](mailto:oncology.spbgmu@mail.ru).

*Беляев Алексей Михайлович*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; eLibrary SPIN: 9545-9473, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>, [oncl@rion.spb.ru](mailto:oncl@rion.spb.ru).

*Vladimir F. Semiglazov*, DSc (Med.), Prof., Corresponding member of the RAS, Head of of the Research Division of Breast cancer Oncology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.

*Semiglazov Vladimir Fedorovich*, DSc (Med.), Prof., Corresponding member of the RAS, Head of of the Research Division of Breast Cancer Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.

*Krivorotko Petr Vladimirovich*, DSc (Med.), Prof., Leading Research Fellow, the Research Division of Breast Cancer Oncology. N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.

*Komyakhov Alexandr Valeryevich*, PhD (Med.), Research Fellow of the Research Division of Breast Cancer Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/00000-0002-6598-1669>.

*Semiglazov Vladislav Vladimirovich*, DSc (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Oncology of the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of the MoH of Russia; Leading Research Fellow of the Research Division of Breast Cancer Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, e-mail: [oncology.spbgmu@mail.ru](mailto:oncology.spbgmu@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>; eLibrary SPIN: 6786-9577.

*Alexey Mikhailovich Beliaev*, DSc (Med.), Prof., Corresponding member of the RAS, Director of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Head of the Department of Oncology of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: [oncl@rion.spb.ru](mailto:oncl@rion.spb.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>; eLibrary SPIN: 9545-9473.