

ЭНДОМЕТРИОЗ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

**А.С. Анискина, Ю.Г. Паяниди, Е.В. Артамонова, А.С. Шевчук, Н.А. Козлов,
Х.А. Сулейманова, К.И. Жордания**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель исследования. Провести анализ данных, имеющихся в литературе, об эндометриозе, а также выявить возможные корреляции этого заболевания со злокачественными опухолями.

Материалы и методы. В обзор литературы включены данные зарубежных и отечественных авторов.

Результаты. Проведенный нами анализ литературы подтвердил, что эндометриоз ассоциирован с повышенным практически 2 раза риском возникновения рака яичников. Эндометриоз-ассоциированными следует считать светлоклеточный и эндометриоидный гистотипы карцином яичников, что отражается в повышенном соответственно в 3,4 и 2,3 раза риске развития этих типов рака. Также эндометриоз был связан с очень небольшим (4%), но погранично статистически значимым повышенным риском развития рака молочной железы и с повышенным на 39% риском возникновения рака щитовидной железы. При этом не было выявлено статистически значимой связи между эндометриозом и риском развития рака тела матки, несмотря на кажущуюся общность морфологических и физиологических характеристик, а также наблюдалось явное снижение (на 32%) риска возникновения рака шейки матки для пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами.

Заключение. Дальнейшее изучение эндометриоза может способствовать более персонализированному подходу к ведению больных с этой патологией, например позволит сформировать специальные скрининговые программы для раннего выявления эндометриоз-ассоциированных злокачественных опухолей.

Ключевые слова: эндометриоз, рак яичников, рак тела матки, рак молочных желез, рак щитовидной железы, меланома.

ENDOMETRIOSIS AND MALIGNANT TUMORS

**A.S. Aniskina, Yu.G. Payanidi, E.V. Artamonova, A.S. Shevchyuk, N.A. Kozlov,
Kh.A. Souleymanova, K.I. Zhordania**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to carry out an analysis of the data available in current academic literature on endometriosis and to reveal possible correlations between this disease and malignant tumors.

Materials and Methods. The literature overview comprises the data from foreign and Russian authors.

Results. The analysis of the literature conducted by us, confirmed that endometriosis is associated with practically twofold increased risk of ovarian cancer development. Clear-cell and endometrioid histotypes of ovarian carcinomas are considered to be endometriosis-associated, that is reflected in 3,4 and 2,3 times, respectively, higher risk of developing these types of cancer. Also, endometriosis has also been related to a very small (4%), but borderline statistically significant increased risk of breast cancer development and to a 39% higher risk of thyroid cancer. Nonetheless, no statistically significant relationship was identified between endometriosis and endometrial cancer risk despite the apparent similarity between morphological and physiological characteristics, and an evident decrease (by 32%) of the risk of cervical cancer in patients with endometriosis compared to healthy women was observed.

Conclusion. Further study of endometriosis can contribute to more personalized approach to the management of patients with such pathology, for instance, it will allow to develop specialized screening programs for an early detection of endometriosis-associated malignant tumors.

Keywords: endometriosis, ovarian cancer, endometrial cancer, breast cancer, thyroid cancer, melanoma.

Введение

Эндометриоз — это гинекологическое заболевание, при котором за пределами полости матки определяется ткань, соответствующая по своим морфо-функциональным свойствам эндометрию [1]. Несмотря на рецидивирующее течение эндометриоза, его склонность к инфильтративному росту и инвазии окружающих тканей, это заболевание все же относят к группе доброкачественных пролиферативных патологий [2]. Согласно статистическим данным, около 7–10% женщин в мире страдают эндометриозом. Учитывая разнообразие клинических проявлений этого заболевания, а также возможное бессимптомное течение, реальную его распространенность охарактеризовать весьма затруднительно [3]. Диагностика и лечение эндометриоза связаны с существенными материальными затратами на медицинскую помощь [4]. В отечественной и зарубежной литературе предложено более трех десятков различных классификаций этого заболевания. Однако однозначно клинически информативные подтипы эндометриоза еще предстоит сформулировать. Наиболее часто в соответствии с макроскопическими проявлениями выделяют поверхностные поражения брюшины, эндометриоидную кисту яичников (эндометриома), глубокий эндометриоз и внетазовые поражения [5]. Несмотря на доброкачественную природу и отсутствие признаков неконтролируемого роста, эндометриоз имеет общие черты со злокачественными новообразованиями, такими как развитие локальных и отдаленных очагов, устойчивость к апоптозу, способность к рецидивированию и возможность инвазии других тканей с последующим поражением органов-мишеней [6]. Также эндометриоз провоцирует возникновение хронической местной и системной воспалительной среды [7] и ассоциируется с несколькими факторами риска, которые, в свою очередь, связаны с вероятностью развития нескольких типов рака [8]. Таким образом, встал вопрос о том, характерен ли для женщин с эндометриозом более высокий уровень риска развития рака, — тема, вызывающая интерес различных исследователей [9], особенно в последнее десятилетие. Действительно, есть сообщения о том, что эндометриоз связан

с более высоким риском развития некоторых типов злокачественных новообразований, согласно популяционным исследованиям [6]. Количественная оценка риска развития рака у женщин с эндометриозом является ключевой по нескольким причинам. Так, эта информация имеет важное значение для общественного здравоохранения с точки зрения скрининга и профилактики рака, а также для клиницистов с точки зрения тактики долгосрочного ведения больных эндометриозом женщин [10]. Учитывая ограниченные в настоящее время знания об эндометриозе, получение четкого ответа относительно его связи с неоплазиями, а именно более глубокое изучение и понимание этих процессов поможет улучшить наше представление о патофизиологии эндометриоза.

Эндометриоз и рак яичников

Все чаще встречающееся в настоящее время в мировой литературе предположение о возможной малигнизации очагов эндометриоза появилось не сегодня. Впервые подобную гипотезу еще в 1925 г. выдвинул американский гинеколог John A. Sampson [11]. В качестве дополнительного аргумента в пользу этой теории R. Scott в 1953 г. показал, что наличие переходных форм от нормы к малигнизированному эпителию в пределах выявленной карциномы в придатках матки могут указывать на развитие рака яичника из озлокачествленного гетеротопического эндометрия [12]. Вместе с тем выявить эту картину возможно лишь на ранних стадиях неопластического процесса, так как по мере прогрессирования опухолевые клетки могут полностью заместить первичный очаг эндометриоза. Однако однозначно установить этиопатогенез малигнизации эндометриоза до сих пор не удалось. Существуют предположения о злокачественной трансформации эндометриоидных гетеротопий в результате генетических мутаций и измененного микроокружения, но четкое понимание точных механизмов в настоящий момент отсутствует [13].

В 1997 году L.A. Brinton с соавт. опубликовали результаты мониторинга 20 686 женщин с подтвержденным диагнозом эндометриоза, медиана наблюдения составила 11,4 года.

Согласно полученным данным, риск развития рака яичников был практически в 2 раза выше, чем в общей популяции (SIR 1,9, 95% ДИ = 1,3–2,8). Наиболее выраженное повышение риска отмечено для пациенток, имеющих длительный анамнез эндометриоза яичников (SIR 4,2, 95% ДИ = 2,0–7,7) [14].

Сопоставимые результаты были показаны А. Melin с соавт. в 2006 г. в исследовании, которое включало 60 550 больных эндометриозом, медиана наблюдения составила 12,7 года, при этом был выявлен повышенный в полтора раза риск возникновения рака яичников (SIR 1,43, 95% ДИ = 1,19–1,71). Обращает на себя внимание тот факт, что женщины с рано поставленным диагнозом эндометриоза и давним анамнезом болезни имели более высокий риск развития рака яичников, с SIR 2,01 и 2,23 соответственно. Средний возраст установления диагноза эндометриоза составлял 39,4 года, что указывает на то, что в это исследование были включены среднетяжелые/тяжелые случаи этого заболевания [15].

Приведенные выше исследования лишь малая часть множества подобных, встречаемых в мировой литературе и посвященных ассоциации рака яичников с эндометриозом. Эти исследования привлекательны достаточно большим размером когорты. Однако, с нашей точки зрения, наиболее целесообразным является рассмотреть этот вопрос в свете результатов мета-анализов, выполненных на основе отобранных из наиболее репрезентативных публикаций.

В 2014 году H.S. Kim с соавт. опубликовали мета-анализ на основе 35 исследований (20 исследований случай-контроль и 15 когортных), проведенных с января 1990 по декабрь 2012 г. и включавших 444 255 пациенток. Эндометриоз увеличивал риск рака яичников в двурукавных (OR 1,265; 95% ДИ = 1,214–1,318) и однорукавных когортных исследованиях (SIR, 1,797; 95% ДИ = 1,276–2,531), аналогично и при анализе подгрупп. Выживаемость без прогрессирования не различалась в случаях эндометриоз-ассоциированного рака яичников (ЭАРЯ) и при отсутствии ассоциации с эндометриозом (HR, 1,023; 95% ДИ, 0,712–1,470). По результатам грубого анализа ЭАРЯ также

были связаны с лучшей общей выживаемостью по сравнению с карциномами яичников в отсутствии установленного диагноза эндометриоза (HR, 0,778; 95% ДИ = 0,655–0,925). Однако выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость не различались между двумя вышеобозначенными стратами при подгрупповом анализе. Стадия заболевания I–II, высокая степень дифференцировки и бесплодие в анамнезе чаще встречались при ЭАОЯ (RR 1,959, 1,319 и 1,327; 95% ДИ = 1,367–2,807, 1,149–1,514 и 1,245–1,415 соответственно), тогда как вероятность выполнения оптимальной циторедуктивной операции не различалась в зависимости от ассоциации с эндометриозом (OR 1,403; 95% ДИ = 0,915–2,152). Наиболее часто встречающимися гистотипами карцином яичников, ассоциированными с эндометриозом, являются эндометриоидный и светлоклеточный (RR 1,759 и 2,606; 95% ДИ = 1,551–1,995 и 2,225–3,053 соответственно), серозная овариальная карцинома, напротив, встречалась реже в группе ЭАРЯ (RR 0,733; 95% ДИ = 0,617–0,871), различий в риске развития муцинозной карциномы между двумя группами выявлено не было (RR 0,805; 95% ДИ = 0,584–1,109) [16].

Два года спустя, в 2016 году С. Wang с соавт. опубликовали мета-анализ, целью которого было изучение корреляции между риском развития рака яичников и эндометриозом, перевязкой маточных труб, гистерэктомией. Из 38 исследований, опубликованных за период с 1995 по 2016 г., больных раком яичников было включено 40 609 случаев и 368 452 контрольных случая. Результаты показали, что эндометриоз ассоциировался с повышенным риском развития рака яичников (OR = 1,42, 95% ДИ = 1,28–1,57), перевязка маточных труб ассоциировалась со снижением риска возникновения овариальной карциномы (OR = 0,70, 95% ДИ = 0,60–0,81), а для гистерэктомии какой-либо корреляции отмечено не было (OR = 0,97, 95% ДИ = 0,81–1,14) [17].

Однако приведенные ранее мета-анализы не исследовали и не учитывали влияние методологических характеристик включенных исследований (например, темпоральность, выборку населения, публикационную предвзятость), которые необходимо принимать во внимание

из-за высокого риска необъективности отбора и диагностики среди опубликованных на сегодняшний день исследований [6]. Еще один важный момент для улучшения нашего понимания происходящих процессов и определения группы пациенток высокого риска — это изучение неоднородности болезни, которое по-прежнему было ограничено в предыдущих исследованиях, причем как с точки зрения подтипов рака, так и с позиции макрофенотипических вариантов эндометриоза. В 2020 г. M. Kvaskoff с соавт. опубликовали систематический обзор и мета-анализ работ, касающихся связи между эндометриозом и риском возникновения рака. Они проанализировали результаты по подтипам рака и формам эндометриоза, а также в соответствии с методологическими характеристиками исследований. [18]. Мета-анализ включал 24 исследования, оценивающих связь между эндометриозом и раком яичников, которые, к сожалению, характеризовались высокой неоднородностью ($I^2 = 78\%$, $P < 0,0001$). Корреляция эндометриоза с риском возникновения рака яичников была более убедительна в исследованиях, которые требовали соблюдения темпоральности (т.е. эндометриоз должен был быть диагностирован не менее чем за 12 месяцев до постановки диагноза овариальной карциномы) ($n = 11$, $SRR = 2,19$, 95% ДИ = 1,64–2,92, $I^2 = 85\%$, $P < 0,0001$), по сравнению с исследованиями, в которых этот принцип не выполнялся ($n = 13$, $SRR = 1,79$, 95% ДИ = 0,55–2,05, $I^2 = 64\%$).

В отдельных исследованиях была представлена оценка риска по гистотипу рака яичников. Самая сильная ассоциация наблюдалась со светлоклеточным ($SRR = 3,44$, 95% ДИ = 2,82–4,20, $n = 5$ исследований) и эндометриоидным ($SRR = 2,33$, 95% ДИ = 1,82–2,98, $n = 5$) гистотипами, в то время как не было обнаружено связи эндометриоза с развитием муцинозных опухолей ($SRR = 0,98$, 95% ДИ = 0,74–1,29, $n = 5$). В рамках серьезных карцином метаанализ трех исследований, в которых были представлены отдельные оценки, показал ограниченную ассоциацию с серьезными опухолями низкой степени злокачественности ($SRR = 2,33$, 95% ДИ = 1,64–3,31) по сравнению с серьезными опухолями высокой степени злокачественности

($SRR = 1,08$, 95% ДИ = 0,88–1,32; $P < 0,0001$). Интересно, что не было доказательств систематической ошибки публикации в исследованиях, сообщающих об ассоциации эндометриоза в зависимости от гистотипа рака яичников (P -значения всех тестов Эггера или Бегга $P > 0,13$); однако это могло быть из-за недостатка мощности, учитывая небольшое количество исследований в каждой группе.

Только четыре исследования представили оценку связи между эндометриозом и риском развития рака яичников в зависимости от макрофенотипического подтипа эндометриоза; три из них были сосредоточены только на эндометриоме яичников, независимо от других подтипов. Основываясь на этих публикациях, SRR (summary relative risks — суммарный относительный риск) развития овариальной карциномы при наличии у женщины эндометриомы составил 5,41 (95% ДИ = 2,25–13,00), но с очень высоким уровнем гетерогенности между исследованиями ($I^2 = 82\%$, $P = 0,001$), хотя и без доказательств систематической ошибки публикации (тест Эггера: $P = 0,24$; тест Бегга: $P = 0,99$). Такая неоднородность может существовать по той причине, что в этих исследованиях количественно была определена связь случаев эндометриоза с любой визуализированной эндометриомой независимо от наличия других сопутствующих макрофенотипов (поверхностный перитонеальный и глубокий эндометриоз), что запрещает приписывать риски независимо от эндометриомы. И только в одном исследовании представлены оценки риска для всех трех макрофенотипов: эндометриомы ($RR = 2,56$, 95% ДИ = 1,98–3,27), поверхностного перитонеального ($RR = 1,32$, 95% ДИ = 0,99–1,72) и глубокого эндометриоза ($RR = 1,41$, 95% ДИ = 0,29–4,10) [19]. Связь с эндометриомой была значительно выше, чем для других подтипов эндометриоза ($P = 0,03$), однако эти группы не были взаимоисключающими, что затрудняло интерпретацию оценок относительно друг друга. В этом же исследовании были получены оценки риска, сопоставленные как по гистотипу рака яичников, так и по макрофенотипическому типу эндометриоза. Saavalainen с соавт. обнаружили, что эндоме-

триома чаще всего ассоциировалась со светлоклеточным ($SIR = 10,1$), эндометриоидным ($SIR = 4,7$) и серозным ($SIR = 1,62$) гистотипами; поверхностный перитонеальный эндометриоз также был связан с этими гистотипами рака яичников, но в меньшей степени ($SIR = 2,67$, $2,03$ и $1,32$, соответственно); в то время как не было выявлено корреляции между глубоким эндометриозом и риском возникновения рака яичников ($SIR = 0,00$, $3,35$ и $1,41$ соответственно, хотя ДИ (доверительный интервал) были очень широкими из-за недостаточной объективности исследования, учитывая небольшое количество случаев глубокого эндометриоза). Дополнительным ограничением выступал тот факт, что гистотипы овариальной карциномы не были взаимоисключающими. Необходимы более целенаправленные исследования, которые фокусируются как на макро-фенотипических подтипах эндометриоза, так и на гистотипах рака яичников с доказательствами связи с эндометриозом. Возможно, что все фенотипы эндометриоза возникают как результат или сами катализируют местные и системные изменения, которые увеличивают риск возникновения светлоклеточного или эндометриоидного рака яичников, но эндометриомы имеют уникальный дополнительный путь неопластической трансформации с наивысшей степенью риска [20].

Эндометриоз и рак тела матки

Эндометриоидные гетеротопии, как и эндометрий? обладают схожими морфо-функциональными характеристиками. Эпидемиологические, биологические и молекулярные данные предполагают, что между этими двумя заболеваниями могут быть связи [6]. Эндометриоз и рак тела матки — это гормонально регулируемые заболевания, имеющие общий фактор риска (гиперэстрогемия) и схожие опции лечения (гормональная терапия) [21]. Оба связаны с повышенным риском миомы матки [22–23]. В недавнем исследовании было установлено, что эти два заболевания имеют общие генетические причины [24]. Вместе с тем в литературе встречаются противоположные мнения о наличии или отсутствии связи между эндометриозом и развитием рака тела матки.

В мета-анализе 2020 г. М. Kvaskoff с соавт. на основании 17 исследований показали, что связь между эндометриозом и раком эндометрия не обладает статистической значимостью ($SRR = 1,23$, 95%. ДИ = $0,97–1,57$) при высоком уровне неоднородности исследований ($I^2 = 81\%$, $P < 0,0001$). Ассоциация постоянно была нулевой среди проспективных когортных исследований, которые строго требовали соблюдения принципа темпоральности (т.е. эндометриоз должен был быть диагностирован до постановки диагноза рака эндометрия) и среди которых больше не было никакой гетерогенности ($n = 5$ исследований, $SRR = 0,99$, 95% ДИ = $0,72–1,37$, $I^2 = 0\%$, $P = 0,51$). В двух исследованиях была предпринята попытка оценить взаимосвязь между эндометриозом и подтипами неоплазий тела матки. Так, Mogensen с соавт. [25] сообщили о более выраженной ассоциации с эндометриозом для опухолей эндометрия I типа ($SIR = 1,54$, 95% ДИ = $1,20–1,96$) по сравнению с опухолями II типа ($SIR = 1,06$, 95% ДИ = $0,28–2,71$), хотя доверительный интервал (ДИ) был широким для опухолей II типа и включал SIR и полный диапазон ДИ, наблюдаемый для опухолей I типа. Brintonet с соавт. [26] в своей работе сообщили об аналогичных различиях в ассоциации с эндометриозом для обоих распространенных индолентных типов рака тела матки ($RR = 1,14$) и сарком матки ($RR = 2,72$); однако случаев карциносаркомы и агрессивных типов рака эндометрия было слишком мало, чтобы количественно оценить связь с эндометриозом.

Эндометриоз и рак шейки матки

Eoh с соавт. провели ретроспективное исследование в корейской популяции с 2008 по 2018 г., в которое вошли 179 865 пациенток с эндометриозом и 87 408 женщин контрольной группы. В результате было выявлено повышение риска развития рака шейки матки среди больных эндометриозом ($HR, 1,84$; 95%). ДИ $1,49–2,28$; $P < 0,001$) [27]. Эти данные идут вразрез с более распространенным в научном сообществе мнением об обратной связи. Согласно наиболее новому мета-анализу 2020 г. М. Kvaskoff с соавт., было выявлено снижение риска возникновения

рака шейки матки у женщин с эндометриозом на 32% (SRR of 0,68, 95% ДИ = 0,56–0,82, $n = 4$ исследования), что согласуется с результатами предыдущих мета-анализов: Li с соавт. — 33% (SRR = 0,670, 95% ДИ = 0,537–0,838) [28] и Gandini с соавт. — 22% (SRR = 0,78, 95% ДИ = 0,60–0,95) [29]. Однако связь между эндометриозом и раком шейки матки требует тщательной интерпретации, поскольку существует очевидный социологический механизм. Женщины, которым был поставлен диагноз эндометриоза, по определению имеют лучший, чем остальные доступ к медицинскому обслуживанию [8] и с большей вероятностью, чем женщины без эндометриоза, будут подвергаться частому осмотру гинеколога. Следовательно, они также с большей вероятностью будут проходить плановое обследование на предмет выявления и лечения дисплазии шейки матки. Таким образом, можно предположить, что эта обратная связь не отражает причину и следствие, а подразумевает систематическую ошибку диагностики и лечения. Этот факт демонстрирует важность учета влияния системы здравоохранения и доступа к медицинской помощи при оценке связи между эндометриозом и раком. Однако есть и другое возможное объяснение этого феномена. Эндометриоз потенциально негативно влияет на сексуальные отношения, так как вызывает диспареунию и синдром хронической тазовой боли. Снижение сексуальной активности женщин может способствовать более низкой распространенности инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ), что, в свою очередь, благоприятно влияет на снижение заболеваемости раком шейки матки.

Эндометриоз и рак молочной железы

В мета-анализ 2020 г. M. Kvaskoff с соавт. [6] для определения связи между эндометриозом и риском развития рака молочной железы было включено 20 исследований. Результатом явился очень маленький и погранично статистически значимый SRR 1,04 (95% ДИ = 1,00–1,09), без доказательств предвзятости публикации (критерий Эггера: $P = 0,53$; критерий Бегга: $P = 0,81$). Схожий риск для рака молочной железы был получен среди исследований, в которых уча-

ствовали только женщины, страдающие бесплодием (SRR = 1,02, 95% CI = 0,97–1,07, $I^2 = 0\%$, $P = 0,72$). Несмотря на четко установленные различия в профиле факторов риска, характеристиках рака и прогнозе в зависимости от молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы [30–31], только в двух исследованиях оценивали риск в зависимости от этого фактора. Farland с соавт. [31] сообщили о корреляции эндометриоза и рака молочной железы, положительного по рецепторам эстрогена (ER+) и негативного по рецепторам прогестерона (PR-) (ER+ / PR-: HR = 1,90, 95% ДИ = 1,44–2,50) и отсутствии ассоциации эндометриоза с опухолями ER+/PR+ или ER-/PR- ($P = 0,001$). Результаты были схожие как для рака молочной железы, развившегося в пременопаузальном (HR = 1,05, 95% ДИ = 0,89–1,23), так и в постменопаузальном (HR = 0,93, 95% ДИ = 0,80–1,07) периоде. Среди женщин в постменопаузе результаты не менялись в зависимости от типа менопаузы (естественная менопауза: HR = 1,06, 95% CI = 0,80–1,36; хирургическая менопауза: HR = 0,90, CI = 0,75–1,09). Mogensen с соавт. [25] сообщили об отсутствии различий ассоциации с эндометриозом между протоковыми (SIR = 1,04, 95% CI = 0,97–1,10) и дольковыми карциномами молочной железы (SIR = 1,10, 95% ДИ = 0,98–1,33), полученные данные были аналогичны таковым для риска возникновения рака молочной железы в целом. Ни одно исследование не оценивало связь эндометриоза и рака молочной железы по макрофенотипическим подтипам первого.

Эндометриоз и другие виды рака

Ответ на вопрос о связи эндометриоза с другими типами злокачественных опухолей также можно найти в упоминаемом ранее мета-анализе M. Kvaskoff с соавт. [6]. Ассоциация меланомы кожи с эндометриозом была умеренно незначительной SRR = 1,17 (95%. CI = 0,97–1,41; $n = 7$ исследований). Схожие результаты — SRR 1,18 (95% ДИ = 1,11–1,25) без обнаруженной гетерогенности ($I^2 = 0\%$, $P = 0,89$) (дополнительная таблица SII) — были отмечены и для базально-клеточной карциномы. Анализ связи между эндометриозом и раком щитовидной

железы включал пять исследований, в результате которых SRR составил 1,39 (95% ДИ = 1,24–1,57). Это была наиболее выраженная ассоциация рака с эндометриозом без доказательств гетерогенности ($I^2 = 0\%$, $P = 0,69$) или систематической ошибки публикации (тест Эггера: $P = 0,69$; тест Бегга: $P = 0,49$), причем в большинстве исследований (в 4 из 5) был соблюден критерий темпоральности. Основанный на пяти исследованиях анализ связи между эндометриозом и риском развития колоректального рака выявил $SRR = 1,00$ (95% CI = 0,87–1,16). Однако при условии анализа исследований только с низким или умеренным риском систематической ошибки ассоциация была положительной ($SRR = 2,29$) и погранично статистически значимой, хотя и с широким доверительным интервалом (95% ДИ = 1,00–5,26).

Лечение эндометриоза

Таким образом, эндометриоз — заболевание, которое не только оказывает негативное влияние на качество жизни женщины, но и является фактором риска возникновения онкологической патологии, поэтому требует разработки стратегии пожизненного ведения пациентки. Выбор лечения эндометриоза зависит от возраста женщины, репродуктивных планов и клинических симптомов.

Основным и наиболее эффективным методом лечения эндометриоза считается хирургический. Хирургическое лечение можно разделить на консервативное (органосохраняющие операции) и радикальное. Rossing с соавт. в своих исследованиях утверждают, что, выполняя аднексэктомию у больных эндометриозом, можно добиться снижения риска возникновения светлоклеточного и эндометриоидного рака яичников до 50% [32]. В исследовании M. Gaudet и соавт., при анализе историй болезни 66 802 пациенток моложе 54 лет, находящихся в менопаузе, которые были подвергнуты экстирпации матки с придатками по поводу эндометриоза, было выявлено снижение общей заболеваемости практически всеми злокачественными опухолями репродуктивной системы [33]. Мы можем только предположить, что механизм протекторного действия связан с тем, что экстирпа-

ция матки приводит к прекращению ретроградного поступления клеток атипичного эндометриоза, атипичной интраэпителиальной гиперплазии эндометрия, провоспалительных и канцерогенных агентов во время менструации. Кроме того, в результате операции менопауза наступает раньше, снижается концентрация эстрогенов, а если признать правильной теорию «непрерывной овуляции», то, соответственно, снижается и риск развития рака яичников.

Однако большинство женщин, не зависимо от возраста, все-таки стремятся сохранить репродуктивную функцию, поэтому на сегодняшний день в лечении эндометриоза очень широко используют медикаментозную терапию как самостоятельный метод, так и в комбинации с хирургией. В настоящее время при консервативном лечении эндометриоза применяют нестероидные противовоспалительные препараты, гормональные препараты, включая пероральные прогестины, левоноргестрелсодержащую внутриматочную систему, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Вместе с тем в настоящее время нет данных о рандомизированных контролируемых исследованиях по эффективности лечения эндометриоза нестероидными противовоспалительными препаратами и КОК. Более того, КОК не входят в рекомендации по лечению эндометриоза в Российской Федерации. Аналоги ГнРГ на практике показали значительное снижение симптомов, связанных с эндометриозом, однако их использование сопряжено со связанными с гипоестрогенией побочными эффектами, такими как снижение минеральной плотности костей, генитальной атрофией и нестабильностью настроения, что ограничивает их применение.

В этом аспекте, нам кажется, очень своевременным и целесообразным рассмотреть возможности применения диеногеста при эндометриозе. Диеногест — производное 19-нортестостерона, специфический агонист рецепторов прогестерона, относится к прогестинам четвертого поколения. За последние годы был проведен целый ряд клинических исследований [34–35], в том числе были представлены данные о длительном применении (>15 месяцев)

диеногеста [36] в которых эффективность этого препарата оценивалась в первую очередь по его влиянию на качество жизни и болевой синдром. Эксперты показали, что диеногест значительно уменьшает менструальные кровотечения, дисменорею, предменструальные боли, диспареунию и тазовые боли у женщин, кроме того, диеногест является эффективной и переносимой альтернативой или дополнением к хирургическому вмешательству и имеет много преимуществ перед КОК для лечения эндометриоза.

Однако до сих пор неясны механизмы его терапевтического воздействия на эндометриоз. Тем не менее некоторые исследователи считают, что эндометриоз может быть результатом aberrантной индукции стресса эндоплазматического ретикулума (ЭР) из-за резистентности к прогестерону. Это открытие позволило J. Choi и соавторам предположить, что регуляция индукции стресса ЭР может играть ключевую роль в лечении эндометриоза, т.е. антиэндометриотические эффекты диеногеста могут быть опосредованы регуляцией ЭР-стресса. В своем исследовании, проведенном в 2020 г., авторы попытались выяснить, влияет ли диеногест на апоптоз, пролиферацию и инвазивность эндометриотических стромальных клеток путем модуляции экспрессии ЭР-стресс-индуцированного СНОР (ССААТ/enhancer-binding protein homologous protein). Результаты показали, что лечение прогестероном не оказывало существенного влияния на ЭР-стресс, апоптоз, пролиферацию и инвазию в обработанных эстрогенами стромальных клетках эндометриотических кист. Однако лечение диеногестом регулировало индукцию ЭР-стресса, что, в свою очередь, привело к увеличению апоптоза и снижению пролиферации и инвазивности через регуляцию СНОР. Таким образом, это исследование показало, что диеногест способен нивелировать такие признаки эндометриоза как инфильтративный рост и инвазивность [37].

Исследование F. Barra и соавт. [38] подтверждает эффективность длительной терапии диеногестом для лечения симптомов, вызванных ректосигмоидным эндометриозом. Ректосигмоидный эндометриоз — это тяжелая форма глубокого эндометриоза, которая, как правило, сопровождается болевым симптомом

и широким спектром кишечных жалоб, таких как диарея, запор и спазмы в животе, вплоть до кишечной непроходимости.

Большой интерес со стороны онкологов вызывают исследования, касающиеся возможности применения диеногеста в профилактике рецидивов эндометриомы — макрофенотипического подтипа эндометриоза, при котором риск возникновения эндометриоз-ассоциированного рака яичников особенно высок. Считается, что эффективность гормональных схем для профилактики рецидива эндометриомы у женщин, перенесших консервативные операции, до сих пор остается спорной. R. Wattanayingcharoenchai проанализировали шесть рандомизированных контролируемых исследований ($n = 675$) и показали, что КОК и прогестины, назначаемые в качестве длительного лечения, как правило, снижают риск рецидива эндометриомы после консервативной операции [39]. Другое исследование, Sa Ra Lee и соавт. [40], показало, что ежедневное длительное, не менее 48 недель, применение диеногеста в послеоперационном периоде по поводу эндометриомы яичников привело к значительному снижению частоты рецидивов и уменьшению болевого синдрома. Частота рецидивов эндометриомы составила 1,8% (9 из 514), а медиана длительности до рецидива — 58 недель (диапазон: 24–76).

Для длительной консервативной терапии желательно, чтобы лекарственные средства были недорогими и доступными, вместе с тем обязательно качественными. В 2019 г. на российском фармацевтическом рынке появился генерический препарат Алвовизан, содержащий 2 мг диеногеста. Исследование биоэквивалентности показало, что и воспроизведенный лекарственный препарат, и оригинальное средство имеют высокую степень сходства показателей фармакокинетики, профили фармакокинетических кривых совпадающей формы. Для сравнимых препаратов характерны близкие значения относительной биодоступности, максимальной концентрации и относительной скорости всасывания. ДИ для AUC (area under curve, площадь под графиком изменения концентрации во времени), C_{max} (максимальная концентрация препарата в крови) и C_{max}/AUC соответствуют допустимым пределам 80–125%.

Заключение

Анализ мировой литературы, актуальной на сегодняшний день, подтвердил, что эндометриоз ассоциирован с повышенным практически два раза риском возникновения рака яичников. Эндометриоз-ассоциированными следует считать светлоклеточный и эндометриодный гистотипы карцином яичников, что отражается в повышенном соответственно в 3,4 и 2,3 раза риске развития этих типов рака. Риск присутствовал преимущественно у пациенток с эндометриомой, хотя нельзя недооценить риск и для других макрофенотипов эндометриоза. Этот вопрос требует дальнейшего исследования. Эндометриоз также был связан с очень небольшим (4%), но погранично статистически значимым повышенным риском развития рака молочной железы, а также с повышенным на 39% риском возник-

новения рака щитовидной железы. Не выявлено статистически значимой связи между эндометриозом и риском развития рака тела матки, несмотря на кажущуюся общность морфологических и физиологических характеристик. Кроме того, наблюдалось явное снижение (на 32%) риска возникновения рака шейки матки для пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами.

Дальнейшие исследования в этой области могут способствовать более персонализированному подходу к ведению больных эндометриозом, например, позволит сформировать специальные скрининговые программы для раннего выявления наиболее часто встречающихся при этой патологии злокачественных опухолей. Клиницистам следует соблюдать большую онкологическую настороженность в отношении этих пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. Состояние репродуктивной системы у больных доброкачественными опухолями внутренних гениталий и принципы восстановительного лечения. Москва, 1985.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Медицина. Москва, 2006.
3. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Feb; 209:3–7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27216973.
4. Simoens S, Hummelshoj L, Dunselman G, Brandes I, Dirksen C, D'Hooghe T. EndoCost Consortium. Endometriosis cost assessment (the EndoCost study): a cost-of-illness study protocol. Gynecol Obstet Invest. 2011;71(3):170–6. doi: 10.1159/000316055. Epub 2010 Dec 14. PMID: 21160141.
5. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1244–1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764. PMID: 32212520.
6. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, Missmer SA. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? Hum Reprod Update. 2015 Jul-Aug;21(4):500–16. doi: 10.1093/humupd/dmv013. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25765863; PMCID: PMC4463000.
7. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. Nat Rev Dis Primers. 2018 Jul 19;4(1):9. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5. PMID: 30026507.
8. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Aug;51:1–15. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001. Epub 2018 Jul 3. PMID: 30017581.
9. Missmer SA. Commentary: Endometriosis—epidemiologic considerations for a potentially ‘high-risk’ population. Int J Epidemiol. 2009 Aug;38(4):1154–5. doi: 10.1093/ije/dyp249. Epub 2009 Jul 17. PMID: 19617382.
10. Lippman SM, Abate-Shen C, Colbert Maresso KL, Colditz GA, Dannenberg AJ, Davidson NE, Disis ML, DuBois RN, Szabo E, Giuliano AR, Hait WN, Lee JJ, Kensler TW, Kramer BS, Limburg P, Maitra A, Martinez ME, Rebbeck TR, Schmitz KH, Vilar E, Hawk ET. AACR White Paper: Shaping the Future of Cancer Prevention — A Roadmap for Advancing Science and Public Health. Cancer Prev Res (Phila). 2018 Dec; 11(12):735–778. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-18-0421. PMID: 30530635.
11. Sampson, J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity / J.A. Sampson // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1927. — Vol. 14, No 4. — P. 422–469.
12. SCOTT RB. Malignant changes in endometriosis. Obstet Gynecol. 1953 Sep;2(3):283–9. PMID: 13087921.
13. Ken Yamaguchi, Masaki Mandai, Shinya Toyokuni, Junzo Hatanishi, Toshihiro Higuchi, Kenji Takakura and Shingo Fujii. Clin Cancer Res January 1 2008 (14) (1) 32–40; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1614.
14. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 1997 Mar;176(3):572–9. doi: 10.1016/s0002-9378(97)70550-7. PMID: 9077609.

15. Melin A, Sparén P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod*. 2006 May;21(5):1237–42. doi: 10.1093/humrep/dei462. Epub 2006 Jan 23. PMID: 16431901.
16. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 Apr 2;110(7):1878–90. doi: 10.1038/bjc.2014.29. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24518590; PMCID: PMC3974076.
17. Wang C, Liang Z, Liu X, Zhang Q, Li S. The Association between Endometriosis, Tubal Ligation, Hysterectomy and Epithelial Ovarian Cancer: Meta-Analyses. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Nov 14;13(11):1138. doi: 10.3390/ijerph13111138. PMID: 27854255; PMCID: PMC5129348.
18. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigesu N, Terry KL, Harris HR, Roman H, Becker CM, As-Sanie S, Zondervan KT, Horne AW, Missmer SA. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021 Feb 19;27(2):393–420. doi: 10.1093/humupd/dmaa045. PMID: 33202017.
19. Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M, Pukkala E, Heikinheimo O. Risk of Gynecologic Cancer According to the Type of Endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018 Jun;131(6):1095–1102. doi: 10.1097/AOG.0000000000002624. PMID: 29742675.
20. Yland J, Carvalho LFP, Beste M, Bailey A, Thomas C, Abrão MS, Racowsky C, Griffith L, Missmer SA. Endometrioma, the follicular fluid inflammatory network and its association with oocyte and embryo characteristics. *Reprod Biomed Online*. 2020 Mar;40(3):399–408. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.12.005. Epub 2019 Dec 23. PMID: 32057676.
21. Wetendorf M, DeMayo FJ. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Jun 24;357(1–2):108–18. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.028. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22115959; PMCID: PMC3443857.
22. Rowlands JJ, Nagle CM, Spurdle AB, Webb PM; Australian National Endometrial Cancer Study Group; Australian Ovarian Cancer Study Group. Gynecological conditions and the risk of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 Dec;123(3):537–41. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.08.022. Epub 2011 Sep 16. PMID: 21925719.
23. Uimari O, Järvelä I, Ryyänen M. Do symptomatic endometriosis and uterine fibroids appear together? *J Hum Reprod Sci*. 2011 Jan;4(1):34–8. doi: 10.4103/0974–1208.82358. PMID: 21772738; PMCID: PMC3136067.
24. Painter JN, O'Mara TA, Morris AP, Cheng THT, Gorman M, Martin L, Hodson S, Jones A, Martin NG, Gordon S, Henders AK, Attia J, McEvoy M, Holliday EG, Scott RJ, Webb PM, Fasching PA, Beckmann MW, Ekici AB, Hein A, Rübner M, Hall P, Czene K, Dörk T, Dürst M, Hillemanns P, Runnebaum I, Lambrechts D, Amant F, Annibaldi D, Depreeuw J, Vanderstichele A, Goode EL, Cunningham JM, Dowdy SC, Winham SJ, Trovik J, Hoivik E, Werner HJM, Krakstad C, Ashton K, Otton G, Proietto T, Tham E, Mints M, Ahmed S, Healey CS, Shah M, Pharoah PDP, Dunning AM, Dennis J, Bolla MK, Michailidou K, Wang Q, Tyrer JP, Hopper JL, Peto J, Swerdlow AJ, Burwinkel B, Brenner H, Meindl A, Brauch H, Lindblom A, Chang-Claude J, Couch FJ, Giles GG, Kristensen VN, Cox A, Zondervan KT, Nyholt DR, MacGregor S, Montgomery GW, Tomlinson I, Easton DF, Thompson DJ, Spurdle AB. Genetic overlap between endometriosis and endometrial cancer: evidence from cross-disease genetic correlation and GWAS meta-analyses. *Cancer Med*. 2018 May;7(5):1978–1987. doi: 10.1002/cam4.1445. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29608257; PMCID: PMC5943470.
25. Mogensen J.B., Kjær S.K., Mellekjær L., Jensen A. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study. *Gynecol Oncol*. 2016 Oct;143(1):87–92. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.07.095. Epub 2016 Jul 16. PMID: 27430396.
26. Brinton LA, Sakoda LC, Sherman ME, Frederiksen K, Kjaer SK, Graubard BI, Olsen JH, Mellekjær L. Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Dec;14(12):2929–35. doi: 10.1158/1055–9965.EPI-05–0394. PMID: 16365012.
27. Eoh KJ, Han M, Kim EH, Jung I, Kim YT. Markedly increased risk of malignancies in women with endometriosis. *Gynecol Oncol*. 2021 Apr;161(1):291–296. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.01.019. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33514482.
28. Li J, Liu R, Tang S, Feng F, Liu C, Wang L, Zhao W, Zhang T, Yao Y, Wang X, Sun C. Impact of endometriosis on risk of ovarian, endometrial and cervical cancers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jan;299(1):35–46. doi: 10.1007/s00404–018–4968–1. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30460611.
29. Gandini S, Lazzeroni M, Peccatori FA, Bendinelli B, Saieva C, Palli D, Masala G, Caini S. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Feb;134:72–81. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.12.009. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30771877.
30. Rosner B, Glynn RJ, Tamimi RM, Chen WY, Colditz GA, Willett WC, Hankinson SE. Breast cancer risk prediction with heterogeneous risk profiles according to breast cancer tumor markers. *Am J Epidemiol*. 2013 Jul 15;178(2):296–308. doi: 10.1093/aje/kws457. Epub 2013 May 3. PMID: 23645624; PMCID: PMC3816337.
31. Farland LV, Tamimi RM, Eliassen AH, Spiegelman D, Hankinson SE, Chen WY, Missmer SA. Laparoscopically Confirmed Endometriosis and Breast Cancer in the Nurses' Health Study II. *Obstet Gynecol*. 2016 Nov;128(5):1025–1031. doi: 10.1097/AOG.0000000000001684. PMID: 27741204; PMCID: PMC5104279.
32. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Risk of epithelial ovarian cancer in relation to benign ovarian conditions and ovarian surgery. *Cancer Causes Control*. 2008;19:1357–1364.
33. M. Gaudet, PhD, Susan M. Gapstur, PhD, Juzhong Sun, MS, Lauren R. Teras, PhD, Peter T. Campbell, PhD, and Alpa V. Patel, PhD. Oophorectomy and Hysterectomy and Cancer Incidence in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY* VOL. 123, NO. 6, JUNE 2014.

34. Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. Arch Gynecol Obstet. 2018 Oct;298(4):747–753. doi: 10.1007/s00404-018-4864-8.
35. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. Fertil Steril 2018; 109 (3): 398–405. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.013.
36. BaikSeol Cho, Ju-Won Roh. Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study. Reprod.Sci. 2020 March; 27(3):905–915.
37. Choi J, Jo M, Lee E, Lee DY, Choi D. Dienogest regulates apoptosis, proliferation, and invasiveness of endometriotic cyst stromal cells via endoplasmic reticulum stress induction. 2020 Jan 1;26(1):30–39. doi: 10.1093/molehr/gaz064.
38. Barra F, Scala C, Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S. Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis. Clin Med. 2020 Jan 6;9(1):154. doi: 10.3390/jcm9010154.
39. Wattanayingcharoenchai R, Rattanasiri S, Charakorn C, Attia J, Thakkinstian A. Postoperative hormonal treatment for prevention of endometrioma recurrence after ovarian cystectomy: a systematic review and network meta-analysis. BJOG. 2021 Jan;128(1):25–35. doi: 10.1111/1471-0528.16366. Epub 2020 Jul 14.
40. Sa Ra Lee, Kyong Wook Yi, Jae Yen Song. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. Reprod. Sci. 2018 Mar;25(3):341–346.

АВТОРЫ

Анискина Анастасия Сергеевна, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: doc.aniskina2609@mail.ru

Aniskina Anastasiia S., PhD student, Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: doc.aniskina2609@mail.ru

Паяниди Юлия Геннадиевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Payanidi Uliya G., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Артамонова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: artamonovae@mail.ru

Artamonova Elena V., M.D., Head of the Oncology Department of Drug Methods of Treatment (Chemotherapeutic) № 1 of Federal State Budgetary Institution «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: artamonovae@mail.ru

Шевчук Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: oncogyn@live.ru

Shevchuk Aleksei S., PhD., head of Gynecologic oncology department of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: oncogyn@live.ru

Козлов Николай Александрович, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: newbox13@mail.ru

Kozlov Nikolay A., Ph.D., pathologist, the Pathology Department of the Department of Morphological and Molecular Genetic Tumor Diagnostics of Federal State Budgetary Institution «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: newbox13@mail.ru

Сулейманова Хадиджат Аслановна, клинический ординатор онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: hadijatsuleymanova@gmail.com

Suleymanova Khadijat A., postgraduate student of Gynecologic oncology department of Blokhin Cancer Research Center, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: hadijatsuleymanova@gmail.com

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru

Zhordania Kirill I., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru