

# МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ТЕЛА МАТКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ С ДОСТИЖЕНИЕМ ПОЛНОГО РАДИОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА ЛЕЧЕНИЕ

**А. Д. Даренская, Б. М. Медведева, А. А. Румянцев**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина»  
Минздрава России, Москва

*Мелкоклеточный рак (МР) тела матки является редким заболеванием, распространенность которого составляет < 1 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) матки. Данные по МР тела матки, публикуемые в медицинских изданиях, скудные и представлены в основном описаниями серий клинических случаев (около 100 наблюдений) либо ретроспективными исследованиями случай-контроль. Ввиду редкой встречаемости данного заболевания в настоящее время не существует единых рекомендаций по ведению и лечению таких больных. Большинство исследователей ориентируются на рекомендации, разработанные для МР легкого. В статье мы рассматриваем клинические, патоморфологические и иммуногистохимические (ИГХ) особенности МР тела матки, обсуждаем современные подходы к диагностике и лечению этой патологии, а также представляем собственный клинический случай МР тела матки с достижением полного радиологического ответа опухоли на лечение.*

**Ключевые слова:** мелкоклеточный рак тела матки, полный радиологический ответ, хромогранин А, синаптофизин, CD56, NSE, цитокератины, p16, Ki-67, низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли

## SMALL-CELL CARCINOMA OF THE ENDOMETRIUM: A LITERATURE REVIEW AND A RARE CLINICAL CASE OF A RADIOLOGIC COMPLETE RESPONSE OF THE TUMOR TO TREATMENT

**A. D. Darenskaya, B. M. Medvedeva, A. A. Rumyantsev**

Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

*Small-cell carcinoma (SCC) of the endometrium is a rare disease the prevalence of which is less than 1 % of all malignant neoplasms of the uterus. Data on small-cell carcinoma (SCC) of the endometrium, published in medical journals, is scarce and generally provide clinical case series descriptions (about 100 observations) or retrospective case-control studies. Due to rare incidence of the disease currently there are no uniform guidelines on the management and treatment of such patients. Most researchers rely on the guidelines developed for small-cell lung carcinoma. This article concerns clinical, pathomorphological and immunohistochemical intricacies of small-cell carcinoma of the endometrium, discusses novel approaches to diagnosis and treatment of this pathology, and reports our own clinical case of small-cell carcinoma of the endometrium with a radiologic complete response of the tumor to the treatment.*

**Ключевые слова:** мелкоклеточный рак тела матки, полный радиологический ответ, хромогранин А, синаптофизин, CD56, NSE, цитокератины, p16, Ki-67, низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли

### Введение

Мелкоклеточный рак (МР) тела матки является редким заболеванием, распространенность которого составляет < 1 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) матки [1–14]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), по своему гистогенетическому происхождению, МР тела матки относится к группе низкодифференцированных

нейроэндокринных опухолей (НЭО) — редких ЗНО человека, возникающих из клеток диффузной нейроэндокринной системы (APUD-системы) [2, 15–21]. Данные по МР тела матки, публикуемые в медицинских изданиях, скудные и представлены в основном описаниями серий клинических случаев (около 100 наблюдений) либо ретроспективными исследованиями случай-контроль.

Известно, что МР тела матки характеризуется высокими митотическим и пролиферативным индексами, определяющими его высокую степень злокачественности, агрессивное течение и быстрое метастазирование [1–4, 8, 14, 22–34]. Прогноз заболевания зависит от стадии и распространенности опухолевого процесса. Так, пятилетняя выживаемость при I стадии составляет 79 %, при II стадии — 33 % [20, 35]. Медиана общей выживаемости (ОВ) у больных с III–IV стадией — всего пять месяцев [8, 14, 36–38]. Следует подчеркнуть, что продолжительность жизни больных МР тела матки значительно меньше, чем при соответствующих стадиях эндометриоидной аденокарциномы [39].

Не существует единого мнения по поводу оптимальных подходов к лечению данной нозологии [8]. Ввиду идентичности биологических свойств МР легкого и МР органов женской репродуктивной системы [40] большинство исследователей в лечении больных МР тела матки ориентируются на клинические рекомендации, разработанные для МР легкого [24, 41–42]. Низкая частота встречаемости МР тела матки не позволяет проводить проспективные исследования для поиска наиболее эффективных методов лечения.

С учетом небольшого числа наблюдений в мировой литературе мы хотим представить собственный клинический случай МР тела матки с достижением полного радиологического ответа опухоли на лечение.

### Клинический случай

Пациентке П., 1960 г. рождения, без клинически значимых сопутствующих заболеваний, обратившейся к гинекологу в связи с жалобами на появление в постменопаузе кровянистых выделений из половых путей, по поводу саркомы тела матки T1aN0M0 (IA стадии) в 2020–2021 гг. по месту жительства было проведено комбинированное лечение:

12.11.2020 г. — оперативное вмешательство в объеме: «Лапаротомическая тотальная экстирпация матки с придатками, пояснично-тазовая, парааортальная лимфодиссекция» (при гистологическом и иммуногистохимическом

(ИГХ) исследованиях операционного материала установлена эндометриальная стромальная саркома High grade (G3), с инвазией опухоли в миометрий < 50 % (pT1a), без метастазов в 22 исследованных (12 парааортальных, 5 правых и 5 левых пояснично-тазовых) лимфатических узлах (л/у) (pN0). Индекс пролиферативной активности (Ki-67) — высокий: 95 %).

с 15.12.2020 г. по 13.04.2021 г. — 6 курсов адъювантной химиотерапии (ХТ) доксорубицином. Без клинически значимых осложнений.

Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением.

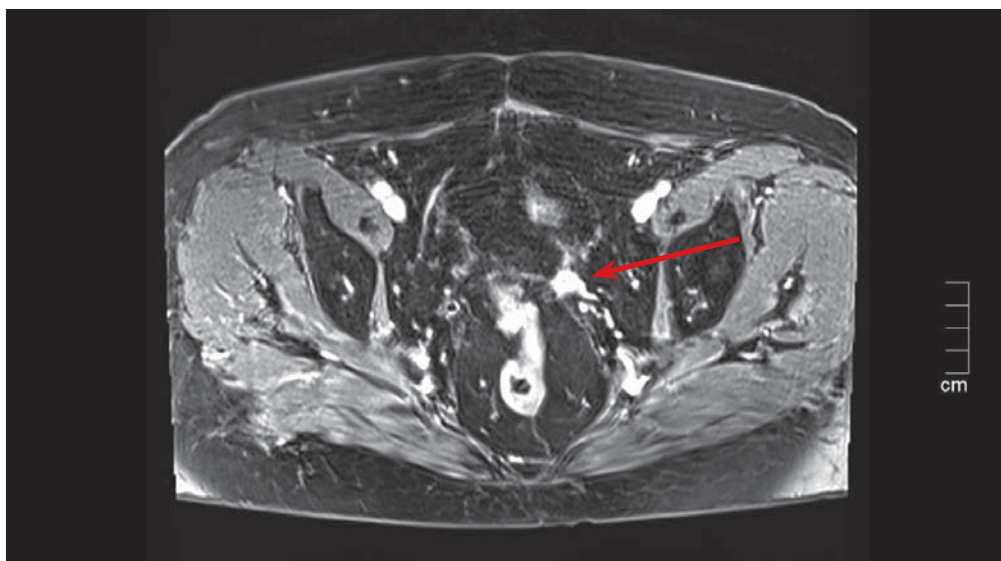
При очередном контрольном обследовании в сентябре 2021 года (через пять месяцев после завершения радикального лечения), по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза (МРТ ОМТ) с внутривенным (в/в) контрастированием от 06.09.2021 г., на брюшине слева, рядом с культей влагалища была выявлена рецидивная опухоль, размерами: 2,2×2,4 см, а также обнаружен метастаз во внутреннем подвздошном лимфатическом узле справа, размерами: 1,3×1,7 см. При комплексном дообследовании данных за отдаленное метастазирование не получено.

С 14.09.2021 г. по 24.09.2021 г. по месту жительства была проведена конформная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на забрюшинные лимфатические узлы: разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр × 5 раз в неделю, до суммарной очаговой дозы (СОД) = 18 Гр, а с 27.09.2021 г. по 14.10.2021 г. — конформная ДЛТ на тазовые лимфатические узлы: РОД 2 Гр × 5 раз в неделю, до СОД от 2-х этапов = 46 Гр.

25.10.2021 г. пациентка обратилась за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

При контрольном обследовании в октябре 2021 года (до начала ХТ 1-й линии), по данным МРТ ОМТ с в/в контрастированием от 29.10.2021 г., на брюшине слева, несколько выше культи влагалища, определялась рецидивная опухоль, накапливающая контрастный препарат, до 1,1 см в диаметре (рис. 1).

При пересмотре готовых гистологических препаратов в ноябре 2021 года: множественные



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием от 29.10.2021 г. (до начала ХТ 1-й линии). Аксиальный срез. Рецидивная опухоль на брюшине слева, несколько выше культуры влагалища (стрелка)

фрагменты злокачественной круглоклеточной опухоли эндометрия с обширными очагами некроза. Опухолевые клетки — мелкие, со скудной цитоплазмой и гиперхромными округлыми ядрами. На отдельных участках определяется формирование ацинарных и железистых структур. Для окончательного определения гистогенеза опухоли эндометрия (саркома?/карциносаркома?/недифференцированный рак?/другое?) необходимо дополнительное ИГХ-исследование. Материал был отдан в работу.

С 17.11.2021 г. по 25.11.2021 г. проведен 1 курс ХТ 1-й линии в режиме: «GemTax» (Гемцитабин 675 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно, дни 1 и 8 + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно, день 8) с поддержкой Г-КСФ (редукция доз препаратов была выполнена в связи с отмечавшейся ранее глубокой лейкопенией). Из нежелательных явлений зарегистрированы: артралгии и миалгии 1–2-й степени, нейтропения 2-й степени.

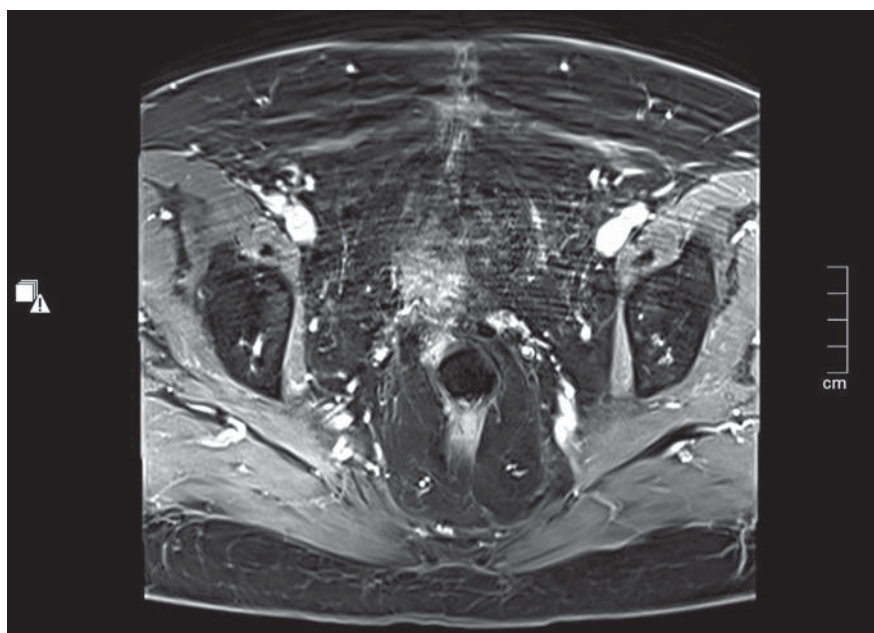
Получены результаты ИГХ-исследования: иммунофенотип опухоли соответствует низкодифференцированной аденокарциноме. В первую очередь, следует думать об эндометриоидной аденокарциноме G3. Саркоматоидный компонент в пределах исследуемого материала не выявлен.

Учитывая расхождения в морфологическом диагнозе, в декабре 2021 года были выполнены

повторные гистологическое и ИГХ исследования, по данным которых обнаружена злокачественная мелко-/круглоклеточная опухоль, с диффузным характером роста, с единичными розеткоподобными структурами, с обширными зонами некробиоза и некроза. В опухолевых клетках выявлена экспрессия панцитокератина, синаптофизина и CD56. PD-L1 статус — отрицательный, CPS = 1.

Принимая во внимание гистологическое строение опухоли и результаты ИГХ-исследования, новообразование тела матки было классифицировано как мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома, G3, с высокой митотической активностью (Ki67 — 99 %), с инфильтрацией эндометрия, инвазией в миометрий на глубину до 0,2 см (менее 1/2 толщи миометрия), с обширными зонами некроза.

Пациентка была обсуждена на онкологическом консилиуме. Принято решение: трактовать заболевание как МР тела матки, продолжить проведение ХТ 1-й линии, изменив ее режим на «ЕР». С учетом агрессивного характера заболевания, а также с целью достижения максимального эффекта на фоне проведения 1-й линии лекарственной терапии, был выбран модифицированный режим «ЕР»: эпозид 100 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно, дни 1–5 + цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно, дни 1–5; цикл — каждые 21 день; суммарно — 4 курса.



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием от 26.03.2022 г. (после завершения четырех курсов ХТ 1-й линии в режиме «ЕР»). Аксиальный срез. На брюшине слева, несколько выше культи влагалища, где ранее определялась рецидивная опухоль, узловых образований не выявлено. Полный эффект лечебного воздействия

С 16.12.2021 г. по 18.03.2022 г. проведено четыре курса ХТ 1-й линии в режиме: «ЕР».

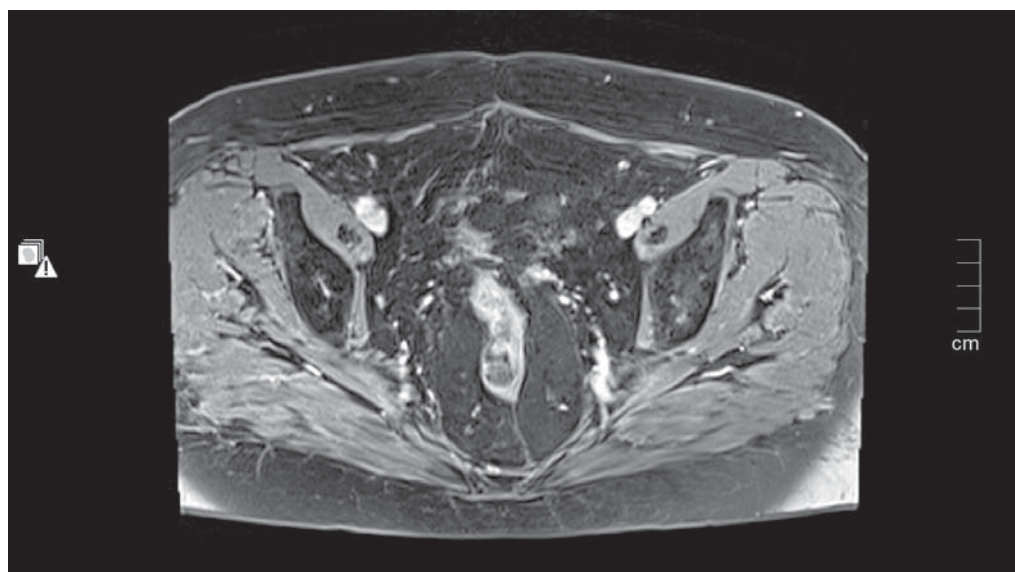
Учитывая нежелательные явления на фоне проводимой терапии (длительную тромбоцитопению 1–2-й степени и нейтропению 3–4-й степени, из-за которых задержка в лечении составляла до семи дней, а также нефротоксичность 2-й степени), начиная с третьего курса, режим лечения был несколько модифицирован: этопозид 120 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно, дни 1–3 + цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно, день 1. После модификации режима — без клинически значимых осложнений.

При контрольном обследовании в марте 2022 года (после завершения четырех курсов ХТ 1-й линии в режиме «ЕР»), по данным МРТ ОМТ с в/в контрастированием от 26.03.2022 г., зафиксирован полный ответ опухоли на лечение: на брюшине слева, несколько выше культи влагалища, где ранее определялась рецидивная опухоль, узловых образований не выявлено (рис. 2).

С марта 2022 года по настоящее время (ноябрь 2023 г.) пациентка находится под тщательным динамическим наблюдением. На протяжении всего этого времени пациентке проводятся регу-

лярные комплексные контрольные обследования (включая МРТ ОМТ с в/в контрастированием и компьютерную томографию органов грудной клетки; органов брюшной полости; забрюшинного пространства (КТ ОГК; ОБП; ЗП) с в/в контрастированием). Так, при контрольном обследовании в июне 2023 года (через 15 месяцев после завершения ХТ 1-й линии в режиме: «ЕР»), по данным МРТ ОМТ с в/в контрастированием от 15.06.2023 г., данных за рецидив не получено. Сохраняется достигнутый полный эффект (рис. 3).

Таким образом, в результате правильно установленного морфологического диагноза, пациентке было проведено адекватное лечение: ХТ 1-й линии с включением этопозида и цисплатина. Благодаря этому удалось достичь полного радиологического ответа опухоли на лечение и высоких показателей выживаемости у нашей пациентки: выживаемость без прогрессирования (ВБП) не достигнута и на момент написания статьи составляет практически 2 года (23 мес.+), а медиана ОВ — ровно 3 года (36 мес.+). Столь впечатляющие результаты получены, несмотря на наличие у пациентки редко встречающегося ЗНО, гистологический



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием от 15.06.2023 г. (через 15 мес. после завершения ХТ 1-й линии в режиме «EP»). Аксиальный срез. Данных за рецидив не получено. Сохраняется достигнутый полный эффект

подтип которого характеризуется агрессивным течением, быстрым метастазированием и крайне неблагоприятным прогнозом [24–26, 38].

### Обсуждение

Первичной локализацией МР в 95 % наблюдений являются легкие. Исключительная редкость внелегочных форм МР послужила причиной их объединения в отдельную нозологическую группу [43–49]. Первый случай внелегочного МР был описан J. Duguid и Kennedy, в 1930 году у пациента с опухолью тимуса [50]. После этого появились сообщения о возможности возникновения МР во всех анатомических областях, в т. ч. в теле матки [35, 51].

Первое описание МР тела матки было представлено J. Albores-Saavedra et al. в 1979 году. Всего на сегодняшний день в мировой литературе описано и нами проанализировано около 100 наблюдений с этой патологией [2, 36, 52–55]. Средний возраст возникновения данного заболевания около 60 лет [4, 8, 20, 23, 36].

Клинические проявления МР тела матки похожи на другие гистологические подтипы рака тела матки. Как первичное проявление болезни, зачастую выявляется маточное кровотечение, что наблюдалось у нашей пациентки, или уже отмечаются клинические симптомы, обусловленные распространенным опухолевым процессом [1–3,

8, 20, 56–57]. Иногда заболевание может сопровождаться развитием паранеопластических синдромов: ретинопатии [58–60], мембранозного гломерулонефрита [56], синдрома Кушинга [61] и синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона [1].

При выявлении МР тела матки одним из ключевых этапов диагностики является исключение наличия первичного опухолевого очага в легких. С этой целью рекомендована КТ ОГК, что и было выполнено у нашей пациентки.

О степени распространенности опухолевого процесса можно судить по результатам дополнительных инструментальных методов исследования: ультразвукового исследования (УЗИ), КТ/МРТ ОБП, ЗП, ОМТ с в/в контрастированием, позитронно-эмиссионной томографии с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ), а также при сочетании методов. Нашей пациентке все эти исследования были также выполнены.

Ввиду отсутствия патогномичных для МР тела матки симптомов, окончательный диагноз устанавливается методами световой микроскопии и ИГХ с применением специфических маркеров.

МР тела матки по своей микроскопической структуре схож с МР легкого [3, 52]. При световой микроскопии (окраска гематоксилином

и эозином) эта опухоль представлена небольшими, относительно однородными клетками, которые могут быть сгруппированы в виде островков, трабекул, формировать сетчатые или солидные структуры. Клетки мелкоклеточной карциномы тела матки отличаются нарушенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, при котором визуализируются гиперхроматическое ядро, имеющее круглую или веретенообразную форму, с множественными митозами, и крайне скудная, плохо различимая цитоплазма; ядрышко незаметное или отсутствует; обычно встречаются большие поля некрозов [8, 15, 22–23, 56–57, 62–65].

Несмотря на то что диагноз обычно устанавливается путем окрашивания гематоксилином и эозином, дополнительное ИГХ-исследование считается обязательным для подтверждения нейроэндокринного происхождения опухоли [66]. В настоящее время идентифицирован ряд специфических ИГХ-маркеров: хромогранин А, синаптофизин, нейронспецифическая енолаза (NSE), CD56, цитокератины — СК7, СК20, с помощью которых стало возможным проведение дифференциальной диагностики МР тела матки с другими гистологическими подтипами [2–3, 5, 8, 14, 16, 22–23, 28–31, 37, 56–57, 60, 62, 67–70].

Вышеперечисленные морфологические и ИГХ особенности были обнаружены и в нашем случае, что позволило установить правильный морфологический диагноз.

Кроме того, имеются сообщения о случаях развития МР тела матки, которые не были связаны с вирусом папилломы человека, но при ИГХ-исследовании характеризовались положительными реакциями на p16 в опухолевых клетках [5, 28, 36, 52, 57, 67, 69].

Для низкодифференцированных НЭО с высокой степенью злокачественности, к которым относится МР тела матки, Ki-67 составляет >80 % [8, 28, 57], что согласуется с данными нашей пациентки: Ki-67 = 95 %.

Ввиду редкой встречаемости данного заболевания в настоящее время не существует единых рекомендаций по лечению таких больных [8, 52]. Большинство исследователей ориентируются на клинические рекомендации, разработанные для МР легкого [24, 41–42].

В мировой литературе имеется небольшое число публикаций, посвященных МР тела матки. В основном, это описания отдельных клинических случаев с комментариями, что не позволяет провести сравнительную оценку эффективности использованных лечебных и диагностических подходов. В каждом из опубликованных клинических наблюдений выбор тактики лечения больных МР тела матки проводился индивидуально [64, 71]. Ввиду агрессивного характера опухоли, отмеченного большинством авторов [1–4, 8, 14, 22–24, 27–34, 55, 72], и большой склонности к генерализации процесса чаще всего прибегают к комплексному лечению (радикальная операция с последующей ХТ и/или лучевой терапией и, при необходимости, — гормонотерапия до прогрессирования) [14, 20, 27–28, 35–36, 38, 73]. Согласно представленным данным, такой подход обладает наибольшей эффективностью.

Объем оперативного вмешательства при МР тела матки соответствует таковому при раке тела матки других гистологических подтипов и включает в себя тотальную экстирпацию матки с придатками, резекцию большого сальника, тазовую и забрюшинную лимфодиссекцию [36, 74]. Однако некоторые авторы считают, что больных низкодифференцированными НЭО оперировать не следует, так как в момент диагностики уже имеются отдаленные метастазы [75].

Многие авторы указывают на то, что при распространенных стадиях заболевания или рецидивах, по аналогии с МР легкого, должна использоваться ХТ 1-й линии в режиме: EP/C (этопозид + цисплатин/карбоплатин) [24, 41–42]. Правильность этого подхода подтверждают несколько исследований об увеличении выживаемости больных при лечении либо монотерапией платиной, либо препаратами платины с этопозидом. Ответ на терапию может достигать 50–79 %, но, тем не менее, быстро развивается прогрессирование заболевания. Как правило, проводится не более 4–6 курсов терапии [22, 56], так как было показано, что при увеличении их числа ОВ пациентов не улучшается и, кроме того, большее число курсов ХТ ассоциировано с худшей переносимостью лекарственного лечения.

У нашей пациентки успешно была применена схема ХТ «EP», суммарно — 4 курса, с достижением полного радиологического ответа опухоли на лечение и высоких показателей выживаемости: ВБП не достигнута и на момент написания статьи составляет практически два года (23 мес+), а медиана ОВ — ровно три года (36 мес+).

К сожалению, ввиду агрессивного течения заболевания, первоначальные ответы на лекарственную терапию 1-й линии у большинства пациентов сопровождаются быстрым рецидивом и/или прогрессированием. В качестве лекарственной терапии 2-й линии может рассматриваться режим ХТ «VAC» (комбинация винкристина, доксорубицина и циклофосфида), а также ХТ топотеканом. Ни один терапевтический агент или схема не получили одобрения регулирующих органов для лечения пациентов низкодифференцированными НЭО, у которых не наблюдается ответа или отмечается рецидив после двух и более линий терапии.

Ограниченное улучшение результатов при использовании современных методов лечения и почти неизбежное развитие резистентности и рецидива после ХТ 1-й линии стимулируют постоянный поиск более эффективных терапевтических подходов. Возможно, по аналогии с МР шейки матки [76–77] и МР легкого [78], терапия ингибиторами иммунных контрольных точек, блокирующими PD-1 (Programmed cell death-1, рецептор сигнального пути программируемой клеточной гибели-1) (пембролизумаб, ниволумаб), может улучшить результаты лечения пациенток МР тела матки.

В последние годы все больше внимания уделяется разработке подходов с использованием таргетной терапии. В качестве примера такого подхода можно привести таргетирование DLL3 (Delta-like ligand 3, дельта-подобный лиганд 3), подавляющего сигнальный путь Notch, который, в свою очередь, участвует во многих онкогенных клеточных процессах, таких как пролиферация клеток, их дифференцировка, модуляция иммунного микроокружения [79–80].

Гиперэкспрессия DLL3 на поверхности клеток низкодифференцированных НЭО, с минимальной экспрессией или ее отсутствием на нормальных клетках, способствует росту нейроэндокринных клеток, усиливает их миграционную

и инвазивную способность, а также участвует в формировании метастатического и резистентного к лечению фенотипа НЭО [81–85].

Высокие уровни экспрессии DLL3 наблюдаются при различных низкодифференцированных НЭО, помимо МР легкого (85 % образцов опухолей): при НЭО шейки матки (81 %), гастроэнтеропанкреатическом раке (76,9 %), НЭО предстательной железы (76,6 %), а также при нейроэндокринном раке мочевого пузыря (68,0 %) [86–91].

Для лечения низкодифференцированных НЭО в настоящее время разрабатываются и изучаются в доклинических [82, 92–98] и клинических [99–110] исследованиях несколько терапевтических молекул, нацеленных на DLL3. К ним относятся: ADCs (antibody-drug conjugates, конъюгаты антитело-лекарственное средство) — Рова-Т (ровалпитузумаба теизирин) [82, 99–103, 108–109, 111–117]; TCEs (T-cell engager molecules, молекулы-активаторы Т-клеток) — тарлатамаб (ранее известный как AMG 757) [92–93, 98, 104–105, 118], HPN328 [95–96, 106, 119–120], BI 764532 [94, 110], QLS31904 [121–122], RO7616789 и PT217; CAR (chimeric antigen receptor, химерный антигенный рецептор) — AMG 119 [107, 118], а также CAR-NK-92 (CAR-transduced natural killer-92 cells, CAR-преобразованные естественные киллеры-92) [97, 123].

Так, например, DLL3-направленные TCEs продемонстрировали обнадеживающие начальные профили эффективности и безопасности в клинических исследованиях I фазы у пациентов рецидивирующим/рефрактерным МР легкого. По данным Paz-Ares L. et al. [104], среди 107 пациентов, получивших тарлатамаб, частота объективного ответа (ЧОО) составила 23,4 % (95 % доверительный интервал (95 %ДИ) 15,7–32,5), включая две полные и 23 частичные регрессии. Медиана длительности ответа составила 12,3 мес. (95 % ДИ 6,6–14,9). Контроль над заболеванием достиг 51,4 % (95 % ДИ 41,5–61,2). Медианы ВБП и ОВ составили 3,7 мес. (95 % ДИ 2,1–5,4) и 13,2 мес. соответственно. Нежелательные явления, связанные с лечением, любой степени тяжести возникали у 97 (90,7 %) пациентов, 3-й степени — у 33 (30,8 %) пациентов. Дальнейшая оценка этой многообещающей молекулы продолжается.

### Заключение

Анализ доступной мировой литературы позволяет сделать вывод о том, что МР тела матки представляет большую проблему, требующую более глубокого изучения и принятия консенсусных рекомендаций по ведению и лечению таких больных.

Накопленные знания об этиологии, патогенезе, биологических свойствах и особенностях клинического течения МР тела матки позволяют практикующим врачам усовершенствовать алгоритмы диагностики и подходы к лечению этих редких ЗНО. Однако отсутствие рандомизированных исследований в настоящее время делает невозможным выбор наилучшего варианта лечения. Вероятно, углубленное понимание биологии НЭО, особенно молекулярной гене-

тики, в будущем поможет определить оптимальную стратегию лечения больных МР тела матки.

Требуются дальнейшие исследования по изучению прогностических факторов и поиску наиболее эффективных режимов лечения больных МР тела матки.

Представленное клиническое наблюдение ярко демонстрирует, что современные морфологические и ИГХ методы исследований во многом определяют успех диагностики МР тела матки, а индивидуальный подход и комплексное лечение — это основные принципы терапии для данной категории больных, что в совокупности позволяет достичь наилучших результатов и обеспечить длительную выживаемость пациенток.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Yamamoto T., Maeda M., Mori M., Itch H. MR Imaging of Small Cell Carcinoma of the Uterus with Associated Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *American Journal of Roentgenology* 2020; Volume 174, Issue 4. DOI: 10.2214/ajr.174.4.1741167
2. Gupta N., Kumar D., Chandra A., et al. Metastatic Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of Endometrium. *Clin Nucl Med* 2023;48(7): e340–e342. DOI: 10.1097/RLU.0000000000004695. PMID: 37167139
3. Miyanaga T., Tokuyama K., Mizoguchi C., et al. A case of primary small cell neuroendocrine carcinoma of the uterus. *Radiol Case Rep* 2022; 17 (11); 4209–12. DOI: 10.1016/j.radcr.2022.07.065. PMID: 36105842
4. Huntsman D. G., Clement P. B., Gilks C. B., et al. Small-cell carcinoma of the endometrium. A clinicopathological study of sixteen cases. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(4): 364–75. DOI: 10.1097/00000478-199404000-00005. PMID: 7511354
5. Albores-Saavedra J., Martinez-Benitez B., Luevano E. Small cell carcinomas and large cell neuroendocrine carcinomas of the endometrium and cervix: polypoid tumors and those arising in polyps may have a favorable prognosis. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol* 2008; 27(3):333–9. DOI: 10.1097/PGP.0b013e31815de006. PMID: 18580310
6. Varras M., Akrivis Ch., Demou A., et al. Primary small-cell carcinoma of the endometrium: clinicopathological study of a case and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(6): 577–81. PMID: 12556112
7. Rouzbahman M., Clarke B. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: select topics. *Semin Diagn Pathol* 2013; 30(3):224–233. DOI: 10.1053/j.semmp.2013.06.007. PMID: 24144291
8. Kitajima K., Kihara T., Kawanaka Y. et al. Characteristics of MR imaging for staging and survival analysis of neuroendocrine carcinoma of the endometrium: a multicenter study in Japan. *Magn Reson Med Sci* 2021;20 (3); 236–44. Doi: 10.2463/mrms.mp.2020-0056. PMID: 32713870
9. Crowder S., Tuller E. Small cell carcinoma of the female genital tract. *Semin. Oncol.* 2007; 34(1): 57–63. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2006.10.028. PMID: 17270667
10. Eichhorn J. H., Young R. H. Neuroendocrine tumors of the Genital tract // *Amer. J. Clin. Pathol.* — 2001. — Vol. 115 (Suppl. 1). — S. 94 — 112. DOI: 10.1309/64CW-WK GK-49EF-BYD1. PMID: 11993694
11. Crowder S., Tuller E. Small cell carcinoma of the female genital tract. *Semin Oncol.* 2007;34(1):57–63. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2006.10.028. PMID: 17270667
12. Kurtay G., Taşkin S., Kadan E., Sertçelik A. Primary endometrial small cell carcinoma. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(1):104–6. DOI: 10.3109/01443615.2011.606935. PMID: 22185556
13. Japan Society of Obstetrics and Gynecology, The Japanese Society of Pathology. The General Rules for Clinical and Pathological Management of Uterine Corpus Cancer, Pathological edition: The 4th Edition. Tokyo: Kanehara Publishing Company, Inc, 2017.
14. Katahira A., Akahira J., Niikura H., et al. Small cell carcinoma of the endometrium: report of three cases and literature review. *Int J Gynecol Cancer.* 2004; 14 (5):1018–23. DOI: 10.1111/j.1048–891X.2004.14545.x. PMID: 15361218
15. Kurman R. J., Carcánju M. L., Herrington C. S., Young R. H. World Health Organization classification of tumours of female reproductive organs. 4th edition.. Lyon: IARC Press; 2014.



16. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей. Под ред. М. Кэплина, Л. Кволса. — М.: Практическая медицина, 2011. — С. 11, 17–19, 23, 37, 43, 54, 88, 100.
17. Klimstra D. S., Modlin I. R., Coppola D. et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2010;39(6):707–12. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ec124e. PMID: 20664470
18. Никогосян С. О., Анурова О. А., Тагибова Т. Ш. и др. Клинико-морфологические особенности нейроэндокринных опухолей женских половых органов: обзор литературы // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2012. — № 2. — С. 59–64.
19. Кондриков Н. И. Патология матки. — М.: Практическая медицина, 2008. — 334 с.
20. Хохлова С. В., Никогосян С. О. Нейроэндокринные опухоли гинекологического тракта // Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения / Практическое руководство под ред. В. А. Горбуновой. — КОДЕКС, 2015. — С. 389–403.
21. Сулейманова Х. А., Емельянова Г. С., Маркович А. А., Паяниди Ю. Г., Шевчук А. С., Жордания К. И. и др. Крупноклеточный нейроэндокринный рак шейки матки // Онкогинекология, 2022. — № 3(43). — С. 32–43.
22. Iida T., Muramatsu T., Kajiwara H., et al. Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Endometrium with Difficulty Identifying the Original Site in the Uterus. *Tokai J Exp Clin Med.*, 2020; Vol. 45, No. 4, pp. 156–61. PMID: 33300584
23. van Hoesen K. H., Hudock J. A., Woodruff J. M., et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol.* 1995; 14 (1):21–9. DOI: 10.1097/00004347-199501000-00005. PMID: 7883422
24. Atienza-Amores M., Guerini-Rocco E., Soslow R. A., et al. Small cell carcinoma of the gynecologic tract: a multifaceted spectrum of lesions. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):410–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.05.017. PMID: 24875120
25. Sidibe F. M., Traore Z., Georgala A., et al. Small cell carcinoma of the endometrium: A clinicopathological study and management of three cases. *Bull Cancer* 2018; 105(9): 842–6. DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.06.007. PMID: 30057027
26. Sawada M., Matsuzaki S., Yoshino K., et al. Long-term survival in small-cell carcinoma of the endometrium with liver and brain metastases. *Anticancer Drugs* 2016; 27(2): 138–43. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000289. PMID: 26352218
27. D'Antonio A., Adesso M., Caleo A., et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium with pulmonary metastasis: A clinicopathologic study of a case and a brief review of the literature. *Ann. Med. Surg (Lond.)* 2016; 5: 114–7. DOI:10.1016/j.amsu.2015.12.055
28. Brudie L. A., Khan F., Radi M. J., Ahmad S. Serous carcinoma of endometrium in combination with neuroendocrine small-cell: A case report and literature review. *Gynecol Oncol Rep* 2016; 17: 79–82. DOI: 10.1016/j.gore.2016.07.004. PMID: 27508271
29. Meirmanov S., Nakashima M., Rogounovitch T., et al. Small cell carcinoma of the endometrium: Report of a case with analysis of Wnt/beta-catenin pathway. *Pathol Res Pract.* 2003; 199 (8):551–8. DOI: 10.1078/0344-0338-00461. PMID: 14533940
30. Shaco-Levy R., Manor E., Piura B., et al. An unusual composite endometrial tumor combining papillary serous carcinoma and small cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(8):1103–6. DOI: 10.1097/01.pas.0000116688.02105.5a. PMID: 15252320
31. Terada T. KIT-positive primary small cell carcinoma of the endometrium: a case report with immunohistochemical and molecular genetic analysis of KIT and PDGFRA genes. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 282(4):413–6. DOI: 10.1007/s00404-009-1324-5. PMID: 20035340
32. Manivel C., Wick M. R., Sibley R. K. Neuroendocrine differentiation in mullerian neoplasms. An immunohistochemical study of a “pure” endometrial small-cell carcinoma and a mixed mullerian tumor containing small-cell carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1986; 86(4):438–43. DOI: 10.1093/ajcp/86.4.438. PMID: 3020961
33. Chuang J., Chu C-C., Hwang J-L., et al. Small cell carcinoma of the endometrium with concomitant pelvic inflammatory disease. *Arch Gynecol Obstet.* 2002; 266(3):178–80. DOI: 10.1007/s00404-001-0257-4. PMID: 12197562
34. Verschraegen C. F., Matei C., Loyer E., et al. Octreotide induced remission of a refractory small cell carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Cancer.* 1999; 9(1):80–5. DOI: 10.1046/j.1525-1438.1999.09886.x. PMID: 11240747
35. Орел Н. Ф., Поддубная И. В. Мелкоклеточный рак внелегочной локализации. Обзор литературы // Современная онкология. — 2021. — № 23 (3): 442–446. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200993.
36. Koo Y. J., Kim D. Y., Kim K. R., et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of six cases. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014; 53 (3):355–9. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.05.006. PMID: 25286790
37. Matsumoto H., Takai N., Nasu K., Narahara H. Small cell carcinoma of the endometrium: a report of two cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37(11):1739–43. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01593.x. PMID: 21790887
38. Korcum A. F., Aksu G., Ozdogan M., et al. Stage I small cell carcinoma of the endometrium: survival and management options. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87(1):122–126. DOI: 10.1080/00016340701709307. PMID: 17943466
39. Даренская А. Д., Румянцев А. А., Гуторов С. Л., Тюляндина А. С. Эволюция системной лекарственной терапии диссеминированного рака эндометрия. Обзор литературы // Злокачественные опухоли. — 2023. — № 13 (2): 6. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-6
40. Хохлова С. В. Нейроэндокринные опухоли гинекологического тракта. В кн.: Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения / Под ред. В. А. Горбуновой. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2021. — С. 539–54.

41. Gardner G. J., Reidy-Lagunes D., Gehrig P. A. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: a society of gynecologic oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol.* 2011;122(1):190–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.04.011. PMID: 21621706
42. Chuan X., Chenchen W., Minghong S., Lv J. Primary endometrial small cell neuroendocrine carcinoma: a case report and literature review. *J Clin Pathol.* 2018;38(8):228–33.
43. Brennan S. M., Gregory D. L., Stillie A. et al. Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer? *Cancer* 2010;116(4):888–95. DOI: 10.1002/cncr.24858. PMID: 20052730
44. Shahid R. K., Haider K., Sami A., et al. Extra-pulmonary small cell cancer: diagnosis, treatment and prognosis. In: *General Methods and Overviews. Lung Carcinoma and Prostate Carcinoma.* Kean University, Union, USA, 2008; p. 207–17.
45. Cicin I., Karagol H., Uzunoglu S., et al. Extra-pulmonary small cell carcinoma compared with small cell lung carcinoma. A retrospective single center study. *Cancer.* 2007;110(5):1068–76. DOI: 10.1002/cncr.22887. PMID: 17614337
46. Galanis E., Frytak S., Lloid R., et al. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer.* 1997;79(9):1729–36. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19970501)79:9<1729::aid-cncr14>3.0.co;2-#. PMID: 9128989
47. Naidoo J., Teo M. Y., Deady S. et al. Should patients with extrapulmonary small-cell carcinoma receive prophylactic cranial irradiation? // *J. Thorac. Oncol.* 2013. 8 (9). P. 1215–1221. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31829f6b03. PMID: 23945390
48. Walenkamp, A. M., Sonke, G. S., Sleijfer, D. T. Clinical and therapeutic aspects of extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer Treat. Rev* 2009; 35 (3), 228–36. DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.10.007. PMID: 19068273
49. Howard S., O'Regan K., Jagannathan J., et al. Extrapulmonary small cell carcinoma: a pictorial review. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(3):W392–8. DOI: 10.2214/AJR.10.5757. PMID: 21862764
50. Duguid J. B., Kennedy A. M. Oat-cell tumors of mediastinal glands. *J Pathol Bacteriol* 1930;33(1):93–99. DOI: 10.1002/path.1700330109
51. Eichhorn J. H., Young R. H. Neuroendocrine Tumors of the Genital Tract. *Pathology Patterns Reviews. Am. J Clin. Pathol.* 2001;115 (Suppl 1): S94-S112. DOI: 10.1309/64CW-WKGG-49EF-BYD1
52. Pocrnich C. E., Ramalingam P., Euscher E. D., Malpica A. Neuroendocrine carcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(5): 577–86. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000633. PMID: 26945341
53. Chen J., Shi J., Gao H., et al. Small cell carcinoma of the endometrium: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(12):8869–74. PMID: 25674257
54. Khalid N., Ahmed W., Iftikhar J., et al. Primary neuroendocrine tumor of uterus—a case report. *Int J Med Rev Case Rep.* 2020;4(10):70–2. DOI: 10.5455/IJMRCR. Primary-Neuroendocrine-tumor-of-Uterus
55. Rouzbahman M., Clarke B. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: select topics. *Semin Diagn Pathol.* 2013; 3(3):224–33. DOI: 10.1053/j.semdp.2013.06.007. PMID: 24144291
56. Viau M., Baragar I., Altman A. D. Long-term survival in a stage IV small cell carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol Rep.* 2020;32:100580. DOI: 10.1016/j.gore.2020.100580. PMID: 32420439
57. Hou W., Zhou B., Hou G., et al. Small cell neuroendocrine carcinoma expressing alpha fetoprotein in the endometrium. *Open Life Sci* 2021; 16(1): 1219–24. DOI: 10.1515/biol-2021-0122. PMID: 34805530
58. Campo E., Brunier M. N., Merino M. J. Small cell carcinoma of the endometrium with associated ocular paraneoplastic syndrome. *Cancer* 1992; 69(9):2283–8. DOI: 10.1002/1097-0142(19920501)69:9<2283::aid-cncr2820690913>3.0.co;2-v. PMID: 1314128
59. Sekiguchi I., Suzuki M., Sato I., et al. Rare case of small-cell carcinoma arising from the endometrium with paraneoplastic retinopathy. *Gynecol Oncol.* 1998; 71(3):454–7. DOI: 10.1006/gyno.1998.5049. PMID: 9887249
60. Ju W., Park I. A., Kim S. H., et al. Small cell carcinoma of the uterine corpus manifesting with visual dysfunction. *Gynecol Oncol.* 2005; 99(2):504–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.06.045. PMID: 16112716
61. Sato H., Kanai G., Kajiwara H., et al. Small-cell carcinoma of the endometrium presenting as Cushing's syndrome. *Endocr J.* 2010; 57 (1):31–8. DOI: 10.1507/endocrj.k09e-212. PMID: 19834252
62. Petru E., Pasterk C., Reich O., et al. Breitenecker. Small-cell carcinoma of the uterus and the vagina: experience with ten patients. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271(4): 316–9. DOI: 10.1007/s00404-004-0630-1. PMID: 15197564
63. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: Практическое руководство для врачей / Под ред. Ю. Ю. Андреевой, Г. А. Франка. — ФФМ МГУ имени М. В. Ломоносова. — М., 2014. — 306 с.
64. Olson N., Twiggs L., Sibley R. Small-cell carcinoma of the endometrium: light microscopic and ultrastructural study of a case. *Cancer* 1982. 50 (4), 760–5. DOI: 10.1002/1097-0142(19820815)50:4<760::aid-cncr2820500423>3.0.co;2-h. PMID: 6284342
65. Ishida M., Iwamoto N., Nakagawa T., et al. Small cell carcinoma of the endometrium: a case report with emphasis on the cytological features. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(6): 3332–7. PMID: 25031757
66. Helpap B. Morphology and therapeutic strategies for neuroendocrine tumors of the genitourinary tract. *Cancer* 2002;95(7):1415–20. DOI: 10.1002/cncr.10840. PMID: 12237909

67. Melgoza F., Brewster W. R., Wilczynski S., Rutgers J. P16-Positive small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25(3): 252–6. DOI: 10.1097/01.pgp.0000189242.11404.ae. PMID: 16810063
68. Stachs A., Makovitzky J., Briese V. Small cell carcinoma of the endometrium: light microscopic and immunohistochemical study of a case. *Anticancer Res.* 2005; 25(3A):1823–25. PMID: 16033106
69. Bige O., Saatli B., Secil M., et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium and laparoscopic staging: a clinicopathologic study of a case and a brief review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18(4):838–43. DOI: 10.1111/j.1525–1438.2007.01059.x. PMID: 17868342
70. Симоненко В. Б., Дулин П. А., Маканин М. А. Нейроэндокринные опухоли. — М., 2010. — С. 6, 16.
71. Ureyen, I., Karalok A., Turan T., et al. Small cell carcinoma of the endometrium: A report of three cases. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2013; 14 (2): 113–5. DOI: 10.5152/jtgga.2013.33396. PMID: 24592086
72. Cohen J. G., Chan J. K., Kapp D. S. The management of small-cell carcinomas of the gynecologic tract. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24(5): 572–9. DOI: 10.1097/CCO.0b013e3283565ed6. PMID: 22820410
73. Matsumoto H., Shimokawa M., Nasu K. et al. Clinicopathologic features, treatment, prognosis and prognostic factors of neuroendocrine carcinoma of the endometrium: a retrospective analysis of 42 cases from the Kansai Clinical Oncology Group/Intergroup study in Japan. *J. Gynecol. Oncol.* 2019; 30 (6): e103. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e103. PMID: 31576694
74. Князев П. И., Жорданиа К. И., Шевчук А. С. Хирургические факторы риска развития лимфатических кист после тазовой лимфаденэктомии у больных раком тела матки // Онкогинекология. — 2021. — № 1. — С. 57–64
75. Strosberg J. R., Coppola D., Klimstra O. D., et al. The MANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extra-pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas.* 2010;39(6):799–800. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb56f. PMID: 20664477
76. Tung H. J., Wang C. C., Liu F. Y., Lai C. H. Complete remission of advanced and recurrent cervical cancer with pembrolizumab treatment- 3 case reports. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(5):938–941. DOI: 10.1016/j.tjog.2021.07.030. PMID: 34507680
77. Paraghamian S. E., Longoria T. C., Eskander R. N. Metastatic small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix treated with the PD-1 inhibitor, nivolumab: a case report. *Gynecol Oncol Res Pract.* 2017;4:3. DOI: 10.1186/s40661–017–0038–9. PMID: 28174665
78. Rudin C. M., Kim H. R., Navarro A., et al. First-line pembrolizumab or placebo combined with etoposide and platinum for ES-SCLC: KEYNOTE-604 long-term follow-up results. *J Thorac Oncol.* 2022;17 (9) (Suppl): S33–4. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.07.063
79. Kim J. W., Ko J. H., Sage J. DLL3 regulates Notch signaling in small cell lung cancer. *iScience.* 2022;25(12):105603. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105603. PMID: 36483011
80. Zhang H., Yang Y., Li X., et al. Targeting the Notch signaling pathway and the Notch ligand, DLL3, in small cell lung cancer. *Biomed Pharmacother.* 2023;159:114248. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114248. PMID: 36645960
81. Geffers I., Serth K., Chapman G., et al. Divergent functions and distinct localization of the Notch ligands DLL1 and DLL3 in vivo. *J Cell Biol.* 2007;178(3):465–76. DOI: 10.1083/jcb.200702009. PMID: 17664336
82. Saunders L. R., Bankovich A. J., Anderson W. C., et al. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates highgrade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. *Sci Transl Med.* 2015;7:302ra136. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac9459. PMID: 26311731
83. Furuta M., Kikuchi H., Shoji T., et al. DLL3 regulates the migration and invasion of small cell lung cancer by modulating Snail. *Cancer Sci.* 2019;110(5):1599–608. DOI: 10.1111/cas.13997. PMID: 30874360
84. Ogawa H., Sakai Y., Nishio W., et al. DLL3 expression is a predictive marker of sensitivity to adjuvant chemotherapy for pulmonary LCNEC. *Thorac Cancer.* 2020; 11(9):2561–9. DOI: 10.1111/1759–7714.13574. PMID: 32691982
85. Huang J., Cao D., Sha J., et al. DLL3 is regulated by LIN28B and miR-518d-5p and regulates cell proliferation, migration and chemotherapy response in advanced small cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;514(3):853–60. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.04.130. PMID: 31079917
86. Rojo F., Corassa M., Mavroudis D., et al. International real-world study of DLL3 expression in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2020;147:237–43. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.07.026. PMID: 32745892
87. Kuempers C., Jagomast T., Krupar R., Paulsen F. O., Heidel C., Ribbat-Idel J., et al. Delta-like protein 3 expression in paired chemo-naïve and chemo-relapsed small cell lung cancer samples. *Front Med.* 2021;8:734901. DOI: 10.3389/fmed.2021.734901.
88. Yao J., Bergsland E., Aggarwal R., et al. DLL3 as an emerging target for the treatment of neuroendocrine neoplasms. *Oncologist.* 2022;27(11):940–51. DOI: 10.1093/oncolo/oyac161. PMID: 35983951
89. Puca L., Gavyert K., Sailer V., et al. Delta-like protein 3 expression and therapeutic targeting in neuroendocrine prostate cancer. *Sci Transl Med.* 2019;11(484):eaav0891. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav0891. PMID: 30894499
90. Koshkin V. S., Garcia J. A., Reynolds J., et al. Transcriptomic and protein analysis of small-cell bladder cancer (SCBC) identifies prognostic biomarkers and DLL3 as a relevant therapeutic target. *Clin Cancer Res.* 2019;25(1):210–21. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR-18–1278. PMID: 30327311
91. Wang J., Zhang K., Liu Z., et al. Upregulated delta-like protein 3 expression is a diagnostic and prognostic marker in endometrial cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(51): e13442. DOI: 10.1097/MD.0000000000013442. PMID: 30572444

92. Giffin M. J., Cooke K., Lobenhofer E. K., et al. AMG 757, a half-life extended, DLL3-targeted bispecific T-cell engager, shows high potency and sensitivity in preclinical models of small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27(5):1526–37. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2845. PMID: 33203642
93. Lobenhofer E., Werner J., Giffin M., et al. Nonclinical safety assessment of AMG 757, a DLL3 bispecific T cell engager, in the cynomolgus monkey. *J Thorac Oncol.* 2019;14 (10) (Suppl): S541. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.08.1131
94. Hipp S., Voynov V., Drobits-Handl B., et al. A bispecific DLL3/CD3 IgG-like T-cell engaging antibody induces antitumor responses in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(19):5258–68. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0926. PMID: 32554516
95. Aaron W., Austin R., Barath M., et al. HPN328: an anti-DLL3 T cell engager for treatment of small cell lung cancer. Poster presented at: AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics; 2019 October 26–30; Boston, USA
96. Aaron W. H., Austin R., Barath M., Calihan E., Cremin M., Evans T. et al. HPN328: an anti-DLL3 T cell engager for treatment of small cell lung cancer. Abstract C033. Presented at the Proceedings of the AACR-NCIEORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics; 2019 Oct 26–30; Boston, MA. Philadelphia, USA. *Mol Cancer Ther.* 18 (12 Suppl)
97. Liu M., Huang W., Guo Y., Zhou Y., Zhi C., Chen J., et al. CAR NK-92 cells targeting DLL3 kill effectively small cell lung cancer cells in vitro and in vivo. *J Leukoc Biol.* 2022;112:901–11
98. Lobenhofer E. K., Werner J., Giffin M. J., Engwall R., Homann O., Lafleur M. A., Moffat G. J. Nonclinical safety assessment of AMG 757, a DLL3 bispecific T cell engager, in the cynomolgus monkey. Poster presented at: World Conference on Lung Cancer; 2019; Barcelona, Spain
99. Blackhall F., Jao K., Greillier L., Cho B. C., Penkov K., Reguart N., et al. Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine compared with topotecan as second-line therapy in DLL3-high SCLC: Results from the phase 3 TAHOE study. *J Thorac Oncol.* 2021;16:1547–58.
100. Rudin C. M., Pietanza M. C., Bauer T. M., Ready N., Morgensztern D., Glisson B. S., et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase I study. *Lancet Oncol.* 2017;18:42–51.
101. Morgensztern D., Besse B., Greillier L., et al. Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in third-line and beyond patients with DLL3-expressing, relapsed/refractory small-cell lung cancer: Results from the phase II TRINITY study. *Clin Cancer Res.* 2019;25(23):6958–66. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1133. PMID: 31506387
102. Malhotra J., Nikolinos P., Leal T., et al. A phase 1–2 study of rovalpituzumab tesirine in combination with nivolumab plus or minus ipilimumab in patients with previously treated extensive-stage SCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(9):1559–69. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.02.022. PMID: 33652156
103. Johnson M. L., Zvirbule Z., Laktionov K., et al. Rovalpituzumab tesirine as a maintenance therapy after first-line platinum-based chemotherapy in patients with extensive-stage-SCLC: results from the phase 3 MERU study. *J Thorac Oncol.* 2021; 16(9): 1570–81. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.03.012. PMID: 33823285
104. Paz-Ares L., Champiat S., Lai W. V., et al. Tarlatamab, a first-in-class DLL3-targeted bispecific T-cell engager, in recurrent small cell lung cancer: an open-label, phase I study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(16): 2893–2903. DOI: 10.1200/JCO.22.02823. PMID: 36689692
105. Champiat S., Boyer M., Paz-Ares L., et al. Characterizing cytokine release syndrome (CRS) in phase 1 study of DLL3-targeted T-cell engager tarlatamab in small-cell lung cancer (SCLC). Poster presented at: The ESMO Immuno-Oncology Congress; 2022 Dec 7–9; Geneva, Switzerland
106. Johnson M. L., Dy G. K., Mamdani H., et al. Interim results of an ongoing Phase 1/2 study of HPN328, a tri-specific half-life extended DLL3-targeting T-cell engager, in patients with small cell lung cancer and other neuroendocrine cancers. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; 2022 June 3–7; Chicago, USA
107. Byers L. A., Heymach J. V., Gibbons D. L., et al. A phase 1 study of AMG 119, a DLL3-targeting, chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, in relapsed/refractory small cell lung cancer (SCLC). Poster presented at: The Society for Immunotherapy of Cancer's 37th Annual Meeting; 2022 November 8–12; Boston, USA
108. Hann C. L., Burns T. F., Dowlati A., et al. A phase 1 study evaluating rovalpituzumab tesirine (Rova-T) in front line treatment of patients with extensive-stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2021;16(9):1582–8. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.06.022. PMID: 34242790
109. Mansfield A. S., Hong D. S., Hann C. L., et al. A phase I/II study of rovalpituzumab tesirine in delta-like 3-expressing advanced solid tumors. *NPJ Precis Oncol.* 2021;5(1):74. DOI: 10.1038/s41698-021-00214-y. PMID: 34354225
110. Wermke M., Felip E., Gambardella V., et al. Phase I trial of the DLL3/CD3 bispecific T-cell engager BI764532 in DLL3-positive small-cell lung cancer and neuroendocrine carcinomas. *Future Oncol.* 2022;18(24):2639–49. DOI: 10.2217/fon-2022-0196. PMID: 35815644
111. Li W. Q., Guo H. F., Li L. Y., et al. The promising role of antibody drug conjugate in cancer therapy: combining targeting ability with cytotoxicity effectively. *Cancer Med.* 2021;10(14):4677–96. DOI: 10.1002/cam4.4052. PMID: 34165267

112. Xie H., Adjei A. A. Antibody-drug conjugates for the therapy of thoracic malignancies. *J Thorac Oncol.* 2019;14(3):358–76. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.11.034. PMID: 30599202
113. Beck A., Goetsch L., Dumontet C., Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(5):315–37. DOI: 10.1038/nrd.2016.268. PMID: 28303026
114. Drago J. Z., Modi S., Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(6):327–44. DOI: 10.1038/s41571-021-00470-8. PMID: 33558752
115. Deonarain M. P., Xue Q. Tackling solid tumour therapy with small-format drug conjugates. *Antib Ther.* 2020;3(4):237–45. DOI: 10.1093/abt/tbaa024. PMID: 33928231
116. Fu Z., Li S., Han S., et al. Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:93. DOI: 10.1038/s41392-022-00947-7
117. Coats S., Williams M., Kebble B., et al. Antibody drug conjugates: Future directions in clinical and translational strategies to improve the therapeutic Index. *Clin Cancer Res.* 2019;25(18):5441–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0272. PMID: 30979742
118. Giffin M., Cooke K., Lobenhofer E., et al. P3.12–03 Targeting DLL3 with AMG 757, a BiTE® antibody construct, and AMG 119, a CAR-T, for the treatment of SCLC. *J Thorac Oncol.* 2018;13(10) (Suppl): S971. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.1826
119. Austin R. J., Lemon B. D., Aaron W. H., et al. TriTACs, a novel class of T-cell-engaging protein constructs designed for the treatment of solid tumors. *Mol Cancer Ther.* 2021;20(1):109–20. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0061. PMID: 33203731
120. Wesche H., Aaron W., Austin W., et al. TriTACs are novel T cell-engaging therapeutic proteins optimized for treatment of solid tumors and long serum half-life. Poster presented at: American Association for Cancer Research Annual Meeting; 2018, Chicago, USA
121. Huehls A. M., Coupet T. A., Sentman C. L. Bispecific T-cell engagers for cancer immunotherapy. *Immunol Cell Biol.* 2015;93(3): 290–6. DOI: 10.1038/icb.2014.93. PMID: 25367186
122. Yang L., Li R., Jiang J., et al. QLS31904: an anti-DLL3/CD3 bispecific antibody for T cell immunotherapy of small cell lung cancer. Poster presented at: American Association for Cancer Research Annual Meeting; 2022, New Orleans, USA
123. Montagner I. M., Penna A., Fracasso G., et al. Anti-PSMA CAR-engineered NK-92 Cells: An off-the-shelf cell therapy for prostate cancer. *Cells.* 2020; 9(6): 1382. DOI: 10.3390/cells9061382. PMID: 32498368

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

*Даренская Анна Дмитриевна*, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России); 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: darenskaya@bk.ru, ORCID: 0000-0002-6505-2202.

*Darenskaya Anna D.*, Ph.D., Junior researcher, oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 4 of the Research Institute of Clinical Oncology named after N. N. Trapeznikova of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Oncology named after N. N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation (FGBU «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia); 115522, Russia, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: darenskaya@bk.ru, ORCID: 0000-0002-6505-2202.

*Медведева Бэла Михайловна*, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник рентгенодиагностического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России); 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: m-diagnostica@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1779-003X.

*Medvedeva Bela M.*, MD, Principal Researcher of the X-ray Diagnostic Department of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Oncology named after N. N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 115522, Russia, Moscow, Kashirskoye highway 24, e-mail: m-diagnostica@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1779-003X

*Румянцев Алексей Александрович*, кандидат медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: alexeymma@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4443-9974

*Rumyantsev Aleksey A.*, Ph.D., Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 4 of the Research Institute of Clinical Oncology named after N. N. Trapeznikova of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Oncology named after N. N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation (FGBU «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia); 115522, Russia, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: alexeymma@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4443-9974.