

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ646632> EDN: CEUIEC

Эффективность дополнительного молекулярно-генетического тестирования при жидкостной цитологии по Папаниколау для выявления рака тела матки у женщин с коморбидной патологией

М.Ю. Графская¹, Е.В. Вереникина¹, А.А. Демидова¹, М.В. Ермилова², Е.В. Бова³¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, г. Ростов-на-Дону, Россия;² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия;³ Областная клиническая больница № 2, г. Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Разработка эффективного скрининга для женщин с морбидным ожирением, основанного на доступном и простом получении биологического материала, является крайне актуальной задачей.

Цель. Оценить эффективность дополнительного молекулярно-генетического тестирования соскобов канала шейки матки для выявления рака тела матки на фоне морбидного ожирения.

Материал и методы. Обследованы 378 больных с верифицированным диагнозом рака тела матки. В зависимости от наличия коморбидной патологии сформированы две группы: исследовательская (n=103) с морбидным ожирением и группа сравнения (n=275) без ожирения. Контрольную группу составили 226 женщин без онкологической патологии: 47 больных с морбидным ожирением и 179 без ожирения. Биологический материал из цервикального канала получали методом браш-биопсии. Очищенную ДНК из проб амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции для выявления онкогенных мутаций в 18 генах.

Результаты. В исследовательской группе онкогенные мутации в эндоцервикальных соскобах выявлены в 82,5% случаев, что достоверно чаще ($p=0,042$), чем в группе сравнения (72,4%). В контрольной группе онкогенные мутации были единичными и не различались ($p=0,193$) в зависимости от морбидного ожирения (8,5 против 3,9%). При сочетании рака тела матки и морбидного ожирения частота выявления мутаций генов, связанных с канцерогенезом, возрастала, а спектр мутированных генов был шире. Наиболее информативными для скрининга оказались мутации в генах: *PTEN*, *TP53*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *CTNNB1*, *KRAS*, *FBXW7*, *FGFR2*, *APC*, *POLE*.

Заключение. Генетическое исследование на онкогенные мутации при выполнении жидкостной цитологии цервикальных соскобов эффективно для скрининга рака тела матки. Наличие морбидного ожирения повышает информативность теста и расширяет спектр выявляемых мутаций.

Ключевые слова: рак тела матки; морбидное ожирение; жидкостная цитология; молекулярно-генетическое исследование; мутации генов; скрининг.

Как цитировать:

Графская М.Ю., Вереникина Е.В., Демидова А.А., Ермилова М.В., Бова Е.В. Эффективность дополнительного молекулярно-генетического тестирования при жидкостной цитологии по Папаниколау для выявления рака тела матки у женщин с коморбидной патологией // Казанский медицинский журнал. 2025. DOI: 10.17816/KMJ646632 EDN: CEUIEC

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ646632> EDN: CEUIEC

Effectiveness of Adding Molecular-Genetic Testing to Liquid-Based Papanicolaou Cytology for Detecting Endometrial Cancer in Women With Comorbidities

Mariya Yu. Grafskaya¹, Ekaterina V. Verenikina¹, Alexandra A. Demidova¹,
Mariya V. Ermilova², Elena V. Bova³

¹National medical research centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

²The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

³Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Developing an effective screening strategy for women with morbid obesity using accessible and simple biological sampling methods remains critical.

AIM: This study aimed to evaluate the effectiveness of additional molecular genetic testing of cervical canal biopsy samples in detecting endometrial cancer in women with morbid obesity.

METHODS: Overall, 378 patients with endometrial cancer were examined. Two groups were formed based on comorbid status: the study group ($n = 103$) with morbid obesity and comparison group ($n = 275$) without obesity. The control group included 226 women without oncologic conditions: 47 with morbid obesity and 179 without obesity. Cervical canal samples were collected by brush biopsy. Extracted DNA was amplified using polymerase chain reaction to detect oncogenic mutations in 18 genes.

RESULTS: Oncogenic mutations were identified in endocervical scrapings more frequently in the study group (82.5%; $p = 0.042$) than in the comparison group (72.4%). In the control group, oncogenic mutations were rare and not significantly associated with obesity (8.5% vs 3.9%; $p = 0.193$). In patients with endometrial cancer and morbid obesity, mutation detection increased, and the spectrum of mutated genes was broader. The most informative genes for screening were *PTEN*, *TP53*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *CTNNB1*, *KRAS*, *FBXW7*, *FGFR2*, *APC*, and *POLE*.

CONCLUSION: Molecular testing for oncogenic mutations in cervical liquid-based cytology samples is an effective endometrial cancer screening method. The presence of morbid obesity enhances the test's diagnostic yield and expands the range of detectable mutations.

Keywords: endometrial cancer; morbid obesity; liquid-based cytology; molecular genetic testing; gene mutations; screening.

To cite this article:

Grafskaya MYu, Verenikina EV, Demidova AA, Ermilova MV, Bova EV. Effectiveness of adding molecular-genetic testing to liquid-based papanicolaou cytology for detecting endometrial cancer in women with comorbidities. *Kazan Medical Journal*. 2025. DOI: 10.17816/KMJ646632 EDN: CEUIEC

АКТУАЛЬНОСТЬ

Для скрининга рака шейки цитологическое исследование соскоба с шейки и цервикального канала матки проводится у женщин от 25 до 69 лет с кратностью в 3–5 лет [1]. При рутинном выполнении теста Папаниколау полученный биологический материал исследуется цитологами на предмет выявления рака шейки матки [2]. Кроме того, в клеточной ДНК методом ПЦР идентифицируют наличие или отсутствие последовательностей нуклеотидов ДНК вируса папилломы человека [3].

В последнее время диагностические возможности теста Папаниколау не ограничиваются скринингом только рака шейки матки, а распространяются и на выявление злокачественного поражения тела матки и яичников [4]. В исследовании В.К. Erickson и соавт. установлено, что в соскобах со стенок влагалища и шейки матки у пациенток с раком яичников обнаруживается специфическая опухолевая ДНК, совпадающая с раковыми клетками операционных образцов [5]. В другом исследовании обнаружено, что у больных раком тела матки, а также при злокачественной патологии яичников циркулирующие опухолевые клетки скапливаются в канале шейки матки, что позволяет обнаружить специфическую опухолевую ДНК в биологической жидкости, получаемой при проведении теста Папаниколау [6]. В работе Y. Wang и соавт. анализировалась частота выявления мутаций в генах-драйверах опухолевого процесса в ДНК, полученной при жидкостном цитологическом исследовании эндоцервикальных соскобов больных раком эндометрия или яичников. Авторами была установлена высокая выявляемость мутаций в генах ДНК из соскобов эндоцервикального канала у больных раком тела матки (81%) [7]. Таким образом, регулярно проводимая жидкостная цитология шеечных соскобов открывает перспективы для скрининга опухолевой патологии иной, но близкой локализации.

Заболеваемость раком тела матки ежегодно растёт ввиду увеличения продолжительности жизни женщин и высокой распространённости ожирения как фактора риска данной злокачественной патологии [8]. Морбидное ожирение, при котором индекс массы тела (ИМТ) превышает 40 кг/м^2 , затрудняет проведение диагностических врачебных манипуляций не только по причине физических, но и психологических особенностей женщин [9]. Женщины с морбидным ожирением реже посещают гинеколога и проходят плановое обследование [9]. Разработка эффективных скрининговых мероприятий среди данного контингента больных с доступным и лёгким получением биологических образцов для исследования чрезвычайно актуальна.

Цель исследования — оценить эффективность дополнительного молекулярно-генетического тестирования соскобов канала шейки матки при жидкостной цитологии по Папаниколау для выявления рака тела матки у женщин на фоне морбидного ожирения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования — сравнительное контролируемое ретроспективное. Обследованы 378 больных с верифицированным раком тела матки по итогам диагностического выскабливания стенок полости матки и гистологического исследования образцов, а также трансвагинального ультразвукового исследования.

В зависимости от коморбидной патологии пациентки с раком тела матки были разделены на две группы: исследовательская группа ($n=103$) с морбидным ожирением и группа сравнения ($n=275$) с отсутствием ожирения. Всех больных раком тела матки обследовали и лечили в ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России в онкогинекологическом отделении в 2022–2025 гг.

В качестве контроля использовали биологический материал 226 женщин без онкологической патологии, полученный при профилактических гинекологических осмотрах: 47 из них имели морбидное ожирение (контрольная группа с морбидным ожирением), у 179 ожирение отсутствовало (контрольная группа без морбидного ожирения). Пациенток контрольных групп наблюдали в консультативно-поликлиническом отделении Клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, амбулаторно-консультативном и гинекологическом отделениях ФГБОУ ВО «Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета» Минздрава России в 2021–2024 гг.

Критериями включения пациенток в исследовательскую группу и группу сравнения явились:

- отрицательный результат теста Папаниколау на рак шейки матки;
- отсутствие инфицирования вирусом папилломы человека;
- впервые верифицированный рак тела матки;
- отсутствие опухолей других локализаций;
- забор биологического материала перед началом специфического противоопухолевого лечения.

Критерии исключения: наличие декомпенсированных соматических заболеваний, связанных с развитием сердечной, дыхательной, почечной или печёночной недостаточности.

У всех больных исследовательской группы и группы сравнения при гистологическом исследовании образцов опухолевой ткани выявлен гистотип эндометриальной карциномы. Высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия установлена среди пациенток исследовательской группы у 16 (15,5%) и в группе сравнения у 47 (17,1%) человек. Умереннодифференцированная карцинома по частоте встречаемости превалировала: в исследовательской группе у 72 (69,9%) и в группе сравнения у 193 (70,2%) больных. Низкодифференцированная карцинома у пациенток исследовательской группы встречалась

у 15 (14,76%), а в группе сравнения 35 (12,7%) человек. Распределение пациенток по степени дифференцировки опухолевых клеток между исследовательской группой и группой сравнения статистически значимо не различалось ($p=0,860$). Опухоль с инвазией более половины толщины миометрия встречалась у 67 (34,9%) в исследовательской группе и у 177 (64,4%) больных в группе сравнения с отсутствием различий по частоте ($p=0,902$). Метастазы опухоли в лимфатические узлы на момент включения пациенток в исследование установлены в исследовательской группе у 28 (27,2%) и в группе сравнения у 61 (22,2%) человека ($p=0,311$). Пациентки исследовательской группы и группы сравнения были однородны по ключевым показателям, представленным выше.

В исследовательской группе ИМТ превышал 40 кг/м² и в среднем составил 41,8±1,71 кг/м². В группе сравнения при отсутствии ожирения ИМТ колебался от 18,5 кг/м² до 30 кг/м² и соответствовал в среднем 24,7±1,92 кг/м². В контрольной группе среди пациенток с ожирением средняя величина ИМТ соответствовала 40,9±1,67 кг/м², а при отсутствии ожирения составила 22,3±1,38 кг/м². Повышение ИМТ было статистически значимым при ожирении по сравнению с пациентками нормального веса тела как среди онкологических больных ($p < 0,001$), так и среди женщин контрольной группы без онкологической патологии ($p < 0,001$). У всех женщин с морбидным ожирением был выявлен синдром инсулинорезистентности, проявляющийся гиперинсулинемией и превышением специфического индекса HOMA-IR выше 2,77.

На гинекологическом осмотре биологический материал из эндоцервикального канала собирали с помощью стандартной щёточки набора Cytoscreen (Hospitex, Италия). При этом через наружный зев шейки матки щёточку-кисточку Cervex-brush вводили в центральный канал, поворачивали по часовой стрелке до пяти раз. Затем съёмную головку щётки откручивали от пластиковой ручки и погружали во флакон со стабилизирующим раствором Cytoscreen solution. Стабилизирующий раствор обеспечивал сохранность клеток от разрушения. С помощью шейкера Cytoshake клетки смывали со щётки, получая гомогенную смесь. С помощью нефелометра Cytoneph фотометрически определяли плотность взвеси клеток. Небольшой объём клеточной суспензии отбирали в цитологическую камеру и с помощью цитоцентрифуги Rotofix-32 приготавливали монослойный мазок на стекле, который затем окрашивали по Романовскому в модификации Паппенгейма и подвергали микроскопическому исследованию с помощью светового микроскопа. Иммуноцитохимическим методом в тонкослойных препаратах определяли наличие или отсутствие вируса папилломы человека.

После выполнения стандартного жидкостного цитологического исследования и получения отрицательного результата в отношении выявления рака шейки матки и отсутствия инфицирования вирусом папилломы человека осуществляли дополнительное генетическое

исследование на мутации (ГИМ) в 18 гена-драйверах опухолевого процесса.

Выделение ДНК из буфера проводили с помощью набора для очистки ДНК QIAamp DNA micro (Qiagen) в соответствии с рекомендациями производителя с последующим определением количества ДНК и хранением при температуре -80°C . Очищенную ДНК амплифицировали в трёх мультиплексных ПЦР со 139 парами праймеров, которые были разработаны для амплификации сегментов длиной от 110 до 142 п.н. изучаемых генов: *AKT1*, *APC*, *BRAF*, *CDKN2A*, *CTNNB1*, *EGFR*, *FBXW7*, *FGFR2*, *KRAS*, *MAPK1*, *NRAS*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *POLE*, *PPP2R1A*, *P TEN*, *RNF43* и *TP53*. Для каждого образца от одного пациента выполняли три мультиплексные реакции, каждая из которых содержала неперекрывающиеся ампликоны. Каждый образец оценивали в двух дублирующих лунках. Для повышения эффективности обнаружения низкочастотных мутаций использовали технологию Safe-SeqS (Safe-Sequencing System) с присвоением уникального идентификатора каждой молекуле-матрице. Фрагменты ПЦР с одинаковым уникальным идентификатором считали мутантными, только если в 95% и более содержали идентичную мутацию. Для характеристики каждой мутации гена рассчитывали частоту минорного аллеля (MAF).

Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Различия средних величин количественных показателей осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни, а частотных показателей с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовательской группе возраст больных варьировал от 32 до 79 лет, в среднем составив 59,7±0,85 года. В группе сравнения возраст пациенток находился в диапазоне от 29 до 84 лет, средний возраст соответствовал 62,3±0,49 года. Различия возраста между исследовательской группой и группой сравнения отсутствовало ($p=0,831$). В контрольной группе пациенток с ожирением возраст колебался от 33 до 76 лет, средний возраст составил 58,6±0,66 года. Среди женщин контрольной группы без ожирения при размахе возраста от 30 до 77 лет средний показатель соответствовал 59,4±1,12 года. Между пациентками контрольной группы с морбидным ожирением и нормальным весом тела возрастные различия отсутствовали ($p=0,729$).

Распределение пациенток по стадиям при первичном выявлении рака тела матки представлено в табл. 1. Среди онкологических больных изучаемых групп сложилось статистически значимое различие более высокой встречаемости поздних III–IV стадий заболевания при морбидном ожирении (35 против 26,9%, $p=0,009$).

В исследовательской группе положительный результат выявления онкогенных мутаций при дополнительном генетическом исследовании эндоцервикальных соскобов

Таблица 1. Распределение пациенток исследовательской группы и группы сравнения по стадиям рака тела матки**Table 1.** Patient distribution in the study and comparison groups by endometrial cancer stage

Стадия	Исследовательская группа (n=103)		Группа сравнения (n=275)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
I	49	47,6	176	64,0	0,009
II	18	17,5	25	9,1	
III	29	28,2	51	18,5	
IV	7	6,8	23	8,4	

Таблица 3. Результаты генетического исследования эндоцервикальных соскобов у женщин контрольной группы при наличии и отсутствии морбидного ожирения**Table 3.** Genetic testing results of endocervical scrapings of patients in the control group with and without morbid obesity

Тест	Контрольная группа с морбидным ожирением (n=47)		Контрольная группа без ожирения (n=179)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Положительный	4	8,5	7	3,9	0,193
Отрицательный	43	91,5	172	96,1	

выявлен в 82,5% (n=85), а в группе сравнения — в 72,4% (n=199). При морбидном ожирении и впервые диагностируемом раке тела матки частота онкогенных мутаций в соскобах эндоцервикального канала была выше ($p=0,042$) (табл. 2).

В контрольной группе при отсутствии онкологической патологии положительный результат выявления мутаций в изучаемых генах-драйверах был единичным и не имел отличий ($p=0,193$) между женщинами с морбидным ожирением (8,5%) и его отличием (3,9%) (табл. 3).

При отсутствии морбидного ожирения у больных раком тела матки чаще других мутировали гены *PTEN* (60,7%), *TP53* (37,8%), *PIK3CA* (29,5%), *PIK3R1* (28%), *CTNNB1* (19,6%), *KRAS* (17,1%), *FBXW7* (12,4%), *FGFR2* (12%), *APC* (11,3%), *POLE* (9,9%) (табл. 4). Медиана частоты мутантных аллелей (MAF) составила 3,7% с межквартильным размахом 1,4–10,5%.

При морбидном ожирении у пациенток исследовательской группы в отличие от группы сравнения чаще мутировали гены *AKT1* (14,6 против 6,2%; $p=0,009$), *MAPK1* (15,5 против 4%; $p=0,0001$), *NRAS* (18,4 против 6,2%; $p=0,0003$), *PIK3CA* (42,7 против 29,5%; $p=0,015$), *PIK3R1* (38,8 против 28%; $p=0,043$), *PTEN* (73,8 против 60,7%; $p=0,019$), *TP53* (49,5 против 37,8%; $p=0,039$) (см. табл. 4). В исследовательской группе медиана частоты мутантных аллелей (MAF) составила 6,4% с межквартильным размахом 3,2–13,7%. В исследовательской группе в отличие от группы сравнения частота мутантных аллелей была статистически значимо выше ($p=0,004$).

Таблица 2. Результаты генетического исследования эндоцервикальных соскобов у больных раком тела матки при наличии и отсутствии морбидного ожирения**Table 2.** Genetic testing results of endocervical scrapings in patients with endometrial cancer with and without morbid obesity

Тест	Исследовательская группа (n=103)		Группа сравнения (n=275)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Положительный	85	82,5	199	72,4	0,042
Отрицательный	18	17,5	76	27,6	

Таблица 4. Частота выявления мутаций генов у больных исследовательской группы и группы сравнения**Table 4.** Gene mutation frequency in the study and comparison groups

Ген	Исследовательская группа (n=103)		Группа сравнения (n=275)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
<i>AKT1</i>	15	14,6	17	6,2	0,009
<i>APC</i>	9	8,7	31	11,3	0,476
<i>BRAF</i>	8	7,8	19	6,9	0,773
<i>CDKN2A</i>	5	4,9	10	3,6	0,589
<i>CTNNB1</i>	17	16,5	54	19,6	0,488
<i>EGFR</i>	7	6,8	15	5,5	0,620
<i>FBXW7</i>	15	14,6	34	12,4	0,571
<i>FGFR2</i>	10	9,7	33	12,0	0,533
<i>KRAS</i>	21	20,4	47	17,1	0,458
<i>MAPK1</i>	16	15,5	11	4,0	0,0001
<i>NRAS</i>	19	18,4	17	6,2	0,0003
<i>PIK3CA</i>	44	42,7	81	29,5	0,015
<i>PIK3R1</i>	40	38,8	77	28,0	0,043
<i>POLE</i>	9	8,7	27	9,8	0,750
<i>PPP2R1A</i>	7	6,8	15	5,5	0,620
<i>PTEN</i>	76	73,8	167	60,7	0,019
<i>RNF43</i>	8	7,8	20	7,3	0,870
<i>TP53</i>	51	49,5	104	37,8	0,039

ОБСУЖДЕНИЕ

Перспективность дополнительного генетического исследования на мутации при выполнении жидкостной цитологии соскобов с эндоцервикса обусловлена отсутствием эффективных методов скрининга рака эндометрия. Так, при раке тела матки в качестве скрининговой методики часто используют трансвагинальное ультразвуковое исследование, определение онкомаркеров в сыворотке крови и в различных биологических средах, контактирующих с опухолью [10, 11]. Однако только у одной женщины из 50 с утолщением эндометрия при ультразвуковом исследовании в дальнейшем с помощью дополнительных диагностических манипуляций подтверждают злокачественную патологию [12].

Повышение частоты онкогенных мутаций у больных с морбидным ожирением может быть следствием продолжительного и выраженного синдрома инсулинорезистентности. Инсулиноподобные пептиды, к которым относят инсулиноподобные факторы роста IGF-1 и IGF-2, инсулин, релаксин и родственные ему пептиды, играют центральную роль в регуляции энергетического обмена, роста и пролиферации раковых клеток и клеток опухолевого микроокружения за счёт трёх сигнальных путей: Ras/MAPK/ERK-1/2; PI3K/Akt/FoxO и PI3K/Akt/mTOR [13–14]. Исследования показали, что препарат для лечения инсулинорезистентности — метформин — обладает противоопухолевой активностью при гинекологических злокачественных новообразованиях за счёт плейотропного механизма, включающего прямое подавление передачи сигналов IGF-1R и косвенное подавление этого сигнального пути путём воздействия на его нижестоящие мишени, включая MAPK и mTOR [15]. Безусловно, гипотеза о влиянии синдрома инсулинорезистентности, инсулиноподобных факторов роста на онкогенные мутации носит предположительный характер и требует дальнейшего доказательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для скрининга рака тела матки дополнительное генетическое исследование соскобов канала шейки матки эффективно в отношении 10 генов — *PTEN*, *TP53*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *CTNNB1*, *KRAS*, *FBXW7*, *FGFR2*, *APC*, *POLE*.

При морбидном ожирении частота выявления мутаций генов, отвечающих за канцерогенез при злокачественных заболеваниях тела матки, повышается.

При морбидном ожирении у больных раком тела матки число мутантных аллелей генов *AKT1*, *MAPK1*, *NRAS*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *PTEN* и *TP53* выше по сравнению с пациентками без коморбидного заболевания.

У пациенток с тяжёлой степенью ожирения для скрининга рака тела матки рекомендуется дополнительное определение мутабельного статуса генов *AKT1*, *MAPK1*, *NRAS* в клетках эндцервикса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Г.М.Ю. — разработка концепции, проведение исследования, написание черновика рукописи, написание рукописи — рецензирование и редактирование; В.Е.В. — проведение исследования, научное руководство; Д.А.А. — валидация результатов, формальный анализ, написание черновика рукописи; Е.М.В. — проведение исследования, написание рукописи — рецензирование и редактирование; Б.Е.В. — разработка концепции, разработка методологии, написание рукописи — рецензирование и редактирование. Все авторы

одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии (протокол № 9 от 06.04.2021). Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие пациенток на участие в научном исследовании.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: G.M.Yu.: conceptualization, investigation, writing—original draft, writing—review & editing; V.E.V.: investigation, supervision; D.A.A.: validation, formal analysis, writing—original draft; E.M.V.: investigation, writing—review & editing; B.E.V.: conceptualization, methodology, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the Local Ethics Committee of the National Medical Research Center of Oncology (protocol No. 9, April 6, 2021). All the participants provided written informed consent prior to enrollment in the study.

Informed consent: Written informed consent to participate in the study was obtained from all the patients.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: All data generated during this study are available in this article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cafforio P, Palmirotta R, Lovero D, et al. Liquid Biopsy in Cervical Cancer: Hopes and Pitfalls. *Cancers*. 2021;13:3968. doi: 10.3390/cancers13163968 EDN: FMLGJB
- Kayukova EV. Role of liquid biopsy in the detection and monitoring of cervical cancer. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2019;18(2):92–101. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-92-101 EDN: FWMFMB
- Liang LA, Einzmann T, Franzen A, et al. Cervical Cancer Screening: Comparison of Conventional Pap Smear Test, Liquid-Based Cytology, and Human Papillomavirus Testing as Stand-alone or Cotesting Strategies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2021;30:474–484. doi: 10.1158/1055-9965 EDN: SNJYIX
- Ma L, Guo H, Zhao Y, et al. Liquid biopsy in cancer current: status, challenges and future prospects. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):336. doi: 10.1038/s41392-024-02021-w EDN: EHBPRZ
- Erickson BK, Kinde I, Dobbins ZC, et al. Detection of somatic TP53 mutations in tampons of patients with high-grade serous ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2014;124(5):881–885. doi: 10.1097/AOG.0000000000000484
- Kinde I, Bettgeowda C, Wang Y, et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Sci Transl Med*. 2013;5(167):167ra4. doi: 10.1126/scitranslmed.3004952
- Wang Y, Li L, Douville C, et al. Evaluation of liquid from the Papanicolaou test and other liquid biopsies for the detection of endometrial and ovarian cancers. *Sci Transl Med*. 2018;10(433):eaap8793. doi: 10.1126/scitranslmed.aap8793 EDN: VHHWYI
- Hazelwood E, Sanderson E, Tan VY, et al. Identifying molecular mediators of the relationship between body mass index and endometrial cancer risk: a Mendelian randomization analysis. *BMC Med*. 2022;20(1):125. doi: 10.1186/s12916-022-02322-3 EDN: WPOLTE
- Fang L, Li X, Fang Y, et al. Association between weight-adjusted-waist index and gynecologic cancers: a population-based study. *Front Nutr*. 2024; 11:1449643. doi: 10.3389/fnut.2024.1449643 EDN: QRWKBK
- Kovalenko NV, Kit OI, Maksimov AYU, Demidova AA. Possibilities of screening for cancer of the uterine body by the content of molecular markers in urine and vaginal-cervical secretion. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023;6(3):141–145. doi: 10.51620/0869-2084-2023-68-3-141-145 EDN: LBVIDC
- Kovalenko NV, Kit OI, Maksimov AYU, Demidova AA. Features of the uterine cavity aspirate proteome in patients with endometrial adenocarcinoma and serous cancer of the uterine body. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023;6(6):317–322. doi: 10.51620/0869-2084-2023-68-6-317-322 EDN: MUGKUJ
- Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKTOCS cohort. *Lancet Oncol*. 2011;12(1):38–48. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70268-0
- Nwabo Kamdje AH, Seke Etet PF, Kipanyula MJ, et al. Insulin-like growth factor-1 signaling in the tumor microenvironment: Carcinogenesis, cancer drug resistance, and therapeutic potential. *Front Endocrinol*. 2022;13:927390. doi: 10.3389/fendo.2022.927390 EDN: NAYZTU
- Lv J, Liu C, Chen FK, et al. M2 like tumour associated macrophage secreted IGF promotes thyroid cancer stemness and metastasis by activating the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Mol Med Rep*. 2021;24(2):604. doi: 10.3892/mmr.2021.12249
- Wang X, Ding S. The biological and pharmacological connections between diabetes and various types of cancer. *Pathol Res Pract*. 2021;227:153641. doi: 10.1016/j.prp.2021.153641 EDN: ELTZOT

ОБ АВТОРАХ

* **Демидова Александра Александровна**, д-р мед. наук, доцент, научный сотрудник, лаб. молекулярной онкологии; адрес: Россия, 344068, Ростов-на-Дону, ул. Фурмановская, д. 100; ORCID: 0000-0003-3545-9359; eLibrary SPIN: 4014-8502; e-mail: alald@inbox.ru

Графская Мария Юрьевна, канд. мед. наук, доцент, докторант; ORCID: 0009-0005-8204-705X; eLibrary SPIN: 5882-7437; e-mail: mariagrafskaja@ya.ru

Вереникина Екатерина Владимировна, д-р мед. наук, заведующая, отд. онкогинекологии; ORCID: 0000-0002-1084-5176; eLibrary SPIN: 6610-7824; e-mail: ekat.veren@yandex.ru

Ермилова Мария Викторовна, врач, консультативная поликлиника; ORCID: 0009-0006-7638-3097; e-mail: mariaermilova@ya.ru

Бова Елена Викторовна, канд. мед. наук, заведующая, эндокринологический центр; ORCID: 0009-0008-3611-6749; e-mail: bova_ev@rostgmu.ru

AUTHORS INFO

* **Alexandra A. Demidova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor, research associate, Lab. of Molecular Oncology; address: 100 Furmanovskaya st, Rostov-on-Don, Russia, 344068; ORCID: 0000-0003-3545-9359; eLibrary SPIN: 4014-8502; e-mail: alald@inbox.ru

Maria Yu. Grafskaya, MD, Cand. Sci. (Medicine), Doctoral Student; ORCID: 0009-0005-8204-705X; eLibrary SPIN: 5882-7437; e-mail: mariagrafskaja@ya.ru

Ekaterina V. Verenikina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Head, Depart. of Oncogynecology; ORCID: 0000-0002-1084-5176; eLibrary SPIN: 6610-7824; e-mail: ekat.veren@yandex.ru

Maria V. Ermilova, Doctor, Consulting Clinic; ORCID: 0009-0006-7638-3097; e-mail: mariaermilova@ya.ru

Elena V. Bova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Head, Endocrinology Center; ORCID: 0009-0008-3611-6749; e-mail: bova_ev@rostgmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author