



ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ТЕЛА МАТКИ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

К.С. Титов^{1, 2}, А.М. Арутюнян¹, С.С. Лебедев^{1, 3}, Е.А. Соколов^{1, 3}

¹Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина, 2-й Боткинский проезд, д. 5, г. Москва, 125284, Россия

²Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия

Резюме. Актуальность. За последнее десятилетие наблюдается тенденция роста первично-множественных злокачественных образований. Частота первично-множественного рака в мире колеблется от 2 до 17% по данным ESMO, в частности частота синхронного рака составляет около 6%. Среди больных первично-множественным раком основную долю составляют пациенты с двумя опухолями. Самые частые гинекологические заболевания, ассоциированные с раком молочной железы – рак яичников, рак эндометрия и рак шейки матки. *Цель исследования:* изучить клинико-морфологические характеристики пациенток с первично-множественным раком молочной железы и тела матки. *Материал и методы.* Ретроспективный анализ истории болезни пациенток с первично-множественным раком, состоящих на учете в ЦАОПе ММНЦ им. С. П. Боткина. *Результаты.* У 35,0% пациенток был диагностирован ПМСР с медианой временного промежутка между выявлением опухолей 2,0 месяца (Q₁-Q₃ 1,0-1,3). У 65,0% – ПММР с медианой времени между выявлением опухолей 90,0 месяцев (Q₁-Q₃ 37,5-179,5). Возраст пациенток с ПМСР на момент диагностики первой опухоли составил 38-78 лет, в среднем – 61,7±11,4 лет, а возраст пациенток с ПММР на момент диагностики первой опухоли был 33-83 лет, в среднем – 57,9±11,1 лет (p>0,05). Превалировала IA стадия РМЖ и РТМ – 46,3% и 53,8% наблюдений соответственно; протоковая карцинома РМЖ – 87,5%, люминальный В HER2-отрицательный – 37,5% наблюдения и эндометриоидный РТМ – 85,0% наблюдений. *Выводы.* У пациенток с первично-множественным раком молочной железы и раком тела матки преимущественно опухоли выявляются на I стадии, с менее агрессивным гистологическим типом, наиболее благоприятным молекулярным типом РМЖ. В большинстве случаев методом выбора лечения обеих опухолей является операция. Проведение лучевой терапии по поводу РМЖ статистически значительно повышает риск развития рака тела матки в 2,6 раза.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: первично-множественные новообразования / Neoplasms, Multiple Primary [D009370]; рак молочной железы / Breast Neoplasms [D001943]; рак эндометрия (рак тела матки) / Endometrial Neoplasms [D016889]; эндометриоидная карцинома / Carcinoma, Endometrioid [D018269]; протоковая карцинома молочной железы / Carcinoma, Ductal, Breast [D018270]; синхронные новообразования / Synchronous Neoplasms [D013997]; метакронные новообразования / Metachronous Neoplasms [D008679]; градиация опухолей / Neoplasm Grading [D060787]; стадирование опухолей / Neoplasm Staging [D009367]; прогноз / Prognosis [D011379]; ретроспективные исследования / Retrospective Studies [D012189]; адъювантная лучевая терапия / Radiotherapy, Adjuvant [D018714]; факторы риска / Risk Factors [D012307]; гормон-рецептор-позитивное злокачественное новообразование / Hormone Receptor Positive Malignancy [D020249]; HER2-негативная карцинома / HER2 Negative Carcinoma [D000077298]; новообразования матки / Uterine Neoplasms [D016889]; клинические наблюдения / Case Reports [D002363].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании.

Для цитирования: Титов К.С., Арутюнян А.М., Лебедев С.С., Соколов Е.А. Первично-множественный рак молочной железы и тела матки: клинико-морфологические особенности. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье. 2026;16(1):36-45. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2026.1.CLIN.4>

MULTIPLE PRIMARY CANCERS OF THE BREAST AND ENDOMETRIUM: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES

Konstantin S. Titov^{1, 2}, Anna M. Arutyunyan¹, Sergey S. Lebedev^{1, 3}, Egor A. Sokolov^{1, 3}

¹Moscow S.P. Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, 2nd Botkinsky proezd, 5, Moscow, 125284, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya str., 2/1, building 1, Moscow, 125993 Russia

Abstract. *Introduction.* Over the past decade, there has been an increase in the number of multiple primary malignant tumors. The incidence of multiple primary cancers in the world ranges from 2% to 17%, with a synchronous cancer incidence of approximately 6%. Among patients with multiple primary cancers, the majority have two tumors. The most common gynecological diseases associated with breast cancer are ovarian cancer, endometrial cancer and cervical cancer. *Aim:* to study the clinical and morphological characteristics of patients with multiple primary breast and endometrial cancer. *Material and methods.* A retrospective analysis of patients with multiple primary cancers registered at the Moscow S.P. Botkin multidisciplinary research and clinical center was conducted. *Results.* 35,0% of patients were diagnosed with SMPC, with a median time interval of 2,0 months between tumors detection (Q₁-Q₃ 1,0-1,3), 65,0% had MMPC with a median time between tumor detection of 90,0 months (Q₁-Q₃ 37,5-179,5). The age of patients with SMPC at the time of diagnosis of the first tumor was 38-78 years, with an average of 61,7±11,4 years, and the age of patients with MMPC at the time of diagnosis of the first tumor was 33-83 years, with an average of 57,9±11,1 years (p > 0,05). IA stage of breast cancer and endometrial cancer prevailed – 46,3% and 53,8% of cases, respectively; as well as breast ductal carcinoma – 87,5%, luminal B HER2 negative – 37,5% of cases and endometrial cancer – 85,0% of cases. *Conclusions.* In patients with multiple primary breast and endometrial cancer, tumors are predominantly detected at stage I, with a less aggressive histological type and the most favorable molecular type of breast cancer. In most cases, surgery is the treatment of choice. Radiation therapy for breast cancer increased the risk of developing endometrial cancer by 2,6 times.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical standards. The authors confirm that the rights of the subjects participating in the study were respected, including obtaining informed consent where required.

Cite as: Titov K.S., Arutyunyan A.M., Lebedev S.S., Sokolov E.A. Multiple primary cancers of the breast and endometrium: clinical and morphological features. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health. 2026;16(1):36-45. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2026.1.CLIN.4>



ВВЕДЕНИЕ

Благодаря улучшению методов диагностики онкологических заболеваний, совершенствованию тактики лечения, не только отмечается тенденция снижения смертности от рака молочной железы и опухолей репродуктивной системы за последнее десятилетие, но и выявляется больше первично-множественных опухолей [1]. В настоящее время рабочей группой IARC (международное агентство по изучению рака) разработаны рекомендации по определению первично-множественного рака: выявление двух или более первичных раков; развитие первичного рака в первичной локализации или ткани и не являющегося рецидивом или метастазом; только одна опухоль может развиваться в одном органе или паре органов [2]. Согласно международному агентству по изучению рака термин синхронный первично-множественный рак применим в тех случаях, когда диагностировано два злокачественных образования в течение 6 месяцев [3].

За последние 8 лет наблюдается тенденция роста первично-множественных злокачественных образований (ПМЗО), если в 2015 г. было выявлено 26,8 случаев на 100 тыс. населения, то к 2023 году этот показатель уже составил 52,8 случаев [1]. В 2023 г. было выявлено 77433 новых случаев ПМЗО. Число выявленных синхронных опухолей в 2023 году составило 28,7%, если сравнивать с годом ранее – 26,5%, то также видим рост показателя. К концу 2023 года количество пациентов с первично-множественными опухолями составило 288345, что соответствует 6,9% от общего числа пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением.

По данным ESMO, частота первично-множественного рака в мире колеблется от 2% до 17% (Vogt A., 2017), среди них частота синхронного рака составляет около 6%. Ряд авторов также сообщают, что синхронные опухоли встречаются реже, чем метасинхронные. Среди пациентов с первично-множественным раком основную долю составляют пациенты с двумя опухолями [4].

Известно, что у пациентов со злокачественной опухолью выше риск развития второй опухоли, чем в популяции [5]. У 1,2–3,5% онкологических пациентов вторая злокачественная опухоль является случайной находкой в результате обследования [6]. Частота развития второго онкологического заболевания, преимущественно женской репродуктивной системы, у пациенток с раком молочной железы колеблется в пределах 4–16% и приблизительно на 17% больше, чем в популяции [7, 8].

Ge S. и соавт. (2022), изучив первично-множественный рак молочной железы и других локализаций отмечают, что самые частые гинекологические заболевания, ассоциированные с раком молочной же-

лезы – рак яичников, рак эндометрия и рак шейки матки. С одной стороны, такое сочетание первично-множественных опухолей можно объяснить гормональной взаимосвязью между молочными железами и органами репродуктивной системы [9]. С другой стороны, следует отметить, что рак молочной железы занимает лидирующую позицию в онкологической заболеваемости среди женского населения [1], рак тела матки – самая часто встречающаяся злокачественная опухоль малого таза у женщин во всем мире [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: анализ клинико-морфологических характеристик пациенток с первично-множественным раком молочной железы и раком тела матки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основе исследования лежит ретроспективный анализ историй болезни пациенток с первично-множественным раком молочной железы и тела матки, состоящих на учёте в ЦАОПе ММНКЦ им. С.П. Боткина с 2013 по 2025 гг.

Для расчёта объёма выборки применялось несколько формул:

$$n = (t^2 \times P \times Q) / \Delta^2,$$

где t^2 – критическое значение критерия Стьюдента при соответствующем уровне значимости (при уровне значимости 0,05 $t^2 - 1,96$);

P – доля случаев, в которых встречается изучаемый признак;

Q – доля случаев, в которых не встречается изучаемый признак ($100 - P$);

Δ^2 – предельно допустимая ошибка (5%).

При расчёте по вышеуказанной формуле получены следующие данные:

$$n = 1,96 \times 17\% \times 83\% / 25\% = 110,6 \text{ пациенток.}$$

Расчёт объёма выборки по методике К.А. Отдельновой (1980) в зависимости от заданной точности исследования. Учитывая, что данные представлены в научной статье, то для исследования средней точности с уровнем значимости $p = 0,05$ необходимо набрать в выборку 100 пациенток.

Расчёт объёма выборки по номограмме Альтмана при допустимой ошибке 5% (Δ^2) и мощности исследования 80% – 0,80 ($1 - \beta$) указал на объём 110 пациенток.

На период написания статьи набрана выборка объёмом 80 пациенток.

Критерии включения в исследование: наличие инвазивной формы двух онкологических заболеваний – рака тела матки и рака молочной железы, метастатическая природа которых морфологически исключена. Критерии невключения в исследование: рак молочной железы и тела матки *in situ*. Для исследования был применён сплошной метод отбора пациенток.

Для стандартизации данных были построены диаграммы характеристики пациенток, включавшие возраст, стадии заболеваний, гистологические типы опухолей, молекулярный тип рака молочной железы, возраст пациенток на момент манифестации первой и второй злокачественных опухолей, гинекологический анамнез, интервал времени между развитием обоих заболеваний.

Стадирование рака тела матки проводилось по системе TNM (8-й пересмотр, 2017) и классификации FIGO (2009). Стадирование рака молочной железы проводилось по международной гистологической классификации ВОЗ от 2019 года. Для клинического стадирования применялись результаты магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии.

При статистическом анализе количественных показателей рассчитывалось среднее значение M (в случае нормального распределения числовых показателей) со стандартным отклонением SD и медиана Me (в случае распределения, отличного от нормального) с межквартильным размахом Q_1-Q_3 . При анализе влияния фактора риска на исход какого-либо события рассчитывался точный критерий Фишера с помощью четырёхпольной таблицы сопряженности, а также отношение шансов (ОШ). Показатели считались статистически значимыми при получении значения p -value менее 0,05. Для оценки влияния независимых факторов на исход какого-либо события применялся метод бинарной логистической регрессии. Для оценки влияния факторов на риск развития события был применен регрессионный анализ Кокса. Для оценки влияния независимых категориальных переменных на количественный показатель применялся многофакторный дисперсионный анализ (multifactorial ANOVA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 80 пациенток с первично-множественным раком молочной железы и тела матки, из которых у 28 (35,0%) пациенток был диагностирован синхронный рак с интервалом времени от 0 до 6 месяцев, при этом показатель 0 учитывался тогда, когда оба заболевания диагностировались менее, чем за 1 месяц, медиана временного промежутка между двумя опухолями составила 2,0 месяца (Q_1-Q_3 1,0-3,0). У 52 (65,0%) пациенток с метакронным раком интервал времени между диагностикой заболеваний был от 8 до 439 месяцев, медиана составила 90,0 месяцев (Q_1-Q_3 37,5-179,5). Из 80 пациенток у 46 (57,5%) первично развился рак молочной железы, соответственно у 34 (42,5%) – рак тела матки. На рисунке 1 представлена столбиковая диаграмма, отображающая средний возраст пациенток с метакронным (1 столбик) и синхронным (2 столбик) первично-множественным раком на момент диагностики первой опухоли.

Возраст пациенток с синхронным первично-множественным раком на момент диагностики первой опухоли был в диапазоне от 38 до 78 лет, в среднем составил $61,7 \pm 11,4$ года, а возраст пациенток с метакронным раком колебался от 33 до 83 лет, в среднем составил $57,9 \pm 11,1$ года.

При анализе возраста пациенток с первично-множественным раком на момент формирования выборки возраст был в пределах от 41 до 89 лет, в среднем составил $69,9 \pm 9,2$ года.

На рисунке 2 представлена ящичная диаграмма, отображающая возраст пациенток на момент манифестации первой злокачественной опухоли, в зависимости от типа опухоли, выявленной первично.

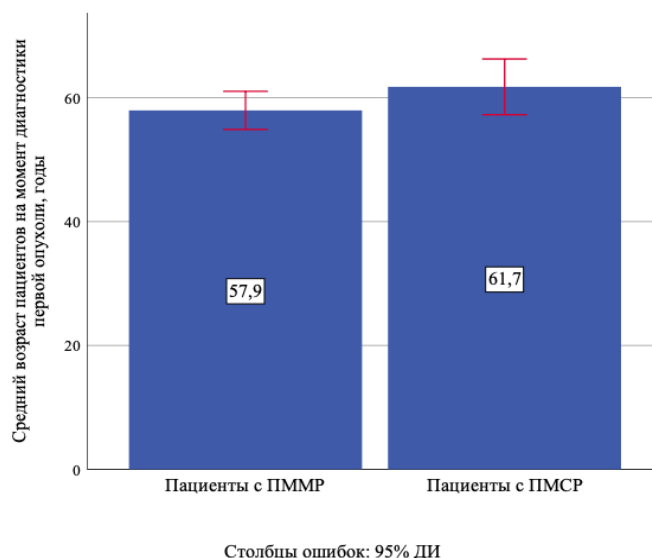


Рисунок 1. Столбиковая диаграмма возраста пациенток с первично-множественным раком на момент диагностики первой опухоли

Figure 1. Bar chat of the age of patients with primary multiple cancer at the time of first tumor diagnosis

Примечание: ПММР – первично-множественный метакронный рак; ПМСР – первично-множественный синхронный рак.

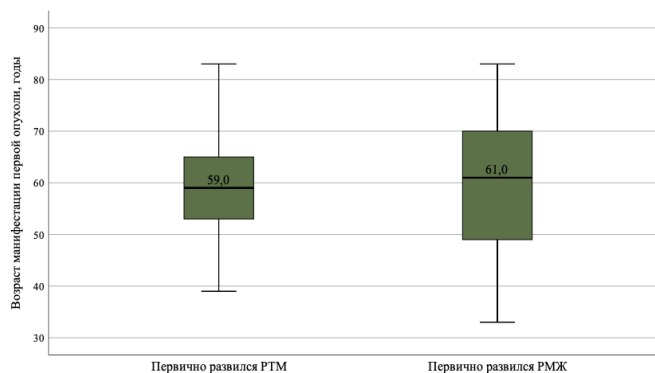


Рисунок 2. Ящичная диаграмма возраста больных на момент манифестации первой злокачественной опухоли

Figure 2. Box plot of the age of patients at the time of the first tumor manifestation

Примечание: РТМ – рак тела матки, РМЖ – рак молочной железы

Возраст пациенток на момент манифестации первично рака тела матки был в пределах 39-83 года, медиана составила 59,0 года (Q_1 - Q_3 53,0-65,0), возраст пациенток на момент манифестации первично рака молочной железы колебался от 33 до 83 лет, медиана составила 61,0 года (Q_1 - Q_3 49,0-70,0).

У 10 (12,5%) пациенток в анамнезе было третье онкологическое заболевание: в 3 наблюдениях – рак молочной железы, в 3 наблюдениях – ЗНО ЖКТ, в том числе толстой и прямой кишки, у 2 пациенток – рак щитовидной железы и по 1 наблюдению:

почечно-клеточный рак, рак поджелудочной железы и холангиокарцинома.

На рисунке 3 представлена частота диагностики стадий рака молочной железы и рака тела матки.

В подавляющем большинстве случаев была диагностирована IA стадия рака молочной железы и рака тела матки – 37 (46,3%) и 43 (53,8%) наблюдений соответственно.

На рисунке 4 представлены диаграммы, отображающие частоту встречаемости гистологических типов рака молочной железы и рака тела матки и молекулярный тип рака молочной железы.

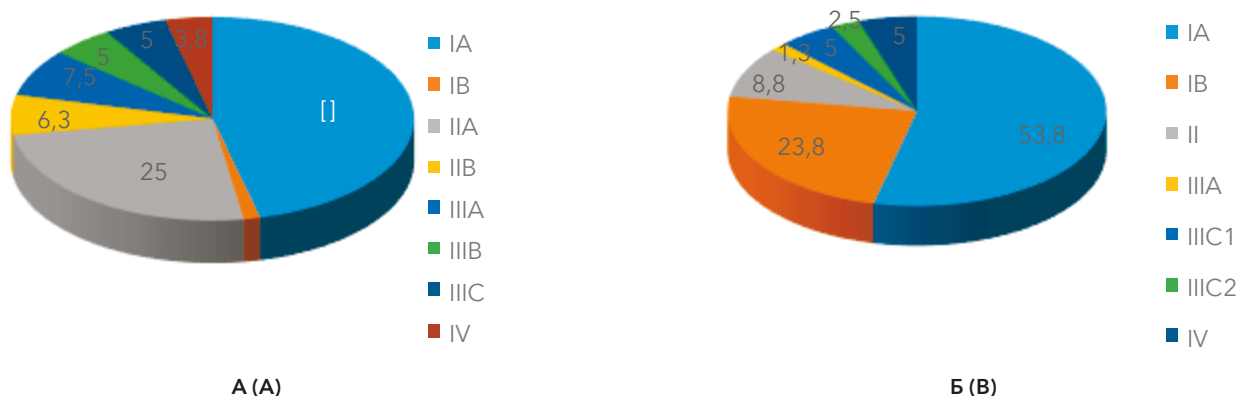


Рисунок 3. Частота встречаемости стадий рака молочной железы (А) и рака тела матки (Б), %
Figure 3. Frequency of occurrence of breast cancer stage (A) and uterine cancer stage (B), %

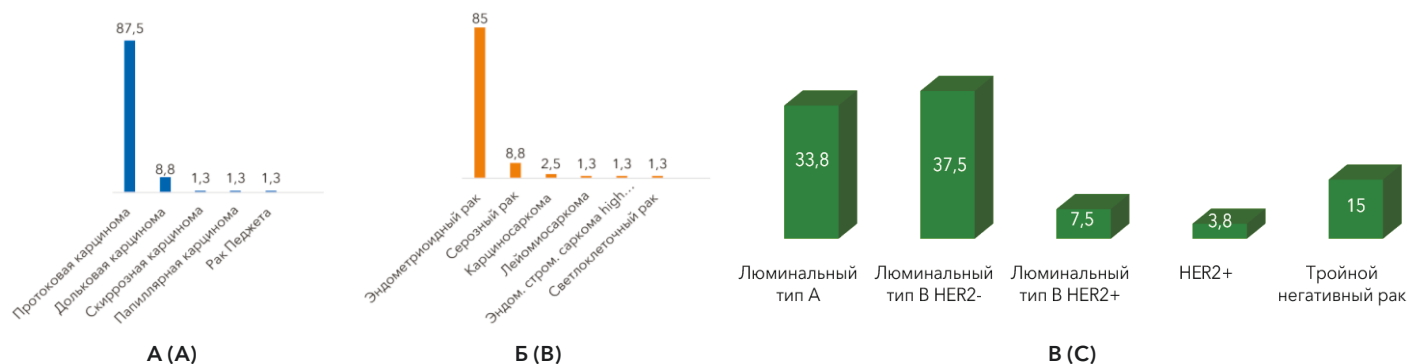


Рисунок 4. Частота встречаемости гистологических типов рака молочной железы (А) и рака тела матки (Б), а также молекулярного типа рака молочной железы (В), %
Figure 4. Frequency of occurrence of breast cancer (A) and uterine cancer (B) histological types, as well as breast cancer molecular type (C), %

Анализ гистологического и молекулярного строения рака молочной железы выявил превалирование протоковой карциномы – 70 (87,5%) и люминального В типа без экспрессии HER2 рецепторов – 30 (37,5%) наблюдения. Среди гистологической структуры рака тела матки чаще встречалась эндометриальная аденокарцинома – 68 (85,0%) наблюдений.

На рисунке 5 представлена кривая гинекологического анамнеза пациенток. В структуре гинекологических заболеваний встречались различные патологии, однако значимыми заболеваниями, лежащими в основе развития рака тела матки, являются полип эндометрия и гиперплазия эндометрия.

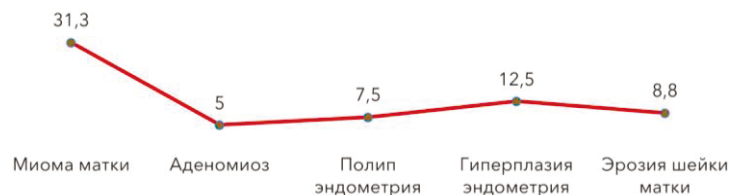


Рисунок 5. Гинекологический анамнез пациенток, %
Figure 5. Gynecological anamnesis of patients with primary multiple cancers, %

При сборе анамнеза оказалось, что гинекологический анамнез был отягощён у 64 (80,0%) пациенток. Самой частой гинекологической патологией была миома матки – 25 (31,3%) наблюдений. Обращает на себя внимание наличие гиперплазии эндометрия у 10 (12,5%) пациенток и полипа эндометрия у 6 (7,5%) пациенток, которые являются фоновым заболеванием для развития рака тела матки, однако не все эти пациентки принимали тамоксифен. Следует отметить, что тамоксифен по поводу рака молочной железы принимали 10 (12,5%) пациенток, из них у 1 пациентки развился полип эндометрия, у 4 пациенток – гиперплазия эндометрия и 5 пациенток не было патологии эндометрия на фоне приёма препарата. При статистическом анализе получены данные о значимом влиянии приёма тамоксифена на развитие гиперплазии эндометрия ($p=0,024$), частота развития гиперплазии эндометрия при приёме тамоксифена составила 40,0%, в отсутствие препарата – 9,2%. Шанс развития гиперплазии эндометрия среди пациенток, принимавших тамоксифен в 6,5 раза выше, чем среди не принимавших препарат (95% ДИ 1,44–29,9).

При статистическом анализе влияния приема тамоксифена на развитие полипа эндометрия или рака тела матки значимого показателя не получено ($p>0,05$).

При изучении паритета беременности у большинства пациенток были 2 беременности – 17 (21,3%) наблюдений, 2 родов – 30 (37,5%) наблюдений. Возраст менопаузы был от 41 до 57 лет, медиана составила 51,0 год (Q_1 – Q_3 50,0–53,0 года). При статистическом анализе не было получено взаимосвязи между возрастом наступления менопаузы и развитием рака молочной железы или рака тела матки.

У 57 (71,3%) пациенток известна информация о наследственности, в контексте изучения первично-множественного рака молочной железы и тела матки наиболее ценной является информация о наличии злокачественных заболеваний у родственников первой или второй степени родства, а именно рака молочной железы, саркомы мягких тканей, лейкемии, аденокарциномы (синдром Ли-Фраумени) и рака кишечника, тела матки, желудка и яичников (синдром Линча). Таким образом из 57 пациенток у 12 (21,0%) наследственность была отягощена раком молочной железы, у 11 (19,3%) – раком желудка, у 3 (5,3%) – раком тела матки, раком кишечника болели родственники 2 (3,4%) пациенток и рак яичников был у родственников 1 (1,7%) пациентки. Исходя из вышеуказанных данных отдельные нозологии были выявлены у ближайших родственников, тем не менее синдромы не были диагностированы в семье.

На рисунке 6 представлена диаграмма рассеяния, отображающая возрастные диапазоны, в которых чаще развиваются рак молочной железы и рак тела матки, и частота развития молекулярного типа рака молочной железы.

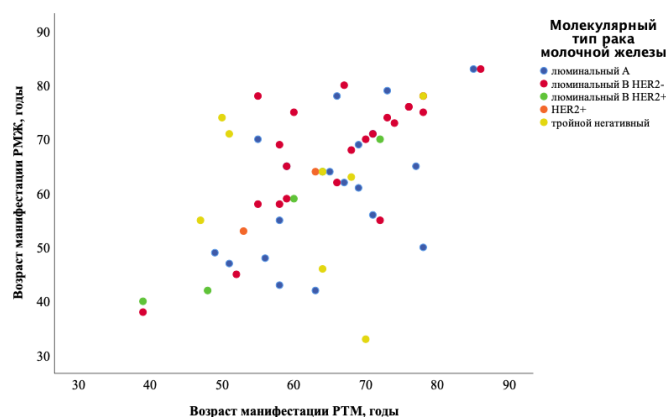


Рисунок 6. Диаграмма рассеяния возраста пациенток с первично-множественным раком молочной железы и раком тела матки

Figure 6. Scatterplot of patients with primary multiple breast cancer and uterine cancer

Из диаграммы следует, что у пациенток с первично-множественным раком заболеваемость опухолью молочной железы преимущественно охватывает возрастной диапазон от 40 до 80 лет, а пик заболеваемости раком тела матки приходится на 50–80 лет. Среди молекулярного типа рака молочной железы превалирует люминальный А и люминальный В HER- типы.

При анализе влияния независимых факторов на развитие первично-множественного рака статистически значимых показателей не получено ($p>0,05$), а также получен низкий коэффициент детерминации Найджелкерка – 0,173, который определяет меру дисперсии вероятности развития первично-множественного рака.

Объём лечения рака молочной железы был следующий: 19 (23,8%) пациенткам выполнено хирургическое лечение с последующей гормонотерапией; 13 (16,3%) пациенткам выполнено хирургическое лечение с адъювантной лекарственной терапией – химио- или таргетной терапией, 4 из них назначена ещё гормонотерапия; 25 (31,2%) пациенткам выполнено хирургическое лечение с адъювантной лучевой терапией, 23 из них назначена ещё и гормонотерапия; 17 (21,3%) пациенток получили комплексное лечение: операция, лекарственное лечение и лучевая терапия, 11 из них получили ещё и гормонотерапию; 1 (1,3%) пациентка ввиду распространённого процесса получила лекарственное лечение и лучевую терапию; 5 (6,3%) пациенткам не выполнено радикальное лечение ввиду

функционального статуса ECOG3-4, 3 (3,8%) пациентки получили только гормонотерапию, 2 (2,5%) пациенткам было противопоказано специфическое лечение, назначена симптоматическая терапия. Как следует из вышеизложенного, основной метод лечения был хирургический, который выполнен 74 (92,5%) пациенткам. Поскольку среди молекулярных типов рака молочной железы преобладают люминальные типы, то часто назначаемым лечением была гормонотерапия, которую получили 60 (75,0%) пациенток.

Из 75 пациенток, которым выполнено хирургическое лечение, 44 (58,7%) проведена мастэктомия, 31 (41,3%) – резекция молочной железы.

По поводу рака тела матки было выполнено следующее лечение: только операция проведена 54 (67,5%) пациенткам; операция с адъювантной лучевой терапией (ДЛТ или брахитерапия) проведена 20 (25%) пациенткам; 4 (5,0%) пациенткам выполнена химиотерапия. Двум (2,5%) пациенткам было противопоказано специфическое лечение, назначена симптоматическая терапия. При раке тела матки также основным методом лечения было хирургическое лечение, которое выполнено 74 (92,5%) пациенткам, при этом, в связи с тем, что у большинства пациенток была диагностирована I стадия заболевания, 67,5% пациенток оказалось достаточно выполнения только хирургического лечения. Симультанное лечение было выполнено 7 (8,8%) пациенткам.

Было изучено влияние отдельных факторов на развитие второй злокачественной опухоли у пациенток, для получения валидных данных расчёт производился в когорте пациенток с метакронным раком, а именно: проведение лучевой терапии, химио- или таргетной терапии по поводу РМЖ на развитие РТМ и проведение лучевой терапии, химио- или таргетной терапии по поводу РТМ на развитие РМЖ.

При оценке комплексного влияния факторов на риск развития рака тела матки у пациенток с раком молочной железы с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(0,974 \times X_1 + 0,865 \times X_2),$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск развития рака тела матки для i -го пациента за определенный период времени (в%);

$h_0(t)$ – базовый риск развития рака тела матки за определенный временной период t (в%);

X_1 – наличие лучевой терапии по поводу РМЖ;

X_2 – наличие химио- или таргетной терапии по поводу РМЖ.

Модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Значения базового риска развития рака тела матки для разных временных периодов наблюдения представлены в таблице 1.

Изменения рисков развития рака тела матки в зависимости от наличия каждого из факторов указаны в таблице 2.

Таблица 1. Значения базового риска развития рака тела матки для разных временных периодов наблюдения (максимальный срок – 121 месяц)

Table 1. Baseline risk values for developing endometrial cancer for different observation periods (maximum period – 121 months)

Временные периоды, мес.	Значение базового риска $h_0(t), \%$
12	5,9
24	16,5
36	27,5
48	33,8
60	40,0
72	42,1
84	48,0
96	48,2
108	55,6
120	74,7

Таблица 2. Изменения рисков развития рака тела матки у пациенток с первично-множественным метакронным в зависимости от наличия факторов риска

Table 2. Changes in the risks of developing uterine cancer in patients with multiple primary metachronous cancer depending on the presence of risk factors

Факторы риска	Изменения рисков при наличии факторов		p
	HR	95% ДИ	
Наличие лучевой терапии по поводу РМЖ	2,648	1,158-6,058	0,021*
Наличие химио- или таргетной терапии по поводу РМЖ	2,375	1,005-5,613	0,049

Примечание: * – влияние фактора статистически значимо ($p < 0,05$).

В соответствии с результатами проведенного анализа, отмечалось статистически значимое увеличение рисков развития рака тела матки при проведении лучевой терапии по поводу РМЖ в 2,648 раза и при проведении химио- или таргетной терапии в 2,375 раза.

При расчёте риска развития рака молочной железы у пациенток с РТМ, которым проводилась лучевая терапия или химиотерапия, регрессионная модель Кокса получилась статистически не значимой ($p > 0,05$), таким образом лучевое или лекарственное специфическое лечение рака тела матки не повышает риск развития рака молочной железы.

При анализе влияния независимых факторов на временной интервал между развитием двух опухолей статистически значимое влияние оказал только тройной-негативный тип РМЖ ($p = 0,015$), однако вклад этого фактора на интересующий показатель был низким ($\eta^2 = 16,3\%$), поэтому не учитывался.

Показатели общей (табл. 3, рис. 7) и безрецидивной (табл. 4, рис. 8) пятилетней выживаемости рас-

считаны с момента выявления второй злокачественной опухоли.

Проведённый с помощью метода Каплана – Мейера анализ показал, что медиана общей выживаемости от начала наблюдения не достигнута. Среднее время наступления летального исхода составило $134,5 \pm 4,1$ месяца (95% ДИ 126,4–142,6 месяца).

Таблица 3. Общая пятилетняя выживаемость пациенток с первично-множественным раком

Table 3. Overall five-year survival rate of patients with multiple primary cancer

Срок наблюдения, месяцы	Число пациенток, оставшихся под наблюдением	Общая выживаемость, %
12	65	95,9
24	47	92,6
36	34	92,6
48	25	92,6
60	19	92,6

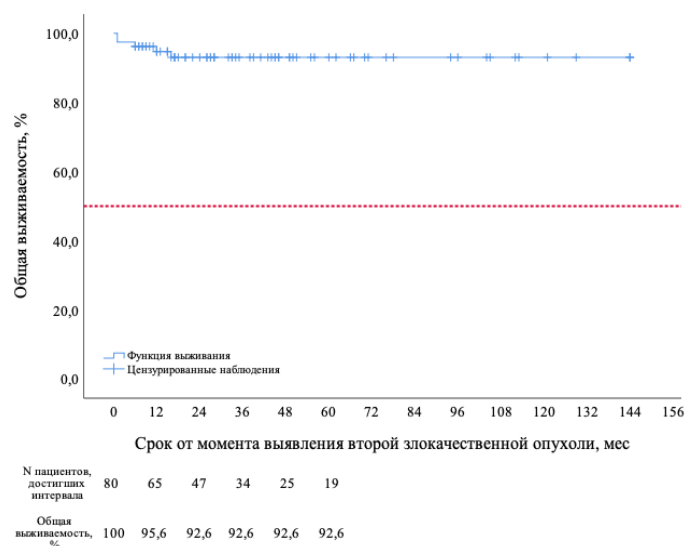


Рисунок 7. Кривая общей выживаемости Каплана – Мейера
Figure 7. Kaplan-Meier overall survival curve

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным GLOBOCAN (2022), рак молочной железы занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин во всём мире. Рак тела матки чаще других онкогинекологических заболеваний диагностируется среди женского населения. Частота первично-множественных опухолей имеет прямую корреляцию с показателем возраста, также тенденция роста связана с внедрением в рутинную практику современных медицинских технологий [11].

Рак молочной железы – самая распространённая опухоль в структуре первично-множественного рака у женщин, которая чаще всего ассоциирована со злокачественными опухолями женских половых органов, особенно раком тела матки [12]. В исследо-

На рисунке 8 представлена пятилетняя безрецидивная выживаемость. Проведённый с помощью метода Каплана – Мейера анализ показал, что медиана общей выживаемости от начала наблюдения составила $144,0 \pm 53,3$ месяца (95% ДИ 39,5–248,5 месяцев). Среднее время развития рецидива составило $112,4 \pm 9,1$ месяцев (95% ДИ 94,6–130,3 месяцев).

Таблица 4. Безрецидивная пятилетняя выживаемость пациенток с первично-множественным раком

Таблица 4. Five-year relapse-free survival of patients with multiple primary cancer

Срок наблюдения, месяцы	Число пациенток, оставшихся под наблюдением	Безрецидивная выживаемость, %
12	61	100
24	45	94,5
36	32	92,1
48	23	82,5
60	17	78,5

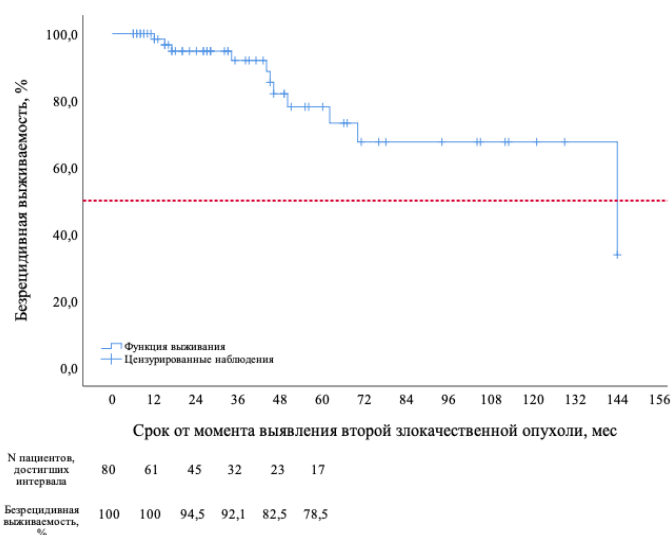


Рисунок 8. Кривая безрецидивной выживаемости Каплана-Мейера
Figure 8. Kaplan-Meier relapse-free survival curve

вании Tanjak P. и соавт. (2021) у 70,87% пациенток с первично-множественным раком был диагностирован метакронный рак и у 29,13% – синхронный рак. Средний возраст пациенток на момент выявления первой опухоли был 60 лет. По данным других авторов возраст пациенток с первично-множественным раком колебался от 38 до 76 лет, медиана составила 59 лет [13]. В нашем исследовании получены схожие данные, большую часть выборки составили пациентки с метакронным первично-множественным раком – 52 (65,0%) наблюдения, у 28 (35,0%), соответственно, был синхронный рак. Возраст пациенток с синхронным раком на момент диагностики первой опухоли колебался от 38 до 78 лет, в среднем составил $61,7 \pm 11,4$ года, а возраст пациенток с метакронным раком на момент диагно-

стики первой опухоли был в диапазоне от 33 до 83 лет, средний возраст составил $57,9 \pm 11,1$ года.

В корейском исследовании был проанализирован отдельно возраст пациенток с синхронным первично-множественным раком и метакронным раком на момент диагностики первой опухоли, авторы отметили, что показатели значительно различаются: пациентки с синхронным раком моложе пациенток с метакронным раком приблизительно на 10 лет [14]. В нашей работе ввиду относительно небольшой выборки не было целесообразности анализировать отдельно возраст пациенток с синхронным раком и метакронным раком, мы рассчитали показатели всей выборки, при этом возраст пациенток колебался в пределах 41-89 лет, в среднем составил $69,9 \pm 9,2$ года.

В китайском исследовании, включившем 167 пациенток с первично-множественным раком различных локализаций, были проанализированы гистологические типы и стадии заболеваний, большую часть опухолей составила аденокарцинома – 82,14%, в отношении стадии заболеваний среди первой выявленной опухоли доминировала II стадия – 32,52%, вторая опухоль чаще выявлялась на I стадии – 32,50% [15]. В нашем исследовании также превалировала аденокарцинома как в структуре рака молочной железы, так и в структуре рака тела матки: протоковая и дольковая карцинома молочной железы – 77 (96,3%) наблюдений и эндометриоидная карцинома тела матки – 68 (85,1%) пациенток соответственно. Чаще была диагностирована IA стадия рака молочной железы – 37 (46,3%) пациенток и рака тела матки – 43 (53,8%).

Stern T. и соавт. (2021) исследовали 67 пациенток с первично-множественным раком молочной железы и раком тела матки, поделив когорту на две группы: 1 группа – пациентки, у которых первично развился рак молочной железы (64,18%) и 2 группа – пациентки, у которых первично развился рак тела матки (35,82%). Средний возраст пациенток на момент диагностики злокачественной опухоли в 1 группе составил 54,8 года, во 2 группе – 59,2 года ($p=0,14$). Средний интервал между выявлением рака молочной железы и рака тела матки составил 144,5 месяцев, в то время как интервал между диагностикой рака тела матки и рака молочной железы – 67,08 ($p=0,002$). Гистологические типы рака эндометрия различались в обеих группах: в 1 группе у 19 (44,19%) пациенток был эндометриоидный рак, у 18 (41,86%) пациенток – серозный рак, у 4 (9,5%) пациенток – светлоклеточный рак и у 2 (4,25%) пациенток – саркома матки; во 2 группе у 21 (87,5%) пациентки был эндометриоидный рак, у 3 (12,5%) пациенток был серозный рак. Различия между двумя группами относительно количества эндометриоидного и се-

розного рака были статистически значимыми ($p=0,0037$). В 1 группе было больше пациенток с III-IV стадиями рака тела матки по сравнению со 2 группой (30,77% против 5,6%, $p=0,04$). Относительно стадий рака молочной железы значимых различий в группах не получено [16].

В нашем исследовании, также как и в вышеуказанной работе, было больше пациенток, у которых первично развился рак молочной железы – 46 (57,5%) наблюдений, соответственно у 34 (42,5%) пациенток первично развился рак тела матки. Касательно возраста пациенток на момент диагностики первой злокачественной опухоли нами получены разноречивые данные по отношению к исследованию коллег: возраст пациенток на момент манифестации первично рака тела матки был в пределах 39-83 лет, медиана составила 59,0 года (Q_1 - Q_3 53,0-65,0), возраст пациенток на момент манифестации первично рака молочной железы колебался от 33 до 83 лет, медиана составила 61,0 года (Q_1 - Q_3 49,0-70,0). В нашей работе медиана интервала между диагностикой обеих синхронных опухолей составила 2,0 месяца (Q_1 - Q_3 1,0-3,0), медиана времени между выявлением метакронных опухолей составила 90,0 месяца (Q_1 - Q_3 37,5-179,5). В нашей работе также у большей части пациенток был эндометриоидный рак тела матки – 68 (85,1%) наблюдений, однако чаще была диагностирована I стадия заболевания – 43 (53,8%).

В исследовании Zhang B. и соавт. (2024) у пациенток с первично-множественным раком чаще диагностировались I и II стадии заболеваний – 38,02% и 27,06% соответственно. Средний интервал времени между диагностикой первой и второй опухоли у пациенток с метакронным раком составил 74,48 месяца [17]. По нашим данным, аналогично предыдущим авторам, большая часть пациенток была с I стадией рака молочной железы и рака тела матки: среди стадий рака молочной железы IA стадия была у 37 (46,3%) пациенток; среди стадий рака тела матки IA стадия была у 43 (53,8%) пациенток, IB стадия – у 19 (23,8%) пациенток. Интервал времени между диагностикой первой и второй опухоли у наших пациенток с метакронным раком был больше, от 8 до 439 месяцев, медиана составила 90,0 месяцев (Q_1 - Q_3 37,5-179,5).

В нашем исследовании, по данным регрессионного анализа Кокса, получено статистически значимое увеличение рисков развития рака тела матки при проведении лучевой терапии по поводу РМЖ в 3,398 раза и при проведении химио- или таргетной терапии – в 2,089 раза. По данным китайского исследования, включившего 248268 пациентов, установлено, что проведение лучевой терапии было статистически значимо связано с высоким риском

развития первично-множественного рака (ОР 1,58; 95% ДИ 1,52–1,64; $p < 0,001$), при этом авторы выявили связь со злокачественными опухолями большинства систем организма [18]. В японском исследовании, включившем 702 пациента, также была выявлена статистически значимая связь между проведением лучевой терапии по поводу РМЖ и развитием метакронной опухоли, относительный риск развития второй злокачественной опухоли независимо от локализации (всех типов опухоли) составил 2,463 (95% ДИ 1,877–3,231), что значительно выше, чем в общей популяции ($p < 0,001$). Авторы вычислили, что относительный риск развития метакронной опухоли, за исключением рака контрлатеральной молочной железы, выше в 2,71 раза (95% ДИ 1,99–3,70; $p < 0,001$) по сравнению с общей популяцией [19].

Литературные данные по поводу влияния химиотерапии на развитие метакронной опухоли скудны. В одном крупном многоцентровом исследовании, включившем 17903 пациентов, изучали влияние проведенной антрациклин-содержащей химиотерапии на развитие метакронного рака, с помощью регрессионного анализа Кокса обнаружили, что кумулятивная доза доксорубицина была ассоциирована с повышенным риском развития рака молочной железы, ОР 1,24 (95% ДИ 1,18–1,31) при дозировке 100 мг/м², ОР 2,50 при дозировке 200–299 мг/м² [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении можно сказать, что чаще мы наблюдаем развитие рака тела матки на фоне рака молочной железы и преимущественно в постменопаузе. У большинства пациенток с первично-множественным раком молочной железы и раком тела матки опухоли выявляются на I стадии, отмечается менее агрессивный гистологический тип обеих опухолей и наиболее благоприятный молекулярный тип рака молочной железы, соответственно создаются предпосылки для благополучного прогноза у пациенток. Основным методом лечения первично-множественного рака – хирургический, в ряде случаев при синхронном раке рационально выполнение симультанной операции. Также нами отмечено статистически значимое увеличение риска развития рака тела матки при проведении лучевой терапии по поводу РМЖ в 2,648 раза.

Исходя из полученных данных следуют практические рекомендации: при синхронном выявлении опухолей I-II стадии и функциональном статусе пациентки не более ECOG2 рекомендуется выполнение симультанной операции с целью оптимизации тактики лечения, сокращения частоты госпитализаций и применения анестезиологического пособия. При проведении лучевой терапии по поводу РМЖ в связи с повышением риска развития радиоиндуцированной опухоли тела матки рекомендуется выполнение УЗИ ОМТ 1 раз в 6 месяцев для оценки структуры эндометрия и его васкуляризации.

Литература [References]

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва. 2025. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Sos-toyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2024 godu. MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, Moskva. 2025.
- National cancer institute. SEER training modules. 2025. URL: https://training.seer.cancer.gov/arc_neoplasms.
- Vogt A., Schmid S., Heinimann K. et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. *ESMO Open*. 2017;2:e000172. PMID: 28761745. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000172>
- Mira R.R., Bial A., Campbell K.H. et al. Metachronous and synchronous multiple primary carcinomas in an elderly. *Journal of medical cases*. 2019;10(1):8-13. <https://doi.org/10.14740/jmc3172>
- Okeke F., Nriagu V.C., Nwanekwu C.M. et al. Factors that determine multiple primary cancers in the adult population in the united states. *Cure-us*. 2023;15:e44993. PMID: 37829945. <https://doi.org/10.7759/cureus.44993>
- Maxwell K.N., Wenz B.M., Kulkarni A. et al. Mutation rates in cancer susceptibility genes in patients with breast cancer with multiple primary cancers. *JCO Precis Oncol*. 2020;4: PO.19.00301. PMID: 32954205. <https://doi.org/10.1200/po.19.00301>
- Kim B.K., Oh S.J., Song J.Y. et al. Clinical characteristics and prognosis associated with multiple primary cancers in breast cancer patients. *J. Breast cancer*. 2018;21:62-9. PMID: 29628985. <https://doi.org/10.4048/jbc.2018.21.1.62>
- Nyqvist J., Parris T.Z., Helou K. et al. Previously diagnosed multiple primary malignancies in patients with breast carcinoma in Western Sweden between 2007 and 2018. *Breast cancer res. Treat*. 2020;184: 221-8. PMID: 32740808. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05822-z>
- Gao S., Wang J., Li Z. et al. Global trends in incidence and mortality rates of endometrial cancer among individuals aged 55 years and above from 1990 to 2021: an analysis of the global burden of disease. *International journal of women's health*. 2025;17:651-662. PMID: 40066179. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S499435>
- Cuccu I., D'Oria O., Sgamba L. et al. Role of genomic and molecular biology in the modulation of the treatment of endometrial cancer: narrative review and perspectives. *Healthcare*. 2023;11(4):571. PMID: 36833105. <https://doi.org/10.3390/healthcare11040571>
- El-Badrawy A. MDCT evaluation of synchronous breast carcinoma and other solid malignancies. *Breast disease*. 2021;40(4):275-281. PMID: 34120894. <https://doi.org/10.3233/BD-201065>
- Tanjak P., Sukitipat B., Vorasan N. et al. Risks and cancer associations of metachronous and synchronous multiple primary cancers: a 25-year retrospective study. *BMC Cancer*. 2021;21:1045. PMID: 34556087. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08766-9>
- Balineli P., Arcot R., Pathivada S. et al. Multiple primary malignancies: vigilance is paramount in identification. *Clin. Rev. Opinions*. 2020;9(1):1-6. <https://doi.org/10.5897/CRO2019.0119>

- 14 Kim S.W., Kong K.A., Kim D-Y. et al. Multiple primary cancers involving lung cancer at a single tertiary hospital: clinical features and prognosis. *Thoracic cancer*. 2015;5:159-165. PMID: 26273353. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12158>
- 15 Zhai C., Cai Y., Lou F. et al. Multiple primary malignant tumors – a clinical analysis of 15,321 patients with malignancies at a single center in China. *J. cancer*. 2018;9(16):2795-2801. PMID: 30123347. <https://doi.org/10.7150/jca.25482>
- 16 Stern T., Hasson S.P., Saad A. et al. Concomitant diagnosis of endometrial and breast cancer – does the sequence matters? *Gynecologic oncology reports*. 2021;38:100863. PMID: 34621946. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2021.100863>
- 17 Zhang B., He L., Zhou C. et al. A pancancer analysis of the clinical and genomic characteristics of multiple primary cancers. *Scientific reports*. 2024;14:2367. PMID: 38287125. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52659-3>
- 18 Hou N., Wang Z., Ling Y. et al. Radiotherapy and increased risk of second primary cancers in breast cancer survivor: an epidemiological and large cohort study. *The breast*. 2024;78:103824. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103824>
- 19 Okonogi N., Karasawa K., Nitta Y. et al. Risk of secondary malignancy after radiotherapy for breast cancer: long-term follow-up of Japanese patients with breast cancer. 2022;194:561-567. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06644-x>
- 20 Wang Y., Ronckers C.M., Leeuwen F.E. et al. Subsequent female breast cancer risk associated with anthracycline chemotherapy for childhood cancer. *Nature medicine*. 2023;29:2268-2267. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02514-1>

Авторская справка

Титов Константин Сергеевич

Д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики имени академика В.П. Харченко Медицинского института, Российский университет дружбы народов Патриса Лумумбы. ORCID 0000-0003-4460-9136; SPIN-код: 7795-6512; AuthorID: 921470
Вклад автора: сбор данных, научное редактирование текста.

Арутюнян Анна Меружановна

Канд. мед. наук, врач-онкогинеколог отделения диагностики и лечения заболеваний молочной железы и женской репродуктивной системы ЦАОП, Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина. ORCID 0009-0001-5071-9916; SPIN-код: 3661-8562
Вклад автора: редактирование текста, статистический анализ данных.

Лебедев Сергей Сергеевич

Д-р мед. наук, доцент, заместитель главного врача по онкологии, ведущий научный сотрудник, Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина; профессор кафедры хирургии хирургического факультета, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. ORCID 0000-0001-5366-1281\$ SPIN-код: 2736-0683
Вклад автора: сбор данных, научное редактирование текста.

Соколов Егор Андреевич

Д-р мед. наук, доцент, руководитель ЦАОП, Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина; профессор кафедры урологии и хирургической андрологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. ORCID 0000-0002-8887-5789\$ SPIN-код: 2151-2951
Вклад автора: сбор данных, научное редактирование текста.

Author's reference

Konstantin S. Titov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Moscow S.P. Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center; Professor of the Department of Oncology and Roentgenology named after Academician V.P. Kharchenko of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. ORCID 0000-0003-4460-9136; SPIN-код: 7795-6512; AuthorID: 921470
Author's contribution: data collection, scientific editing of the text.

Anna M. Arutyunyan

Cand. Sci. (Med.), oncogynecologist of the department of diagnostics and treatment of the mammary gland and female reproductive system diseases, outpatient oncology care center, Moscow S.P. Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center. ORCID 0009-0001-5071-9916; SPIN-код: 3661-8562
Author's contribution: editing of the text, statistical analysis.

Sergey S. Lebedev

Dr. Sci. (Med.), Docent, Deputy Chief Physician for Oncology, Leading Researcher, Moscow S.P. Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center; Professor, Department of Surgery, Faculty of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID 0000-0001-5366-1281\$ SPIN-код: 2736-0683
Author's contribution: data collection, scientific editing of the text.

Egor A. Sokolov

Dr. Sci. (Med.), Docent, head of the outpatient oncology care center, Moscow S.P. Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center; Professor, Department of urology and surgical andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID 0000-0002-8887-5789\$ SPIN-код: 2151-2951
Author's contribution: data collection, scientific editing of the text.