



М.С. Заболотная¹, Н.В. Левицкая², С.А. Иванов^{2,4}, А.Д. Каприн^{1,3,4}

Молекулярные особенности рака эндометрия: вступление в эру прецизионной медицины

¹МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

²МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

³ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

⁴Российский университет дружбы народов, Москва

M.S. Zabolotnaya¹, N.V. Levitskaya², S.A. Ivanov^{2,4}, A.D. Kaprin^{1,3,4}

Molecular Features of Endometrial Cancer: Entering the Era of Precision Medicine. Literature Review

¹P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²A. Tsyb Medical Radiological Research Centre - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

⁴Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, the Russian Federation

Рак эндометрия занимает 3-е место в структуре онкологических заболеваний у женщин в России, его распространенность составила 191,6 на 100 тыс. населения в 2021 г. Исключительно редко заболевание возникает в возрасте до 40 лет, редко — от 40 до 50, но затем, с увеличением возраста, кривая заболеваемости резко поднимается вверх, достигая своего пика к 63 годам. Как правило, заболевание диагностируется на ранней стадии, при этом общая 5-летняя выживаемость превышает 95 %. Однако она заметно снижается при региональном или отдаленном распространении, составляя 68 % и 17 % соответственно. Исторически карцинома эндометрия классифицировалась на два основных клинико-патологических типа. К первому типу относились эндометриодные аденокарциномы, второй включал неэндометриодные опухоли (серозные, светлоклеточные, недифференцированные карциномы и карциносаркомы). Однако работа, выполненная при составлении Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas — TCGA), изменила наше понимание молекулярного ландшафта рака эндометрия, представив не два, а четыре молекулярных подтипа: опухоли с мутациями в гене *POLE*, микросателлитнонестабильные карциномы, опухоли с мутациями в гене *TP53* и карциномы неспецифического молекулярного подтипа. Интеграция молекулярной классификации в клиническую практику изменила стратификацию пациенток по группам риска, что, в свою очередь, повлияло на выбор адъювантной терапии. Реабилитация пациенток и обеспечение высокого качества жизни — очень сложная задача, и для ее решения необходим адекватный баланс между снижением риска рецидива и предотвращением побочных эффектов, связанных с неоправданной эскалацией лечения. В обзоре представлена информация о молекулярных подтипах рака эндометрия, суррогатных маркерах каждого молекулярного подтипа и методах их определения. Обсуждена прогностическая значимость молекулярной классификации, а также перспективы ее использования в дизайнах будущих исследований.

Endometrial cancer is the third most common cancer in women in Russia, with a prevalence of 191.6 cases per 100,000 persons in 2021. This disease is extremely rare before the age of 40, it rarely occurs from 40 to 50, and gradually increases with age, peaking at the age of 63. Generally, endometrial cancer is diagnosed on early stages, with an overall 5-year survival rate of over 95 %. However, survival declines significantly with regional or distant metastasis, amounting to 68 % and 17 %, respectively. Historically, endometrial carcinoma has been classified into two main clinicopathologic types: endometrioid adenocarcinomas and non-endometrioid carcinomas such as serous, clear cell, undifferentiated carcinomas, and carcinosarcomas. However, The Cancer Genome Atlas (TCGA) has expanded our understanding of the molecular landscape of endometrial cancer by presenting four molecular subtypes: tumors with mutations in the *POLE* gene, microsatellite instable carcinomas, tumors with mutations in the *TP53* gene, and carcinomas of the non-specific molecular subtype. The integration of molecular classification into clinical practice has changed patient risk grouping, which, in turn, affected the choice of adjuvant therapy. Patient rehabilitating and ensuring a high quality of life is a complex issue that requires striking a balance between reducing the risk of relapse and preventing side effects associated with unjustifiable escalation of treatment. The review provides the data on endometrial cancer molecular subtypes, surrogate markers, and determination methods. The predictive value of molecular classification has been discussed, along with its potential use in further clinical trial designs.

Ключевые слова: рак эндометрия; молекулярная классификация; обзор литературы; POLE; MMRd; p53

Для цитирования: Заболотная М.С., Левицкая Н.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Молекулярные особенности рака эндометрия: вступление в эру прецизионной медицины. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):971–976. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-971-976

✉ Контакты: Заболотная Мария Сергеевна, mariaa.zabolotnaya@gmail.com

Keywords: endometrial cancer; molecular classification; literature review; POLE; MMRd; p53

For citation: Zabolotnaya MS, Levitskaya NV, Ivanov SA, Kaprin AD. Molecular Features of Endometrial Cancer: Entering the Era of Precision Medicine. Literature Review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):971–976 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-971-976

В России рак эндометрия (РЭ) занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Это самая частая онкогинекологическая патология [1].

Хирургический метод является основным в лечении РЭ, более того, при стратификации пациентки в группу низкого риска прогрессирования, хирургическое лечение может быть единственной и достаточной лечебной опцией. Однако некоторые гистологические варианты эндометриальных карцином характеризуются высокой частотой прогрессирования, что требует применения адъювантной лучевой и/или лекарственной терапии [2].

Впервые определение различных патогенетических вариантов РЭ сформулировал Я.В. Бохман в 1983 г. На основе эпидемиологических исследований он выделил рак эндометрия I типа, связанный со стимуляцией эстрогенами и соответствующий эндометриоидной карциноме низкой степени злокачественности, и II типа — эстрогеннезависимый, соответствующий эндометриоидной карциноме высокой степени злокачественности или серозной карциноме. Второй тип характеризовался глубокой инвазией миометрия и быстрым прогрессированием. Классификация Я.В. Бохмана долго использовалась в клинической практике, однако имела существенные недостатки, поскольку не описывала четкой границы между двумя вариантами, кроме того, очень много случаев не могли быть причислены ни к одному из них [3, 4]. Революция во взглядах на происхождение, лечение и прогноз РЭ произошла благодаря работе, выполненной исследовательской сетью Research Network, при составлении The Cancer Genome Atlas (TCGA) [5]. Мультиплатформенный анализ 373 карцином эндометрия определил молекулярный ландшафт этой опухоли, представив не два, а четыре молекулярных подтипа. Молекулярные разновидности РЭ были впервые определены не на анализе отдельных мутаций, а на основе интегрированной геномной архитектуры. Исследовались эндометриоидные, серозные и смешанные типы опухолей.

Кластеризация опухолей по подтипам была основана на количестве встречающихся мутаций, изменении числа соматических копий генов, наличии микросателлитной нестабильности (MSI).

Первая «ультрамутированная» группа составила 12 % изученных эндометриальных карцином и характеризовалась необычайно высокой частотой мутаций (232×10^6 на Mb), однако опухоли были лишены масштабных изменений числа соматических копий (в среднем изменение генома менее 0,5 %). Значительно мутировавшие гены (significantly mutated genes — SMGs), в этой подгруппе включали *PTEN* (94 %) *PIK3R1* (65 %), *PIK3CA* (71 %), *FBXW7* (82 %), *KRAS* (53 %) и, конечно же, *POLE* (100 %). Частота мутаций *POLE* превышала таковую при опухолях других локализации.

Вторая «гипермутированная» группа (18×10^6 мутаций на Mb) оказалась самой многочисленной и составила 40 % исследованных опухолей. Для этого подтипа характерна незначительная частота изменений числа соматических копий (somatic copy number alterations — SCNAs) и MSI.

Третья группа с низкой частотой мутаций ($2,9 \times 10^6$ на Mb) составила 30 % всех изученных опухолей, которые в большинстве своём оказались микросателлитностабильными (MSS).

Четвертая группа не превысила 18 % исследованных карцином эндометрия и состояла из опухолей с очень высокой частотой изменений числа соматических копий (SCNAs), низкой частотой мутаций ($2,3 \times 10^6$ на Mb) и амплификациями онкогенов *MYC* (8q24.12), *ERBB2* (17q12) и *CCNE1* (19q12)13. Частота встречаемости мутаций *TP53* в этом кластере превысила 90 % [5].

Молекулярная классификация РЭ достаточно точно определяла прогноз заболевания. Однако из-за логистических, ресурсных ограничений и плохой воспроизводимости описанная технология оказалась неприменимой в рутинной клинической практике. Для классификации карцином эндометрия по молекулярным подтипам были необходимы менее затратные и более удобные методы. Идентификация суррогатных маркеров, которые бы точно соответствовали молекулярному подтипу, стала единственным возможным способом решения проблемы.

Двумя группами, работающими независимо — TransPORTEC (Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma) и ProMisE (The Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer), были определены суррогатные маркеры, позволяющие отнести РЭ к одному из четырех

молекулярных подтипов. Результатом использования суррогатных маркеров явилось разделение опухолей эндометрия на группы, аналогичные таковым в TCGA: *POLE*-ультрамутированная (*POLEmut*) — опухоли аналогичные ультрамутированной группе; MMR-дефицитные (mismatch repair-deficient — MMRd) — аналог «гипермутированной группы»; опухоли, ассоциированные с мутациями в *TP53* — p53-аномальные (p53abn), соответствующие группе с очень высокой частотой изменений числа соматических копий (SCNAs); опухоли, для которых не характерны вышеприведенные особенности, или опухоли без специфического молекулярного профиля (no specific molecular profile — NSMP) были аналогичны MSS группе с низкой частотой мутаций.

Применение молекулярной классификации при оценке прогноза карциномы эндометрия продемонстрировало, что есть группа пациентов с отличным прогнозом, т. е. опухоли *POLEmut*, и группа с плохим прогнозом, т. е. p53abn опухоли. Карциномы эндометрия групп MMRd или NSMP характеризуются промежуточным прогнозом [6–8].

Консенсус рекомендации ESGO/ESTRO/ESP по ведению пациенток, страдающих карциномой эндометрия, с 2020 г. предлагает применять молекулярную классификацию для всех эндометриальных карцином, особенно для опухолей высокой степени злокачественности [9].

Диагностические тесты. Молекулярная классификация добавляет еще один слой информации к обычным морфологическим признакам и поэтому должна быть интегрирована в рутинное патологоанатомическое заключение. Диагностический алгоритм подразумевает выполнение трех иммуногистохимических реакций для определения экспрессии p53, MSH6 и PMS2, и одного молекулярного теста (анализ мутаций экзонуклеазного домена *POLE*) в следующей последовательности:

- анализ мутаций экзонуклеазного домена *POLE*;
- определение экспрессии белков MSH6, PMS2;
- выявление аномальной экспрессии p53 [10].

Изолированного выполнения какого-то одного из тестов на наличие суррогатных маркеров недостаточно [11].

Определение мутаций *POLE*. Карциному эндометрия следует классифицировать как *POLE*-мутированную (*POLEmut*), только когда патогенные мутации идентифицируются в экзонуклеазном домене гена. Наиболее простым способом их идентификации является метод ПЦР, с помощью которого идентифицируют до 92 % всех *POLE*-мутантных видов рака [7, 12].

Наиболее частыми соматическими мутациями являются P286R, V411L и S459F. Однако предпочтительно полное исследование экзонуклеазного домена, включающее 9–14 или 9, 13 и 14 экзоны, для этого необходимо секвенирование следующего поколения (NGS) [13, 14].

Демографически мутация *POLE*, как правило, встречалась в самой молодой когорте, кроме того, для этих пациенток был характерен низкий индекс массы тела (ИМТ). Мутация *POLE* ассоциируется с эндометриоидным гистологическим подтипом и ранней стадией. Этот дефект приводит к ультрамутированной опухоли, что, в свою очередь, способствует усилению иммунного ответа (выраженная лимфоцитарная инфильтрация CD8 и усилению цитотоксического ответа Т-клеток). Иногда эти опухоли могут выглядеть достаточно агрессивно, характеризуются высокой степенью злокачественности или выраженной лимфоваскулярной инвазией, но тем не менее имеют благоприятный прогноз и пятилетнюю выживаемость 96 % [15].

Диагностические тесты для выявления дефектов системы репарации неспаренных оснований (MMRd-подгруппа). Тестирование MMR статуса посредством определения MSI при карциномах эндометрия может одновременно решить три задачи: скрининг для выявления пациентов с синдромом Линча, определение соответствующего молекулярного подтипа и потенциальная возможность терапии ингибиторами контрольных точек при возникновении рецидива заболевания.

Для диагностики дефектов системы репарации неспаренных оснований в практике используется два основных метода: ИГХ и ПЦР. Метод ИГХ основан на выявлении экспрессии белков MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Отсутствие экспрессии любого из них свидетельствует о нарушении в системе MMR и позволяет характеризовать опухоль, как микросателлитно-нестабильную. ПЦР диагностика построена на выявлении простых повторяющихся последовательностей — микросателлитов — в структуре ДНК, не кодирующих информацию. Национальным институтом рака США в 2004 г. была принята стандартная панель из пяти последовательностей, которая включает три динуклеотидных (D5S346, D2S123, D17S250) и две моонуклеотидных (BAT-25, BAT-26). Опухоль расценивается как MSI-H при выявлении несоответствия в двух и более маркерах [16]. В случае обнаружения несоответствия в одном из пяти маркеров, требуется выполнить повторное исследование с использованием альтернативной методики: ИГХ или NGS. Иммуногистохимический метод менее затратен, хорошо отработан и легко воспроизводим, поэтому он предпочтителен на первом

этапе. Результаты ИГХ и ПЦР сопоставимы в 86–99 % [17, 18]. Международное общество гинекологической патологии (The International Society of Gynecological Pathology (ISGyP)) рекомендовало тестирование статуса MMR/MSI во всех случаях эндометриальных карцином [19]. Пациентки этой категории не имели демографических особенностей [15].

Диагностические тесты для выявления p53abn подгруппы. Частота мутаций *TP53* в группе с высоким числом копий превышает 90 %, поэтому использование ИГХ для выявления патологической экспрессии p53 достаточно для стратификации опухоли в этот подтип [5, 20]. Чувствительность метода составляет 96 %, специфичность — 100 % [21].

Демографически — это наиболее возрастная когорта, с низким ИМТ, опухоли этой группы, как правило, верифицируются на более поздних стадиях, характеризуются плохим прогнозом, до 70 % смертности от РЭ связано с этой когортой. Мутации *TP53*, как правило, характерны для неэндометриоидных карцином, встречаются в 93 % серозных карцином, 85 % — карциносарком, 38 % — светлоклеточных опухолей, 22 % — эндометриоидных карцином high grade и только в 5% — эндометриоидных карцином low grade [22].

Определение опухолей NSMP (no specific molecular profile). Стратификация в этот молекулярный подтип выполняется «по умолчанию» при отсутствии всех выше перечисленных особенностей. Для молекулярного профиля NSMP характерны *TP53* и *POLE* дикого типа, MSS, высокая экспрессия рецепторов прогестерона и эстрогенов [5]. Морфологически опухоли NSMP в 50 % случаев представлены эндометриоидными аденокарциномами [8]. С демографической точки зрения пациенты этой подгруппы имеют самый высокий ИМТ.

Если инструменты молекулярной классификации недоступны, классификация карциномы эндометрия должна основываться на традиционных морфологических критериях [9].

Обсуждается возможность определения молекулярного подтипа на диагностическом материале соскоба эндометрия. А. Talhouk и соавт. провели подобное исследование и продемонстрировали согласование данных определения молекулярного подтипа на материале биопсии с окончательным исследованием послеоперационного материала. Самые высокие показатели чувствительности и специфичности были продемонстрированы для опухолей из группы p53abn (1 и 0,98 соответственно). В группе MMRd опухолей чувствительность составила 0,94, специфичность — 0,93. Низкой чувствительностью характеризовались группы *POLEmut* и NSMP (0,82 и 0,84) при вы-

соких показателях специфичности (0,98 и 0,97). Определение молекулярных подтипов опухолей эндометрия по данным биопсии может быть использовано для планирования стратегии лечения и сделает возможным применение органосохраняющих технологий [23].

Прогностическая значимость молекулярной классификации. The Lancet Oncology в 2018 г. опубликовал окончательные результаты третьей фазы международного открытого многоцентрового рандомизированного исследования PORTEC-3, которое сравило влияние адъювантной лучевой терапии и химиолучевой терапии на общую и безрецидивную выживаемость при РЭ высокого риска [24]. Пациенток разделили случайным образом 1:1 на группы химиолучевой (ХЛТ) и лучевой терапии (ЛТ). Alicia León-Castillo и соавт. выполнили молекулярный анализ когорты PORTEC-3 [25].

Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 48 % для группы p53abn, 98 % — для *POLEmut* карцином, 72 % — для MMRd подтипа и 74 % — для группы NSMP. Применение химиолучевой терапии в группе p53abn значимо влияло на безрецидивную выживаемость в сравнении с применением только лучевой терапии ($p = 0,019$), независимо от гистологического типа опухоли (5-летняя безрецидивная выживаемость составила 58,6 % в группе ХЛТ и 36,2 % — в группе ЛТ).

Группа *POLEmut* характеризовалась высокими цифрами общей и безрецидивной выживаемости в независимости от метода адъювантной терапии (100 % в группе ХЛТ против 96 % в группе ЛТ). Согласно метаанализу, проведенному А. Jamieson и соавт., деэскалация лечения представляется безопасным шагом, при этом рецидивы наблюдались только у 11 из 294 пациентов (3,7 %) [26]. Однако такое решение может быть принято только после подтверждения патогенной мутации *POLE*, поскольку многие мутации в этом гене не являются таковыми и могут привести к ложной интерпретации.

Для пациенток группы MMRd прогноз был промежуточным: 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 84,0 % и 75,5 % в группе ЛТ в сравнении с 78,6 % и 68,0 % соответственно в группе ХЛТ ($p = 0,429$). Таким образом, применение ХЛТ не снижало риска местного прогрессирования у пациенток группы MMRd [25]. Однако если лучевая терапия применялась в качестве адъювантного лечения — это статистически значимо влияло на общую ($p = 0,032$) и безрецидивную выживаемость ($p = 0,020$), что было показано в ретроспективном многоцентровом когортном исследовании С. Reijnen и соавт. [27].

Кроме того, определение статуса MMR открывает потенциальный доступ к таким мето-

дам лечения, как ингибиторы контрольных точек. Комбинация пембролизумаба и ленватиниба одобрена FDA в качестве лекарственной терапии второй линии при лечении РЭ [28].

В группе NSMP отмечалась тенденция к улучшению результатов 5-летней безрецидивной выживаемости при применении ХЛТ в качестве адъювантного лечения (5-летняя БВ 79,7 % в группе ХЛТ в сравнении с 67,7 % в группе ЛТ) ($p = 0,243$) [25]. Опухоли NSMP, помимо высокой экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, демонстрировали активированный путь PI3-киназы (PI3K/AKT/mTOR), поэтому использование эверолимуса и летрозолола при лечении рецидивов РЭ во II фазе исследования В.М. Slomovitz продемонстрировало частоту объективных ответов 32 % [29]. В исследовании М. Mirza и соавт. сочетание летрозолола и ингибитора циклинзависимой киназы палбоциклиба продемонстрировало эффективность контроля заболевания на 64 % выше, чем с применением только летрозолола (увеличение медианы безрецидивной заболеваемости на 5 мес.) [30].

Тем не менее, учитывая отсутствие специфических молекулярных маркеров в этой категории, адъювантная терапия, вероятно, будет по-прежнему в значительной степени зависеть от клинико-патологических критериев.

Перспективы. Молекулярная классификация и последующая суррогатная классификация открыли новый многообещающий путь, классифицируя РЭ на четыре молекулярные подгруппы. Это позволяет точно определить риск рецидива и представляет собой многообещающий клинический инструмент для принятия решения о составе адъювантной терапии. Интеграция молекулярной классификации в клиническую практику требует отказа от эмпирических подходов при назначении адъювантной терапии, поскольку последняя должна точно соответствовать конкретной группе риска.

В частности, группа с мутациями *POLE* имеет низкий риск рецидива и, вероятно, не требует адъювантного лечения. С другой стороны, опухоли с мутациями *TP53* имеют высокий риск рецидива, что обуславливает необходимость применения лекарственной терапии в структуре адъювантной терапии.

В настоящий момент стартовали и продолжают клинические исследования, такие как PORTEC-4a, RAINBO, CANSTAMP и TAPER, которые вероятно смогут предоставить ключевую информацию для прецизионных подходов в лечении РЭ [15, 31, 32].

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:239 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. M.: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiology Center the Ministry of Health of Russia. 2022:239 (In Russ.)].
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv484>.
- Goebel EA, Vidal A, Matias-Guiu X, et al. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future. *Virchows Archiv*. 2017;472(6):885-96. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-017-2279-8>.
- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90111-7](http://dx.doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7).
- Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12113>.
- Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res*. 2016;22(16):4215-24. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2878>.
- Talhok A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015;113(2):299-310. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.190>.
- Talhok A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017;123(5):802-813. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30496>.
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39. <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>.
- Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(9):860-877. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>.
- Vermij L, Smit V, Nout R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76(1):52-63. <http://dx.doi.org/10.1111/his.14015>.
- McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integra-

- tion of molecular subclasses. *The Journal of Pathology*. 2018;244(5):538-49. <http://dx.doi.org/10.1002/path.5034>.
13. McConechy MK, Talhouk A, Leung S, et al. Endometrial carcinomas with POLE exonuclease domain mutations have a favorable prognosis. *Clinical cancer research*. 2016;22(12):2865-73. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-2233>.
 14. van Gool IC, Eggink FA, Freeman-Mills L, et al. POLE Proofreading Mutations Elicit an Antitumor Immune Response in Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(14):3347-3355. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0057>.
 15. Mitric C, Bernardini MQ. Endometrial cancer: transitioning from histology to genomics. *Current Oncology*. 2022;29(2):741-57. <http://dx.doi.org/10.3390/curroncol29020063>.
 16. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(4):261-8. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djh034>.
 17. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(1):96-102. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw542>.
 18. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2015;137(2):306-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.01.541>.
 19. Cho KR, Cooper K, Croce S, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) endometrial cancer project: guidelines from the special techniques and ancillary studies group. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(Suppl 1):S114-S122. <http://dx.doi.org/10.1097/PGP.0000000000000496>.
 20. Köbel M, Piskorz AM, Lee S, et al. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. *J Pathol Clin Res*. 2016;2(4):247-58. <http://dx.doi.org/10.1002/cjp2.53>.
 21. Singh N, Piskorz AM, Bosse T, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol*. 2020;250(3):336-345. <http://dx.doi.org/10.1002/path.5375>.
 22. deSouza NM, Choudhury A, Greaves M, et al. Imaging hypoxia in endometrial cancer: How and why should it be done? *Frontiers in Oncology*. 2022;12. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.1020907>
 23. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol*. 2016;143(1):46-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.07.090>.
 24. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(3):295-309. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30079-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30079-2).
 25. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(29):3388-3397. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00549>.
 26. Jamieson A, Bosse T, McAlpine JN. The emerging role of molecular pathology in directing the systemic treatment of endometrial cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2021;13:175883592110359. <http://dx.doi.org/10.1177/17588359211035959>.
 27. Reijnen C, Küsters-Vandeveld HVN, Prinsen CF, et al. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*. 2019;154(1):124-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.097>.
 28. N.C.I. Drugs Approved for Endometrial Cancer [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/endometrial> [Cited 21.05.2023].
 29. Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):930-6. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3401>.
 30. Mitric C, Bernardini MQ. Endometrial cancer: transitioning from histology to genomics. *Current Oncology*. 2022;29(2):741-57. <http://dx.doi.org/10.3390/curroncol29020063>.
 31. van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(12):2002-2007. <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001929>.
 32. RAINBO Research Consortium. Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;33(1):109-17. <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2022-004039>.

Поступила в редакцию 04.07.2023

Прошла рецензирование 28.08.2023

Принята в печать 31.08.2023

Сведения об авторах

Заболотная Мария Сергеевна / Zabolotnaya Maria Sergeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-4470-2708>.

Левицкая Наталья Викторовна / Levitskaya Natalia Viktorovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3445-8488>.

Иванов Сергей Анатольевич / Ivanov Sergey Anatolievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN-код 4264-5167.

Каприн Андрей Дмитриевич / Kaprin Andrei Dmitrievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN-код 1759-8101.