



© М.О. Очиров<sup>1</sup>, Л.А. Коломиец<sup>1,2</sup>, С.В. Вторушин<sup>1,2</sup>, Л.Д. Жуйкова<sup>1</sup>,  
 О.Н. Чуруксаева<sup>1</sup>, А.Б. Виллерт<sup>1</sup>, Ю.М. Трущук<sup>1</sup>, А.А. Мальцева<sup>1</sup>, Т.Ю. Мамонова<sup>1</sup>

## Исторические аспекты стадирования рака эндометрия, переход к молекулярной классификации (обзор литературы)

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

© Maksim O. Ochirov<sup>1</sup>, Larisa A. Kolomiets<sup>1,2</sup>, Sergey V. Vtorushin<sup>1,2</sup>, Lilia D. Zhuikova<sup>1</sup>,  
 Olga N. Churuksaeva<sup>1</sup>, Alisa B. Villert<sup>1</sup>, Yulia M. Truschuk<sup>1</sup>, Anastasia A. Malsteva<sup>1</sup>,  
 Tatiana Yu. Mamonova<sup>1</sup>

## Historical Aspects of Endometrial Cancer Staging, Transition to Molecular Classification (Literature Review)

<sup>1</sup>Cancer Research Institute – a subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences» (Tomsk NRMC), Tomsk, the Russian Federation

<sup>2</sup>Siberian State Medical University (SibMed), Tomsk, the Russian Federation

Определение стадии опухолевого процесса является важнейшим этапом в лечении пациенток со злокачественными заболеваниями, напрямую коррелирует с прогнозом и выбором специализированного лечения, облегчая при этом обмен информацией между медицинскими специалистами. Система стадирования должна обладать тремя основными характеристиками: она должна быть действенной, надежной и практичной. Существующая система стадирования (классификации) рака эндометрия разработана в 2009 г., является высоковоспроизводимой и не требует чрезмерных диагностических исследований. При этом в классификации имеется множество «серых зон», которые препятствуют обоснованному подбору необходимого лечения у пациенток, оказавшихся в них. Наиболее ярким примером является необходимость проведения лимфодиссекции при I клинической стадии рака эндометрия, где при промежуточном риске решение о её проведении остается на усмотрение лечащего врача. Для решения данной проблемы, попытки индивидуализировать лечение и стратифицировать риск развития рецидива в последние годы широкое распространение получила молекулярная классификация. А в 2023 г. Международная федерация акушеров-гинекологов предложила для использования новую систему стадирования рака эндометрия. Текущий обзор посвящен историческим аспектам эволюции представления о системной оценке рака эндометрия, и позволяет лучше оценить последние достижения в понимании биологии опухолей эндометрия.

**Ключевые слова:** рак эндометрия; система стадирования; молекулярная классификация

**Для цитирования:** Очиров М.О., Коломиец Л.А., Вторушин С.В., Жуйкова Л.Д., Чуруксаева О.Н., Виллерт А.Б., Трущук Ю.М., Мальцева А.А., Мамонова Т.Ю. Исторические аспекты стадирования рака эндометрия, переход к молекулярной классификации (обзор литературы). *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1027-1039-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1027-1039

Staging is the most important step in the management of patients with cancer; it directly correlates with prognosis and the choice of specialized treatment, while facilitating the exchange of information between medical experts. A staging system must have three main characteristics: it must be effective, reliable and practical. The current staging system (classification) for endometrial cancer was developed in 2009, is highly reproducible and does not require excessive diagnostic testing. At the same time, there are many 'grey areas' in the classification, which make it difficult to choose the right treatment for patients who fall into them. The most striking example is the need for lymph node dissection in clinical stage I endometrial cancer, where the decision to perform it is left to the discretion of the treating physician in the case of intermediate risk. To address this problem and to try to individualize treatment and stratify the risk of recurrence, molecular classification has become widespread in recent years. In 2023, the International Federation of Gynecology and Obstetrics proposed a new staging system for endometrial cancer. This review focuses on historical aspects of the development of the concept of systemic assessment of endometrial cancer and allows us to better appreciate recent advances in understanding the biology of endometrial tumors.

**Keywords:** endometrial cancer; staging system; molecular classification

**For Citation:** Maksim O. Ochirov, Larisa A. Kolomiets, Sergey V. Vtorushin, Lilia D. Zhuikova, Olga N. Churuksaeva, Alisa B. Villert, Yulia M. Truschuk, Anastasia A. Malsteva, Tatiana Yu. Mamonova. Historical aspects of endometrial cancer staging, transition to molecular classification (literature review). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1027-1039. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1027-1039

## Введение

Рак эндометрия (РЭ) занимает первое место среди опухолей половых органов и составляет 8,1 % всех злокачественных новообразований у женщин. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в России РЭ занимает третье ранговое место, в 70,8 % выявляется на I стадии заболевания [1, 2]. Стадия заболевания напрямую коррелирует с прогнозом, так на I-й стадии заболевания показатель пятилетней общей выживаемости составляет 94,2 %, а при распространении за пределы первичного очага (регионарное распространение) снижается до 68,3 %, на IV стадии показатель не превышает 19 % [3, 4]. В то время как прогноз остается хорошим для тех, у кого диагностирован РЭ на ранней стадии, для пациентов с рецидивирующим или метастатическим заболеванием он значительно ухудшается, а медиана общей выживаемости сокращается [3, 4].

Основной опцией в лечении первичного РЭ является операция в объеме тотальной гистерэктомии с билатеральной сальпингоовариоэктомией и оценкой состояния лимфатических коллекторов [5]. В первую очередь, проведение операции позволяет получить локальный контроль над опухолью, особенно у пациентов с обильными маточными кровотечениями. Вторым немаловажным аспектом проведения хирургического лечения на первом этапе является процедура хирургического стадирования, которая позволяет оценить распространенность опухолевого процесса, в виде наличия или отсутствия поражения яичников и маточных труб, лимфатических коллекторов. В-третьих, позволяет получить достаточно материала для проведения углубленного морфологического и молекулярно-генетического исследования опухоли. Все это позволяет классифицировать пациентов по категориям риска для принятия решения о необходимости и типе адьювантного лечения на основе клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей опухоли у конкретного пациента.

Значительным достижением в диагностике и лечении РЭ за последнее десятилетие стала разработка молекулярной классификации [4, 7]. Было выделено четыре молекулярных подтипа: POLE-ультрамутированная; MMR-дефицитная; p53-мутантная; неспецифический молекулярный подтип [8, 9, 10]. Все подтипы отличаются различным прогнозом. В 2023 г. Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) предложила новую систему стадирования РЭ, которая включает различные представления о биологии опухоли и их роли в прогнозировании заболевания [11, 12]. Данная классификация должна позволить лучше определять прогностические группы и подстадии, которые позволят улучшить отбор пациентов для назначения им хирургического, лучевого и системного лечения. В текущем обзоре представлен анализ основных исследований, определяющих современное представление о классификации РЭ. Рассматриваются исследования, позволившие обосновать переход от клинического стадирования к хирургическому, а позднее и к молекулярной классификации. Цель обзора состоит в том, чтобы улучшить понимание онкогинекологами исторических аспектов стадирования РЭ, выявить закономерности и указать основные направления будущих исследований, способствуя тем самым эффективному сотрудничеству между врачами в этот переходный период.

## Клиническая классификация рака эндометрия

Первая система стадирования РЭ была предложена Международной федерацией акушеров-гинекологов в 1950 г. и была основана на данных, полученных в ходе клинико-лабораторного обследования. Классификация FIGO 1950 г. (табл. 1) включала 3 стадии процесса: 0 стадия включала случаи подозрительные на рак, I стадия опухолевого процесса ограничивалась телом матки, а II стадия диагностировалась при распространении опухоли за пределы тела матки [13].

Таблица 1. Классификация рака эндометрия (FIGO 1950–1961)

Table 1. Staging of endometrial cancer (FIGO 1950–1961)

| FIGO      | Описание   |
|-----------|--|
| 0 стадия  | Случай, когда морфолог относит опухоль к злокачественному процессу, однако микроскопически диагноз верифицировать невозможно |
| I стадия  | Опухоль ограничена маткой<br>Группа 1. Операция целесообразна<br>Группа 2. Высокие операционные риски                        |
| II стадия | Распространение опухоли за пределы матки   |

Определяющим критерием в стадировании рака тела матки в те годы являлась возможность проведения операции. Согласно классификации, I стадия опухолевого процесса ограничивалась телом матки и подразделялась на две группы: 1 группа — операбельный рак, 2 группа — проведение операции связано с высоким риском. Причины такого разделения I стадии были связаны с высоким распространением у пациентов ожирения, гипертонии и сахарного диабета, которые ограничивали возможности операций. Также такую классификацию связывают с качеством анестезии, доступностью препаратов крови и наличием квалифицированных хирургов — гинекологов, обладающих опытом проведения более обширных операций у пациентов высокого риска [13].

С накоплением клинического материала система стадирования РЭ претерпела многократные пересмотры. В 1962 г. она была расширена до четырехступенчатой, в отдельную стадию было выделено поражение шейки матки (II стадия). Распространение опухоли за пределы матки, но ограниченное полостью малого таза определило III стадию заболевания. В IV стадию были включены случаи поражения мочевого пузыря или слизистой оболочки прямой кишки или распространения опухоли за пределы малого таза [13].

Основным вариантом лечения являлась операция в объеме тотальной гистерэктомии с била-теральной сальпингоовариэктомией в комбинации с предоперационным введением радия или послеоперационной лучевой терапией. Однако комбинированное лечение не увеличивало показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ). Так, в 14-м отчете FIGO (1967 г.) из 3 985 случаев опухолей I стадии показатель 5-летней ОВ составил 73,8 % при предоперационном внутриматочном введении радия, при этом у 4 668 больных I стадии 5-летней ОВ составил 76,2 %, хотя им не проводилась предоперационное облучение.

При анализе литературы тех лет частота метастазирования в лимфатические узлы (ЛУ) составляет около 10 % для I стадии и 35 % для случаев II стадии [14, 15, 16, 17, 18]. При этом 5-летняя ОВ оставалась на высоком уровне и достигала 40 % [14, 15]. Эти наблюдения показывают, что имеется риск лимфогенного метастазирования при РЭ начальных стадий. Таким образом, пациенты могут получить явную пользу от расширения объема операции с включением в нее лимфодиссекции. Также выявлено, что частота метастазирования имеет прямую корреляцию с потерей дифференцировки опухоли и увеличением глубины инвазии в миометрий.

В 1970 г. было опубликовано исследование, в котором всем больным РЭ была проведена радикальная гистерэктомия и тазовая лимфаденэктомия [14]. Также использовалось предоперационное внутриматочное введение радия, а послеоперационному облучению подвергались лишь пациенты с метастазами в ЛУ. Данное исследование показало, что риск метастазирования в ЛУ составляет 11,2 % при I стадии и повышается до 13,2 % при поражении шейки матки. Таким образом, только у 1 из 10 пациентов при начальных стадиях РЭ будут выявлены метастазы в ЛУ, поэтому проведение лимфодиссекции для большинства пациентов является необоснованным. Это особенно актуально для больных раком эндометрия, которые в связи с пожилым возрастом и наличием выраженной сопутствующей патологии имеют высокий хирургический риск. Стандартное применение предоперационного введения радия в матку не улучшает показатели выживаемости, однако при поражении лимфатических коллекторов использование послеоперационной лучевой терапии способствует повышению 5-летней ОВ до 36 %. Это исследование позволило обобщить имеющийся накопленный опыт и поставило вопрос об отборе пациенток, которые получают максимальную выгоду от расширенных операций и комбинированных методов лечения.

Таблица 2. Классификация рака эндометрия (FIGO 1972–1988)  
Table 2. Staging of endometrial cancer (FIGO 1972–1988)

| FIGO       | Описание  |
|------------|---|
| 0 стадия   | Ca in situ (атипическая гиперплазия эндометрия)   |
| I стадия   | Опухоль ограничена телом матки  |
| IA стадия  | Длина полости матки 8 см или менее  |
| IB стадия  | Длина полости матки более 8 см  |
| II стадия  | Распространение опухоли на тело и шейку матки   |
| III стадия | Распространение опухоли за пределы матки, но в пределах малого таза   |
| IV стадия  | Распространение опухоли за пределы малого таза или явное вовлечение слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки |

Накопленный клинический опыт позволил в 1971 г. комитету FIGO провести пересмотр классификации рака тела матки и выделить три параметра высокого риска прогрессирования РЭ: степень дифференцировки опухоли, распространение опухоли на шейку матки и длину полости матки. В новой классификации I стадия, как и в 1962 г., ограничивалась телом матки и подразделилась на Ia и Ib в зависимости от длины полости матки. При Ia стадии длина полости матки от наружного зева шейки матки до верха внутренней части тела матки была менее 8 см. Если же она превышала 8 см, то ее определяли в Ib стадию (табл. 2).

Важнейшим изменением в стадировании РЭ стала необходимость учитывать гистологический тип аденокарциномы при I стадии опухолевого процесса: G1 — высокодифференцированная аденоматозная карцинома; G2 — дифференцированный аденоматозный рак с участками солидного строения и G3 — преимущественно солидный или полностью недифференцированный рак. Такой подход позволил разделить однородную I стадию РЭ на 6 подстадий в зависимости от прогноза. Таким образом, определение гистологического типа стало частью стадирования рака тела матки I стадии.

В 1977 г. группой гинекологической онкологии (GOG) было организовано пилотное проспективное исследование, направленное на оценку факторов прогнозирования и течения РЭ I стадии, согласно классификации FIGO 1972–1988 гг. [19]. Впервые в данном исследовании было показано, что частота возникновения метастазов в ЛУ напрямую зависит от прогностических факторов. В IA стадии метастазы в тазовые и парааортальные ЛУ были выявлены у 6,2 % и 3,8 % пациенток соответственно. При этом в IB стадии метастазы в тазовые и парааортальные ЛУ уже были выявлены у 18,0 % и 11,7 % пациенток соответственно. Кроме того, была отмечена прямая корреляция между гистологическим типом аденокарциномы и поражением лимфатических коллекторов. Метастазы в тазовые ЛУ при высокодифференцированной аденоматозной карциноме (G1) составляли 3,1 %, и частота увеличивалась в 10 раз до 36 % при поражении опухолью G3 (преимущественно солидный или полностью недифференцированный рак). Аналогичная тенденция отмечается и при метастазах в парааортальные ЛУ. Еще одним прогностическим фактором стала глубина инвазии в миометрий. У опухолей, ограниченных только эндометрием, метастазы в тазовые ЛУ наблюдались у 3,6 % пациенток, тогда как у больных с глубокой инвазией в мышечный слой тела матки процент поражения возрастал на порядок и составлял 43 %, что отмечено и в отношении

парааортальных ЛУ: у 1,8 % при поражении эндометрия и 21 % при глубокой инвазии. Это исследование позволило предположить, что характер развития заболевания отличается от того, что считалось ранее. Представление о том, что рак тела матки на ранней стадии заболевания редко распространяется на ЛУ, стало не обоснованным. На метастазирование в ЛУ влияет ряд важных прогностических факторов. И поскольку данные факторы не могут быть оценены до операции, процедура хирургического стадирования должна быть использована для подбора адекватной терапии у больных раком тела матки.

В 1984 г. были опубликованы данные пилотного проспективного исследования клинико-морфологических особенностей эндометриального рака тела матки I стадии по FIGO [20, 21]. Были уточнены факторы риска, влияющие на риск метастазирования в ЛУ. Минимальный риск имели пациенты, у которых не было перехода опухоли на шейку матки и придатки. Группа хорошего прогноза включала опухоли, ограниченные эндометрием в независимости от степени дифференцировки (злокачественности) (G1, G2, G3), или имевшие поверхностную инвазию при 1 и 2 степени злокачественности опухоли (G1, G2), или инвазию до 2/3 миометрия при 1 степени злокачественности опухоли (G1). И наоборот, существует значительный риск метастазирования в ЛУ при инвазии сосудистого пространства и распространении опухоли на шейку матки или придатки. Риск повышался при выявлении поверхностной инвазии при 3 степени злокачественности опухоли (G3), или промежуточной инвазии миометрия опухолью 2 и 3 степени злокачественности (G2, G3), или глубокой инвазии миометрия опухолью любой степени дифференцировки (G1, G2, G3). При этом частота рецидива/смерти была связана с глубиной инвазии опухоли в миометрий. Для пациентов с I стадией опухоли без инвазии в миометрий риск смерти составляет 5 % и увеличивается до 11 % при инвазии до 1/3 толщины миометрий, 12 % — при инвазии менее 2/3 и 36 % — при глубокой инвазии (более 2/3 толщины) [21].

Результаты пилотного исследования позволили начать более масштабное проспективное исследование по изучению морфологических особенностей РЭ I клинической стадии (GOG 33) [22]. В течение 6 лет с 1977 по 1983 гг. было пролечено 1 180 пациентов из 43 медицинских центров, операции проводили более 50 врачей. Всем пациентам проводилась селективная тазовая и парааортальная лимфаденэктомия. Количество удаленных ЛУ не учитывалось, если была выполнена лимфаденэктомия. После проведения скрининга соответствовали критериям включе-

ния 621 пациент. Результаты данного анализа подтвердили выводы пилотного исследования. Анализ был ограничен теми факторами, которые предсказывали метастазирование в ЛУ, и были известны до или во время операции. Степень дифференцировки опухоли известна на дооперационном этапе, внутрибрюшное распространение опухоли может быть выявлено при хирургической ревизии, а глубина инвазии может быть определена путем интраоперационной гистологии. Используя данные параметры, врач во время операции мог разделить пациентов на три группы риска лимфогенного метастазирования: при низком риске проведение лимфаденэктомии было не показано, при умеренном риске проведение лимфодиссекции оставалось на усмотрение оперирующего хирурга, а при высоком риске требовалось проведение лимфодиссекции. Авторы подчеркнули два момента в отношении лимфаденэктомии: необходимость проводить адекватный отбор пациентов, чтобы сделать лимфодиссекцию целесообразной; хирург не должен определять, следует ли проводить лимфаденэктомию, на основании пальпации ЛУ, поскольку менее, чем у 10 % пациентов с метастазами в ЛУ, они увеличены. При этом изменения ЛУ можно определить только при проведении ревизии забрюшинного пространства и удалении самих ЛУ.

Еще раз описанные выше факторы были подтверждены в 1991 г., когда были опубликованы отдаленные результаты исследования GOG-33 [23]. Коллектив авторов разделил их на 2 группы: первая — внутриматочные факторы риска, вторая — внематочные факторы риска. Первая группа риска включала следующие параметры: морфологический тип опухоли и её дифференцировка, глубина инвазии опухоли в миометрий, инвазия опухоли в сосудистое пространство и переход опухоли на шейку матки. Внематочные

факторы риска включали метастазы в тазовые и/или парааортальные ЛУ, распространение опухоли на придатки матки, положительные результаты цитологического исследования аспирата из брюшной полости и переход опухоли на серозную оболочку матки с имплантами или без них. В зависимости от этих факторов удалось определить целесообразность и необходимость послеоперационного лечения, а также провести обоснованную оценку прогноза заболевания у больных РЭ. Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) снижается с 92,7 % для пациентов I стадии, до 69,8 % — при поражении шейки матки, до 57,8 % — при поражении тазовых ЛУ или придатков матки. Также снижение до 56 % выявили при наличии опухолевых клеток в аспирате из брюшной полости, до 55 % — при инвазии сосудистого пространства, до 41,2 % — при наличии метастазов в парааортальный ЛУ или др. макроскопические изменения, обнаруженные при ревизии.

#### Хирургическое стадирование как основа классификации рака эндометрия

Учитывая проведенные исследования в оценке прогностических критериев, их влияние на выживаемость при РЭ комитетом по гинекологической онкологии FIGO в 1988 г. было принято решение разработать новую систему стадирования (табл. 3). Новая классификация была опубликована в 1989 г. и включала результаты операции в качестве неотъемлемого компонента определения стадии, основанного на проведенных крупномасштабных клинико-морфологических исследованиях РЭ, отличалась от используемой ранее клинической системы стадирования [13, 14, 15, 20, 21, 22, 23].

В классификации 1988 г., I стадия, как и в 1971 г., ограничивалась телом матки, однако

Таблица 3. Классификация рака эндометрия (FIGO 1988–2009)

Table 3. Staging of endometrial cancer (FIGO 1988–2009)

| FIGO  | Описание  |
|---|---|
| I стадия<br>IA стадия<br>IB стадия<br>IC стадия         | Опухоль ограничена телом матки;<br>Опухоль ограничена эндометрием;<br>Инвазия опухолью менее 50 % миометрия;<br>Инвазия опухолью более 50 % миометрия.  |
| II стадия<br>IIA стадия<br>IIB стадия                   | Распространение опухоли на шейку матки;<br>Вовлечение шеечных желез;<br>Инвазия стромы шейки матки.   |
| III стадия<br>IIIA стадия<br>IIIB стадия<br>IIIC стадия | Распространение опухоли за пределы матки, но в пределах малого таза (не учитывается распространение на мочевой пузырь и прямую кишку);<br>Поражение серозной оболочки тела матки, придатков, наличие опухолевых клеток в аспирате из брюшной полости;<br>Поражение влагалища;<br>Метастазы в тазовые и/или парааортальные лимфатические узлы. |
| IV стадия<br>IVA стадия<br>IVB стадия                   | Распространение опухоли на мочевой пузырь, прямую кишку, отдаленные метастазы;<br>Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки;<br>Отдаленные и внутрибрюшные метастазы, поражение паховых лимфатических узлов.  |

глубина инвазии опухоли в миометрий стала определяющим критерием в разделении на подстадии. Отсутствие инвазии в миометрий соответствовало Ia стадии, если инвазии менее  $\frac{1}{2}$  толщины миометрия, ее определяли как Ib стадию, а при инвазии более  $\frac{1}{2}$  толщины — Ic стадию. Пациенты с распространением опухоли на шейку матки определялись в отдельную группу, при поражении только шейечных желез устанавливалась Pa стадия, при инвазии в строму — Pb. В III стадию были объединены случаи внутрибрюшинного распространения опухоли в пределах малого таза без поражения мочевого пузыря и прямой кишки. В результате чего группа стала очень неоднородной. Так, в IIIa стадию были определены случаи распространения опухоли на серозную оболочку матки, придатки или положительный цитологический анализ аспирата из брюшной полости. Распространение опухоли на влагалище соответствовало IIIb стадии, а поражение ЛУ уточнялась как IIIc стадия. Неизменной в данной системе, по сравнению с клинической системой 1962 г., осталась IV стадия, единственным отличием стало выделение подгруппы «а», которая соответствовала поражению мочевого пузыря и/или слизистой оболочки прямой кишки. Подгруппа «б» включила все остальные проявления опухоли, в частности распространение за пределы малого таза, в паховые ЛУ. В рамках I стадии теперь существовало 9 подстадий, а метастазирование в ЛУ соответствовало IIIc стадии, даже если инвазия в миометрий была поверхностной, а гистологическая степень злокачественности G1 или G2. Предложенная система имела ряд существенных преимуществ в определении распространенности заболевания, целесообразности и необходимости послеоперационного лечения, а также позволяла провести обоснованную оценку прогноза заболевания.

Риск метастазирования в ЛУ на начальных стадиях заболевания очень низкий, а уровень потенциальных осложнений от лимфаденоэктомии может перевешивать клинические преимущества у пациенток с РЭ. По данным исследования GOG, 33 общий риск метастазирования в тазовые и парааортальные ЛУ у больных РЭ I клинической стадии составляет 9 % и 6 % соответственно, а при высоко- и умеренно-дифференцированных опухолях — 3 % и 2 %. Опухоль, ограниченная эндометрием, дает еще более низкий риск метастазирования — 1 % [22, 24]. Таким образом, определение статуса ЛУ является наиболее важным и наиболее дискуссионным компонентом в системе стадирования FIGO 1988 г. [25].

Благодаря использованию онкологами и гинекологами классификации FIGO 1988 г. удалось упорядочить сбор данных и в последующем провести анализ конкретных прогностических факторов стадирования рака тела матки [26]. Так, с 1999 г. со времени выхода 23-го тома ежегодного отчета, происходил ежегодный сбор данных, в котором было зарегистрировано более 42 000 пациенток с РЭ. Благодаря этой базе данных и последующему анализу, комитетом по гинекологической онкологии FIGO было в 2008 г. принято решение о пересмотре системы стадирования РЭ [27].

В январе 2009 г. FIGO была опубликована новая классификация рака тела матки (табл. 4), в которой выделяют 4 стадии опухолевого процесса: при I и II стадиях опухоль ограничена телом матки или не выходит за пределы матки (локальная форма); III стадия характеризуется распространением опухоли за пределы первичного очага (регионарное распространение), а при IV стадии отмечается врастание опухоли в прилежащие органы или наличие отдаленных метастазов. РЭ III-й стадии представляет собой

Таблица 4. Классификация рака эндометрия (FIGO 2009–2023)  
Table 4. Staging of endometrial cancer (FIGO 2009–2023)

| FIGO         | Описание   |
|--------------|--|
| IA стадия    | Опухоль в пределах эндометрия или опухоль с инвазией менее половины толщины миометрия;   |
| IB стадия    | Опухоль с инвазией более половины толщины миометрия.   |
| II стадия    | Опухоль распространяется на строму шейки матки, но не выходит за пределы матки.  |
| IIIa стадия  | Прорастание серозной оболочки матки, поражение маточных труб или яичников (непосредственный переход опухоли или метастазы);  |
| IIIb стадия  | Поражение влагалища или параметриев (непосредственный переход опухоли или метастазы);  |
| IIIc стадия  | Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных);  |
| IIIC1 стадия | Метастазы в тазовых лимфатических узлах;   |
| IIIC2 стадия | Метастазы в поясничных лимфатических узлах;  |
| IVA стадия   | Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки;   |
| IVb стадия   | Отдаленные метастазы (в т. ч. метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах в пределах брюшной полости, кроме тазовых или поясничных лимфатических узлов; за исключением метастазов во влагалище, придатках матки и по тазовой брюшине). |

широкий спектр моделей распространения метастазов. Стадии IIIA и IIIB представляют собой метастатическое распространение на структуры таза, что значительно отличается от стадии IIIС, которая включает распространение в забрюшинные ЛУ. Ранее рассматриваемая вместе как стадия заболевания IIIС, нынешняя стадия по FIGO определяет карциному эндометрия, поражающую тазовые ЛУ, как стадию IIIС1, а рак, поражающий парааортальные ЛУ, как стадию IIIС2. Это обновление отражает понимание поражения забрюшинных ЛУ, особенно парааортальных ЛУ, как плохого прогностического показателя [28].

Пятилетняя ОВ снижается с 90 % при начальных стадиях, до 60–70 % при метастазах в тазовые ЛУ и довольно резко снижается до 30–40 % при поражении парааортальных ЛУ [28, 29]. Исходя из данных центра по контролю и профилактике заболеваний за период с 2016 по 2020 г., в США рак тела матки был выявлен на I/II-й стадии заболевания у 72,6 % пациенток (195 978), на III стадии — у 17,3 % (46 745) и на IV стадии — в 10,1 % (27 224) [30, 31, 32, 33]. Риск рецидива увеличивается от стадии заболевания с 6,5 % на I стадии до 66,7 % на IV стадии [29, 34]. Согласно накопленным данным, пациентки с I стадией РЭ имели отличный прогноз [35, 36, 37]. 5-летняя ОВ при опухолях, ограниченных эндометрием, может достигать 91 %, однако снижается при инвазии опухоли менее ½ толщины миометрия (IB — 1988 г. и IA — 2009 г.) до 87,3 % и 89,2 % соответственно. А при инвазии опухоли более ½ толщины миометрия (IC — 1988 г. и IV — 2009 г.) 5-летняя ОВ составляет 75,7 % и 75,1 % соответственно. При этом опухоли с высокой степенью злокачественности (G3, high-grade) имели схожую выживаемость примерно 80 %, которая не зависела от глубины инвазии [38]. Таким образом, учитывая схожий прогноз, было принято решение об объединении этих подгрупп в стадию IA по FIGO 2009. Стадии IA и IB 1988 г. были объединены так, что теперь стадия IA включала опухоль, ограниченную эндометрием, и/или инвазию менее ½ толщины миометрия, а IB — инвазия была равна или превышала ½ толщины миометрия. Однако по-прежнему требовалось учитывать степень дифференцировки опухоли. Количество подстадий было сокращено до 6, по сравнению с системой 1988 г., что значительно упростило распределение по группам риска.

При анализе исходов поражения цервикальных желез (стадия IIA по FIGO 1988) не имело прогностического значения в серии исследований, более значимым параметром является инвазия опухоли в миометрий [40, 41, 42]. Более

того, прогноз при IC и II стадией, по FIGO 1988 г., был равнозначным. При пересмотре классификации во II стадию, по FIGO 2009, были включены только пациентки со стромальной инвазией шейки матки. При оценке выживаемости при переходе опухоли на шейку матки стала ниже, чем во всех подгруппах I стадии, что является более логичным и отражает неблагоприятный прогноз. Таким образом, в современной классификации стадия II больше не имела подгрупп A и B. Поражение эндоцервикальной железистой части шейки матки теперь относилось к I стадии.

Поражение регионарных ЛУ является одним из наиболее важных прогностических факторов у больных РЭ, что отражено в разнице выживаемости между пациентками без поражения лимфатического коллектора и с метастазами в тазовые и парааортальные ЛУ. Согласно литературным данным, при поражении только тазовых ЛУ 5-летняя ОВ составляет 58 % и 51 % у больных с поражением парааортальных ЛУ, для сравнения в выборке пациентов с I стадией 5-летняя ОВ составляет примерно 90 %. Согласно современной классификации FIGO 2009, поражение тазовых и парааортальных ЛУ были разделены, а не объединены. В результате стадия IIIС теперь классифицируется как IIIС1 (при поражении тазовых ЛУ) и IIIС2 (при положительных парааортальных ЛУ вне зависимости от статуса тазовых ЛУ). В дополнение к важной прогностической значимости определения статуса ЛУ, распределение опухолей внутри стадии IIIС имеет важное клиническое значение, поскольку напрямую влияет на выбор послеоперационного лечения [43, 44]. Таким образом, на сегодняшний день лимфаденэктомия является неотъемлемой частью персонализации лечения пациенток с РЭ. Тем не менее роль лимфаденэктомии при ранних стадиях РЭ неясна, остаются противоречия в отношении показаний к ее проведению, уровня удаления ЛУ (тазовая и/или парааортальная) и терапевтической ценности.

Еще одним важным фактором, который необходимо рассмотреть является изменение в прогностической значимости цитологического исследования аспирата из брюшной полости, как важного этапа хирургического стадирования при РЭ [45, 46, 47]. В IIIA1 стадию FIGO 1988 г. включали случаи распространения опухоли на серозную оболочку матки, придатки или положительный цитологический анализ аспирата из брюшной полости. При этом 5-летняя ОВ в подгруппе различалась и составила 55 % при поражении придатков или серозной оболочки матки. При наличии опухоли только в аспирате выживаемость была значимо выше и составляла 67 %. При этом для стадии IIIA1, вне зависи-

мости от критериев стадирования, прогноз был хуже, чем для опухолей, ограниченных только телом матки (IB и IC стадии). Дальнейшие наблюдения продемонстрировали, что пациенты с положительным смывом из брюшной полости, как единственным критерием IIIA стадии, имели лучший прогноз, а неблагоприятными факторами в данной ситуации является морфологический тип опухоли и наличие лимфоваскулярной инвазии, при этом наибольшую выгоду пациенты получают при проведении им адьювантной системной терапии [45, 46]. В Швейцарском ретроспективном исследовании оценивалось значение перитонеальной цитологии в определении стадии РЭ. За 13-летний период наблюдения было проанализировано 170 случаев РЭ, пациенты только с положительной перитонеальной цитологией имели такой же благоприятный прогноз, как и пациенты I стадии [47]. При этом авторы отмечают, что плохие результаты лечения в других проведенных исследованиях могут быть вызваны включением меньшего количества пациентов, оперированных с лимфодиссекцией [47]. В современной классификации FIGO 2009 г. цитологическое исследование аспирата из брюшной полости исключено из системы стадирования, однако ряд авторов рекомендует отражать наличие опухолевых клеток в аспирате из брюшной полости [38, 47, 46].

Предложенная система классификации FIGO 2009 г. значительно упростила клиническую работу, однако прогностическое значение ее не улучшилось. Также имеется ряд «серых» зон, при которых решение о тактике ведения основывается на личных предубеждениях лечащего врача, удобстве (т. е. телосложение пациента, навыки хирурга, график операции и легкость доступа к определенным областям с помощью минимально инвазивной хирургии), а не на доказательной медицине [48]. Для примера, показания к лимфодиссекции для РЭ определяются риском, оцениваемым по результатам предоперационного обследования, где при промежуточном риске выполнение лимфодиссекции остается на усмотрение лечащего врача. Эти данные свидетельствуют о важности разработки индивидуальных моделей прогнозирования риска и номограмм при РЭ.

### **Рак эндометрия: от хирургического стадирования к молекулярно-генетической классификации**

Значительным достижением в диагностике и лечении РЭ за последнее десятилетие стала разработка молекулярной классификации [11]. В 2013 г. был проведен геномный анализ РЭ в рамках проекта Атлас генома человека (TCGA). В

опухолях эндометрия выделены 4 основных молекулярных подтипа: POLE-ультрамутированная; MMR-дефицитная; p53-мутантная; неспецифический молекулярный подтип [7, 8, 9, 10]. Дальнейший анализ молекулярных подтипов показал, что группы неоднородны с точки зрения прогностических результатов [49].

Мутация полимеразы эpsilon (POLE-ультрамутированный) встречается в 6–9 % РЭ у молодых и худых женщин, часто обнаруживается при эндометриоидном гистологическом подтипе и ранней стадии заболевания. Исследования в когортах PORTEC показали благоприятный прогноз независимо от проводимого адьювантного лечения. Хотя опухоли с мутацией POLE часто имеют более агрессивные морфологические признаки (низкая степень дифференцировки, лимфоваскулярная инвазия), однако имеют самые высокие показатели 5-летней выживаемости в районе 95–97 % [50, 51, 52]. При этом метаанализ показал, что рецидивы наблюдаются лишь у 3,7 % (11 из 294) пациентов, с высоким показателем выживаемости в 72 %. Таким образом, у больных с мутацией POLE имеется низкий риск рецидива заболевания, что отражается в наиболее благоприятном прогнозе, вне зависимости от проводимого адьювантного лечения.

В исследовании ProMisE было выявлено, что мутация гена TP53 коррелирует с аномальными результатами иммуногистохимического исследования (ИГХ) для опухолевого белка p53, что имеет высокую межлабораторную воспроизводимость, и составляет порядка 13–18 % случаев РЭ. Определение опухоли эндометрия с мутантным p53 молекулярным подтипом связана с плохим прогнозом, на нее приходится порядка 50–70 % смертности при РЭ [53]. При этом доля случаев с аномальным профилем экспрессии белка p53 составляет 93 % при серозном РЭ, 85 % — при карциносаркоме, 38 % — при светлоклеточном, 22 % — при эндометриоидном низкодифференцированном раке и только 5 % — при эндометриоидных опухолях G1 и G2. В каждой из этих подгрупп это было связано с неблагоприятным прогнозом. Однако при выявлении мутации POLE или дефицита MMR опухоль относится к данным молекулярным подтипам, что связано с отсутствием значимых различий в прогнозе.

Молекулярная группа с дефицитом MMR составляет 20–30 % случаев РЭ и аналогична MSI в исходной геномной классификации [7, 9]. Выявление данного молекулярного подтипа возможно методом ИГХ, что делает его наиболее воспроизводимым и менее дорогостоящим. Показано, что статус MMR связан с промежуточным прогнозом для РЭ и имеет значимость в

назначении лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Опухоли с неспецифическим молекулярным подтипом, не имеющие мутации POLE, характеризующиеся профилем экспрессии белка p53 нормального (дикого) типа и интактным MMR, связаны с 40–50 % всех карцином эндометрия. Пациенты данной группы, как правило, имеют высокий индекс массы тела (ИМТ), наличие экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона с высоким ответом на гормонотерапию.

Однако данная классификация не нашла широкого применения в реальной клинической практике в связи с низкой воспроизводимостью, большими экономическими затратами на исследование и отсутствием достоверных сведений

о клинических исходах у первичных пациентов [54, 55, 56].

На основании полученных данных, FIGO в 2023 г. предложило следующую классификацию (табл. 5). Стадия I ограничена маткой и яичником и имеет 5 подстадий. Подстадия IA1 характеризуется опухолью, ограниченной эндометрием или эндометриодной аденокарциномой низкой степени злокачественности, к IA2 относятся неагрессивные гистологические типы с поражением менее 1/2 толщины миометрия с очаговой лимфоваскулярной инвазией или без нее, к IA3 — эндометриодный рак низкой степени злокачественности, ограниченный маткой и яичником. Стоит отметить, что следует отличать стадию IA3 от обширного распространения РЭ стадия

**Таблица 5. Классификация рака эндометрия (FIGO 2023)**  
**Table 5. Staging of endometrial cancer (FIGO 2023)**

| FIGO                                      | Описание  |
|---|---|
| I стадия                                  | Опухоль ограничена телом матки и яичником   |
| IA стадия                                 | Опухоль, ограниченная эндометрием, ИЛИ неагрессивный гистологический тип, т.е. Low-grade эндометриодная аденокарцинома, с инвазией менее половины миометрия без или очаговым поражением лимфоваскулярного пространства (LVSI) ИЛИ заболевание с хорошим прогнозом |
| IA1                                       | Неагрессивный гистологический тип, ограниченный полипом эндометрия ИЛИ ограниченный эндометрием   |
| IA2                                       | Неагрессивный гистологический тип с поражением менее половины миометрия без или очаговым поражением LVSI.   |
| IA3                                       | Low-grade эндометриодная аденокарцинома, ограниченная маткой и яичником   |
| IB стадия                                 | Неагрессивный гистологический тип с инвазией половины или более толщины миометрия, с отсутствием или очаговым поражением LVSI   |
| IC стадия                                 | Агрессивные гистологические типы <sup>a</sup> , т.е. ограниченные полипом или ограниченные эндометрием  |
| Стадия IA <sub>m</sub> <sup>POLEmut</sup> | POLE-ультрамутированная карцинома эндометрия, ограниченная телом матки или с распространением на шейку матки, независимо от степени LVSI или гистологического типа  |
| II стадия                                 | Опухоль распространяется на строму шейки матки без распространения за пределы матки ИЛИ со значительным LVSI ИЛИ агрессивные гистологические типы с инвазией в миометрий  |
| IIA стадия                                | Инвазия стромы шейки матки при неагрессивных гистологических типах опухоли  |
| IIВ стадия                                | Значительное LVSI <sup>6</sup> при неагрессивных гистологических типах опухоли  |
| IIС стадия                                | Агрессивные гистологические типы опухоли с любым поражением миометрия   |
| Стадия IIС <sub>m</sub> <sup>p53abn</sup> | p53-мутантная карцинома эндометрия, ограниченная телом матки, с любой инвазией миометрия, с инвазией шейки матки или без нее, независимо от степени LVSI или гистологического типа  |
| III стадия                                | Локальное и/или региональное распространение опухоли любого гистологического подтипа  |
| IIIA стадия                               | Прорастание серозной оболочки матки, поражение маточных труб или яичников путем прямого распространения или метастазирования.   |
| IIIA1                                     | Распространение на яичник или маточную трубу (за исключением случаев, когда соответствует критериям стадии IA3)   |
| IIIA2                                     | Поражение подсерозной оболочки матки или распространение через серозную оболочку матки  |
| IIВ стадия                                | Метастазирование или прямое распространение во влагалище и/или параметрий или тазовую брюшину   |
| IIВ1                                      | Метастазы или прямое распространение во влагалище и/или параметрий  |
| IIВ2                                      | Метастазы в тазовую брюшину   |
| IIС стадия                                | Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных)  |
| IIС1 стадия                               | Метастазы в тазовых лимфатических узлах   |
| IIС1i                                     | Микрометастазы  |
| IIС1ii                                    | Макрометастазы  |
| IIС2 стадия                               | Метастазы в парааортальные лимфатические узлы вплоть до почечных сосудов с метастазами в тазовые лимфатические узлы или без них.  |
| IIС2i                                     | Микрометастазы  |
| IIС2ii                                    | Макрометастазы  |
| IV стадия                                 | Распространение на слизистую мочевого пузыря и/или слизистую кишечника и/или отдаленные метастазы   |
| IVA стадия                                | Инвазия слизистой оболочки мочевого пузыря и/или слизистой оболочки кишечника.  |
| IVB стадия                                | Метастазы в брюшную полость за пределами таза.  |
| IVC стадия                                | Отдаленные метастазы, включая метастазы в любые вне- или внутрибрюшные лимфатические узлы над почечными сосудами, легкие, печень, головной мозг или кости.  |

<sup>a</sup>Агрессивные гистологические типы включают эндометриодную аденокарциному высокой степени злокачественности (3 степень, High-grade), серозные, светлоклеточные, недифференцированные, смешанные, мезонефроподобные, желудочно-кишечного типа муцинозные карциномы и карциносаркомы; <sup>6</sup>по определению ВОЗ 2021: значительное поражение лимфоваскулярного пространства (LVSI) = 5 или более сосудов.

ША1 по FIGO 2023 г. по следующим критериям: одностороннее поражение яичника без инвазии/разрыва капсулы, поверхностная инвазия миометрия, отсутствие обширной лимфоваскулярной инвазии (LVSI), что соответствует поражению 5 или более сосудов, наличие дополнительных диссеминатов. Стадия IB включает неагрессивные гистологические подтипы опухоли с инвазией половины или более толщины миометрия, а также с отсутствием или очаговой LVSI. При IC стадии выявляют опухоли с агрессивными гистологическими типами, которые ограничены полипом или эндометрием. К агрессивным гистологическим типам относят эндометриоидные аденокарциномы высокой степени злокачественности (G3), серозные, светлоклеточные, недифференцированные, смешанные, мезонефроподобные, желудочно-кишечного типа муцинозные карциномы и карциносаркомы. II стадия была разделена: IIA стадия выявляется при инвазии стромы шейки матки при неагрессивных гистологических типах опухоли; IIB характеризуется обширной LVSI при неагрессивных гистологических типах опухоли; IIC включает опухоли агрессивных гистологических типов с любой инвазией миометрия тела матки. III стадия по-прежнему включает обширную группу проявлений заболевания, и в т. ч. локальное и/или региональное распространение опухоли любого гистологического подтипа. IIIA1 стадия описана выше и требует дифференцировки с IA3 стадией; в то время как IIIA2 стадия включает распространение опухоли на серозный и подсерозный слой матки. IIIB стадия представлена IIIB1 стадией, при которой выявляются метастазы или прямое распространение опухоли во влагалище и/или параметрий, и IIIB2 стадией, когда выявляются диссеминаты по тазовой брюшине. IIIC стадия характеризует поражение лимфатических коллекторов и отражает современное представление о статусе ЛУ, при этом изолированные опухолевые клетки (ITC) не считаются метастатическими и рассматриваются как pN0(i+).

IIIC1 стадия, как в классификации FIGO 2009 г., характеризуется поражением тазовых ЛУ. При этом она включает в себя статус метастатического поражения ЛУ, согласно классификации, AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer, 2017. Так, микрометастаз в тазовые ЛУ отмечают как IIIC1i стадию по FIGO 2023, а макрометастазы — IIIC1ii стадию по FIGO 2023. Аналогичным образом произошло распределение стадий при поражении парааортальных ЛУ, где микрометастаз отмечают как IIIC2i стадию по FIGO 2023, а макрометастазы — IIIC2ii стадию по FIGO 2023. Согласно новой классификации, стадия IVB по FIGO 2009 г. разделилась на IVB — метастазы в брюшной полости за преде-

лами малого таза и IVC стадию, включающую метастазы в любые вне- или внутрибрюшные ЛУ над почечными сосудами, легкими, печенью, мозгом или костями.

## Заключение

Рак эндометрия, в первую очередь, требует проведения хирургического стадирования с детальной морфологической оценкой опухоли, обязательным определением морфологического типа опухоли, степени дифференцировки и лимфоваскулярной инвазии, а возможно и углубленным молекулярным исследованием для стратификации групп риска и факторов, которые могут повлиять на решение об адьювантной терапии. Еще более значимой в плане хирургического стадирования в новой классификации является обязательное определение статуса ЛУ, при этом биопсия сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) является адекватной альтернативой систематической лимфаденэктомии для определения стадии. Новая система стадирования позволяет применять протокол СЛУ у всех пациентов с карциномой эндометрия. Однако стоит отметить, что биопсию СЛУ стоит проводить только в сочетании с процедурами ультрастадирования. В связи с тем, что добавление молекулярной характеристики опухоли в систему стадирования РЭ позволяет улучшить отбор пациентов для проведения им хирургического, лучевого и системного лечения, важной задачей в современных условиях является внедрение новой классификации РЭ в реальную клиническую практику медицинских учреждений.

### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### *Conflict of interest*

The authors declare no conflict of interest.

### *Финансирование*

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

### *Financing*

The study was performed without external funding.

### *Участие авторов*

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

### *Authors' contributions*

All authors have made a substantial contribution to the preparation of the publication: conception of the work; acquisition, analysis and interpretation of data; drafting and editing of the article; and checking and approving the text of the article.

All authors have approved the final version of the article to be published and agree to take responsibility for all aspects of the work, including proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; (илл.): 239. [Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMRC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022; (ill.): 252. (In Rus)].
- Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022: 239. [Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). State of oncological care for the population of Russia in 2021. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMRC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022: 239. (In Rus)].
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Arnold M., Pandeya N., Byrnes G., et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(1): 36-46.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71123-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71123-4).
- Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., et al. Рак тела матки и саркомы матки. *Злокачественные опухоли*. 2023; 13(3s2-1): 263-279.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-263-279>. [Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A., et al. Cancer of the corporis uteri and sarcoma of the uterus. *Malignant Tumors*. 2023; 13(3s2-1): 263-279.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-263-279>. (In Rus)].
- Talhok A., McConechy M.K., Leung S., et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017; 123(5): 802-813.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30496>.
- Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C., Schultz N., et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013; 497(7447): 67-73.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12113>.
- Guan J., Xie L., Luo X., et al. The prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in grade I and II endometrioid endometrial adenocarcinoma: hormone receptors in risk stratification. *J Gynecol Oncol*. 2019; 30(1): e13.-DOI: <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e13>.
- Talhok A., McAlpine J.N. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016; 3: 14.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40661-016-0035-4>.
- Bell D.W., Ellenson L.H. Molecular genetics of endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol*. 2019; 14: 339-367.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117043609>.
- Zheng W. Molecular classification of endometrial cancer and the 2023 FIGO staging: exploring the challenges and opportunities for pathologists. *Cancers* (Basel). 2023; 15(16): 4101.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15164101>.
- Berek J.S., Matias-Guiu X., Creutzberg C., et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023; 162(2): 383-394.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>.
- Mikuta J.J. International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of endometrial cancer 1988. *Cancer*. 1993; 71(4 Suppl): 1460-3.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.2820710409>.
- Lewis B.V., Stallworthy J.A., Cowdell R. Adenocarcinoma of the body of the uterus. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1970; 77(4): 343-8.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1970.tb03530.x>.
- Schwartz A.E., Brunshwig A. Radical panhysterectomy and pelvic node excision for carcinoma of the corpus uteri. *Surg Gynecol Obstet*. 1957; 105(6): 675-80.
- Roden A.T. The treatment of carcinoma of the body of the uterus. *Proc R Soc Med*. 1964; 57(6): 467-78.
- Rickford R.B.K. Involvement of pelvic lymph nodes in carcinoma. *Amer J Obstet Gynecol*. 1965; 91: 1060-1065.
- Lees D.H. An evaluation of treatment in carcinoma of the body of the uterus. *J Obstet Gynaecol Brit Commonw*. 1969; 76: 615-623.
- Creasman W.T., Boronow R.C., Morrow C.P., et al. Adenocarcinoma of the endometrium: its metastatic lymph node potential. A preliminary report. *Gynecol Oncol*. 1976; 4(3): 239-43.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(76\)90028-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(76)90028-7).
- Boronow R.C., Morrow C.P., Creasman W.T., et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol*. 1984; 63(6): 825-32.
- DiSaia P.J., Creasman W.T., Boronow R.C., Blessing J.A. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 151(8): 1009-15.-DOI: <https://doi.org/10.5555/uri:pii:0002937885903710>.
- Creasman W.T., Morrow C.P., Bundy B.N., et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987; 60(8 Suppl): 2035-41.-DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19901015\)60:8+<2035::aid-cncr2820601515>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19901015)60:8+<2035::aid-cncr2820601515>3.0.co;2-8).
- Morrow C.P., Bundy B.N., Kurman R.J., et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1991; 40(1): 55-65.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(91\)90086-K](https://doi.org/10.1016/0090-8258(91)90086-K).
- Rungruang B., Olawaiye A.B. Comprehensive surgical staging for endometrial cancer. *Rev Obstet Gynecol*. 2012; 5(1): 28-34.
- Boronow R.C. Endometrial cancer and surgical staging: a personal assessment. *Philipp J Obstet Gynecol*. 1998; 22(3): 71-7.
- Abu-Rustum N.R., Zhou Q., Iasonos A., et al. The revised 2009 FIGO staging system for endometrial cancer: should the 1988 FIGO stages IA and IB be altered? *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21(3): 511-6.-DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31820cc305>.
- Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P., et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 95 Suppl 1: S105-43.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(06\)60031-3](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(06)60031-3).

28. McEachron J., Marshall L., Zhou N., et al. Evaluation of survival, recurrence patterns and adjuvant therapy in surgically staged high-grade endometrial cancer with retroperitoneal metastases. *Cancers*. 2021; 13(9): 2052.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13092052>.
29. Morice P., Leary A., Creutzberg C., et al. Endometrial cancer. *Lancet* (London, England). 2016; 387(10023): 1094-1108.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00130-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00130-0).
30. Höhn A.K., Brambs C.E., Hiller G.G.R., et al. 2020 WHO classification of female genital tumors. Vol 4. 5th ed. IARC Press. 2020.-DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1545-4279>.
31. McAlpine J.N., Temkin S.M., Mackay H.J. Endometrial cancer: not your grandmother's cancer. *Cancer*. 2016; 122(18): 2787-2798.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30094>.
32. National Institutes of Health Cancer Facts: Uterine cancer. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.-URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
33. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2023; 73(1): 17-48.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21763>.
34. Heidinger M., Simonnet E., Koh L. et al. Therapeutic approaches in patients with bone metastasis due to endometrial carcinoma - A systematic review. *Journal of Bone Oncology*. 2023; 41: 100485.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2023.100485>.
35. Chan J.K., Wu H., Cheung M.K., et al. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol*. 2007; 106: 282-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.05.033>.
36. Straughn J.M. Jr., Huh W.K., Kelly F.J., et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2002; 84: 194-200.-DOI: <https://doi.org/10.1006/gy.2001.6494>.
37. Wright J.D., Fiorelli J., Schiff P.B., et al. Racial disparities for uterine corpus tumors: changes in clinical characteristics and treatment over time. *Cancer*. 2009; 115: 1276-85.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.24160>.
38. Lewin S.N., Herzog T.J., Barrena Medel N.I., et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(5): 1141-9.-DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f39849>.
39. Reisinger S.A., Staros E.B., Mohiuddin M. Survival and failure analysis in stage II endometrial cancer using the revised 1988 figo staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 21(4): 1027-32.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90745-p](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90745-p).
40. Sartori E., Gadducci A., Landoni F., et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2001; 11: 430-7.-DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1525-1438.2001.01061.x>.
41. Cohn D.E., Woeste E.M., Cacchio S., et al. Clinical and pathologic correlates in surgical stage II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2007; 109: 1062-7.15.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000260871.87607.25>.
42. Wright J.D., Fiorelli J., Kansler A.L., et al. Optimizing the management of stage II endometrial cancer: the role of radical hysterectomy and radiation. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200: 419.e1-7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.11.003>.
43. Geller M.A., Ivy J., Dusenbery K.E., et al. A single institution experience using sequential multi-modality adjuvant chemotherapy and radiation in the 'sandwich' method for high risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2010; 118: 19-23.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.11.025>.
44. Secord A.A., Havrilesky L.J., O'Malley D.M., et al. A multicenter evaluation of sequential multimodality therapy and clinical outcome for the treatment of advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2009; 114: 442-7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.06.005>.
45. Havrilesky L.J., Cragun J.M., Calingaert B., et al. The prognostic significance of positive peritoneal cytology and adnexal/serosal metastasis in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007; 104: 401-5.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.08.027>.
46. Mariani A., Webb M.J., Keeney G.L., et al. Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2002; 86: 38-44.-DOI: <https://doi.org/10.1006/gy.2002.6713>.
47. Tebeu P.M., Popowski G.Y., Verkooijen H.M., et al. Impact of peritoneal cytology on survival of endometrial cancer patients treated with surgery and radiotherapy. *Br J Cancer*. 2003; 89: 2023-6.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601446>.
48. Mariani A., Dowdy S.C., Podratz K.C. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 105(2): 110-1.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.008>.
49. Stelloo E., Nout R.A., Osse E.M., 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.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2878>.
50. León-Castillo A., de Boer S.M., Powell M.E., 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.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00549>.
51. Mitric C., Bernardini M.Q. Endometrial cancer: transitioning from histology to genomics. *Curr Oncol*. 2022; 29(2): 741-757.-DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol29020063>.
52. van Gool I.C., Bosse T., Church D.N. POLE proofreading mutation, immune response and prognosis in endometrial cancer. *Oncoimmunology*. 2015; 5(3): e1072675.-DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1072675>.
53. Jamieson A., Thompson E.F., Huvila J., et al. p53abn endometrial cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 3: 1312.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002256>.
54. Drocaș I., Crăițoiu Ș., Stepan A.E., et al. The analysis of hormonal status and vascular and cell proliferation in endometrioid endometrial adenocarcinomas. *Rom J Morphol Embryol*. 2022; 63(1): 113-120.-DOI: <https://doi.org/10.47162/RJME.63.1.11>.
55. Canlorbe G., Laas E., Bendifallah S., et al. Contribution of immunohistochemical profile in assessing histological grade of endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2013; 33(5): 2191-8.
56. Porzio R., Cordini C., Rodolfi A.M., et al. Triple negative endometrial cancer: Incidence and prognosis in a monoinstitutional series of 220 patients. *Oncol Lett*. 2020; 19(3): 2522-2526.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11329>.

Поступила в редакцию / Received / 13.06.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 28.08.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

**Сведения об авторах / Author's information / ORCID**

Максим Олегович Очиров / Maksim O. Ochirov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-2918>, SPIN: 5901-2291.

Лариса Александровна Коломиец / Larisa A. Kolomiets / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>, SPIN: 6316-1146.

Сергей Владимирович Вторушин / Sergey V. Vtorushin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>, SPIN: 2442-4720.

Лилия Дмитриевна Жуйкова / Lilia D. Zhuikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>, SPIN: 3260-1308.

Ольга Николаевна Чуруксаева / Olga N. Churuksaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3439-8830>, SPIN: 4769-0636.

Алиса Борисовна Виллерт / Alisa B. Villert / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2773-1917>, SPIN: 1975-0042.

Юлия Михайловна Трущук / Yulia M. Truschuk / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5926-2601>, SPIN: 9852-3387.

Анастасия Алексеевна Мальцева / Anastasia A. Malsteva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8212-731X>, SPIN: 8144-2041.

Татьяна Юрьевна Мамонова / Tatiana Yu. Mamonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3456-7624>, SPIN: 5118-9698.

