



© В.А. Алимов<sup>1</sup>, Е.Г. Новикова<sup>2</sup>, Д.Н. Греков<sup>1</sup>, З.А. Багателия<sup>1</sup>,  
 И.О. Тинькова<sup>1</sup>, А.В. Сажина<sup>1</sup>, А.М. Данилов<sup>1</sup>, П.Н. Афанасова<sup>1</sup>, А.А. Лаевская<sup>3</sup>,  
 Н.Ю. Полякова<sup>1</sup>, А.Х. Борокова<sup>4</sup>

## Молекулярно-генетическая классификация рака эндометрия как новый инструмент выбора объема хирургического лечения

<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Vladimir A. Alimov<sup>1</sup>, Elena G. Novikova<sup>2</sup>, Dmitry N. Grekov<sup>1</sup>, Zurab A. Bagateliya<sup>1</sup>,  
 Irina O. Tinkova<sup>1</sup>, Alla V. Sazhina<sup>1</sup>, Andrey M. Danilov<sup>1</sup>, Pelageya N. Afanasova<sup>1</sup>,  
 Anastasiya A. Laevskaya<sup>3</sup>, Natalya Yu. Polyakova<sup>1</sup>, Adisa Kh. Borokova<sup>4</sup>

## Molecular Genetic Classification of Endometrial Cancer as a New Tool for Selecting the Scope of Surgical Treatment

<sup>1</sup>Moscow City Clinical Hospital named after S.P. Botkin (Botkin Hospital), Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (MORI) – the branch of the FSBI «National Medical Research Radiological Centre» (NMRRC) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology at the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Введение.** Предложенная FIGO в 2023 г. новая система стадирования рака эндометрия ориентирована на включение молекулярно-генетической классификации. В настоящее время все еще актуальным является вопрос определения объема хирургического вмешательства с учетом молекулярно-генетического подтипа опухоли.

**Материалы и методы.** Исследование проведено в ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ в 2023 г. в период с июня по декабрь. В группу наблюдения, состоящую из 50 пациенток, были включены больные с гистологически верифицированным РЭ I клинической стадии различной степени злокачественности, эндометриоидного типа, которым на дооперационном этапе было выполнено иммуногистохимическое исследование на наличие p53abn и MMRd. Все пациентки были разделены на 3 подгруппы: пациентки с опухолями MMRd+, с опухолями p53abn+ и с негативными в отношении MMRd и p53abn исследованиями. Объемы лапароскопических оперативных вмешательств включали экстирпацию матки с придатками, экстирпацию матки с придатками и биопсию сторожевых лимфатических узлов с ICG картированием, при неудачном окрашивании индоцианином в группах промежуточного и высокого риска производилась тазовая лимфаденэктомия с соответствующей стороны, экстирпация матки с придатками и тазовая лимфаденэктомия, экстирпация матки с придатками, тазо-

**Introduction.** The new staging system for endometrial cancer proposed by FIGO in 2023 focuses on the inclusion of molecular genetic classifications. Surgery based on the molecular genetic subtype of the tumor is still relevant.

**Materials and Methods.** The study was conducted at the Botkin Hospital in 2023, from June to December. The observation group, consisting of 50 patients, endometrioid endometrial cancer of clinical stage I, who underwent immunohistochemical examination for the presence of p53abn and MMRd at the preoperative stage. All patients were divided into 3 subgroups: patients with MMRd+ tumors, with p53abn+ tumors, and with negative tests for MMRd and p53abn. Laparoscopic surgical intervention scopes included hysterectomy with ovaries, hysterectomy with ovaries and sentinel lymph node biopsy with ICG mapping, in case of unsuccessful indocyanine staining in the intermediate and high-risk groups, pelvic lymphadenectomy, hysterectomy with ovaries, pelvic and lumbar lymphadenectomy were performed. TNM 8th revision 2017, FIGO 2009, and 2023 classifications were used to stage patients. After the results of the histological examination were obtained, the correlation of lymph node involvement was analyzed, taking into account the stage of the disease according to

вая и поясничная лимфаденоэктомия. Для распределения пациентов по стадиям использовались классификации TNM 8 пересмотра 2017 г. и FIGO 2009 и 2023 гг. После получения результатов гистологического исследования был проведен анализ корреляции поражения лимфатических узлов с учетом стадии заболевания по FIGO 2009 и FIGO 2023 и молекулярно-генетического подтипа опухоли.

**Результаты.** Частота встречаемости пациенток с MMRd/p53abn негативным подтипом составила 74 %, пациентки с мутантным профилем экспрессии p53abn — 8 %, MMRd был выявлен в 18 % случаев. При молекулярно-генетическом подтипе MMRd частота лимфогенного метастазирования увеличилась до 22,2 %, а при p53abn составила уже 25 %.

**Выводы.** В настоящее время недостаточно данных для формулирования новых хирургических подходов на основании молекулярной классификации. Тем не менее, представляется целесообразным увеличивать объем хирургического вмешательства у пациенток с p53abn, а пациенткам с MMRd обязательно выполнять хирургическое стадирование лимфатических узлов.

**Ключевые слова:** рак эндометрия; лимфаденоэктомия; хирургическое стадирование

**Для цитирования:** Алимов В.А., Новикова Е.Г., Греков Д.Н., Багателия З.А., Тинькова И.О., Сажина А.В., Данилов А.М., Афанасова П.Н., Лаевская А.А., Полякова Н.Ю., Борокова А.Х. Молекулярно-генетическая классификация рака эндометрия как новый инструмент выбора объема хирургического лечения. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1157-1165.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1157-1165

✉ Контакты: Алимов Владимир Александрович, alimovvladimir@gmail.com

## Введение

Рак эндометрия (РЭ) остаётся одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин, при этом сохраняется нарастающая динамика заболеваемости и смертности [1]. Около 80 % пациенток имеют высокодифференцированные формы опухоли с благоприятным прогнозом, при которых выполняется только хирургическое вмешательство. Оставшиеся 20 % пациенток имеют агрессивные типы опухоли или запущенные стадии заболевания, при которых используется комбинированный вариант лечения.

Крайне актуальной является проблема определения критериев, позволяющих индивидуализировать объем операции и адъювантного лечения для данной когорты пациенток [2–4].

Сложности стадирования и определения масштаба лечебных манипуляций связаны с неполной воспроизводимостью морфологических характеристик опухоли, разночтениями при трактовке результатов лучевых методов диагностики и противоречиями в интерпретации клинических исследований [5, 6].

В настоящий момент остро стоит проблема поиска новых подходов к классификации РЭ. Наиболее обсуждаемой на сегодняшний день является молекулярно-генетическая классификация РЭ The Cancer Genome Atlas (TCGA) [7]. Перво-

начально авторы предлагали использовать методы генетического секвенирования для определения четырех молекулярно-генетических подтипов РЭ: POLEmut, MMRd, NSMP и p53abn. Впоследствии для диагностики MMRd и p53abn начали применять иммуногистохимическое исследование, чтобы уменьшить стоимость анализа [8–12].

**Results.** The incidence of patients with the MMRd/p53abn negative subtype was 74 %, patients with the p53abn mutant type of expression — 8 %, the MMRd group was identified in 18 % of cases. For the molecular genetic subtype MMRd, the frequency of lymph node metastasis increased to 22.2 %, and for p53abn it increased up to 25 %.

**Conclusion.** At present, there is insufficient data to formulate new surgical approaches based on the new classification. Nevertheless, it seems reasonable to increase the volume of surgery in patients with p53abn, and surgical lymph node staging should be mandatory in patients with MMRd.

**Keywords:** endometrial cancer; lymphodissection; surgical staging

**For Citation:** Vladimir A. Alimov, Elena G. Novikova, Dmitry N. Grekov, Zurab A. Bagateliya, Irina O. Tinkova, Alla V. Sazhina, Andrey M. Danilov, Pelageya N. Afanasova, Anastasiya A. Laevskaya, Natalia Yu. Polyakova, Adisa Kh. Borkova. Molecular genetic classification of endometrial cancer as a new tool for selecting the scope of surgical treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1157-1165. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1157-1165

начально авторы предлагали использовать методы генетического секвенирования для определения четырех молекулярно-генетических подтипов РЭ: POLEmut, MMRd, NSMP и p53abn. Впоследствии для диагностики MMRd и p53abn начали применять иммуногистохимическое исследование, чтобы уменьшить стоимость анализа [8–12].

По данным литературы, эпидемиологически молекулярно-генетические подтипы РЭ распределены следующим образом. POLE мутации встречаются примерно в 8–10 % случаях; p53abn — в 15 %, однако обуславливают более 50 % смертности от РЭ; MMRd — в 25–27 % РЭ и NSMP («отсутствие специфического молекулярного профиля») охватывает около 50 % выборки [8–12].

Опухоли с наличием POLE мутации имеют хороший прогноз, с 5-летней выживаемостью — более 96 %, MMRd — промежуточный, NSMP — также промежуточный, однако прогноз ухудшается при отсутствии экспрессии рецепторов эстрогена, p53abn характеризуется наихудшим прогнозом [8–12].

Таким образом, определение молекулярно-генетических критериев является многообещающим диагностическим инструментом для определения индивидуальной стратегии лечения отдельно взятой пациентки. Общие характеристики молекулярно-генетических подтипов РЭ представлены в табл. 1.

**Таблица 1. Молекулярные подтипы рака эндометрия (13)**  
**Table 1. Molecular subtypes of endometrial cancer (13)**

	POLEmut	MMRd	NSMP	p53abn
TCGA категория	POLE «ultramutated»	MSI «hypermuted»	Copy number low	Copy number high
Клинические проявления	Низкий ИМТ; чаще I стадия; раннее начало	Связь с синдромом Линча	Высокий ИМТ; эстроген-зависимый генез	Низкий ИМТ; старший возраст; чаще запущенная стадия
Прогноз	Очень хороший (5-летняя выживаемость > 96 %)	Промежуточный	Промежуточно-хороший; ER-негативные подтипы с худшим прогнозом	Плохой (5-летняя выживаемость около 50 %)
Гистологическая характеристика	Выраженная лимфоцитарная инфильтрация, часто high-grade, лимфоваскулярная инвазия, разнообразная морфология	Выраженная лимфоцитарная инфильтрация, часто лимфоваскулярная инвазия, муцинозная дифференцировка, MELF-паттерн инвазии	Чаще low-grade, часто плоскоклеточная дифференцировка, нет лимфоцитарной инфильтрации	Часто high-grade, выраженная клеточная атипия
Диагностические тесты	NGS/RT-PCR на POLE домен	ИГХ: MSH2, MSH6, MLH1, PMS2/ MSI анализ/NGS на MMR гены	Диагноз ставится после исключения других подтипов, рекомендована оценка ER-статуса	ИГХ: p53/NGS
Предложения по лечению	Наблюдение	Иммунотерапия (моноклональные антитела); лучевая терапия	Гормональная терапия при ER+ статусе, наблюдение при I стадии	Химиотерапия; тестирование на HRD, HER2 экспрессию, иммуноангиогенез, CCNE1-пути

В 2020 г. было опубликовано 5-е издание Классификации опухолей ВОЗ: «Опухоли женских половых органов», по данным которого рекомендуется включать молекулярные параметры в стандартное гистологическое заключение при РЭ [13].

Руководство NCCN по клинической практике в онкологии (NCCN Guidelines) рекомендует тестирование для определения мутаций POLE, dMMR/MSI и статуса p53 в дополнение к морфологической оценке гистологического типа опухоли [14].

Европейское общество гинекологической онкологии (ESGO), Европейское общество лучевой терапии и онкологии (ESTRO), и Европейское общество патологии (ESP) совместно опубликовали рекомендации, включающие определение молекулярного подтипа для стратификации риска в решении вопроса об адъювантной терапии [15].

Молекулярно-генетическое исследование гистологических препаратов и ретроспективный анализ историй болезни выявили, что 33 % пациентов с POLEmut РЭ получали «излишнее» лечение, которого можно было бы избежать с учетом новых рекомендаций, и, напротив, 42 % пациенток с p53abn РЭ в соответствии с предложенным алгоритмом должны были быть направлены на адъювантное лечение [5].

Таким образом, суммарно у 10–11 % от всей выборки тактика лечения должна была бы быть изменена с учетом результатов молекулярно-генетической диагностики [5, 16].

Не менее важным аспектом является дороговизна данных исследований. Затраты на тестирование на MMRd и p53 являются относительно не большими, поскольку это осуществляется

иммуногистохимическим методом. В отличие от MMRd и p53, тестирование на POLE мутацию выполняется посредством генетического секвенирования нового поколения или ПЦР диагностики.

В связи с дороговизной и логистическими сложностями проведения исследования на POLE мутацию, на настоящий момент имеет смысл сосредоточиться на тестировании на MMRd и p53. Статус MMR имеет значение в основном для диагностики синдрома Линча [14, 15, 17] и подбора иммунотерапии у пациенток с прогрессирующим или рецидивирующим РЭ [20]. При этом в исследованиях риск лимфогенных метастазов при MMRd статусе составил 9,5–14,9 % [16, 17, 19].

При выявлении p53abn частота лимфогенного метастазирования составляет уже примерно 45 % [19]. При этом поражение большого сальника обнаруживается у 18–24 % пациенток, поэтому исследование смыва из брюшной полости для цитологического исследования при p53abn может повлиять на объем адъювантного лечения. Наряду с этим, влияние на прогноз и тактику лимфаденэктомии при клинически неизмененных лимфатических узлах (ЛУ) при p53abn РЭ менее очевидно, учитывая, что рекомендации ESGO/ESTRO/ESP [15] классифицируют все p53abn РЭ с любой инвазией миометрия как группу высокого риска и рекомендуют адъювантную химиотерапию (± лучевую терапию) для всех пациентов, независимо от стадии, степени тяжести и гистотипа опухоли. Однако в медицинских учреждениях, где лечение, проводимое при p53abn РЭ I стадии, отличается от такового при p53abn РЭ III стадии, данные о

частоте поражения ЛУ и целесообразности лимфаденэктомии необходимы.

Данные литературы, эволюция клинических рекомендаций ведут к необходимости изучения влияния дополнительной молекулярно-генетической диагностики на объем оперативного вмешательства, что и послужило целью исследования.

### Материалы и методы

Исследование проведено в Городской Клинической Больнице им. С.П. Боткина Департамента Здравоохранения Москвы в период с июня по декабрь в 2023 г. В группу наблюдения, состоящую из 50 пациенток, были включены больные с гистологически верифицированным РЭ 1 клинической стадии различной степени злокачественности, эндометриоидного типа, которым на дооперационном этапе было выполнено иммуногистохимическое исследование на наличие p53abn и MMRd. Малый объем наблюдений является существенным ограничением проведенной научной работы. Тем не менее материал позволяет в практических условиях оценить влияние новой молекулярно-генетической классификации на тактику лечения.

Все пациентки были разделены на 3 подгруппы: пациентки с опухолями MMRd+, с опухолями p53abn+ и с отрицательными результатами окрашивания на MMRd и p53abn.

На дооперационном этапе проводимое обследование включало клинические анализы крови и мочи, входящие в стандартный перечень, а также инструментальные исследования, включающие КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, МРТ органов малого таза, эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию.

Все пациентки после обследования были обсуждены на онкологическом консилиуме и подготовлены к оперативному лечению. Все операции были выполнены лапароскопическим доступом. Объемы оперативных вмешательств включали экстирпацию матки с придатками (ЭМП), экстирпацию матки с придатками и биопсию сторожевых ЛУ с ICG картированием (ЭМП + БСЛУ), при неудачном окрашивании индоцианином в группах промежуточного и высокого риска производилась тазовая лимфаденэктомия с соответствующей стороны, экстирпация матки с придатками и тазовая лимфаденэктомия (ЭМП + Т), экстирпация матки с придатками, тазовая и поясничная лимфаденэктомия (ЭМП + ТП).

Для распределения пациентов по стадиям использовались классификации TNM 8 пересмотра 2017 г. и FIGO 2009 и 2023 гг. В основу морфологической оценки легла классификация ВОЗ 2014 г., при которой опухоли разделяли на эн-

дометриоидные и неэндометриоидные (серозные, светлоклеточные, смешанные, недифференцированные) карциномы.

Морфологические исследования выполняли на базе патологоанатомического отделения ГКБ им. С.П. Боткина, которым руководит канд. мед. наук Никита Павлович Чижиков. Для фиксации материала использовали раствор 10 % нейтрального забуференного формалина с последующей автоматической проводкой в приборе Ecelsior AS (Thermo). Далее приготавливали срезы толщиной 3–5 мкм. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Депарафинирование и регидратацию парафиновых срезов проводили в ксилоле и спиртах разной концентрации. «Демаскировку» антигенов осуществляли в BenchMark Ultra (Ventana). Применялись антитела к белку p53 (моноклональные мышинные антитела clone DO-7 (Dako), Ventana, RTU) и антитела к белкам системы MMR (моноклональные мышинные антитела к anti-MLH1 clone M1, anti-PMS2-clone A16-4, anti-MSH2 clone G219-1129, и кроличье моноклональное антитело anti-MSH6 clone SP93) с использованием OptiView DAB IHC Detection Kit. Исследование проводили на автостейнере Benchmark Ultra по стандартному протоколу с реактивами Ventana с применением системы детекции View Universal DAB Chromogen для p53 и Optiview Ampitication для системы MMR. Оценку результатов иммуногистохимической реакции и гистологические исследования осуществляли с применением светового микроскопа «AxioLab.A1» (Германия) при увеличении объектива  $\times 20$ ,  $\times 40$ . Потеря ядерного окрашивания клеток опухоли при использовании антител к белкам системы MMR интерпретировалась как потеря белка — индикатор наличия нарушений в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR). Интенсивное ядерное диффузное окрашивание более, чем в 95 % опухолевых клеток, либо отсутствие окрашивания ядер опухолевых клеток или слабое окрашивание менее, чем в 5 % клеток — null phenotype) интерпретировалось как индикатор наличия мутации в гене TP53 (p53abn).

Для статистической обработки использовались методы описательной статистики и программа Microsoft Excel и точный критерий Фишера.

### Результаты

Исследование включило данные о 50 больных РЭ, средний возраст которых составил

57 ± 7,4 лет. После проведения иммуногистохимических исследований распределение опухолей по определенным молекулярно-генетическим подтипам представлено в табл. 2. В связи с невозможностью тестирования на POLE мутации, вместо группы NSMP были отобраны лица без выявленных мутаций и объединены термином MMRd/p53abn-.

Хирургическое стадирование ЛУ проводилось в различном объеме всем пациентками в группах p53abn и MMRd, и части больных из группы без выявленных мутаций.

Число пациенток в каждой группе, количество операций, включающих стадирование ЛУ и количество выявленных случаев N1 представлено в табл. 2.

Так наиболее многочисленной группой стали больные без выявленных мутаций и составили 74 % (n = 37) от общего числа обследованных пациенток. Из них 59,4 % (n = 22) было проведено хирургическое стадирование ЛУ. Остальным больным этап операции, вовлекающий ЛУ, не

проводили, потому что больные были с низким риском лимфогенного метастазирования. Среди выполненных стадирующих операций N1 было выявлено у 2 пациенток, что составило 9 %.

Пациентки с MMRd составили 18 % (n = 9) обследованных, всем им было проведено хирургическое стадирование ЛУ, и у 22,2 % (n = 2) были выявлены N1.

Группа с мутантным профилем экспрессии p53abn, оказалась меньшей и составила 8 % от всей выборки. Этим пациенткам было выполнено хирургическое стадирование и у 25 % (n = 1) был обнаружен метастатически измененный ЛУ.

Известно, что вероятность выявления метастатического поражения лимфоузлов зависит от глубины инвазии опухоли, гистологического типа и от объема выполненной операции. Чтобы продемонстрировать условия, при которых были выявлены N1, и сопоставить их с выявленными мутациями в соответствующих группах приведены табл. 3, 4 и 5. В последние включены только те пациентки, кому проводилось хирургическое

**Таблица 2. Распределение больных по молекулярно-генетическим подгруппам, выполненным стадирующим операциям и обнаруженным N1**

**Table 2. Distribution of patients by molecular genetic subgroups, staging surgeries performed and N1 detected**

Молекулярно-генетический подтип	Всего пациенток n = 50	Выполнено стадирование лимфоузлов	Выявлено N1
MMRd	9 (18 %)	9 (100 %)	2 (22,2 %)
p53abn	4 (8 %)	4 (100 %)	1 (25 %)
MMRD/p53abn-	37 (74 %)	22 (59,4 %)	2 (9 %)

**Таблица 3. Группа пациенток p53abn мутаций**  
**Table 3. Group of patients with a p53abn mutation**

№	cT	G	Риск	Операция	pT	N	FIGO 2023
1	T1a	G1	низкий	ЭМП + БСЛУ	T1b	0	IC
2	T1a	G1	низкий	ЭМП + БСЛУ	T1a	1	IC
3	T1a	G2	низкий	ЭМП + БСЛУ	T1a	0	IC
4	T1b	G3	высокий	ЭМП + БСЛУ	T1b	0	IC

**Таблица 4. Группа пациенток MMRd мутаций**  
**Table 4. Group of patients with MMRd mutation**

№	cT	G	Риск	Операция	pT	N	FIGO 2023
1	T1b	G2	промежуточный	ЭМП + БСЛУ	T1b	1	Ib
2	T1a	G2	низкий	ЭМП + БСЛУ	T1a	0	Ib
3	T1b	G1	промежуточный	ЭМП + Т	T1a	0	Ib
4	T1a	G1	низкий	ЭМП + БСЛУ	T1a	0	Ib
5	T1b	G2	промежуточный	ЭМП + ТП*	T1a	1	Ib
6	T1a	G2	низкий	ЭМП + БСЛУ	T1a	0	Ib
7	T1a	G2	низкий	ЭМП + БСЛУ	T1a	0	Ib
8	T1a	G1	низкий	ЭМП + БСЛУ	T1b	0	Ib
9	T1a	G1	низкий	ЭМП + БСЛУ	T1a	0	Ib

\*ЭМП + ТП — экстирпация матки с придатками с тазовой и поясничной лимфаденэктомией.

стадирование ЛУ различными способами. В таблице добавлена классификация FIGO 2023 г., что позволяет оценить на наглядном примере, как соотносится новая классификация с используемой в настоящее время. Рестадирование выполняли на предоперационном этапе, поэтому лимфоваскулярная инвазия не была учтена при формулировке стадии по FIGO 2023.

В табл. 3 примечательно, что лимфогенный метастаз (25 %) был получен у пациентки с низким риском, которой в целом не показано стадирование ЛУ. Однако БСЛУ была выполнена в рамках исследования, что позволило определить метастаз. Отдельно стоит отметить пациентку № 4 в табл. 3. При высоком риске лимфогенного

метастазирования ей выполнена гистерэктомия с биопсией сторожевых ЛУ ввиду выраженной соматической отягощенности.

В соответствии с данными табл. 4, выявлено два лимфогенных метастаза (22,2 %) в группе пациенток MMRd. В первом случае результат кажется закономерным (пациентка № 1). Во втором (пациентка № 5) — тазовая и поясничная лимфаденэктомия была выполнена в связи с определенной, по данным МРТ органов малого таза с контрастированием глубокой инвазией опухоли, которая не была подтверждена при гистологическом исследовании, однако при этом был обнаружен один положительный ЛУ в тазовой группе.

**Таблица 5. Группа пациенток MMRD/p53abn-, которым проводилось стадирование лимфатических узлов и сопоставление с классификацией FIGO 2023**

**Table 5. Group of MMRD/p53abn patients who underwent lymph node staging and comparison with FIGO 2023 classification**

№	cT	G	Риск	Операция	pT	N	FIGO 2023
1	T1b	G1	промежуточный	ЭМП + ТП	T1b	1	Ib
2	T1a	G1	низкий	ЭМП + Б	T1a	0	Ib
3	T1a	G1	низкий	ЭМП + Б	T1a	0	Ib
4	T1a	G1	низкий	ЭМП + Б	T1a	0	Ib
5	T1a	G2	низкий	ЭМП + Б	T1a	0	Ib
6	T1a	G3	высокий	ЭМП + Б	T1b	0	IIС
7	T1a	G1	низкий	ЭМП + Б	T1a	0	Ib
8	T1a	G1	низкий	ЭМП + Б	T1a	0	Ib
9	T1b	G1	промежуточный	ЭМП + Б	T1a	0	Ib
10	T1b	G1	промежуточный	ЭМП + ТП	T1a	0	Ib
11	T1a	G2	низкий	ЭМП + Б	T1b	0	Ib
12	T1b	G2	промежуточный	ЭМП + ТП	T1a	0	Ib
13	T1a	G2	низкий	ЭМП + Б	T1b	0	Ib
14	T1a	G1	низкий	ЭМП + Б	T1a	0	Ib
15	T1b	G2	промежуточный	ЭМП + ТП	T1a	0	Ib
16	T1a	G1	низкий	ЭМП + Б	T1a	0	Ib
17	T1b	G1	промежуточный	ЭМП + Б	нет	0	Ib
18	T1b	G1	промежуточный	ЭМП + Б	T3a	1	Ib
19	T1a	G1	низкий	ЭМП + Б	T1a	0	Ib
20	T1a	G3	промежуточный	ЭМП + Б	T1a	0	IIС
21	T1в	G2	промежуточный	ЭМП + Б	T1a	0	Ib
22	T1в	G2	промежуточный	ЭМП + ТП	T1a	0	Ib

**Таблица 6. Соотношения пациенток определенного молекулярно-генетического подтипа с группами риска лимфогенного метастазирования**

**Table 6. Relationships between patients with a particular molecular genetic subtype and risk groups for lymphogenic metastasis**

Молекулярно-генетический подтип	MMRd	p53abn	MMRd/p53abn-
Низкий риск	3 (33,3 %)	3 (75 %)	12 (56,4 %)
Промежуточный риск	6 (66,7 %)	0	9 (40,9 %)
Высокий риск	0	1 (25 %)	1 (4,5 %)

По результатам обследования больных этой группы было выявлено 2 лимфогенных метастаза, что составило 9 %. При этом оба метастаза были обнаружены у пациенток с промежуточным риском (№ 1 и № 18). Если же рассматривать эти результаты у пациенток группы промежуточного риска, то N1 составит уже у 22,2 %.

По соотношению количества пациенток, распределенных по риску лимфогенного метастазирования в соответствии с консенсусом ESGO/ESTRO/ESP, данные представлены в табл. 6.

Пациентки низкого риска преобладали в группе p53abn и MMRd/p53abn-, этим фактом можно объяснить сравнительно низкий процент N1, среди пациенток без мутаций (табл. 6).

В сравнении различий между выявляемостью N1 в группе MMRd и группой MMRd/p53abn- статистически достоверных различий не получено ( $p = 0,55951$ ). Для статистической обработки использован точный критерий Фишера. Аналогичные результаты зафиксированы при сравнении с той же группой пациенток с мутацией p53abn ( $p = 0,40769$ ).

При сопоставлении используемой в настоящее время классификации и новой FIGO 2023 было отмечено, что все пациентки с мутацией p53abn относятся минимально к стадии IIС. Выявление MMRd обуславливало повышение стадии. В группе MMRd/p53abn- только низкая дифференцировка опухолей влияла на повышение стадии (табл. 5).

### Обсуждение

Наибольшей по количеству (74 %) в проведенном исследовании явилась подгруппа пациенток без специфических молекулярно-генетических мутаций (MMRD/p53abn-). Несмотря на диагностическую эволюцию в виде выявления новых молекулярно-генетических подтипов опухоли, наибольшее количество пациенток будут получать лечение на основании имеющихся ранее сведений об их заболевании. В этой группе обе пациентки, у которых были выявлены положительные ЛУ, относились к промежуточному риску. Стадирование одной из них была выполнено путем биопсии сторожевых ЛУ, а другой в ходе выполнения комбинированной тазовой с поясничной лимфаденэктомии. Это может быть свидетельством того, что отсутствие мутаций не изменяет ранее принятого подхода к прогнозированию риска лимфогенного метастазирования.

Следовательно, больным промежуточного и высокого риска по-прежнему целесообразно выполнение этапа хирургического стадирования, либо посредством БСЛУ, либо лимфаденэктомии.

Наряду с вышеописанным следует отметить, что у большей части пациенток с N1 были обнаружены молекулярные нарушения в виде MMRd или p53abn, что составило 60 %.

При анализе литературы у пациенток с MMRd риск поражения ЛУ соответствует промежуточному и составляет от 10 до 14 % [19, 21]. По данным проведенного нами исследования, положительные ЛУ были выявлены у 22,2 % пациенток. Более высокий показатель относительно средних значений, вероятно, обусловлен небольшой выборкой.

Сам по себе промежуточный риск лимфогенного метастазирования на сегодняшний день не имеет четких рекомендаций по выбору объема оперативного вмешательства. Если исходить из консенсуса ESGO/ESTRO/ESP 2014 г. [18], то пациенткам промежуточного риска может быть выполнено хирургическое стадирование, в объеме либо тазовой и поясничной лимфаденэктомии, либо БСЛУ с ICG картированием.

Если ориентироваться на рекомендации NCCN, где промежуточный риск не выделен, а обозначается только низкий и высокий, то указанный в консенсусе 2014 г. промежуточный риск будет отнесен к высокому.

При низком риске лимфогенные метастазы встречаются у 5–7 % больных, а при MMRd риск N1 составляет, по данным литературы, 10–14 % [19, 21]. По данным проведенного исследования, эти цифры достигают уже 22,2 %. Таким образом, можно сделать вывод, что больным с выявленным MMRd статусом, как и другим пациенткам промежуточного риска, следует проводить хирургическое стадирование ЛУ.

При выборе объема хирургического вмешательства у пациенток с подтипом p53abn мнения исследователей диаметрально расходятся. С одной стороны, с учетом частоты выявления положительных ЛУ от 25 до 45 % [19, 21] кажется очевидной необходимость не только хирургического стадирования ЛУ, но и выполнение тотальной тазовой и поясничной лимфаденэктомии. С другой стороны, некоторые авторы предлагают не стадировать клинически неизмененные ЛУ при выявлении p53abn, т. к. тактика адьювантного лечения в этом случае предусматривает проведение химиотерапии, и не меняется в зависимости от обнаруженных лимфогенных метастазов [15].

Однако на сегодняшний день нет убедительных данных о том, что лимфаденэктомия у пациенток с потенциально пораженными ЛУ не улучшает выживаемость. Напротив, существуют сведения об эффективности тазовой и поясничной лимфаденэктомии у пациенток высокого риска лимфогенного метастазирования [22].

С учетом новой классификации FIGO 2023 среди всех пациенток с N1 на предоперационном этапе, проведенное рестадирование повело к повышению стадии только у одной пациентки из 5 за счет положительного статуса p53abn. Более того, если не учитывать мутацию POLE (исследование на которую не выполняли в данной работе), то на изменение стадии по новой классификации влияет только мутантный тип экспрессии p53abn или низкодифференцированная опухоль из групп MMRD/p53abn- и MMRd.

Таким образом, в проведенном исследовании было обнаружено, что в группе MMRD/p53abn- выявлено 2 метастаза в ЛУ, что составило 9 %. При молекулярно-генетическом подтипе MMRd частота лимфогенного метастазирования увеличилась до 22,2 %, а при p53abn составила уже 25 %. В соответствии с полученными данными, можно заключить, что в группе без выявленных мутаций целесообразно продолжить изучать объем оперативного лечения, исходя из известных критериев прогнозирования риска лимфогенного метастазирования. Пациенткам же с выявленными MMRd и p53abn мутациями следует выполнять хирургическое стадирование ЛУ.

### Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день сведения недостаточны пока для формулирования новых хирургических подходов на основании молекулярно-генетического тестирования. Тем не менее, представляется целесообразным увеличивать объем хирургического вмешательства у пациенток с p53abn, а пациенткам с MMRd обязательно выполнять хирургическое стадирование ЛУ.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ГКБ имени С.П. Боткина. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving patients were conducted in accordance with the Helsinki Declaration of Human Rights, 2013 edition. The work was approved by the Ethics Committee of the Moscow City Clinical Hospital named after S.P. Botkin. All patients signed an informed consent to participate in the study.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Financing

The work 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 made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication and agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of any issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gu B., Shang X., Yan M., et al. Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990-2019. *Gynecol Oncol.* 2021; 161: 573-580.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.01.036>.
2. Gilks C.B., Oliva E., Soslow R.A. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 874-881.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31827f576a>.
3. Thomas S., Hussein Y., Bandyopadhyay S., et al. Interobserver variability in the diagnosis of uterine high-grade endometrioid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140: 836-843.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31827f576a>.
4. de Boer S.M., Wortman B.G., Bosse T., et al. Clinical consequences of upfront pathology review in the randomised PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29: 424-430.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx753>.
5. Jamieson A., Huvila J., Thompson E.F., et al. Variation in practice in endometrial cancer and potential for improved care and equity through molecular classification. *Gynecol Oncol.* 2022; 165: 201-214.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.02.001>.
6. Bernardini M.Q., Gien L.T., Lau S., et al. Treatment related outcomes in high-risk endometrial carcinoma: Canadian high risk endometrial cancer consortium (CHREC). *Gynecol Oncol.* 2016; 141: 148-154.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.02.002>.
7. Kandath C., Schultz N., Cherniack A.D., et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013; 497: 67-73.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12113>.
8. Talhouk A., McConechy M.K., Leung S., et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer.* 2015; 113: 299-310.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.190>.
9. Talhouk A., McConechy M.K., Leung S., et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017; 123: 802-813.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30496>.
10. Kommoss S., McConechy M.K., Kommoss F., et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.*



- 2018; 29: 1180-1188.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy058>.
11. 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>.
  12. Stelloo E., Bosse T., Nout R.A., et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol.* 2015; 28: 836-844.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.43>.
  13. Höhn A.K., Brambs C.E., Hiller G.G.R., et al. 2020 WHO classification of female genital tumors. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 2021; 81(10): 1145-53.-DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1545-4279>.
  14. Abu-Rustum N., Yashar C., Arend R., et al. Uterine neoplasms, version 1.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN.* 2023; 21(2): 181-209.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0006>.
  15. 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: 12-39.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>.
  16. Benichou J., Schwall C., Sastre-Garau X., et al. Impact of the new molecular classification of endometrial cancer: A French cohort study. *Gynecol Oncol.* 2022; 166(3): 515-21.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.07.012>.
  17. Post C.C.B., Stelloo E., Smit V.T., et al. Prevalence and prognosis of Lynch syndrome and sporadic mismatch repair deficiency in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113: 1212-1220.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djab029>.
  18. Borden L., Dvorak J., Barrett Z., et al. MLH1 hypermethylation predicts poor outcomes with pembrolizumab in recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2022; 166(Suppl 1): Abstract 087.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(22\)01312-9](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(22)01312-9).
  19. Jamieson A., Thompson E.F., Huvila J., et al. Endometrial carcinoma molecular subtype correlates with the presence of lymph node metastases. *Gynecol Oncol.* 2022; 165: 376-384.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.01.025>.
  20. Momeni-Boroujeni A., Dahoud W., Vanderbilt C.M., et al. Clinicopathologic and genomic analysis of TP53-mutated endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2021; 27: 2613-2623.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4436>.
  21. Гавриш Ю.Е., Артемьева А.С., Сидорук А.А., et al. Молекулярная субклассификация карцином тела матки: возрастные аспекты. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2023; (2): 41-54.-DOI: [https://doi.org/10.47843/2074-9120\\_2023\\_2\\_41](https://doi.org/10.47843/2074-9120_2023_2_41). [Gavrish Yu.E., Artemieva A.S., Sidoruk A.A., et al. Molecular subclassification of endometrial cancer: age aspects. *Preventive and Clinical Medicine.* 2023; (2): 41-54.-DOI: [https://doi.org/10.47843/2074-9120\\_2023\\_2\\_41](https://doi.org/10.47843/2074-9120_2023_2_41). (In Rus)].
  22. Petousis S., Christidis P., Margioulas-Siarkou C., et al. Combined pelvic and para-aortic is superior to only pelvic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 302(1): 249-263.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05587-2>.

Поступила в редакцию / Received / 16.04.2024  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 22.08.2024  
 Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

#### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Владимир Александрович Алимов / Vladimir A. Alimov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6423-3917>.  
 Елена Григорьевна Новикова / Elena G. Novikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6423-3917>.  
 Дмитрий Николаевич Греков / Dmitry N. Grekov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>.  
 Зураб Антонович Багателя / Zurab A. Bagateliya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5699-3695>.  
 Ирина Олеговна Тинькова / Irina O. Tinkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6960-1184>.  
 Алла Владимировна Сажина / Alla V. Sazhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9651-2150>.  
 Андрей Михайлович Данилов / Andrey M. Danilov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-1292-2807>.  
 Пелагея Николаевна Афанасова / Pelageya N. Afanasova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8799-2642>.  
 Анастасия Андреевна Лаевская / Anastasiya A. Laevskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-5593-6549>.  
 Наталья Юрьевна Полякова / Natalia Yu. Polyakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9762-6266>.  
 Адиса Хачимовна Борокова / Adisa Kh. Borokova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-0130-8217>.

