

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-2-35-46>

Молекулярно-генетическая классификация рака эндометрия в контексте персонализированной медицины

Л.Н. Любченко^{1,2}, С.В. Мухтарулина¹, М.А. Мешкова¹, З.А. Сидачкова¹, Н.Н. Волченко³, Е.Г. Новикова³

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая улица, 51, стр. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Людмила Николаевна Любченко clingen@mail.ru

В статье представлена новая классификационная система рака эндометрия, разработанная Международной федерацией акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), – FIGO 2023. Поиск литературы осуществляли в базах данных PubMed, Medline, РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) по ключевым словам «рак эндометрия», «молекулярно-генетическое исследование», «FIGO 2023», «мутации гена *POLE*», «dMMR-статус», «ген *TP53*», «NSMP». По теме найдены 206 статей (опубликованы с 1983 по 2024 г.), более значимые из них (45 статей) включены в данный обзор литературы. Обновленная классификация FIGO 2023 содержит 19 подстадий рака эндометрия: 5 из них объединены в стадию I, 3 – в стадию II, 8 – в стадию III, 3 – в стадию IV. Основными ее отличиями от классификационной системы FIGO 2009 являются уточнение типа опухоли (агрессивный/неагрессивный), степени лимфоваскулярной инвазии, наличия макро- или микрометастазов в лимфатических узлах, а также характеристика молекулярно-генетических маркеров. Согласно новой классификации FIGO 2023 рекомендовано изменение стадии в зависимости от наличия мутации в генах *POLE* и *TP53*. Так, к IA подстадии относят опухоли с благоприятным прогнозом и мутацией в гене *POLE* (IAmpOLEmut стадия), к IIC подстадии – опухоли с неблагоприятным прогнозом и мутацией в гене *TP53* (IICmp53abn стадия). Согласно данным, полученным в ходе исследований, выделенные подстадии с учетом молекулярного профиля опухоли значительно различаются по результатам течения заболевания.

Введение новой классификации FIGO 2023, учитывающей молекулярно-биологические аспекты опухоли, позволит индивидуализировать тактику ведения пациенток, страдающих раком эндометрия, а также прогнозировать течение заболевания. Актуальным вопросом остается дальнейшее изучение отдаленных результатов адьювантной терапии.

Ключевые слова: рак эндометрия, молекулярная классификация, классификация Международной федерации акушеров и гинекологов, International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO 2023, мутация, ген, *POLE*, dMMR, *TP53*, микросателлитная нестабильность

Для цитирования: Любченко Л.Н., Мухтарулина С.В., Мешкова М.А. и др. Молекулярно-генетическая классификация рака эндометрия в контексте персонализированной медицины. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(2):35–46. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-2-35-46>

Molecular genetic classification of endometrial cancer in the context of personalised medicine

L.N. Lyubchenko^{1,2}, S.V. Mukhtarulina¹, M.A. Meshkova¹, Z.A. Sidakova¹, N.N. Volchenko³, E.G. Novikova³

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

²National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

³P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Lyudmila Nikolaevna Lyubchenko clingen@mail.ru

The article presents a new classification of endometrial cancer developed by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO): FIGO 2023. Literature search was performed in the PubMed, Medline, RSCI (Russian Science Citation Index) databases using key words “endometrial cancer”, “molecular genetic study”, “FIGO 2023”, “*POLE* gene mutations”, “dMMR status”, “*TP53* gene”, “NSMP”. In total, 206 articles were found (published between 1983 and 2024), the more significant articles (45) were included in this literature review. The renewed FIGO 2023 classification contains 19 endometrial cancer substages: 5 are included in stage I, 3 in stage II, 8 in stage III, 3 in stage IV. The main differences of the new classification from FIGO 2009 are the specification of tumor type (aggressive/non-aggressive), level of lymphovascular involvement, presence of macro- or micrometastases in the lymph nodes, as well as characteristics of molecular and genetic markers. According to the new FIGO 2023 classification, change of stage is recommended depending on the presence of mutations in the *POLE* and *TP53* genes. Thus, stage IA includes tumors with favorable prognosis and mutation in the *POLE* gene (stage IAmPOLEmut), stage IIC includes tumors with unfavorable prognosis and mutation in the *TP53* gene (stage IICmp53abn). According to the data of trials, the identified substages – which take into account molecular profile of the tumor – significantly differ in terms of oncological outcomes of disease progression.

Therefore, introduction of the new FIGO 2023 classification taking into account molecular biology features of the tumor will allow to adopt a more targeted approach to management of patients with endometrial cancer and to make predictions on disease progression. One of the remaining important questions is further study of long-term results of adjuvant therapy.

Keywords: endometrial cancer, molecular classification, International Federation of Gynecology and Obstetrics classification, FIGO 2023, mutation, gene, *POLE*, dMMR, *TP53*, microsatellite instability

For citation: Lyubchenko L.N., Mukhtarulina S.V., Meshkova M.A. et al. Molecular genetic classification of endometrial cancer in the context of personalised medicine. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2025;12(2):35–46. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-2-35-46>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным GLOBOCAN (2022) в России 5-летняя распространенность рака эндометрия (РЭ) составляет 146,7 случая на 100 тыс. населения. Данная патология занимает 4-е место по частоте встречаемости среди злокачественных патологий, следуя за раком молочной, предстательной желез и колоректальным раком. Согласно данным статистического отчета А.Д. Каприна и соавт., первичная заболеваемость РЭ в нашей стране в 2023 г. составила 37,34 случая на 100 тыс. населения, смертность – 9,06 случая на 100 тыс. населения. В России данная патология занимает 3-е место в структуре заболеваемости злокачественными заболеваниями среди женского населения [1]. Таким образом, наблюдается тенденция к росту заболеваемости РЭ, что обуславливает необходимость детального изучения биологического фенотипа опухоли на основании молекулярно-генетических показателей.

В классификации РЭ FIGO, разработанной в 2009 г. Международной федерацией акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), градация по стадиям основана сугубо на анатомических критериях. При этом в ней отсутствуют данные о степени агрессивности опухоли, патоморфологических критериях неблагоприятного прогноза и молекулярно-генетических факторах. Только анатомическое обоснование стадирования РЭ создает ограничения в клинической практике, в частности в интерпретации прогноза течения заболевания и определения тактики лечения.

В 2023 г. представлена обновленная система стадирования РЭ – FIGO 2023, которая позволяет стратифи-

цировать пациентов по группам риска, индивидуализировать лечебно-диагностические подходы и прогнозировать отдаленные результаты лечения [2].

Цель работы – представить результаты внедрения и преимущества обновленной классификации РЭ с учетом молекулярно-генетических характеристик опухоли.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ НОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ FIGO 2023

В 1989 г. профессор отечественной онкогинекологии Я.В. Бохман в монографии «Руководство по онкогинекологии» при описании классификации рака тела матки сделал акцент не только на стадировании, но и на особенностях распространения опухоли и течения заболевания [3]. Концепция о 2 патогенетических вариантах РЭ (I тип – эстрогензависимый, II тип – эстрогеннезависимый) определила основные параметры дальнейшего изучения биологии опухолей. В течение многих лет в исследовательских работах демонстрировались гетерогенность РЭ I и II типов, различия в биологических характеристиках и отдаленных результатах лечения (рис. 1) [4].

Успехи молекулярной онкологии обосновали расширение клинико-морфологической классификации РЭ с учетом молекулярно-биологических характеристик опухоли и продемонстрировали необходимость ее внедрения в клиническую практику. Данные, позволившие сформировать молекулярные подгруппы, представлены в проекте The Cancer Genome Atlas (TCGA) и были опубликованы в 2013 г. В соответствии с ними выделены 4 типа РЭ в зависимости от экспрессионного профиля, мутационной нагрузки и вариации сома-

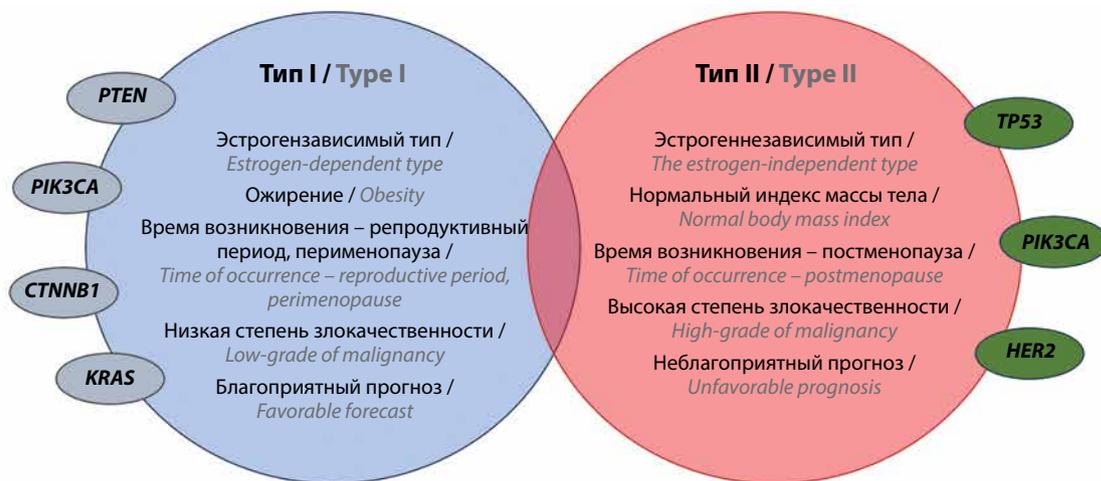


Рис. 1. Биологическая классификация рака эндометрия
Fig. 1. Biological classification of endometrial cancer

тических мутаций: *mtPOLE*-ассоциированный РЭ (около 7 % случаев), микросателлитно-нестабильный РЭ (28 % случаев), РЭ с низким уровнем копийности генов (39 % случаев), РЭ с высоким уровнем копийности генов (26 % случаев) [5].

В последующем, в 2021 г., была опубликована классификация РЭ Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE), позволившая стратифицировать пациенток на группы риска. В 1-ю группу включены больные с мутацией в гене *POLE*, во 2-ю – с дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (dMMR), в 3-ю – с мутацией в гене *TP53*, в 4-ю – без специфического молекулярного профиля (no specific molecular profile, NSMP) [6].

Таким образом, показано, что немаловажную прогностическую роль при аналогичных стадии и морфологическом типе опухоли играют отдаленные результаты лечения, которые зависят от наличия геномных aberrаций. Это оправдывает использование молекулярных маркеров при стратификации и стадировании [7–10].

МУТАЦИИ В ГЕНЕ *POLE*

Ген *POLE* кодирует каталитическую субъединицу ДНК-полимеразы эpsilon и вовлечен в процесс репликации и клеточного метаболизма. Кроме того, *mtPOLE*-ассоциированные опухоли демонстрируют повышенную экспрессию генов, отвечающих за иммуносупрессию [11].

Мутации в гене *POLE* встречаются в 7–12 % случаев РЭ. Наиболее часто *mtPOLE* обнаруживают у пациенток молодого возраста, с низким индексом массы тела (ИМТ), а также с ранней стадией опухолевого процесса. Традиционно опухоли с мутацией в гене *POLE* относят к I патогенетическому типу РЭ [5]. Некоторые патологи придерживаются мнения, что серьезные опухоли с наличием мутации в гене *POLE* следует относить к эндометриоидным карциномам.

При эндометриоидном раке высокой степени злокачественности (G_3) мутации в гене *POLE* встречаются в 12 % случаев, причем III стадия эндометриоидной карциномы в 22 % случаев ассоциирована с *mtPOLE*-генотипом. При недифференцированном/дифференцированном РЭ мутацию в гене *POLE* выявляют в 12 % случаев, при нейроэндокринном раке – в 7 %, при эндометриоидном раке низкой степени злокачественности (G_{1-2}) – в 6 %, при карциносаркоме – в 5 %, при светлоклеточном раке – в 4 % (рис. 2) [12].

Опухоли с мутацией в гене *POLE* характеризуются более благоприятным прогнозом: 5-летняя выживаемость без прогрессирования составляет от 92 до 100 %, что обусловлено высокой мутационной нагрузкой, ассоциированной с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией и, как следствие, с иммунным ответом в 79 % случаев *mtPOLE* РЭ [13, 14].

Результаты недавних исследований подтвердили, что при РЭ, относящемся к ультрамутированному геномному подтипу *POLE*, отмечается хороший прогноз, несмотря на высокую степень злокачественности и наличие мутации в гене *TP53* [14].

ДЕФИЦИТ РЕПАРАЦИИ ОШИБОЧНО СПАРЕННЫХ ОСНОВАНИЙ ДНК

Второй молекулярный подтип демонстрирует микросателлитную нестабильность (MSI) с низкой вариабельностью числа копий, но высокой частотой мутаций. Причиной MSI являются соматические или (реже) герминальные мутации в генах системы репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR) [15].

Для оценки наличия dMMR и MSI, как правило, оценивают статус генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*. Частота выявления dMMR при РЭ составляет до 28 % [16].

Опухоли с dMMR также демонстрируют высокую мутационную нагрузку, однако она ниже, чем при

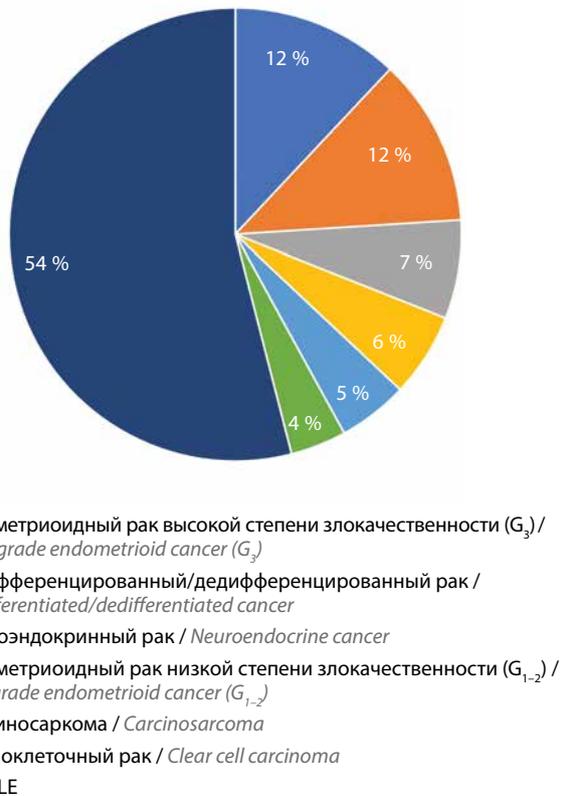


Рис. 2. Частота встречаемости мутаций в гене *POLE* в зависимости от гистологического типа рака эндометрия
Fig. 2. The frequency of occurrence of mutations in the *POLE* gene depending on the histological type of endometrial cancer

mtPOLE РЭ [17]. Гистологически опухоли с dMMR сходны с опухолями, ассоциированными с мутацией в гене *POLE*: в большинстве случаев они относятся к эндометриоидному типу (85,8 % случаев) с преобладанием опухолей высокой степени злокачественности (47,4 % случаев) [18].

Частота встречаемости dMMR в зависимости от гистологического типа РЭ представлена на рис. 3 [5].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества гинекологической онкологии (European

Society of Gynaecological Oncology, ESGO)/Европейского общества радиотерапии и онкологии (European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO)/Европейского общества патологов (European Society of Pathology, ESP) (2021) пациенток с dMMR-ассоциированным РЭ G₁₋₂ IA и IB подстадий стратифицируют на группы низкого и промежуточного прогностических рисков прогрессирования. Больных РЭ высокой степени злокачественности (G₃) ранних стадий относят к группе промежуточно-высокого риска прогрессирования. При гистологических типах, отличных от эндометриоидного (серозный рак, карциносаркома, недифференцированный рак), положительный dMMR-статус является неблагоприятным прогностическим фактором. Таких пациенток относят к группе высокого риска прогрессирования [19].

Следует отметить, что высокая мутационная нагрузка опухоли, большое количество инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и перитуморальных CD8⁺-Т-лимфоцитов обеспечивают противоопухолевый иммунный ответ с перспективой проведения иммунотерапии у данной когорты пациенток [20].

МУТАЦИИ В ГЕНЕ *TP53*

Мутации в гене *TP53*, миссенс-/нонсенс-мутации, а также мутации со сдвигом рамки считывания и изменения экспрессионного уровня одноименного белка являются наиболее частыми патогенетическими событиями при РЭ и способствуют активации онкогенеза. Ген *TP53* кодирует белок p53, который регулирует клеточный цикл и апоптоз [21].

Частота выявления мутации в гене *TP53* при РЭ составляет до 29,3 %. При серозном раке они встречаются в 87,2 % случаев, при эндометриоидном – в 15 % [6]. Согласно результатам исследования А. Travaglino и соавт., подавляющее число карциносарком (73,9 % случаев) и светлоклеточных опухолей (42,5 % случаев) ассоциированы с *mtTP53* [22]. Данные опухоли соответствуют II типу РЭ.

По данным TCGA выявлена корреляция гистологических типов РЭ (рис. 4) [5].

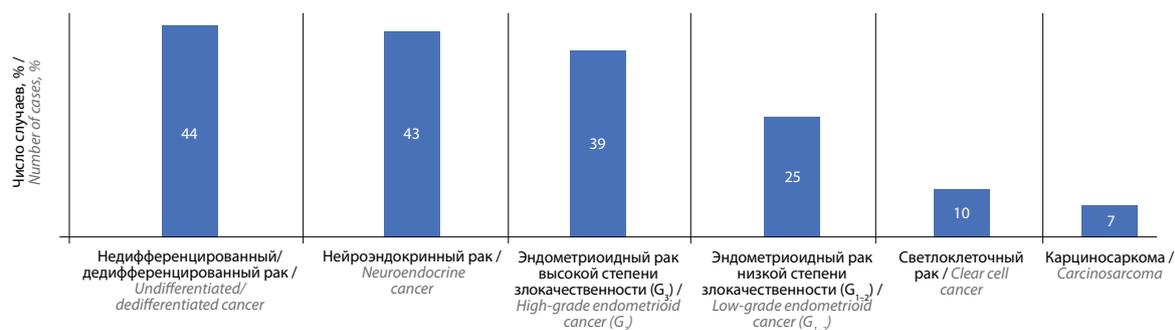


Рис. 3. Частота встречаемости dMMR в зависимости от гистологического типа рака эндометрия
Fig. 3. dMMR frequency of occurrence depending on the histological type of endometrial cancer

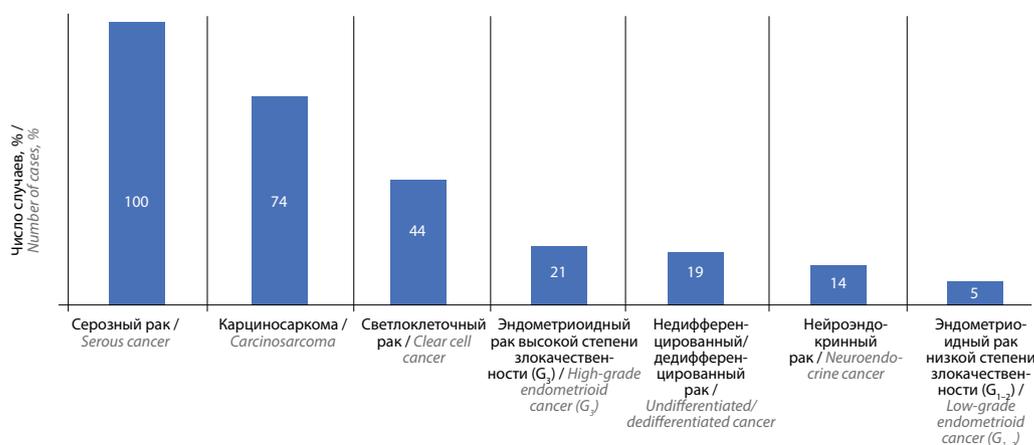


Рис. 4. Частота встречаемости *mtTP53* в зависимости от гистологического типа рака эндометрия
Fig. 4. The frequency of occurrence of *mtTP53* occurrence depends on the histological type of endometrial cancer

Большой интерес представляет исследование А. Момени-Ворожени и соавт. В него включены 1239 больных РЭ, которым проведено молекулярно-генетическое исследование для определения молекулярного подтипа опухоли. Соматические мутации и изменение числа копийности генов выявлены в 238 случаях. Мутации в гене *TP53* зарегистрированы у 55 % пациенток с серозным РЭ, у 23 % больных с эндометриоидной карциномой G₃, у 15 % с эндометриоидной карциномой G₁₋₂ и у 5 % со светлоклеточным раком [21].

В ходе исследования S.R. Kim и соавт., в которое вошли 52 пациентки со светлоклеточной аденокарциномой, в 35 % случаев выявлена мутация в гене *TP53* [23]. Результаты однофакторного анализа, проведенного М. Яано и соавт., показали, что при РЭ G₁₋₂ aberrантная экспрессия *TP53* связана с худшими показателями выживаемости, а при РЭ G₃ наличие данной мутации не влияло на прогноз. Кроме того, возраст пациенток (<60 лет vs ≥60 лет) коррелировал с aberrантной экспрессией *TP53* при РЭ G₁ (3 % vs 16 %; *p* = 0,001), а при РЭ G₂₋₃ различий, связанных с возрастом больных, выявлено не было [24].

Некоторые авторы высказали предположение, что прогноз при различных гистологических типах с мутацией в гене *TP53* различен. Так, серозная *mtTP53*-карцинома более агрессивна, чем эндометриоидная карцинома, но менее агрессивна, чем карциносаркома [25]. Тем не менее опухоли с мутацией в гене *TP53* входят в одну прогностическую группу – высокого риска прогрессирования. Согласно рекомендациям ESGO/ESTRO/ESP aberrантная экспрессия *TP53* является независимым фактором неблагоприятного исхода. В данном случае тактикой лечения является дистанционная лучевая терапия и/или химиотерапия [5].

РАК ЭНДОМЕТРИЯ БЕЗ СПЕЦИФИЧЕСКОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛЯ

Рак эндометрия без высокой мутационной нагрузки и изменений копийности генов составляет около

40 % случаев [19]. Подавляющее большинство опухолей NSMP представляют собой эндометриоидные карциномы низкой степени злокачественности и практически исключают серозные опухоли [22]. Частота встречаемости РЭ без специфического молекулярного профиля в зависимости от гистологического типа рака эндометрия по данным TCGA представлена на рис. 5 [5].

Рекомендации ESGO/ESTRO/ESP позволяют стратифицировать группу опухолей NSMP на основе тех же критериев, что и группу опухолей с dMMR. Однако в ряде работ показана прогностическая гетерогенность данной группы в отношении клинико-патологических факторов. Таким образом, стратификация больных с неспецифическим молекулярным подтипом затруднена [5].

Такие гистологические типы РЭ, как серозный рак, карциносаркома и недифференцированная карцинома из группы NSMP, характеризуются неблагоприятным прогнозом, тогда как при эндометриоидном РЭ отмечается более благоприятное течение заболевания [26].

Ряд авторов предложили субстратификацию опухолей NSMP на основе гистологических, иммуногистохимических и молекулярных маркеров, некоторые из которых могут представлять собой терапевтические мишени [27]. Молекулярными маркерами неблагоприятного течения заболевания и высокого риска развития рецидива для РЭ NSMP являются мутации в генах *CTNNB1* и *LICAM* [28].

Таким образом, при лечении РЭ NSMP необходим индивидуальный подход к лечению в связи с большой клинико-генетической гетерогенностью этой подгруппы.

ХАРАКТЕРИСТИКА СТАДИЙ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ ПО КЛАССИФИКАЦИИ FIGO 2023

Стадия I. В классификации FIGO 2023 I стадия разделена на 3 подстадии: IA, IB и IC, при этом анатомически опухоль ограничена маткой и яичником (табл. 1).

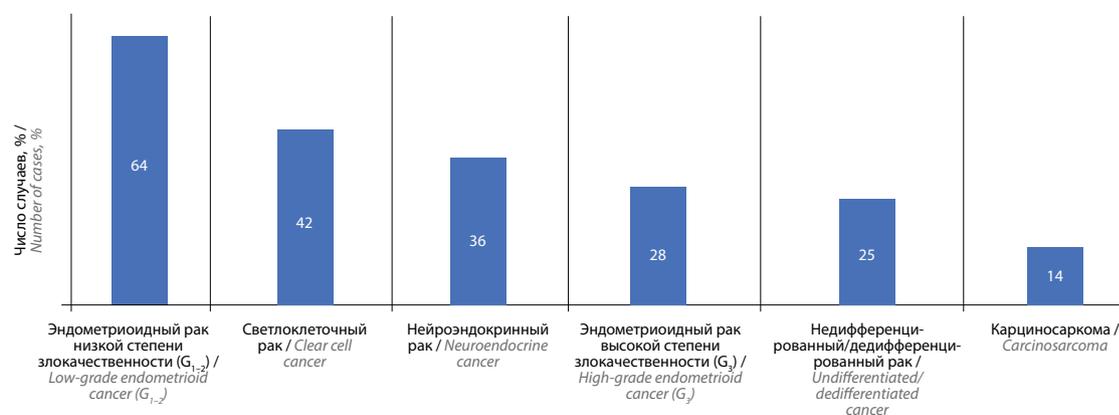


Рис. 5. Частота встречаемости рака эндометрия без специфического молекулярного профиля в зависимости от гистологического типа рака эндометрия
Fig. 5. The frequency of occurrence of no specific molecular profile endometrial cancer on the histological type of endometrial cancer

К **IA подстадии** относятся опухоли неагрессивного гистологического подтипа (эндометриоидная аденокарцинома низкой степени злокачественности) с инвазией <50 % толщины эндометрия с фокальной лимфоваскулярной инвазией (ЛВИ) или без нее, а также опухоли, для которых характерен благоприятный прогноз, с мутацией в гене *POLE* (IAmPOLEmut стадия). Эта стадия разделена на 3 подстадии. **IA1** подстадия характеризуется наличием эндометриоидной карциномы низкой степени злокачественности в пределах полипа или эндометрия. При **IA2** подстадии отмечается инвазивный рост эндометриоидной карциномы низкой степени злокачественности (инвазия <50 % толщины эндометрия), с фокальной ЛВИ или без нее. Подстадия **IA3** впервые введена в классификацию РЭ и характеризуется наличием эндометриоидной карциномы низкой степени злокачественности, ограничен-

ной маткой и яичником, с поверхностной инвазией в миометрий (инвазия <50 % толщины миометрия), отсутствием выраженной ЛВИ, метастатического процесса и односторонним поражением яичника без инвазии и разрыва капсулы. Молекулярный анализ подтвердил общее клональное происхождение опухолей этой группы, ассоциированных с благоприятным прогнозом.

Подстадия IB характеризуется наличием эндометриоидной карциномы низкой степени злокачественности с инвазией ≥50 % толщины миометрия, с фокальной ЛВИ или без нее.

Подстадия IC представлена агрессивными гистологическими типами опухоли – эндометриоидной карциномой G₃, серозной аденокарциномой, светлоклеточной аденокарциномой, мезонефральной карциномой, гастроинтестинальным типом муцинозной

Таблица 1. Характеристика I стадии рака эндометрия по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов FIGO 2023
Table 1. Characteristics of stage I endometrial cancer per the International Federation of Gynecology and Obstetrics classification FIGO 2023

Подстадия Substage	Описание Description
IA:	Эндометриоидная карцинома низкой степени злокачественности с инвазией <50 % толщины миометрия с фокальной лимфоваскулярной инвазией или без нее и благоприятным прогнозом. Low-grade endometrioid carcinoma with invasion <50 % of myometrium thickness with no or focal lymphovascular space involvement and favorable prognosis.
IA1	Эндометриоидная карцинома низкой степени злокачественности, ограниченная полипом или эндометрием. Low-grade endometrioid carcinoma limited to an endometrial polyp or confined to the endometrium.
IA2	Эндометриоидная карцинома низкой степени злокачественности с инвазией <50 % толщины миометрия с фокальной лимфоваскулярной инвазией или без нее. Low-grade endometrioid carcinoma with invasion <50 % of myometrium thickness with no or focal lymphovascular space involvement.
IA3	Эндометриоидная карцинома низкой степени злокачественности, ограниченная маткой и яичником Low-grade endometrioid carcinomas limited to the uterus and ovary
IB	Эндометриоидная карцинома низкой степени злокачественности с инвазией >50 % толщины миометрия с лимфоваскулярной инвазией или без нее Endometrioid carcinoma with invasion >50 % of myometrium thickness with no or focal lymphovascular space involvement
IC	Эндометриоидная карцинома агрессивного гистологического типа, ограниченная полипом или эндометрием Aggressive histological type endometrioid carcinoma limited to a polyp or confined to the endometrium

Таблица 2. Характеристика II стадии рака эндометрия по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов FIGO 2023

Table 2. Characteristics of stage II endometrial cancer per the International Federation of Gynecology and Obstetrics classification FIGO 2023

Подстадия Substage	Описание Description
IIA	Эндометриоидная карцинома низкой степени злокачественности с инвазией в строму шейки матки Low-grade endometrioid carcinoma with invasion of the cervical stroma
IIB	Эндометриоидная карцинома низкой степени злокачественности с выраженной лимфоваскулярной инвазией Low-grade endometrioid carcinoma with substantial lymphovascular space involvement
IIC	Эндометриоидная карцинома агрессивного гистологического типа с любой инвазией в миометрий Aggressive histological type endometrioid carcinoma with any myometrial involvement

аденокарциномы, недифференцированной карциномой и карциносаркомой, локализующимися в пределах полипа или эндометрия.

Стадия II. В обновленной классификации FIGO 2023 II стадия РЭ разделена на 3 подстадии (табл. 2). *IIA подстадия* характеризуется наличием эндометриоидной карциномы низкой степени злокачественности с инвазией в строму шейки матки. *К IIB подстадии* относится эндометриоидная карцинома низкой степени злокачественности с выраженной ЛВИ, *к IIC подстадии* – агрессивный гистологический тип РЯ с любой инвазией в миометрий. В классификации FIGO 2023 опухоли с подтвержденной мутацией в гене *TP53* отнесены ко *IIC подстадии*. Согласно ей при наличии мутации в гене *TP53* верифицируется *IIcPr53abn* стадия.

Стадия III. К этой стадии относятся опухоли любого гистологического типа с локальным и/или регионарным распространением. В классификации FIGO 2023 III стадия разделена на 3 подстадии (табл. 3). *К IIIA подстадии* отнесены новообразования с опухолевой инвазией серозной оболочки матки и/или придатков путем прямого распространения или метастазирования. Критериями *IIIА1 подстадии* являются двустороннее метастатическое поражение яичников с распространением на капсулу и маточные трубы, опухолевая инвазия >50 % толщины миометрия и наличие выраженной ЛВИ. *IIIА2 подстадия* характеризуется вовлечением в патологический процесс субсерозного слоя и распространением опухоли на серозную оболочку матки.

Стадия IIIB делится на 2 подстадии. При *IIIB1 подстадии* наблюдается метастазирование или прямое распространение опухоли во влагалище и/или параметрий, при *IIIB2 подстадии* – метастазирование в тазовую брюшину.

Подстадия IIIC характеризуется метастатическим поражением тазовых (*IIIC1 подстадия*) и парааортальных лимфатических узлов (ЛУ) (*IIIC2 подстадия*) с наличием микро- и макрометастазов.

С клинической точки зрения при микрометастазах и наличии изолированных опухолевых клеток не на-

блюдается значимых различий в частоте развития рецидивов и показателях выживаемости [29]. Несмотря на диагностическую ценность лимфаденэктомии, ее рутинное выполнение остается предметом дискуссии из-за отсутствия существенных терапевтических преимуществ и высокой частоты возникновения осложнений, продемонстрированных в рандомизированных исследованиях [30].

Результаты исследований, посвященных данной проблеме, акцентировали вопрос на внедрении в клиническую практику определения сигнальных ЛУ. Многие учреждения стали использовать методику ультрастадирования, следуя рекомендациям Международного общества гинекологических патологов (International Society of Gynecological Pathologists, ISGyP) [31].

В хирургической практике на сегодняшний день наблюдается тенденция к отказу от системной лимфаденэктомии в пользу определения сторожевых ЛУ.

Стадия IV. В классификации FIGO 2023 эта стадия РЭ стратифицирована на 3 подстадии (табл. 4). *IVA подстадия* характеризуется распространением опухоли на слизистую мочевого пузыря и/или слизистую прямой кишки, *IVB подстадия* – метастатическим поражением брюшины за пределами малого таза, *IVC подстадия* – отдаленным метастазированием в экстра- или интраабдоминальные ЛУ, расположенные выше почечных сосудов, легкие, печень, головной мозг или кости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Международная система стадирования FIGO является важнейшим инструментом для стратификации и определения тактики лечения больных РЭ и прогнозирования течения заболевания. Первоначально представленная в 1988 г. как клиническая система, в 2009 г. эта классификация подверглась существенному пересмотру: в нее были включены клинико-патоморфологические факторы, указывающие на местное, регионарное и отдаленное метастазирование [32].

Несмотря на широкое применение, система FIGO 2009 имеет несколько существенных ограничений, к которым относятся отсутствие уточнения гистоло-

Таблица 3. Характеристика III стадии рака эндометрия по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов FIGO 2023**Table 3.** Characteristics of stage III endometrial cancer per the International Federation of Gynecology and Obstetrics classification FIGO 2023

Подстадия Substage	Описание Description
IIIА:	Инвазия опухоли в серозную оболочку матки и/или придатки путем прямого распространения или метастазирования. Tumor invasion of uterine serosa and/or adnexa by direct extension or metastasis.
IIIА1	Распространение опухоли на яичник или маточную трубу (кроме случаев, соответствующих критериям подстадии IA3). Tumor spread to ovary or fallopian tube (except when meeting stage IA3 criteria).
IIIА2	Вовлечение в патологический процесс субсерозного слоя или распространение опухоли на серозную оболочку матки Involvement of uterine subserosa or spread through the uterine serosa
IIIВ:	Метастазирование или прямое распространение опухоли на влагалище, параметрий или тазовую брюшину. Metastasis or direct spread to the vagina, parametria, or pelvic peritoneum.
IIIВ1	Метастазирование или прямое распространение опухоли во влагалище и/или параметрий. Metastasis or direct spread to the vagina and/or parametria.
IIIВ2	Метастазирование в тазовую брюшину Metastasis to the pelvic peritoneum
IIIС:	Метастатическое поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов. Metastasis to the pelvic or/and para-aortic lymph nodes.
IIIС1	Метастазы в тазовые лимфатические узлы Metastasis to the pelvic lymph nodes.
IIIС1i	Микрометастазы. Micrometastasis.
IIIС1ii	Макрометастазы. Macrometastasis.
IIIС2	Метастазы в парааортальных лимфатических узлах (вплоть до почечных сосудов) и/или метастазы в тазовых лимфатических узлах. Metastasis to para-aortic lymph nodes (up to the renal vessels) and/or metastasis to the pelvic lymph nodes.
IIIС2i	Микрометастазы. Micrometastasis.
IIIС2ii	Макрометастазы Macrometastasis

Таблица 4. Характеристика IV стадии рака эндометрия по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов FIGO 2023**Table 4.** Characteristics of stage IV endometrial cancer per the International Federation of Gynecology and Obstetrics classification FIGO 2023

Подстадия Substage	Описание Description
IVА	Распространение опухоли на слизистую оболочку мочевого пузыря и/или кишки Tumor spread to the bladder mucosa and/or intestinal mucosa
IVВ	Метастазы по брюшине за пределами малого таза Abdominal peritoneal metastasis beyond the pelvis
IVС	Отдаленные метастазы, включая метастатическое поражение экстра- или интраабдоминальных лимфатических узлов выше почечных сосудов, легких, печени, головного мозга и костей Distant metastasis, including metastasis to any extra- or intra-abdominal lymph nodes above the renal vessels, lungs, liver, brain, or bone

гического типа РЭ, наличия и степени ЛВИ, учета при стадировании метастатического поражения.

Ключевое исследование, посвященное новой молекулярной классификации РЭ FIGO 2023, проводилось в 3 аккредитованных ESGO центрах Австрии и Италии. В него вошли 519 больных РЭ, которые были стратифицированы в соответствии с системами стадирования FIGO 2009 и FIGO 2023. Авторы проанализировали частоту рестадирования, а также сравнили показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Согласно результатам исследования стадия была изменена у 27% пациенток (143/519), при этом в 23,7 % случаев (123/519) диагностирован РЭ более ранних стадий, тогда как в 3,9 % случаев (20/519) стадия заболевания расценена как более поздняя. Существенные изменения в стадировании РЭ связаны с молекулярно-генетическими характеристиками опухоли (введены IAmPOLEmut и ПСmp53abn стадии). При оценке отдаленных результатов лечения при IAmPOLEmut стадии ни у кого из пациенток в течение 5 лет наблюдения не выявлен рецидив заболевания. Напротив, у больных с ПСmp53abn стадией отмечены крайне низкие показатели выживаемости — 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 55,6 % [33].

Таким образом, новая молекулярная классификация РЭ FIGO 2023, в которую введены IAmPOLEmut и ПСmp53abn стадии, продемонстрировала прогностическую точность и эффективность стадирования РЭ.

На ранних стадиях заболевания выделение подстадий позволяет использовать дополнительную стратификацию с целью определения групп риска прогрессирования и индивидуализации лечебной тактики. У 3/4 пациенток с РЭ рестадирование привело к изменению прогноза заболевания, что обуславливает необходимость внедрения данной классификации в клиническую практику с учетом молекулярно-генетических характеристик.

Интерес представляют результаты исследования К. Matsuo и соавт., которые продемонстрировали различия в показателях летальности при местно-распространенном и распространенном РЭ в зависимости от стратификации по стадиям согласно классификациям FIGO 2009 и FIGO 2023 [34]. При стадировании опухолевого процесса в соответствии с классификационной системой FIGO 2009 5-летняя летальность при IIIA стадии составила 24,9 %, при IIIB стадии — 41,5 % ($p < 0,001$). При разделении III стадии на подстадии согласно классификации FIGO 2023 зафиксированы существенные изменения. Так, 5-летняя летальность при IA3 подстадии, составила 11 %, при IIIA1 подстадии — 31,8 % ($p < 0,001$). При IIIA1 и IIIA2 подстадиях не выявлено статистически значимых раз-

личий: летальность оказалась равна 31,8 и 31,6 % соответственно. При IIIB1 и IIIB2 подстадиях этот показатель был статистически значимо выше, чем при IIIA1 и IIIA2 подстадиях и составил 41,4–42 и 31,6–31,8 % соответственно ($p < 0,001$). Статистически значимых различий в 5-летней летальности при IIIB1 и IIIB2 подстадиях выявлено не было: она оказалась равна 41,4 и 42 % соответственно. У больных РЭ ПСC стадии медиана наблюдения составила 10 мес. При стадировании согласно классификации FIGO 2009 показатели смертности в течение 1,5 лет при РЭ ПСC1 подстадии оказались равны 8,8 %, при РЭ ПСC2 подстадии — 13,9 % ($p = 0,074$). Согласно классификации FIGO 2023 при макрометастазах в парааортальных ЛУ (ПСC2ii подстадия) смертность в течение 1,5 года составила 14,9 %, при макрометастазах в тазовых ЛУ (ПСC1ii подстадия) — 10,5 %, при микрометастазах в парааортальных (ПСC2i подстадия) и тазовых (ПСC1i подстадия) ЛУ — 5,9 и 5,1 % соответственно. Различия в этих показателях были статистически значимы ($p = 0,041$). Согласно классификации FIGO 2009 5-летняя летальность при IVA подстадии составила 56,3 %, при IVB подстадии — 67,4 % ($p < 0,001$). По классификации FIGO 2023 при IVA, IVB и IVC подстадиях она оказалась равной 56,3; 62,7 и 71,4 % соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, К. Matsuo и соавт. выявили значимые различия в показателях летальности при местно-распространенном и распространенном РЭ с учетом новых молекулярно-генетических показателей.

В 2021 г. в клинических рекомендациях ESGO/ESTRO/ESP появилась новая градация прогностических групп риска, учитывающая молекулярный профиль опухоли (табл. 5). S. Imboden и соавт. продемонстрировали значимые различия в показателях общей и безрецидивной выживаемости между прогностическими группами риска ESGO/ESTRO/ESP (2021) [35].

Более того, рестадирование с указанием молекулярно-генетического профиля имеет непосредственное терапевтическое значение. Так, согласно рекомендациям ESGO/ESTRO/ESP у пациенток с *mtPOLE*-РЭ, ограниченным маткой, адъювантная терапия может быть исключена, тогда как в случае с *mtTP53*-РЭ необходимо рассмотреть вопрос о проведении адъювантной химиолучевой терапии [36].

На сегодняшний день опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования PORTEC-4a, посвященного оценке эффективности адъювантной лучевой терапии у пациенток с опухолями эндометрия высокого и промежуточного рисков на основании молекулярного профиля. Определены показания для проведения лучевой терапии после хирургического лечения больных РЭ I стадии [10, 38].

Таблица 5. Прогностические группы риска согласно рекомендациям Европейского общества гинекологической онкологии/Европейского общества радиотерапии и онкологии/Европейского общества патологов (2021)

Table 5. Prognostic risk groups according to the European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology recommendations (2021)

Группа риска Risk group	До молекулярной классификации Molecular classification unknown	После молекулярной классификации Molecular classification known
Низкий риск Low risk	Эндометриоидный тип опухоли, IA стадия, низкая степень злокачественности, отсутствие или наличие фокальной ЛВИ Endometrioid tumor type, stage IA, low-grade, LVSI negative or focal	Эндометриоидный тип опухоли, I–II стадия, мутация в гене <i>POLE</i> , отсутствие резидуальной опухоли. Эндометриоидный тип опухоли, IA стадия, dMMR/NSMP, низкая степень злокачественности, отсутствие или наличие фокальной ЛВИ Endometrioid tumor type, stage I–II, <i>POLE</i> mutation, no residual disease. Endometrioid tumor type, stage IA, dMMR/NSMP, low-grade, LVSI negative or focal
Промежуточный риск Intermediate risk	Эндометриоидный тип опухоли, IB стадия, низкая степень злокачественности, отсутствие или наличие фокальной ЛВИ. Эндометриоидный тип опухоли, IA стадия, высокая степень злокачественности, отсутствие или наличие фокальной ЛВИ. Неэндометриоидный тип опухоли (серозный, светлоклеточный рак, недифференцированная карцинома, карциносаркома), IA стадия, без инвазии в миометрий Endometrioid tumor type, stage IB, low-grade, LVSI negative or focal. Endometrioid tumor type, stage IA, high-grade, LVSI negative or focal. Non-endometrioid tumor type (serous, clear cell cancer, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed), stage IA, without myometrial invasion	Эндометриоидный тип опухоли, IB стадия, dMMR/NSMP, низкая степень злокачественности, отсутствие или наличие фокальной ЛВИ. Эндометриоидный тип опухоли, IA стадия, dMMR/NSMP, высокая степень злокачественности, отсутствие или наличие фокальной ЛВИ. Неэндометриоидный тип опухоли (серозный, светлоклеточный рак, недифференцированная карцинома, карциносаркома) и/или мутация в гене <i>p53</i> , IA стадия, без инвазии в миометрий Endometrioid tumor type, stage IB, dMMR/NSMP, low-grade, LVSI negative or focal. Endometrioid tumor type, stage IA, dMMR/NSMP, high-grade, LVSI negative or focal. Non-endometrioid tumor type, endometrioid (serous, clear cell cancer, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) and/or a <i>p53</i> mutation, stage IA, without myometrial invasion
Промежуточно-высокий риск High-intermediate risk	Эндометриоидный тип опухоли, I стадия, выраженная ЛВИ, независимо от степени злокачественности и глубины инвазии. Эндометриоидный тип опухоли, IB стадия, высокая степень злокачественности, независимо от наличия ЛВИ. II стадия Endometrioid tumor type, stage I, substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion. Endometrioid tumor type, stage IB, high-grade regardless of LVSI status. Stage II	Эндометриоидный тип опухоли, I стадия, dMMR/NSMP, выраженная ЛВИ, независимо от степени злокачественности и глубины инвазии. Эндометриоидный тип опухоли, IB стадия, dMMR/NSMP, высокая степень злокачественности, независимо от наличия ЛВИ. Эндометриоидный тип опухоли, II стадия, dMMR/NSMP Endometrioid tumor type, stage I, dMMR/NSMP, substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion. Endometrioid tumor type, stage IB, dMMR/NSMP, high-grade regardless of LVSI status. Endometrioid tumor type, stage II, dMMR/NSMP
Высокий риск High risk	III–IVA стадии, отсутствие резидуальной опухоли. Неэндометриоидный тип опухоли (серозный, светлоклеточный рак, недифференцированная карцинома, карциносаркома), I–IVA стадия с инвазией в миометрий, отсутствие резидуальной опухоли. Stage III–IVA, no residual disease Non-endometrioid tumor type (serous, clear cell cancer, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma) with myometrial invasion, stage I–IVA, no residual disease	Эндометриоидный тип опухоли, III–IVA стадия, dMMR/NSMP, отсутствие резидуальной опухоли. Эндометриоидный тип опухоли, I–IVA стадия, мутация в гене <i>p53abn</i> , инвазия в миометрий, отсутствие резидуальной опухоли. Неэндометриоидный тип опухоли (серозный рак, недифференцированная карцинома, карциносаркома), I–IVA стадия, dMMR/NSMP, инвазия в миометрий, отсутствие резидуальной опухоли Endometrioid tumor type, stage III–IVA, dMMR/NSMP, no residual disease. Endometrioid tumor type, stage I–IVA, <i>p53abn</i> mutation, myometrial invasion, no residual disease. Non-endometrioid tumor type (serous, clear cell cancer, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma) with myometrial invasion, stage, I–IVA, NSMP/dMMR, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, no residual disease
Распространенная болезнь Advanced metastatic	III–IVA стадии, наличие резидуальной опухоли. IVB стадия Stage III–IVA with residual disease. Stage IVB	III–IVA стадия, наличие резидуальной опухоли, любой молекулярный подтип опухоли. IVB стадия, любой молекулярный подтип опухоли Stage III–IVA with residual disease, any molecular tumor type. Stage IVB of any molecular tumor type

Примечание. ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия; dMMR – дефицит репарации ошибочно спаренных оснований ДНК; NSMP – без специфического молекулярного профиля.

Note. LVSI – lymphovascular invasion; dMMR – deficient mismatch repair; NSMP – no specific molecular profile.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, молекулярная классификация РЭ FIGO 2023 продемонстрировала эффективность стратификации пациенток с учетом aberrантного геноти-

па, а также позволила сделать акцент на персонализации лечения и прогнозировании отдаленных результатов терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Гершенена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. (In Russ.).
2. Berek J.S., Matias-Guiu X., Creutzberg C. et al. Endometrial cancer staging subcommittee, FIGO Women’s Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023;162(2):383–94. DOI: 10.1002/ijgo.14923
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989. 462 с.
Bokhman Ya.V. Clinical practice guidelines on gynaecological cancers. Leningrad, 1989. 462 p. (In Russ.).
4. Talhouk 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;13(3):14. DOI: 10.1186/s40661-016-0035-4
5. Santoro A., Angelico G., Travaglino A. et al. New pathological and clinical insights in endometrial cancer in view of the updated ESGO/ESTRO/ESP guidelines. *Cancers (Basel)* 2021;13(11):2623. DOI: 10.3390/cancers13112623
6. Eriksson L.S., Nastic D., Lindqvist P.G. et al. Combination of proactive molecular risk classifier for endometrial cancer (ProMisE) with sonographic and demographic characteristics in preoperative prediction of recurrence or progression of endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;58(3):457–68. DOI: 10.1002/uog.23573
7. León-Castillo A., de Boer S.M., Powell M.E. et al. TransPORTEC consortium. 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):3388–97. DOI: 10.1200/JCO.20.00549
8. León-Castillo A., Gilvazquez E., Nout R. et al. Clinicopathological and molecular characterisation of ‘multiple-classifier’ endometrial carcinomas. *J Pathol* 2020;250(3):312–22. DOI: 10.1002/path.5373
9. Vermij L., Smit V., Nout R., Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology* 2020;76(1):52–63. DOI: 10.1111/his.14015
10. Van den Heerik A., Horeweg N., Nout R.A. et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(12):2002–7. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001929
11. Ma X., Dong L., Liu X. et al. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2022;41(1):216. DOI: 10.1186/s13046-022-02422-1
12. Travaglino A., Raffone A., Mollo A. et al. TCGA molecular subgroups and FIGO grade in endometrial endometrioid carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 2020;301(5):1117–25. DOI: 10.1007/s00404-020-05531-4
13. León-Castillo A., Britton H., McConechy M.K. et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 2019;250(3):323–35. DOI: 10.1002/path.5372
14. Van Gool I.C., Eggink F.A., Freeman-Mills L. et al. POLE proofreading mutations elicit an antitumor immune response in endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(14):3347–55. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0057
15. Раскин Г.А., Мухина М.С., Каурцева А.С. и др. Определение микросателлитной нестабильности и состояния генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при опухолях различных локализаций. *Архив патологии* 2023;85(1):36–42. DOI: 10.17116/patol20238501136
Raskin G.A., Mukhina M.S., Kaurtseva A.S. et al. Microsatellite instability and DNA mismatch repair deficiency detection in tumors of various sites. *Arkhiv patologii = Russian Journal of Archive of Pathology* 2023;85(1):36–42. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20238501136
16. Bosquet J.G., Zhang Q., Cliby W.A. et al. Association of a novel endometrial cancer biomarker panel with prognostic risk, platinum insensitivity, and targetable therapeutic options. *PLoS One* 2021;16(1):e0245664. DOI: 10.1371/journal.pone.0245664
Демидова И.А., Филипенко М.Л., Цуканов А.С., Имянитов Е.Н. Микросателлитная нестабильность: нюансы лабораторной диагностики (позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии). *Вопросы онкологии* 2023;69(2):174–9. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-174-179
Demidova I.A., Filipenko M.L., Tsukanov A.S., Imyanitov E.N. Microsatellite instability: nuances of laboratory diagnostics (position of the Interregional Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology). *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2023;69(2):174–9. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-174-179
17. Jumaah A.S., Al-Haddad H.S., McAllister K.A. The clinicopathology and survival characteristics of patients with POLE proofreading mutations in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022;17(2):e0263585. DOI: 10.1371/journal.pone.0263585
18. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch* 2021;478(2):153–90. DOI: 10.1007/s00428-020-03007-z
19. Swift B.E., Gien L.T. Incorporating molecular diagnostics into treatment paradigms for endometrial cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2022;23(8):1121–34. DOI: 10.1007/s11864-022-00993-x
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(9):2613–23. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4436
21. Travaglino A., Raffone A., Mascolo M. et al. Clear cell endometrial carcinoma and the TCGA classification. *Histopathology* 2020;76(2):336–8. DOI: 10.1111/his.13976
22. Kim S.R., Cloutier B.T., Leung S. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol* 2020;158(1):3–11. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.04.043
23. Yano M., Ito K., Yabuno A. Impact of TP53 immunohistochemistry on the histological grading system for endometrial endometrioid carcinoma. *Mod Pathol* 2019;32:1023–31. DOI: 10.1038/s41379-019-0220-1

24. Bosse T., Nout R.A., McAlpine J.N. et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Surg Pathol* 2018;42(5):561–8. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001020
25. 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: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878
26. Momeni-Boroujeni A., Nguyen B., Vanderbilt C.M. et al. Genomic landscape of endometrial carcinomas of no specific molecular profile. *Mod Pathol* 2022;35(9):1269–78. DOI: 10.1038/s41379-022-01066-y
27. Nagel J., Paschoalini R.B., Barreto P.S.D. et al. Predictive biomarkers in endometrial carcinomas: a review of their relevance in daily anatomic pathology. *Surg Exp Pathol* 2024;7:21. DOI: 10.1186/s42047-024-00164-2
28. Gomez-Hidalgo N.R., Ramirez P.T., Ngo B. et al. Oncologic impact of micrometastases or isolated tumor cells in sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 2020;22(8):1272–9. DOI: 10.1007/s12094-019-02249-x
29. Parnic P.B., Basile S., Maneschi F. et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 2008;100(23):1707–16. DOI: 10.1093/jnci/djn397
30. Malpica A., Euscher E.D., Hecht J.L. et al. Endometrial carcinoma, grossing and processing issues: recommendations of the International Society of Gynecologic Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(1):9–24. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000552
31. 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: 10.1097/IGC.0b013e31820cc305
32. Schwameis R., Fanfani F., Ebner C. et al. Verification of the prognostic precision of the new 2023 FIGO staging system in endometrial cancer patients – an international pooled analysis of three ESGO accredited centres. *Eur J Cancer* 2023;193:113317. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113317
33. Matsuo K., Klar M., Song B.B. et al. Validation of the 2023 FIGO staging schema for advanced endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2023;193:113316. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113316
34. Imboden S., Nastic D., Ghaderi M. et al. Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021;162(2):394–400. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.05.026
35. Oaknin A., Bosse T.J., Creutzberg C.L. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33:860–77. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.009
36. Tuninetti V., Farolfi A., Rognone C. et al. Treatment strategies for advanced endometrial cancer according to molecular classification. *Int J Mol Sci* 2024;25(21):11448. DOI: 10.3390/ijms252111448
37. Acharya S. Is the PORTEC 4a trial exploring too little and too late? *Int J Gynecol Cancer* 2025;35(1):100039. DOI: 10.1016/j.ijgc.2024.100039

Вклад авторов

Л.Н. Любченко: анализ данных, написание текста статьи, редактирование;
 С.В. Мухтарулина, Е.Г. Новикова: обзор литературы по теме статьи, редактирование;
 М.А. Мешкова: анализ данных, написание текста статьи;
 З.А. Сидакова: проведение системного анализа;
 Н.Н. Волченко: анализ данных, редактирование.

Authors' contributions

L.N. Lyubchenko: data analysis, article writing, editing;
 S.V. Mukhtarulina, E.G. Novikova: literature review on the topic of the article, editing;
 M.A. Meshkova: data analysis, article writing;
 Z.A. Sidakova: conducting the system analysis;
 N.N. Volchenko: data analysis, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

L.N. Lyubchenko / Л.Н. Любченко: <https://orcid.org/0000-0002-1711-8334>, <https://orcid.org/0000-0002-9157-3589>
 С.В. Мухтарулина / S.V. Mukhtarulina: <https://orcid.org/0000-0001-7481-9631>
 М.А. Мешкова / M.A. Meshkova: <https://orcid.org/0000-0002-3961-921X>
 З.А. Сидакова / Z.A. Sidakova: <https://orcid.org/0009-0007-2024-9064>
 Н.Н. Волченко / N.N. Volchenko: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>
 Е.Г. Новикова / E.G. Novikova: <https://orcid.org/0000-0003-3537-6377>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 03.12.2024. **Принята к публикации:** 14.05.2025. **Опубликована онлайн:** 23.06.2025.
Article submitted: 03.12.2024. **Accepted for publication:** 14.05.2025. **Published online:** 23.06.2025.