

ЕВОЛЮЦІЯ СИСТЕМИ СТАДІЮВАННЯ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ. ВИКЛИКИ ДЛЯ УКРАЇНИ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Система стадіювання онкологічного процесу, яка вперше була запропонована французьким хірургом Pierre Denoix у 1940 році, базується на оцінці трьох основних загальноновизнаних категорій: пухлина (Tumor), лімфатичні вузли (Lymph Node), метастази (Metastasis) – TNM [1]. Міжнародний союз проти раку (International Union Against Cancer, UICC) у 1954 році створив комітет, який мав на меті визначити основні вимоги до стадіювання злоякісних пухлин. У 1959 році був створений Американський об'єднаний комітет із раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC), що мав на меті розробити систему стадіювання онкологічних захворювань. У 1976 році AJCC вперше представив TNM-стадіювання злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи. На сьогодні система стадіювання Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) охоплює оновлені дані як AJCC, так і UICC [2].

Уперше представлена система стадіювання базувалась на клінічних та радіологічних характеристиках пухлини. У 1988 році FIGO оновило класифікацію, що базувалась на гістологічних характеристиках пухлини ендометрія (табл.); остання версія була представлена у 2009 році [3].

Основні відмінності між цими двома класифікаціями FIGO були такі:

1) відсутність впливу уражених залоз ендокервікального епітелію на зміну стадії;

2) пухлини без інвазії в міометрій (Ia) і пухлини з інвазією < 50% (Ib), розмежовані за версією 1988 р., у перегляді 2009 року відповідають Ia стадії;

3) цитологія змивів очередини не впливає на стадію (IIIa) (1988 р.);

4) у 2009 році з огляду на ураження тазових та парааортальних лімфатичних вузлів (л/в) III стадію поділяють на IIIc1 (тазові) та IIIc2 (парааортальні) стадії, тоді як у 1988 році стадія ураження тазових з / без парааортальними ураженими лімфатичними вузлами відповідає IIIc (табл.) [4].

Відтоді біологія раку ендометрія (PE) почала вивчатися на іншому рівні. Так, з відкриттям у 2013 році молекулярного профайлу

пухлини була проведена низка досліджень, які окреслили нові підходи щодо визначення прогнозу пацієнтки з урахуванням молекулярних факторів пухлини, а також лімфоваскулярної інвазії, що стало поштовхом для перегляду стадіювання [5–9].

ОГЛЯД СИСТЕМИ СТАДІЮВАННЯ PE ЗА FIGO-2023

У червні 2023 року FIGO опублікувала нове стадіювання PE [10]. Це спричинило низку дискусій та обговорення про доцільність змін та можливості їх імплементації в клінічну практику [11–15].

Основні положення, які визначають нове стадіювання, такі: гістологічний тип пухлини, інвазія, диференціація пухлини, інвазія в міометрій, лімфоваскулярна інвазія (ЛВІ), інвазія в строму шийки матки, залучення яєчників, розповсюдження на серозну оболонку матки, статус лімфатичних вузлів (табл.).

Уперше визначення стадії процесу ґрунтувалося саме на гістологічних характеристиках пухлини, а не ступені розповсюдження на суміжні органи. До того ж було враховано, що визначення молекулярного підтипу також відіграє суттєву роль для пацієнок із початковими стадіями. Так, наприклад, у стадіюванні FIGO-2023 початкові стадії PE суттєво залежать від виду ЛВІ. IA та IB стадії охоплюватимуть високодиференційовані ендометріюїдні аденокарциноми тільки в тому разі, якщо ЛВІ або фокальна, або відсутня. Якщо ж наявна розповсюджена ЛВІ (тобто уражені 5 або більше протоків) за вищезазначених гістологічних характеристик, стадія підвищується до IIB. Такі зміни ґрунтуються на даних, що розповсюджена ЛВІ є суттєвим прогностичним фактором у виживаності хворих, бо вона демонструє гірші показники безрецидивної та загальної виживаності порівняно з пацієнтками з відсутньою або фокальною інвазією [16, 17]. Шведське дослідження показало, що ЛВІ є неазлежним негативним прогностичним фактором, який погіршує загальну виживаність навіть при рNo через гематогенний шлях розповсюдження [18].

Гістологічний тип пухлини також відіграє помітну роль у новому стадіюванні FIGO-2023. Важливо підкреслити, що у цьому перегляді до неагресивних гістологічних типів пухлин

В.С. СВИНЦЬКИЙ
д. мед. н., професор,
науково-клінічний відділ
новоутворень жіночої репродуктивної
системи ДНП «Національний
інститут раку», м. Київ
ORCID: 0000-0001-7722-465X

Н.П. ЦІП
д. мед. н., кафедра онкології
Національного університету
охорони здоров'я України імені
П.Л. Шупика, науково-клінічний
відділ новоутворень жіночої
репродуктивної системи ДНП
«Національний інститут раку»,
м. Київ
ORCID: 0000-0003-4498-7137

С.В. НЕСПРЯДЬКО
к. мед. н., науково-клінічний
відділ новоутворень жіночої
репродуктивної системи ДНП
«Національний інститут раку»,
м. Київ
ORCID: 0000-0002-3409-1559

Ю.Г. ТКАЛЯ
к. мед. н., науково-клінічний
відділ новоутворень жіночої
репродуктивної системи ДНП
«Національний інститут раку»,
м. Київ
ORCID: 0009-0002-1450-4237

О.О. САМОХВАЛОВА
к. мед. н., науково-клінічний
відділ новоутворень жіночої
репродуктивної системи ДНП
«Національний інститут раку»,
м. Київ
0000-0001-7934-4938

М.Ю. ЄГОРОВ
к. мед. н., науково-клінічний
відділ новоутворень жіночої
репродуктивної системи ДНП
«Національний інститут раку»,
м. Київ
ORCID: 0000-0001-9744-8941

І.В. ГОНЧАРУК
к. мед. н., науково-клінічний
відділ новоутворень жіночої
репродуктивної системи ДНП
«Національний інститут раку»,
м. Київ
ORCID: 0000-0002-5202-3568

ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

Т.В. ДЕРМЕНЖИ

к. мед. н., науково-клінічний відділ новоутворень жіночої репродуктивної системи ДНП «Національний інститут раку», м. Київ
ORCID: 0009-0001-3184-2062

О.П. РЕНКАС

науково-клінічний відділ новоутворень жіночої репродуктивної системи ДНП «Національний інститут раку», м. Київ
ORCID: 0000-0003-2589-404X

А.С. РЕКУТА

науково-клінічний відділ жіночої репродуктивної системи ДНП «Національний інститут раку», м. Київ
ORCID: 0000-0001-6921-3088

О.І. ХОПТЯНА

науково-клінічний відділ новоутворень жіночої репродуктивної системи ДНП «Національний інститут раку», м. Київ
ORCID: 0000-0001-7998-6308

М.В. ЛИЗОГУБ

студентка, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0002-0244-441X

Контакти:

Хоптяна Ольга Іванівна
Науково-клінічний відділ новоутворень жіночої репродуктивної системи клініки онкохірургії ДНП «Національний інститут раку»
03022, Київ,
вул. Юлії Здановської, 33/43
E-mail: hoptiana.olha@ukr.net

Таблиця. Стадіювання PE за FIGO

| Стадія | FIGO-1988 | FIGO-2009 | FIGO-2023 |
|--------|--|--|--|
| I | Пухлина обмежена тілом матки | Пухлина обмежена лише тілом матки | Обмеження лише тілом матки та яєчником |
| IA | Пухлина обмежена ендометрієм | Пухлина не інвазує або з інвазією < ½ товщі міометрія | Пухлина обмежується лише ендометрієм АБО гістологічно неагресивний тип (високодиференційований ендометріодний) з інвазією < ½ товщі міометрія без або лише з локальною ЛВІ |
| Ia1 | | | Гістологічно неагресивний тип, який локалізується в поліпі ендометрія, або обмежений ендометрієм |
| Ia2 | | | Гістологічно неагресивний тип, який залучає < ½ товщі міометрія, без або лише з локальною ЛВІ |
| Ia3 | | | Високодиференційована ендометріодна аденокарцинома, обмежена лише маткою та яєчником |
| IB | Інвазія менше половини міометрія | Пухлина інвазує ≥ ½ товщі міометрія | Гістологічно неагресивний тип з інвазією ≥ ½ товщі міометрія без або лише з локальною ЛВІ |
| IC | Інвазія міометрія відповідає половині або більше | | Гістологічно агресивний тип, який локалізується лише в поліпі або обмежується ендометрієм |
| II | Пухлина поширюється на шийку матки | Пухлина вражає шийку матки, але не поширюється за межі матки | Інвазія в цервікальну строму без виходу процесу поза матку АБО з поширеною ЛВІ, АБО гістологічно агресивні типи з інвазією в міометрій |
| IIA | Ураження ендцервікальних залоз | | Інвазія в цервікальну строму гістологічно неагресивного типу |
| IIB | Інвазія стромі шийки матки | | Поширена ЛВІ та гістологічно неагресивна пухлина |
| IIC | | | Гістологічно агресивний тип з будь-якою інвазією в міометрій |
| III | Поширення пухлини за межі матки | Місцеві та/чи регіонарні поширення пухлини за межі матки | Місцеве та/або регіонарне поширення пухлини будь-якого гістологічного типу |
| IIIA | Пухлина з переходом на серозу матки і/або яєчник і/або позитивна цитологія | Пухлина уражає серозну оболонку матки та/чи додатки | Інвазія серозної оболонки матки, додатків чи їх сукупно шляхом контактного поширення або метастазування |
| IIIA1 | | | Поширення на яєчники або маткові труби (окрім випадків, що класифікуються за критеріями як стадія Ia3) |
| IIIA2 | | | Залучення серозної оболонки матки та поширення через серозну оболонку матки |
| IIIB | Метастази в піхву | Ураження піхви та/чи параметрія | Метастазування або контактне поширення на піхву та/або параметральну клітковину або на тазову очеревину |
| IIIB1 | | | Метастазування або контактне поширення на піхву та/або параметрій |
| IIIB2 | | | Метастазування в тазову очеревину |
| IIIC | Метастази в тазові і/або парааортальні л/в | Метастази в тазові та/чи парааортальні л/в | Метастазування в тазові і/або парааортальні л/в |
| IIIC1 | | Ураження тазових л/в | Метастазування в тазові л/в |
| IIIC1i | | | МікрOMETASTAZИ |

| Стадія | FIGO-1988 | FIGO-2009 | FIGO-2023 |
|---------|---|--|--|
| IIIc1ii | | | Макрометастази |
| IIIc2 | | Ураження парааортальних л/в з/без ураження тазових л/в | Метастази в пара аортальні л/в до ниркових судин з або без метастазів в тазові л/в |
| IIIc2i | | | Мікрометастази |
| IIIc2ii | | | Макрометастази |
| IV | Пухлина поширюється на сусідні органи або існують віддалені метастази | Пухлина поширюється на сечовий міхур та/чи слизову оболонку товстої кишки та/чи наявні віддалені метастази | Інвазія слизової оболонки сечового міхура та/ або кишки та/або віддалені метастази |
| IVA | Інвазія пухлини в сечовий міхур і/або слизову оболонку кишки | Інвазія пухлини в сечовий міхур та/чи слизову оболонку товстої кишки | Інвазія в слизову оболонку сечового міхура та/ або кишки |
| IVB | Віддалені метастази, зокрема інтраабдомінальні і/або пахові л/в | Віддалені метастази, зокрема внутрішньочеревні та/чи пахові л/в | Метастази в очеревину черевної порожнини вище малого таза |
| IVC | | | Віддалені метастази (зокрема, уражені внутрішньочеревні, позачеревні л/в вище ниркових судин, легені, печінка, мозок, кісти) |

відносять високодиференційовану (G1–G2) ендометрію карциному, тоді як агресивні типи охоплюють низькодиференційовані (G3) ендометрію, серозну, світлоклітинну, змішану, недиференційовану, мезонефроїдну карциноми, карциносаркому та шлунково-кишковий тип муцинозної карциноми. Серозна, світлоклітинна, змішана, невизначена карцинома та карциносаркома належать до низькодиференційованих карцином.

При агресивних гістологічних типах пухлини та будь-якій інвазії в міометрій визначається стадія ІІС, а при обмеженні лише поліпом / ендометрієм – ІС, оскільки, за даними Nagemann et al., п'ятирічна безрецидивна виживаність пацієнток з агресивним типом РЕ та інвазією в міометрій за FIGO-2023 така ж сама, як і в пацієнток із ІІ стадією за FIGO-2009 – 76,4% та 71,2% відповідно [19].

Зазнала суттєвих змін і ІV стадія. У дослідженні Matsuo було показано, що 5-річна смертність, пов'язана із РЕ, становить 56,3% у пацієнток з ураженою слизовою кишкою та сечового міхура [20]. За наявності карциноматозу очеревини за межами малого таза виживаність становить 62,7%, а якщо є віддалені метастази – 71,4%. З огляду на цю прогностичну розбіжність, у класифікації FIGO-2023 ІV стадія була диференційована на ІVA (ураження слизової кишки або сечового міхура), ІVB (метастази очеревини за межами таза) та ІVC (віддалені метастази) стадії [11, 20].

МОЛЕКУЛЯРНИЙ ПРОФІЛЬ РЕ

Після публікації даних щодо молекулярного профілю РЕ було проведено ряд досліджень, що показали його прогностичну цінність: найкращий прогноз – у пацієнток із РЕ та POLEmut (мутацією полімерази-ε). РЕ p53abn має нижчий показник загальної виживаності в загальній групі, а група пацієнток із NSMP РЕ (неспецифічним молекулярним профілем) і MMRd РЕ (дефіцитом MMR) має проміжний прогноз виживаності в досліджуваній групі [21–23]. За даними дослідження A. León-Castillo, POLEmut РЕ зустрічається в 5–15%, MMRd РЕ у 20–30%, NSMP РЕ в 30–60%, p53abn РЕ в 10–25% випадків [24]. Метод визначення мутації POLEmut –

NGS (секвенування нового покоління). Експресію білків системи репарації неспарених основ можна визначити імуногістохімічно, так само як і експресію білка p53. Також для виявлення MMR можна застосовувати метод NGS, визначаючи мікросателітну нестабільність MSI, відповідність методу становить 93–95% [25]. Так само як і експресія білка p53 має високу відповідність у визначенні як імуногістохімічним методом, так і методом секвенування у виявленні гена TP53 (90,7–92,3%) [26–27].

Відповідність між молекулярними факторами та виживаністю пацієнток із РЕ була продемонстрована через аналіз даних дослідження PORTEC-3: 5-річна безрецидивна виживаність у групі РЕ p53 склала 48%, у групі POLEmut – 98%, у групі MMRd – 71,7%, у групі NSMP – 81%, а загальна виживаність – 54, 98, 74,4 та 88% відповідно [22].

Проведені рандомізовані проспективні дослідження не показали терапевтичної ролі лімфодисекції в пацієнток із клінічно незначущими л/в, тому оцінка останніх проводиться з метою визначення ад'ювантної терапії – променевої терапії сукупно з хіміотерапією або без неї. Молекулярні фактори агресивності, на думку авторів, можуть впливати на вибір післяопераційного лікування, в незалежності від оцінки л/в. Було показано, що у пацієнток із ранніми стадіями POLEmut пухлини прогноз хороший навіть за відсутності ад'ювантної терапії [21, 28]. Натомість у пацієнток із p53abn РЕ та інвазією пухлини в міометрій прогноз найгірший [20].

Наразі очікуються результати дослідження молекулярних чинників в ад'ювантній терапії РЕ ІІІ фази міжнародного рандомізованого дослідження PORTEC-4a (Molecular Profile-based Versus Standard Adjuvant Radiotherapy in Endometrial Cancer) та клінічного дослідження TransPORTEC RAINBO (Refining Adjuvant treatment IN endometrial cancer Based On molecular features), які мають на мені оцінити виживаність пацієнток із РЕ залежно від обраної ад'ювантної терапії в кореляції із молекулярними маркерами агресивності [29]. Зокрема, пацієнтки з РЕ p53abn були рандомізовані розділені на дві групи: хіміє-променевого лікування та хіміє-променевої терапії з PAPR-інгібіторами; пацієнтки з MMRd РЕ

рандомізовано поділені на групу променевої терапії й групу променевої терапії + інгібітори PD-L1; пацієнтки з NSMP PE рандомізовано поділені на групу хіміє-променевого лікування та групу променевого лікування із гормональною терапією; у пацієнок із POLEmut PE застосовується ескалація ад'ювантного лікування та спостереження [29].

Важливо зазначити, що низькодиференційована аденокарцинома ендометрія прогностично та клінічно є молекулярно гетерогенним захворюванням, відтак знання молекулярного фактора можуть суттєво змінити як стадію, так і прогноз пацієнтки.

За раннього PE наявність патогенних мутацій POLE або мутацій p53 змінює стадію. Для пухлин I та II стадій на основі хірургічних / анатомічних та гістологічних ознак карцинома ендометрія POLEmut, обмежена тілом матки або з поширенням на шийку матки, незалежно від ступеня ЛВІ або гістологічного типу, тепер класифікується як стадія IAmPOLEmut, тоді як карцинома ендометрія p53abn, обмежена тілом матки з будь-якою інвазією міометрія, з інвазією шийки матки або без неї та незалежно від ступеня ЛВІ, класифікується як стадія IIcpr53abn. У випадку множинної класифікації з POLEmut або MMRd і вторинною аномалією p53 пухлини слід розглядати як POLEmut або MMRd і відповідно стадіювати.

ОБГОВОРЕННЯ

Найважливіші зміни, які були представлені у перегляді 2023 року, полягають у тому, що класифікація ґрунтується не на анатомічному розповсюдженні пухлини на I та II стадіях, як це було в попередніх класифікаціях, а на гістологічних та молекулярних характеристиках. Також змін зазнав розподіл між III та IV стадіями (стосовно вагінального та параметрального розповсюдження пухлини, а також ураження тазової очеревини і ступеня пухлинного ураження л/в). Важлива зміна 2023 року полягає в окремо виділених гістологічних критеріях для визначення ураження яєчника, для диференціації Ia3 та IIIa1 стадій та прогнозу захворювання.

У 2023 W.G. McCluggage et al. провели опитування, за підсумками якого 52% гістологів і 65% клініцистів підтримали імплементацію гістологічного типу пухлини на зміну стадії, а 48% гістологів і 63% клініцистів погодились, що молекулярна класифікація має бути інтегрована в систему стадіювання PE [12].

Але чи готова онкогінекологічна спільнота України до такого виклику? Оновлена система стадіювання PE FIGO потребує тісної співпраці з гістологами, адже від правильної оцінки післяопераційного матеріалу залежатиме можливе лікування жінки, а також прогноз.

З огляду на різницю в гістологічних висновках різних онкологічних центрів та патогістологічних лабораторій, нагальною потребою стане створення єдиного протоколу або форми гістологічного висновку з урахуванням усіх критеріїв, зазначених у перегляді 2023 року. Можливо, це також потребуватиме повторної консультації в референтних центрах із метою прийняття остаточного рішення. З огляду на такі суттєві відмінності у стадіях щодо ключових гістологічних позицій, виникне потреба у подальшому навчанні та проведенні конференцій.

Після публікації даних проєкту «Атлас ракового геному» (Cancer Genome Atlas, TCGA), іншим критичним аспектом для PE став молекулярний профайл [13, 30]. Сучасний алгоритм оцінки молекулярного профайлу вимагає рутинного проведення NGS-тестування, адже йдеться не тільки про визначення POLEmut, а й про встановлення неспецифічного молекулярного профайлу (NSMP). Як було зазначено вище, наявність POLEmut на початкових стадіях процесу є ключовим фактором, що дозволяє провести деескалацію ад'ювантного лікування. Також присутність POLEmut є важливим чинником у мультифакторному молекулярному профайлі. Іншими словами, виявлення мутації цього типу може призвести до хибних рішень щодо прогнозу та лікування. Сьогодні рутинне визначення молекулярного профайлу пацієнтки з PE неможливе для більшості пацієнок через дороговартісність цього обстеження. Тому основним викликом для онкогінекологічної спільноти України стає пошук нових рішень, як зробити алгоритм визначення молекулярного профайлу доступнішим в умовах сьогодення.

ВИСНОВКИ

Отже, у стадіюванні PE, оновленому FIGO у 2023 році, відбулися наступні зміни:

- стадія I:
 - IA1 – неагресивний гістологічний тип, обмежений ендометріальним поліпом або ендометрієм;
 - IA2 – неагресивні гістологічні типи, що охоплюють менше ніж половину міометрія за відсутності або з вогнищевою ЛВІ відповідно до критеріїв BOO3;
 - IA3 – високодиференційовані ендометріюідні карциноми, обмежені маткою, з одночасним високодиференційованим ендометріюідним ураженням яєчників;
 - IB – неагресивні гістологічні типи, що охоплюють половину або більше ніж половину міометрія за відсутності або з вогнищевою ЛВІ;
 - IC – агресивні гістологічні типи, обмежені поліпом або ендометрієм;
- стадія II:
 - IIA – пухлини, які інфільтрують ендометріальну строму;
 - IIB – пухлини, які мають значну ЛВІ;
 - IIC – агресивні гістологічні типи, тобто серозні, світлоклітинні, недиференційовані, змішані, мезонефроїдні карциноми, карциносаркоми, муцинозна карцинома ендометрія шлунково-кишкового типу з будь-якою інвазією в міометрій;
- стадія III:
 - IIIA1 – ураження яєчника;
 - IIIA2 – ураження серозного покриву матки;
 - IIIB1 – вагінальне та/або параметричне ураження;
 - IIIB2 – карциноматоз тазової очеревини;
 - уточнення визначаються в межах стадії IIIC, щоб відобразити ступінь ураження тазових і черевних л/в із:
 - IIIC1i – мікрометастазами;
 - IIIC2ii – макрометастазами.
- IV стадія:
 - IVA – відображає місцеве інфільтративне ураження;
 - IVB – позатазове перитонеальне метастазування;
 - IVС – віддалене метастатичне захворювання.

Молекулярні групи POLEmut та p53abn можуть збільшити або зменшити стадію PE на стадіях I та II. Молекулярне стадіювання не призводить до змін у III та IV стадіях. Випадки III та IV стадій, для яких відома молекулярна класифікація, слід реєструвати як III_m та IV_m стадії із зазначенням молекулярного класу з метою збору даних. На основі цих молекулярних аналізів літера “m” завжди застосовується для позначення того, що стадія модифікована (у випадку ранніх стадій) або зафіксована (у випадку пізніх стадій).

Знання про PE щороку поглиблюються. Якщо порівняти систему класифікації FIGO 1988, 2009 та 2023 років, то мож-

на побачити значний рух уперед. На сьогодні оновлені дані 2023 року дозволили зробити стадіювання PE більш розлогим, диференціювати більшу кількість підстадій з огляду на гістологічні характеристики пухлин. Стадії захворювання визначають не тільки розповсюдженість пухлини, а й стра-тифікуються стосовно груп ризику. Важливо, що знання впливу молекулярного профайлу на прогноз в оновленій класифікації змінює й стадію захворювання. Це є важливими рушійними змінами в лікуванні раку тіла матки, що потребуватимуть більш ретельної підготовки онкогінекологічної спільноти та тіснішої співпраці з гістологами надалі.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Brierley J. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. *CMAJ* 2006 Jan 17;174(2):155–156. DOI: 10.1503/cmaj.045113
- Yang XL, Wang Y, Liang SB, et al. Comparison of the seventh and eighth editions of the UICC/AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma: analysis of 1317 patients treated with intensity-modulated radiotherapy at two centers. *BMC Cancer*. 2018 May;18:606. DOI:10.1186/s12885-018-4419-1
- Haltia UM, Bützow R, Leminen A, Loukovaara M. FIGO 1988 versus 2009 staging for endometrial carcinoma: a comparative study on prediction of survival and stage distribution according to histologic subtype. *J Gynecol Oncol*. 2014 Jan;25(1):30–5. DOI: 10.3802/jgo.2014.25.1.30.
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2009;105:2:103–104. DOI: 10.1016/j.ijgo.2009.02.012.
- Peters EEM, León-Castillo A, Smit VTHBM, et al. Defining Substantial Lymphovascular Space Invasion in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2022 May 1;41(3):220–226. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000806.
- Sadozye AH, Harrand RL, Reed NS. Lymphovascular Space Invasion as a Risk Factor in Early Endometrial Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2016 Apr;18(4):24. DOI: 10.1007/s11912-016-0505-1.
- Ayhan A, Şahin H, Sari ME, et al. Prognostic significance of lymphovascular space invasion in low-risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Mar;29(3):505–512. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000069
- Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020 Jan;76(1):52–63. DOI: 10.1111/his.14015.
- Terzic M, Aimagambetova G, Kunz J, et al. Molecular Basis of Endometriosis and Endometrial Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 27;22(17):9274. DOI: 10.3390/ijms22179274.
- Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int. J. Gynecol. Obstet*. 2023. Aug;162(2):383–394. DOI: 10.1002/ijgo.14923.
- Gaffney D, Matias-Guiu X, Mutchet D, et al. 2023 FIGO staging system for endometrial cancer: The evolution of the revolution. *Gynecol. Oncol*. 2024 May;184:245–253 DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.02.002.
- McCluggage WG, Bosse T, Gilks CB, et al. FIGO 2023 endometrial cancer staging: too much, too soon? *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2023 Nov 7:138–143. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004981.
- Olawaiye AB. 2023 FIGO staging for endometrial cancer, a look at both sides of the coin. *Gynecol. Oncol*. 2024 May;184:243–244. DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.02.014.
- Leitao MM. 2023 changes to FIGO endometrial cancer staging: Counterpoint. *Gynecol. Oncol*. 2024 May;184:146–149. DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.01.040.
- Vergote I, Matias-Guiu X. New FIGO 2023 endometrial cancer staging validation. Welcome to the first molecular classifiers and new pathological variables! *Eur. J. Cancer*, vol. 2023 Nov;193:113318. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113318.
- Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur. J. Cancer*. 2015 Sep;51(13):1742–50. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.05.015.
- Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol. Oncol*. 2012 Jan;124(1):31–5 DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.09.017.
- Ståhlberg K, Bjurberg M, Borgfeldt C, et al. Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer—a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *Acta Oncol. (Madr)*. 2019 Nov;58(11):1628–1633. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1643036.
- Hagemann IS, Deng W, Zaino R, et al. The presence of an endometrioid component does not alter the clinicopathologic profile or survival of patients with uterine serous cancer: A gynecologic oncology group (GOG/NRG) study of 934 women. *Gynecol. Oncol*. 2021 Mar;160(3):660–668, 2021. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.12.040.
- Zammarrelli WA, Kim SH, ADA Cruz Paula, et al. Risk Stratification of Stage I Grade 3 Endometrioid Endometrial Carcinoma in the Era of Molecular Classification/ JCO Precis. *Oncol*. 2022 Oct;6:e2200194. DOI: 10.1200/po.22.00194.
- Leon-Castillo A, Horeweg N, Peters EEM, et al. Gynecologic Oncology Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment. *Gynecol. Oncol.*, 2022 Mar;164(3):577–586. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.01.007.
- Leon-Castillo A, De Boer SM, Powell ME, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 10;38(29):3388–3397. DOI: 10.1200/JCO.20.00549.
- Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin. Cancer Res*. 2016 Aug 15;22(16):4215–24. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878.
- León-Castillo A. Update in the molecular classification of endometrial carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2023 Mar 6;33(3):333–342, 2023. DOI: 10.1136/ijgc-2022-003772.
- Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *3rd ESO-ESMO Int. Consens. Guidel. Adv. breast cancer (ABC 3)*. 2017 Jan 1;28(1):96–102. DOI: 10.1093/annonc/mdw542.
- Vermij L, León-Castillo A, Singh N, et al. p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. *Mod Pathol*. 2022 Oct;35(10):1475–83. DOI: 10.1038/s41379-022-01102-x.
- Singh N, Piskorz AM, Bosse T, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol*. 2020 Mar;250(3):336–345. DOI: 10.1002/path.5375.
- Horeweg N, Nout RA, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Molecular Classification Predicts Response to Radiotherapy in the Randomized PORTEC-1 and PORTEC-2 Trials for Early-Stage Endometrioid Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2023 Sep 20;41(27):4369–4380 DOI: 10.1200/JCO.23.00062
- Van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, et al. PORTEC-4a: International randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2020 Dec;30(12):2002–07. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001929.
- Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67–73. DOI: 10.1038/nature12113.

ЕВОЛЮЦІЯ СИСТЕМИ СТАДІЮВАННЯ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ. ВИКЛИКИ ДЛЯ УКРАЇНИ

Огляд літератури

В.С. Свінцицький, д. мед. н., професор, науково-клінічний відділ новоутворень жіночої репродуктивної системи, ДНП «Національний інститут раку», м. Київ
Н.П. Ціп, д. мед. н., кафедра онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, науково-клінічний відділ новоутворень жіночої репродуктивної системи, ДНП «Національний інститут раку», м. Київ
С.В. Неспрядько, к. мед. н., науково-клінічний відділ новоутворень жіночої репродуктивної системи, ДНП «Національний інститут раку», м. Київ
Ю.Г. Ткаля, к. мед. н., науково-клінічний відділ новоутворень жіночої репродуктивної системи, ДНП «Національний інститут раку», м. Київ
О.О. Самохвалова, к. мед. н., науково-клінічний відділ новоутворень жіночої репродуктивної системи, ДНП «Національний інститут раку», м. Київ
М.Ю. Єгоров, к. мед. н., науково-клінічний відділ новоутворень жіночої репродуктивної системи, ДНП «Національний інститут раку», м. Київ
І.В. Гончарук, к. мед. н., науково-клінічний відділ новоутворень жіночої репродуктивної системи, ДНП «Національний інститут раку», м. Київ
Т.В. Дерменжи, к. мед. н., науково-клінічний відділ новоутворень жіночої репродуктивної системи, ДНП «Національний інститут раку», м. Київ
О.П. Ренкас, науково-клінічний відділ новоутворень жіночої репродуктивної системи, ДНП «Національний інститут раку», м. Київ
А.С. Рекута, науково-клінічний відділ жіночої репродуктивної системи, ДНП «Національний інститут раку», м. Київ
О.І. Хоптяна, науково-клінічний відділ новоутворень жіночої репродуктивної системи, ДНП «Національний інститут раку», м. Київ
М.В. Лизогуб, студентка, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Рак ендометрія — захворювання, яке на сьогодні залишається однією з перших десяти причин смертності в Україні. Це злоякісне новоутворення ще вивчене недостатньо і з кожним днем з'являється все більше нових даних, що змушує регулярно переглядати підходи до діагностики та лікування цієї пухлини. У червні 2023 року Міжнародна федерація акушерів і гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) опублікувала оновлене стадіювання раку ендометрія, яке охоплювало нові дані, отримані протягом останніх років у процесі вивчення цієї патології.

Важливо зазначити, що новий перегляд суттєво відрізняється від попереднього (2009 року), адже базується не тільки на анатомічному розповсюдженні пухлини, а й на гістологічних характеристиках, як-от лімфоваскулярна інвазія та її розповсюдження, диференціація та гістологічний тип пухлини, інвазія в міометрій. Було імплементовано молекулярну класифікацію, враховано нове тлумачення ВООЗ гістологічних форм пухлин жіночої репродуктивної системи 2020 року.

FIGO-стадіювання 2023 року наголошує на важливій ролі гістолога в прийнятті рішення щодо стадії раку ендометрія. Це один із викликів для онкогінекологічної спільноти, що потребуватиме єдиного протоколу, який містив би основні гістологічні аспекти в описі пухлини.

Також у новому перегляді окреслено молекулярний профіль пухлини, який відіграє важливу роль у стадіюванні раку ендометрія FIGO-2023. Знання про молекулярний профіль пухлини відіграють важливу роль у менеджменті пацієнок на ранніх стадіях раку ендометрія, а саме I та II стадіях. Наявність або відсутність певних маркерів агресивності пухлини може не тільки впливати на визначення стадії, а й сприяти деескалації лікування пацієнтки.

Наразі існує виклик фінансової недоступності методу NGS (секвенування нового покоління), внаслідок чого цей вид діагностики не є популярним. Це обумовлює потребу пошуку нових адаптованих алгоритмів визначення молекулярного профілю пухлини, допоки визначення POLEmut стане доступнішим для української спільноти.

Ключові слова: рак ендометрія, молекулярна класифікація, Міжнародна федерація акушерів і гінекологів, FIGO, стадіювання раку ендометрія, лімфоваскулярна інвазія.

EVOLUTION OF THE ENDOMETRIAL CANCER STAGING SYSTEM. CHALLENGES FOR UKRAINE

Literature review

V.S. Svintsitskiy, MD, professor, Clinical Research Centre of Gynaecological Neoplasms, State non-profit enterprise "National Cancer Institute", Kyiv
N.P. Tsip, MD, Clinical Research Centre of Gynaecological Neoplasms, State non-profit enterprise "National Cancer Institute", Kyiv
S.V. Nespryadko, PhD, Clinical Research Centre of Gynaecological Neoplasms, State non-profit enterprise "National Cancer Institute", Kyiv
Y.G. Tkalya, PhD, Clinical Research Centre of Gynaecological Neoplasms, State non-profit enterprise "National Cancer Institute", Kyiv
O.O. Samokhvalova, PhD, Clinical Research Centre of Gynaecological Neoplasms, State non-profit enterprise "National Cancer Institute", Kyiv
M.Y. Yegorov, PhD, Clinical Research Centre of Gynaecological Neoplasms, State non-profit enterprise "National Cancer Institute", Kyiv
I.V. Honcharuk, PhD, Clinical Research Centre of Gynaecological Neoplasms, State non-profit enterprise "National Cancer Institute", Kyiv
T.V. Dermenzhy, PhD, Clinical Research Centre of Gynaecological Neoplasms, State non-profit enterprise "National Cancer Institute", Kyiv
O.P. Renkas, Clinical Research Centre of Gynaecological Neoplasms, State non-profit enterprise "National Cancer Institute", Kyiv
A.S. Rekuta, Clinical Research Centre of Gynaecological Neoplasms, State non-profit enterprise "National Cancer Institute", Kyiv
O.I. Khoptiana, Clinical Research Centre of Gynaecological Neoplasms, State non-profit enterprise "National Cancer Institute", Kyiv
M.V. Lyzogub, student, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Endometrial cancer is a disease that is still among the top ten causes of mortality and morbidity in Ukraine today. More and more new data about this malignant neoplasm appear every day, which forces us to revise the approaches in the diagnosis and treatment of it. In June 2023, the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) published the staging of endometrial cancer, which included new data obtained in recent years in the process of studying this pathology.

It is important to note that the new review is significantly different from the previous one, because it is based not only on the anatomical spread of the tumor, but also on histological characteristics: lymphovascular invasion and its spread, differentiation and histological type of the tumor, invasion into the myometrium. Molecular classification was implemented, taking into account the new WHO edition of histological forms of tumors of the female reproductive system in 2020.

The 2023 FIGO staging calls attention to the important role of the histologist in deciding the stage of endometrial cancer. This is one of the challenges for the gynecological oncology community, which will require a single protocol that would include the main histological aspects in the description of the tumor.

It is also indicated the molecular profile of the tumor, which plays an important role in FIGO-2023 staging of endometrial cancer. Knowledge of the molecular profile of the tumor is importantly in the management of patients in the early stages of endometrial cancer, namely stages I and II. The presence or absence of certain markers of tumor aggressiveness can not only change the stage, but also lead to de-escalation of the patient's treatment.

Currently, there is a challenge of financial inaccessibility of the NGS (next generation sequencing) method, which is why this type of diagnosis is often avoided. This requires the search for new adapted algorithms for determining the molecular profile of a tumor, until the determination of POLEmut becomes more accessible to the Ukrainian community.

Keywords: endometrial cancer, molecular classification, International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO, endometrial cancer staging, lymphovascular invasion, molecular profile.