

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ГАВРИШ

Юлия Евгеньевна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОЗ  
РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК СТАРШЕ 70 ЛЕТ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Берлев И.В.

Санкт-Петербург

2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	13
1.1. Демографическая ситуация и проблема рака в современном обществе	13
1.2. Эпидемиология, патогенез и классификация рака эндометрия	14
1.2.1. Эпидемиология рака эндометрия	14
1.2.2. Этиология, патогенез и классификация рака эндометрия	17
1.3. Возрастные особенности рака эндометрия	31
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b>	38
2.1. Общая характеристика исследования	38
2.2. Морфологические исследования	44
2.3. Иммуногистохимические исследования	47
2.4. Статистическая обработка данных	47
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	50
<b>3.1. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА</b>	50
3.1.1. Клинико-anamнестическая характеристика пациенток в возрастных группах	50
3.1.2. Оценка морфологических характеристик опухолей эндометрия	54
3.1.3. Оценка распространенности опухолевого процесса	56
3.1.4. Оценка лечения больных, включенных в исследование	58
3.1.5. Отдаленные результаты	60
<b>3.2. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ</b>	70

<b>3.3. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ</b>	100
3.3.1. Анализ прогностических факторов, влияющих на 5-летнюю общую выживаемость	100
3.3.2. Прогностические критерии рецидива рака эндометрия в течение 5 лет	105
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>	109
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	131
<b>ВЫВОДЫ</b>	133
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	135
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ</b>	135
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b>	136
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	137

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Рак эндометрия (РЭ) по частоте возникновения занимает шестую строчку в мире [6] и третью в России [5] в структуре онкологической заболеваемости женского населения.

За последние 30 лет заболеваемость РЭ выросла на 132% [60] и в ближайшее время не ожидается тенденции к ее снижению [86], что отражает рост распространенности факторов риска, таких как ожирение и продолжающееся старение населения [60].

Согласно прогнозам Организации Объединенных наций, доля лиц в возрасте 65 лет и старше в составе мирового населения вырастет с 10% в 2022 году до 16% в 2050 году [142]. Важно отметить, что в большинстве стран, в том числе и в Российской Федерации, большую часть пожилого населения составляют женщины [28, 55].

Учитывая формирующуюся социально-демографическую тенденцию, в ближайшие годы стоит ожидать увеличение количества больных РЭ старше 70 лет.

В 2020 году, в мире, количество первично диагностированных случаев злокачественных новообразований эндометрия в группе 70 лет и старше, составило 25,6% (107 001 человек), к 2040 году ожидается увеличение этого показателя до 33,5%, что составит около 204 000 человек [86]. В России в 2021 году аналогичный показатель составил 6 732 (26,4%) больных в возрастной группе  $\geq 70$  лет [5].

Анализ литературных данных показал, что в настоящее время не существует единых принципов ведения больных РЭ старше 70 лет. Данная проблема может быть связана с недостаточным представлением пациентов пожилого возраста, в том числе страдающих РЭ, в рамках клинических исследований по оптимальным методам лечения [72, 110]. Учитывая же, что 5-летняя выживаемость пациенток при локализованных формах патологического процесса достигает 74-92% [60, 62], следует ожидать, что

значительное количество больных пожилого и старческого возраста, получивших лечение по поводу РЭ, будут состоять на учете в онкологических диспансерах, в связи с чем необходимо правильное наблюдение и рекомендации по снижению риска рецидива заболевания.

Несмотря на то, что в настоящее время проводится достаточное количество исследований, посвященных выявлению прогностических факторов, влияющих на течение и исход РЭ, для лиц пожилого возраста они должны быть изучены отдельно, что послужило поводом для проведения данного исследования.

### **Степень разработанности темы**

В отечественной литературе не найдено исследований, посвященных клинико-морфологическим особенностям и отдаленным результатам лечения РЭ у больных пожилого и старческого возраста. В зарубежной литературе большая часть представленных работ по возрастным особенностям заболевания посвящена хирургическим аспектам лечения пациенток данных возрастных групп с целью выбора оптимального хирургического доступа и объема оперативного вмешательства с учетом сопутствующей патологии [94, 102].

Большинство авторов публикаций сходятся во мнении, что прогноз РЭ для больных старшего возраста хуже по сравнению с пациентками младших возрастных групп, но однозначного мнения по поводу причин наблюдаемого явления нет. Некоторые авторы связывают данный факт с превалированием более агрессивных морфологических типов опухолей и распространенных форм заболевания у пожилых больных [63, 119], в то время как другие, помимо вышеуказанных причин, находят объяснение в ограничении пациенток старшего возраста в радикальном лечении, связанным с ограничением объема хирургического вмешательства [80, 101] и/или отказом от проведения в послеоперационном периоде адъювантной терапии [32, 65, 101] даже в случаях, когда ее назначение является обязательным условием в соответствии с имеющимися рекомендациями.

Результаты исследования в рамках проекта «The Cancer Genome Atlas» [84] обозначили новый этап, направленный на персонализацию лечения РЭ, прежде всего в вопросах, касающихся поиска оптимальной адъювантной терапии, либо возможного отказа от ее проведения [118].

Учитывая, что практически все представленные на сегодняшний день исследования, проведены в группах с учетом молекулярно-генетических изменений, не стратифицированных по возрасту, представляется интересным, существуют ли возрастные особенности карцином эндометрия внутри молекулярных подгрупп, либо прогноз заболевания определяется наличием определенных молекулярно-генетических изменений?

**Цель исследования:** определить клиничко-морфологические особенности и прогноз рака эндометрия у пациенток старше 70 лет.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ структуры гистологических вариантов опухолей эндометрия, распределения РЭ по клиническим стадиям, вариантов хирургического лечения и проведенной адъювантной терапии у пациенток старше 70 лет с группой пациенток 50-69 лет.
2. Сопоставить 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости у пациенток старше 70 лет с группой пациенток младшего возраста (50-69 лет).
3. Изучить экспрессию белков системы MMR и белка p53 в опухолевом материале от больных РЭ в изучаемых возрастных группах.
4. Сопоставить наличие молекулярных изменений в карциномах эндометрия изучаемых возрастных групп с основными прогностическими факторами (гистотипом, степенью дифференцировки и распространенностью опухолевого процесса).
5. Оценить 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия и возрастного фактора.
6. Изучить факторы неблагоприятного прогноза РЭ.

## **Научная новизна**

На большом клиническом материале показаны возрастные особенности и отдаленные результаты лечения рака эндометрия у пациенток старше 70 лет.

Впервые продемонстрированы особенности экспрессии белков системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR) и белка p53 (как отражение наличия мутаций в гене TP53) в опухолях эндометрия у больных старше 70 лет, определен прогноз заболевания с учетом выявленных молекулярных изменений.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате выполненной научной работы продемонстрирована клиничко-морфологическая характеристика рака эндометрия у пациенток старше 70 лет, в том числе с учетом выявленных молекулярных изменений в опухолях эндометрия. Выделены факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Полученные результаты создают предпосылки для дальнейшего изучения прогностического значения молекулярной классификации карцином эндометрия в возрастном аспекте с целью создания персонализированных подходов в лечении рака эндометрия.

## **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование проведено на базе отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 24 от 17.12.2020 г.).

Методология исследования включала в себя изучение сведений отечественной и зарубежной литературы по возрастным особенностям злокачественных новообразований эндометрия, влиянию пожилого возраста на отдаленные результаты лечения, в том числе в контексте молекулярных изменений в опухолях.

На основании изученных материалов был создан план диссертационной работы, сформулирована гипотеза, представлены цель и задачи исследования, в соответствие с которыми было проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование.

Материалом для исследования послужили архивные данные 309 историй болезни пациенток отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России за 2009-2016 года, находившихся на лечении с диагнозом «рак эндометрия», разделенные на две группы: 1-я группа (50-69 лет),  $n = 150$ , 2-я группа (70 лет и старше),  $n = 159$ .

Помимо данных из архивных историй, в работе использовались сведения из амбулаторных карт больных, медицинской информационной системы «ВистаМед». Сведения об отдаленных результатах лечения получены, в том числе, при телефонном опросе пациенток и их родственников.

На первом этапе были оценены клиничко-анамнестические данные, морфологические характеристики карцином эндометрия и распространенность опухолевого процесса, лечение пациенток исследуемых возрастных групп, изучены отдаленные результаты с оценкой 5-летних показателей общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости.

На втором этапе проведен иммуногистохимический анализ опухолей эндометрия. В статистический анализ вошли данные 245 пациенток из 309, включенных в исследование, с оценкой экспрессии белков системы MMR и белка p53 в опухолевом материале, по результатам которого было выделено три подгруппы с учетом молекулярных изменений:

1. *dMMR* ( $n = 88$ ) – опухоли с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК ( $n_{50-69 \text{ лет}} = 31$ ,  $n_{\geq 70 \text{ лет}} = 57$ );
2. *p53abn* ( $n = 19$ ) – опухоли с наличием мутаций в гене TP53, ( $n_{50-69 \text{ лет}} = 2$ ,  $n_{\geq 70 \text{ лет}} = 17$ );
3. *pMMR/p53wt* ( $n = 138$ ) – опухоли без специфического молекулярного профиля ( $n_{50-69 \text{ лет}} = 84$ ,  $n_{\geq 70 \text{ лет}} = 54$ ).

Проведена сравнительная оценка наличия молекулярных изменений в карциномах эндометрия изучаемых возрастных групп с основными прогностическими факторами (гистотипом, степенью дифференцировки и распространенностью опухолевого процесса). Оценены 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия и возрастного фактора.

На третьем этапе проведен анализ факторов неблагоприятного прогноза РЭ.

При помощи современных методов медицинской статистики и соответствующего программного обеспечения проведена обработка полученных данных, оценка достоверности различий между изучаемыми группами и подгруппами, а также выявлены независимые предикторы, влияющие на 5-летние показатели общей и безрецидивной выживаемости больных.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Рак эндометрия у женщин старше 70 лет является более агрессивным с позиции гистологического типа опухоли, степени ее дифференцировки, стадии заболевания, характеризующийся неблагоприятным прогнозом.
2. У женщин старше 70 лет преобладают опухоли с наличием молекулярных изменений – дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR) и наличием мутаций в гене TP53 (p53abn).
3. Не выявлено значимого влияния возраста на клиническое течение рака эндометрия и отдаленные результаты в подгруппе опухолей с наличием дефицита системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR).
4. Злокачественные новообразования эндометрия без специфического молекулярного профиля (pMMR/p53wt) в группе пациенток старше 70 лет характеризуются худшими отдаленными результатами в сравнении с пациентками младшего возраста (50-69 лет).

## Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, подтверждается репрезентативной выборкой больных ( $n = 309$ ) и образцов опухолей эндометрия, подвергшихся иммуногистохимическому анализу ( $n = 245$ ).

При обработке полученных данных использованы современные общепризнанные методы медицинской статистики и прикладного программного обеспечения, использованы достоверные критерии и методы.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием прикладных программ Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами, IBM SPSS statistics v.27, SAS JMP (версия 17) и MedCalc (версия 20.104).

Результаты работы соответствуют поставленным целям и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационном исследовании, аргументированы и логически вытекают из анализа полученных результатов.

Основные результаты работы представлены на:

- XII всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии» (27–28 апреля 2017 г., г. Томск);
- Международной конференции: 20th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2017) (November 4-7, 2017, Vienna, Austria);
- IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (5-8 июля 2018 г., г. Санкт-Петербург);
- Международной конференции: 21th European Gynaecological Oncology Congress of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2019) (November 2-5, 2019, Athens, Greece);
- XXVII Российском онкологическом конгрессе (14-16 ноября 2023 г., г. Москва).

## **Внедрение результатов исследования**

Материалы исследования внедрены в научную деятельность научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Акт внедрения от 13.12.2023 г.)

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из которых 2 - в изданиях международной реферативной базы данных и системы цитирования. Подготовлено 1 учебно-методическое пособие для студентов. Опубликована 1 глава в монографии и 1 глава в руководстве для врачей.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в разработке дизайна диссертационного исследования, оценке отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автором самостоятельно проведена выкопировка данных пациенток, соответствующих критериям включения и исключения, из первичной медицинской документации архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, сформирована электронная база данных, выполнен статистический анализ полученных данных. Совместно с к.м.н., заведующей патологоанатомическим отделением с прозектурой ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Артемьевой Анной Сергеевной, производился подбор микропрепаратов (стекла и блоки) с целью их повторной морфологической оценки, проведения иммуногистохимических исследований. Сбор информации, для оценки отдаленных результатов лечения больных, выполнен автором самостоятельно, с использованием медицинской

информационной системы «ВистаМед», телефонного опроса пациенток и их родственников.

Автором самостоятельно подготовлены научные публикации по основным результатам диссертационного исследования, представленные также на международных и российских научно-практических конференциях.

Анализ полученных результатов, оформление текста диссертационной работы, выводы и практические рекомендации выполнены автором самостоятельно.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 153 страницах и иллюстрирована 24 рисунками и 41 таблицей. Библиографический указатель содержит 144 литературных источников, из которых 29 отечественных и 115 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Демографическая ситуация и проблема рака в современном обществе

В 2021 году в России было зарегистрировано более 500 тысяч первичных случаев злокачественных новообразований, занявших третье место в структуре причин смертности после заболеваний сердечно-сосудистой системы и коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19 [5].

В Санкт-Петербурге за прошедшие 50 лет (1970-2020 гг.) заболеваемость населения злокачественными опухолями выросла в 2,17 раз (с 10,9 до 23,7 тыс.) [9].

Ожидается, что к 2040 году число впервые выявленных злокачественных новообразований в мире возрастет до 30,2 млн. [86] только за счет увеличения численности населения и его старения [141].

В Российской Федерации также отчетливо прослеживается общемировая демографическая ситуация - продолжающееся старение населения [28], что в значительной мере обуславливает рост «грубых» показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями [5, 9].

В соответствии с классификацией ВОЗ, возраст от 60 до 74 лет признан пожилым, от 75 до 90—старческим, более 90 лет—возрастом долгожителей.

Согласно прогнозам Организации Объединенных наций, доля лиц в возрасте 65 лет и старше в составе мирового населения вырастет с 10% в 2022 году до 16% в 2050 году и превысит численность детей в возрасте до 5 лет более чем в два раза [142]. Важно отметить, что в большинстве стран основную часть пожилого населения составляют женщины [55]. Кроме этого, примечательным является тот факт, что «стареет» и само пожилое население. Так, доля лиц в возрастном сегменте 80 лет и более, в составе пожилого населения в 2014 году составила 14%, и, по предварительным прогнозам, ожидается увеличение данного показателя до 19%, что приведет к увеличению данной возрастной группы к 2050 году до 392 млн. человек [55]. Ожидается,

что к 2030 году, в России, более 20% населения достигнут возраста  $\geq 65$  лет [12].

Следует подчеркнуть, что в Российской Федерации процесс демографического старения населения также в большей степени характерен для женщин. По данным Федеральной службы государственной статистики на 01.01.2022 года, доля женщин в возрасте 65 лет и старше составила примерно 2/3 (66,5%), а в возрастной группе  $\geq 85$  лет численность женщин в 3,1 раз превышала численность мужчин [28].

На фоне складывающейся демографической и гендерной ситуации, особую актуальность приобретают вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей у женщин пожилого и старческого возраста.

## **1.2. Эпидемиология, патогенез и классификация рака эндометрия**

### *1.2.1. Эпидемиология рака эндометрия*

РЭ занимает шестое место среди всех злокачественных опухолей у женского населения в мире. В 2020 году было зарегистрировано 417 367 новых случаев заболевания (рисунок 1), и по предварительным данным ожидается увеличение данного показателя до 543 710 к 2040 году [86].

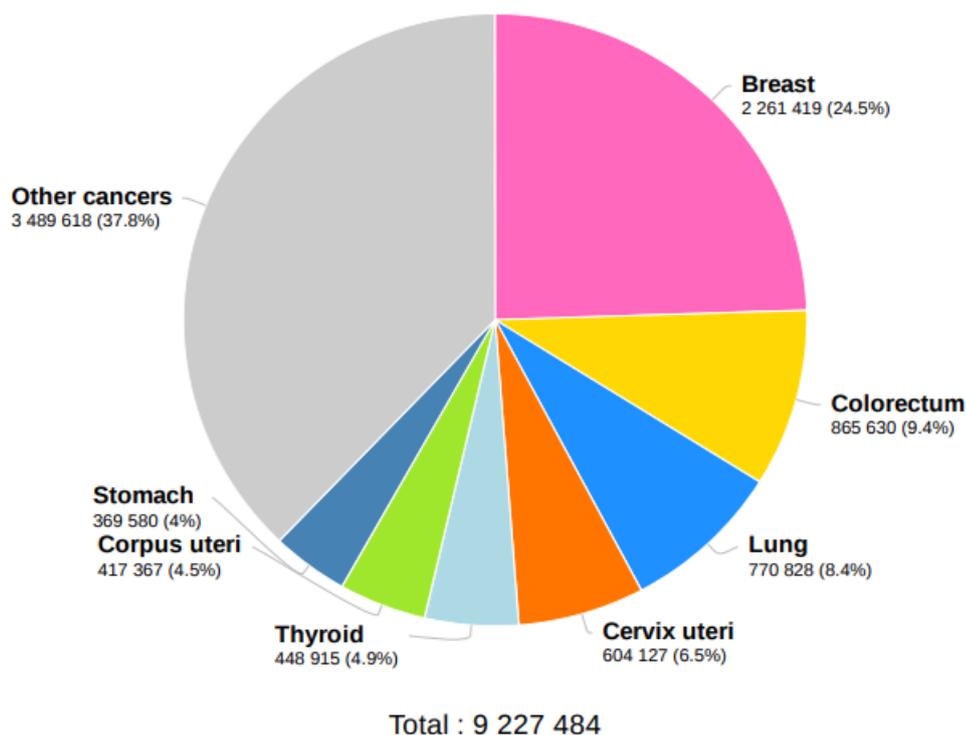


Рисунок 1. Структура онкологической заболеваемости женщин в мире на 2020 год [86]

В США и странах Европы РЭ занимает четвертое место в структуре онкопатологии женского населения после новообразований молочной железы, легких и колоректального рака [39, 42; 109].

В России РЭ занимает третью строчку в структуре онкозаболеваемости женщин после злокачественных опухолей молочной железы и кожи, составляя 8,1%. В 2021 г. в России были зарегистрированы 25 482 больных РЭ, стандартизированный показатель заболеваемости достиг 17,34 случая в год на 100 тысяч женщин. Среди регионов России в 2021 году самые высокие показатели были зарегистрированы в Центральном Федеральном округе - 18,18 случаев на 100 тысяч женского населения («стандартизованный показатель»), минимальные показатели зафиксированы в Северо-Кавказском федеральном округе, где аналогичный показатель составил 13,82 [5].

В Санкт-Петербурге число пациенток с впервые выявленным РЭ за последние 30 лет увеличилось почти в два раза – с 541 человека в 1990 году до

1053 в 2019. В 2020 году было зарегистрировано меньшее количество больных – 965 человек, что связано с пандемией новой коронавирусной инфекции, повлиявшей на уровень выявляемости злокачественных новообразований, в связи с ограничением доступа населения в амбулаторно-поликлинические учреждения и специализированные стационары [9].

Прирост заболеваемости, наблюдаемый в последние годы, может быть связан с увеличением средней продолжительности жизни женщин, поскольку большая часть случаев заболевания наблюдается в возрастной группе 60-69 лет, и далее несколько снижается. В России средний возраст женщин, заболевших РЭ, в 2021 году составил 63,5 года [5].

Согласно данным, представленным GLOBOCAN, в 2020 году число первично диагностированных случаев РЭ в мире в возрастной группе 70 лет и старше, составило 25,6% (107 001 человек), к 2040 году прогнозируется увеличение данного показателя до 33,5%, что составит около 204 000 человек [86]. В 2021 году в России было зарегистрировано 6 732 (26,4%) больных РЭ в возрасте 70 лет и старше [5].

Заболевание в большинстве случаев диагностируется на ранних стадиях (I-II по классификации FIGO), при которых 5-летняя выживаемость составляет 74-92% [60, 62].

В России значительная часть первичных случаев РЭ также выявляется на стадии локализованного процесса (I-II стадии) – в 84,4 % случаев [23].

Тем не менее, несмотря на значительные успехи, достигнутые в вопросах профилактики, патогенеза, лечения РЭ, отмечается тенденция к росту заболеваемости, с увеличением уровня смертности, в среднем, на 1,9% в год [66].

В России смертность от прогрессирования заболевания практически не меняется на протяжении последнего десятилетия [5], в связи с чем, изучение факторов, оказывающих влияние на течение и прогноз РЭ, в том числе в возрастном аспекте, представляется целесообразным для улучшения отдаленных результатов.

### *1.2.2. Этиология, патогенез и классификация рака эндометрия*

Исторически выделяют два патогенетических варианта РЭ – тип I и тип II. Данная концепция была предложена Я.В. Бохманом на основе известных различий в эндокринных, метаболических факторах патогенеза и морфологических особенностях опухолей [41, 66].

Тем не менее, дуалистическая модель патогенеза РЭ имеет определенные ограничения, и работы последних лет подтверждают данное предположение.

Результаты исследования в рамках проекта «The Cancer Genome Atlas» (TCGA) позволили выделить четыре подтипа РЭ в зависимости от спектра молекулярно-генетических изменений, характеризующихся различным прогнозом: ультрамутированные опухоли («POLE Ultramutation»), «Hypermutated tumors», опухоли «Copy-number low» (CN-low) и опухоли «Copy-number high» (CN-high, serous-like)). Исследование продемонстрировало, что выделенные категории различались с точки зрения отдаленных результатов: 5-летняя безрецидивная выживаемость была наилучшей для опухолей с мутацией в гене POLE и худшей для CN-high. Прогностическая информация, полученная с помощью геномного анализа, была аналогична прогностической ценности гистологической классификации. Например, кривые выживаемости были схожи между CN-high и серозным подтипом РЭ. Также было обнаружено, что опухоли с мутациями в гене POLE часто связаны с эндометриоидным гистотипом, тогда как CN-high состоят преимущественно из серозных и эндометриоидных G3 (таблица 1) [84].

Впоследствии авторы из Ванкувера разработали адаптированный к ежедневной клинической практике молекулярный классификатор ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer). В его основе лежит секвенирование гена POLE с целью обнаружения мутаций в экзонуклеазом домене, и иммуногистохимический (ИГХ) метод исследования суррогатных маркеров - определение белков генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК - MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 и оценка экспрессии белка p53 как

отражение наличия мутаций в гене TP53 [30, 56]. Данный классификатор разделяет опухоли эндометрия на четыре подгруппы соответственно исходной классификации TCGA: POLE-mut опухоли, злокачественные новообразования с dMMR (Hypermutated tumors, MSI), карциномы с p53abn (CN High, serous-like), опухоли без специфического молекулярного профиля – NSMP (p53 wt, MSS, CN- Low), что нашло отражение в последних рекомендациях ESGO-ESTRO-ESP по ведению пациенток с РЭ [70].

### **1. POLE-Mutant (ультрамутированные опухоли)**

ДНК-полимераза  $\epsilon$  (POLE) представляет одну из основных каталитических субъединиц, принимающих участие в синтезе лидирующей цепи при репликации ДНК и удалении неправильно сопоставленных нуклеотидов благодаря наличию экзонуклеазного домена, кодируемая советующим геном (POLE) [52, 116].

Ультрамутированные опухоли имеют мутации экзонуклеазного домена гена POLE, что приводит к нарушению механизма репарации ДНК, высокой мутационной нагрузке и активации иммунной системы, связанной с увеличением инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и потенциальной чувствительностью к иммунотерапии [75, 114].

В настоящее время выделяют пять наиболее распространенных мутаций в структуре экзонуклеазного домена гена POLE («hotspot mutations») (P286R, V411L, S297F, A456P и S459F), ассоциированных с POLE-мутантными опухолями [88], т.е. не все злокачественные новообразования эндометрия, имеющие мутации гена POLE, считаются «ультрамутированными», поскольку такие мутации могут встречаться вне экзонуклеазного домена [4].

Таблица 1 – Основные характеристики молекулярных подтипов РЭ [38]

Основные характеристики молекулярного подтипа РЭ	Молекулярные подтипы РЭ (синонимы)			
	<b>POLE-Mutant</b> (ультрамутированные опухоли) ( <i>POLE EDM</i> )	<b>MMRd</b> ( <i>Hypermutated tumors; MSI</i> )	<b>p53wt, MSS, CN-Low</b> ( <i>NSMP</i> )	<b>p53abn</b> ( <i>CN High, serous-like</i> )
Частота мутаций	>100 мутаций /Мб	100–10 мутаций /Мб	<10 мутаций /Мб	<10 мутаций /Мб
Мутации генов (распространенность)	POLE (100%) DMD (100%) CSMD1 (100%) FAT4 (100%) PTEN (94%)	PTEN (88%) PIK3CA (54%) PIK3R1 (42%) RPL22 (37%) ARID1A (37%)	PTEN (77%) PIK3CA (53%) CTNNB1 (52%) ARID1A (42%) PIK3R1 (33%)	TP53 (92%) PIK3CA (47%) FBXW7 (22%) PPP2R1A (22%) PTEN (10%)
Гистотип	Эндометриоидный	Эндометриоидный, ЛВИ (+)	Эндометриоидный, экспрессия ER/PR	Серозный Эндометриоидный G3
Дифференцировка опухоли	G1-3	G1-3	G1-2	G3
Клинические характеристики	Низкий ИМТ Ранние стадии заболевания (IA/IB) Ранние клинические проявления	Высокий ИМТ Может быть ассоциирован с синдромом Линча	Высокий ИМТ	Низкий ИМТ Распространенные стадии заболевания Поздние клинические проявления

Продолжение таблицы 1

Прогноз на ранних стадиях (I-II)	Хороший	Промежуточный	Хороший/ промежуточный / неблагоприятный	Неблагоприятный
Диагностический тест	Секвенирование ДНК (Sanger/NGS) Tumor mutation burden - TMB (опухолевая мутационная нагрузка)	ИГХ определение белков генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) Определение MSI Tumor mutation burden - TMB (опухолевая мутационная нагрузка)	-	Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка p53 Секвенирование ДНК (NGS) Somatic copy-number aberrations

Ранние исследования показали, что мутации гена POLE наблюдались при колоректальном раке, раке поджелудочной железы, яичников, глиобластоме и РЭ [115]. У пациентов-носителей герминальных мутаций в гене POLE отмечается семейная предрасположенность и более высокие риски развития колоректального рака и опухолей головного мозга [22, 115]. Кроме этого, возможны соматические мутации в гене POLE, которые можно обнаружить при спорадическом раке толстой кишки, РЭ и яичников [29].

В структуре РЭ мутации гена POLE составляют 4-12 % [38, 114]. Метаанализ 2022 года, в который вошли 11 когортных исследований и 5508 тысяч пациенток с РЭ, из которых у 442 были обнаружены мутации в гене POLE, показал следующие результаты. В большинстве случаев (84,4%) опухоли с мутациями в гене POLE были представлены эндометриоидным гистотипом (95% ДИ: 77,237 – 90,548), хотя статистически значимой разницы в сравнении с опухолями POLE дикого типа обнаружено не было (ОШ - 1,386,  $p = 0,073$ ). POLE-мутантные опухоли в 92% случаев диагностировались на стадии локализованного процесса (I-II стадии по классификации FIGO) (ОШ - 2,955, 95% ДИ: 1.937 - 4.507,  $p < 0,001$ ) и в 43,4% относились к опухолям high-grade (ОШ - 1,717, 95% ДИ: 1,209 – 2,439,  $p = 0,003$ ), характеризовались невысокой частотой поражения лимфатических узлов – 1,28% (ОШ - 0,202, 95% ДИ: 0,078 – 0,519,  $p = 0,001$ ). Лимфоваскулярная инвазия также встречалась нечасто – в 22,3% случаев, при этом статистические различия в сравнении с опухолями POLE дикого типа отсутствовали (ОШ - 0,967, 95% ДИ 0,713–1,310,  $p = 0,826$ ), что говорит о том, что наличие данной мутации не влияет на склонность к инвазии в лимфатические сосуды. POLE-мутантные опухоли характеризовались лучшими показателями выживаемости, такими как DSS-disease specific survival (выживаемость, зависящая от заболевания) (ОР - 0,408, 95% ДИ: 0,306 – 0,543) и PFS - progression—free survival (выживаемость без прогрессирования (ВБП)) (ОР - 0,231, 95% ДИ: 0,117- 0,456) [131].

Примечательно, что в обобщенных исследованиях пациентки с POLE-мутантными опухолями находились на втором месте (51,2%) по назначению

адьювантной терапии после p53abn (58,8%), что, вероятно, связано с их неблагоприятными патогистологическими характеристиками [38, 114]. Тем не менее, метаанализ 2021 года продемонстрировал отсутствие дополнительных преимуществ относительно показателей выживаемости при назначении адьювантного лечения в случае наличия патогенных мутаций в гене POLE [71].

## **2. p53abn (CN High, serous-like)**

Важнейшей патогенетической основой онкогенеза является нарушение механизма апоптоза, регулируемого белками p53 и Bcl-2 [7]. Белок p53 человека состоит из 393 аминокислотных остатков, кодируемых 10 экзонами гена TP53, локализующийся на 17 хромосоме (17p13.1) [18]. Дикий (т.е. нормальный) тип p53 (p53wt) запускает программируемую клеточную гибель, в то время как Bcl-2 и Bcl-X блокируют этот процесс. Кроме этого p53wt не только индуцирует апоптоз, но и блокирует клеточный цикл, возможно, совместно с MYC протеином, в точке контроля в фазе G1 или перехода фазы G1 в S-фазу [7]. Мутация гена TP53 ведет к формированию мутантного белка p53 (p53abn), что приводит к нарушению регуляции клеточного цикла и апоптоза, формируя устойчивость опухолевой клетки к повреждающему действию различных физических и химических факторов, обычно приводящих к ее гибели [18]. Таким образом, дикий тип гена TP53 является геном-супрессором, продукт которого блокирует трансформацию клеток, мутантный ген TP53 — онкогеном, который наряду с другими онкогенами участвует в процессах канцерогенеза [7].

Молекулярная подгруппа p53abn составляет 13-18% в структуре злокачественных новообразований эндометрия [56]. Было обнаружено, что в 93% случаев серозные опухоли эндометрия при ИГХ исследовании имеют аномальное (мутантный тип) окрашивание p53, являющееся суррогатным маркером наличия мутаций в гене TP53. При карциносаркоме данный показатель составляет 85%, при светлоклеточном РЭ – 38%, при эндометриоидной карциноме G3 – 22%, и всего лишь 5% при эндометриоидной аденокарциноме G1-2 [104]. Представленная подгруппа ассоциирована с

пожилым возрастом, средний возраст составляет  $71,1 \pm 0,5$  лет. Аналогичный показатель в подгруппе POLE-mut составил  $58,6 \pm 2,7$  лет, а в подгруппах dMMR и p53wt среднее значение возраста было примерно одинаковым ( $66,5 \pm 0,6$  и  $64,2 \pm 1,9$  лет соответственно) [51], что согласуется с данными других авторов, разница является статистически значимой [53, 105]. Поскольку данная подгруппа представлена, в основном, опухолями high-grade, для которых характерно агрессивное клиническое течение, заболевание преимущественно выявляется на стадии распространенного опухолевого процесса. Доля I стадии, по данным различных авторов, составляет 50,8-59,1%. В сравнении, аналогичный показатель при опухолях с мутациями в гене POLE составляет 88,5-96,7%, в подгруппе dMMR – 71,8-82,2%, среди p53wt – 75,7-86,8% [51, 53, 105], что, несомненно, отражается на показателях выживаемости.

L.S.E. Eriksson и соавторы продемонстрировали, что рецидив/прогрессирование заболевания было статистически чаще зарегистрировано в подгруппе p53abn – в 45,5 % случаев против 7,7% в подгруппе POLE-mut, 13,6% и 8,6% в подгруппах dMMR и p53wt соответственно ( $p < 0,01$ ). Кроме этого самые низкие 5-летние показатели общей и безрецидивной выживаемости также были зафиксированы в этой подгруппе – 51% и 58% соответственно. Аналогичные данные в подгруппе dMMR – 83% и 90%, в подгруппе p53wt – 87% и 91% соответственно, а в подгруппе POLE-mut составили 96% в обоих случаях ( $p < 0,01$ ) [53].

Схожее распределение относительно показателей выживаемости были получены А. Leon-Castillo и соавторами, которые изучали влияние адьювантной терапии при РЭ высокого риска прогрессирования на прогноз заболевания, учитывая молекулярный подтип опухоли [107].

Худшие 5-летние показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости были зарегистрированы в подгруппе p53abn – 54% и 48% соответственно. Важно отметить, что в данной подгруппе авторы не нашли статистически значимых различий в показателях выживаемости в группе серозных опухолей и других гистологических вариантах, объединенных в

группу «не серьезных» аденокарцином. 5-летние показатели безрецидивной выживаемости при наличии серьезного гистотипа и p53abn составили 46,6% против 48,9% в группе «не серьезных» новообразований ( $p = 0,93$ ). 5-летние показатели общей выживаемости 57,7% против 50,7% соответственно ( $p = 0,704$ ).

Лучшие показатели выживаемости были зафиксированы среди POLE-mut опухолей: 5-летние показатели общей и безрецидивной выживаемости составили 98%.

Остальные две подгруппы имели промежуточный результат. 5-летние показатели общей и безрецидивной выживаемости составили 81,3% и 71,7% соответственно в подгруппе dMMR. Аналогичные показатели в подгруппе NSMP составили 88,5% и 74,4% соответственно.

Далее авторы оценили показатели выживаемости с учетом проведенной адьювантной терапии. Наибольшая выгода от проведения комбинированного адьювантного лечения была получена в подгруппе p53abn, где отмечены статистически значимо лучшие показатели выживаемости в группе химиолучевой терапии. 5-летние показатели общей выживаемости в группе химиолучевого лечения составили 64,9% против 41,8% в группе лучевой терапии (OR - 0,55, 95% ДИ 0,3-1,0,  $p = 0,049$ ). 5-летние показатели безрецидивной выживаемости – 58,6% против 36,2% соответственно (OR - 0,52, 95% ДИ 0,3-0,91,  $p = 0,021$ ).

В подгруппе POLE-mut не получено статистически значимых различий в показателях выживаемости в зависимости от варианта адьювантной терапии, несмотря на то, что в ней были зарегистрированные неблагоприятные гистологические подтипы, такие как серьезные опухоли (11,8%), светлоклеточные (11,8%), эндометриоидные карциномы high-grade (56,9%). 5-летние показатели общей и безрецидивной выживаемости оказались схожи, и составили среди лиц, получивших химиолучевую терапию 100% против 96,6% среди тех, кто получал только лишь лучевую терапию ( $p = 0,637$ ). Полученные результаты еще раз подтверждают гипотезу о благоприятном прогнозе данного

молекулярного подтипа, и необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на возможную деэскалацию адъювантного лечения среди таких пациенток.

Остальные две подгруппы (dMMR и NSMP) продемонстрировали промежуточный результат, с отсутствием статистически значимых различий в зависимости от варианта адъювантной терапии.

### **3. MMRd- mismatch repair-deficient (дефицит системы репарации неспаренных оснований) (MSI).**

Главной функцией системы репарации неспаренных нуклеотидов (MMR) является поддержание генома клетки в неизменном виде за счет устранения ошибок репликации ДНК, связанные с вставкой некоплементарного нуклеотида при построении дочерней цепи, которые могут возникнуть во время деления клетки. Данная система состоит из следующих белков: MLH1 и PMS2 - формируют первый гетеродимер, ответственный за поиск ошибок в ДНК, и MSH2/MSH6 – формируют второй гетеродимер, который после присоединения к первому, активирует экзонуклеазу, что приводит к удалению участка с ошибкой, после чего полимераза достраивает цепь ДНК правильно спаренными нуклеотидами [10, 26].

Отражением дефицита MMR является микросателлитная нестабильность (microsatellite instability — MSI). Микросателлиты представляют собой короткие некодирующие последовательности в ДНК, состоящие из повторяющихся нуклеотидных последовательностей, которые могут быть моно- (AAAAA), динуклеотидные (ACACACAC), и даже, пента- и секстануклеотидными. Хотя их функции до конца не изучены, микросателлитные повторы являются консервативными и индивидуальными [10].

Инактивация одного из генов системы MMR приводит к дефициту ее белков, что в свою очередь приводит к тому, что в карциноме накапливается большое число ошибок в микросателлитах с формированием MSI фенотипа [10,

27]. Микросателлитная нестабильность характеризуется изменением числа микросателлитных повторов в опухолевой ДНК [22].

Инактивация генов белков системы репарации может быть обусловлена как наследственными, так и соматическими причинами. Герминальные мутации в одном из генов MLH1 (локализуется на 3 хромосоме в участке 3p22.2), MSH2 (локализуется на 2 хромосоме в регионе 2p21-p16), MSH6 (находится на 2 хромосоме в регионе 2p16.3) или PMS2 (располагается на 7 хромосоме в регионе 7p22.1) выявляются у пациентов с синдромом Линча [26, 27]. По различным данным 70% - 90% герминальных мутаций встречается в генах MLH1 и MSH2, остальные 10-30% приходится на гены MSH6, PMS2 и EPCAM [27].

Синдром Линча увеличивает риск развития некоторых злокачественных новообразований. Так, риск развития колоректального рака в течение жизни составляет 70%, РЭ – 71%, рака желудка – до 13%, рака предстательной железы – до 30%, рака поджелудочной железы – до 4%, рака яичников – до 20%, рака молочной железы – до 18% [10].

Синдром Линча является причиной микросателлитной нестабильности примерно у 15 – 38 % пациентов, остальные случаи дефицита белков системы MMR связаны со спорадическими нарушениями, появившимися уже в клетках самого злокачественного новообразования. В основе чаще всего лежит гиперметилирование промотера гена MLH1. В результате dMMR появляется большое число мутаций со сдвигом рамки считывания, что приводит к формированию стоп-кодонов и синтезу нефункциональных белков. [10].

В структуре общей заболеваемости РЭ на долю Линч-ассоциированных форм приходится примерно 2-3% [22].

В настоящее время существует два основных варианта диагностики дефицита системы MMR. Первый способ – ПЦР диагностика MSI, основанная на определении специфической последовательности микросателлитов. Второй способ – иммуногистохимическая оценка экспрессии белков системы MMR. В основном для иммуногистохимической оценки используются панели,

включающие антитела к четырем белкам системы репарации: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Отсутствие экспрессии белков MLH1 и PMS2 говорят о молекулярных изменениях в гене MLH1, отсутствие белков MSH2 и MSH6 – в гене MSH2, отсутствие одного белка MSH6 – в гене MSH6, отсутствие одного белка PMS2 – в гене PMS2 [27].

Микросателлитная нестабильность определяет чувствительность злокачественных новообразований к ингибиторам иммунных контрольных точек (чекпойнтов), что связано с формированием определенного иммунного микроокружения опухоли, различного среди молекулярных подтипов РЭ. Опухоли эндометрия с MSI характеризуются высоким уровнем содержания опухоль-инфильтрирующих CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов по сравнению микросателлит-стабильными опухолями (MSS), включая также клетки гранзима В и PD-L1<sup>+</sup> клетки, что определяет ответ на иммунотерапию. Среди всех видов гинекологического рака, злокачественные новообразования эндометрия характеризуются самыми высокими значениями экспрессии PD-1 (CD279) и его лиганда PD-L1 (CD274): 40-80% для эндометриоидного гистотипа, 10-68% для серозного рака, 23-69% для светлоклеточных опухолей соответственно [68].

PD-1 (рецептор программируемой клеточной смерти) является трансмембранным белком, который экспрессируется на поверхности активированных иммунных клеток (CD4<sup>+</sup> Т-клетки, CD8<sup>+</sup> Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, моноциты, дендритные клетки, макрофаги, а также инфильтрирующие опухоль клетки). Данный рецептор играет важную роль в предотвращении формирования аутоиммунных реакций и повреждения клеток собственного организма при воспалении путем ингибирования активности цитотоксических Т-лимфоцитов [1, 76].

Существуют два лиганда PD-1 – PD-L1 и PD-L2. PD-L1 экспрессируется в различных кроветворных, эндотелиальных, эпителиальных клетках, на опухолевых клетках и на инфильтрирующих опухоль иммунокомпетентных клетках. При взаимодействии PD-L1 опухолевой клетки с рецептором PD-1 Т-лимфоцита происходит угнетение его цитотоксической активности за счет

ингибирования пролиферации Т-клеток и продукции цитокинов, плюс происходит активация апоптоза Т-клеток, инфильтрирующих опухоль, что приводит к избеганию опухолью иммунного ответа [1, 77]. Таким образом, блокирование взаимодействия PD-L1/PD-1 приводит к прекращению подавления иммунного ответа и реактивации противоопухолевого иммунитета, что является одним из направлений иммунотерапии злокачественных новообразований [1, 68].

Первой линией терапии пациенток с распространенными стадиями заболевания и прогрессированием опухолевого процесса является назначение химиотерапии или гормональной терапии [112]. Определенной проблемой является отсутствие стандарта в качестве терапии второй линии в случае развития, например, химиорезистентности или непереносимости используемых препаратов [78]. Открытие взаимосвязи наличия в опухоли MSI и высокой эффективностью иммунотерапии, изменило вектор лечения метастатического РЭ.

Первым клиническим исследованием, сравнивающим эффективность иммунотерапии злокачественных новообразований в зависимости от статуса MMR, было исследование второй фазы «PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency», в котором оценивали эффективность применения пембролизумаба у пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями после предшествующего лечения. Частота объективного ответа (ЧОО) при колоректальном раке и наличии dMMR составила 40% против 0% в отсутствии дефицита белков системы репарации ДНК, при этом ВВП составила 78% против 11% соответственно. У пациентов с неколоректальным раком при наличии dMMR аналогичные показатели составили 71% и 67% соответственно [40]. Полученные результаты инициировали дальнейшие исследования [103, 123], что позволило в 2017 году FDA одобрить применение пембролизумаба для лечения различных видов опухолей, в т.ч. и РЭ, эффективность которого нашла свое подтверждение в исследовании KEYNOTE-158, согласно результатам которого, в группе

больных с РЭ (n=49) частота объективного ответа составила 57,1% (95% ДИ 42,2–71,2) [59].

В продолжение исследования KEYNOTE-158, в 2022 году были опубликованы результаты применения пепролизумаба у пациенток с распространённым РЭ при наличии dMMR. В анализ эффективности вошли 79 пациенток из 90, включенных в исследование, с периодом наблюдения  $\geq 26$  недель. ЧОО составила 48% (95% ДИ 37-60%), медиана безрецидивной выживаемости составила 13,1 месяцев (95% ДИ 4,3-34,3), медиана общей выживаемости достигнута не была [113].

Другим ингибитором контрольных иммунных точек, рассматриваемого в контексте лечения опухолей эндометрия с dMMR, является препарат достралимаб. Промежуточные итоги по его применению в рамках исследования GARNET, опубликованы в 2021, в соответствие с результатами которого, ЧОО составила 44,7 % в подгруппе карцином с dMMR против 13,4% в подгруппе pMMR, при этом частота полного ответа составила 10,7% против 2,1% соответственно. Частичный ответ отмечен в 34% случаев в подгруппе с дефицитом белков системы репарации ДНК против 11,3% в подгруппе pMMR [85].

Схожие результаты в отношении ЧОО зарегистрированы в исследовании Y. Antill и соавторов, изучающих эффективность применения дурвалумаба при наличии dMMR в злокачественных новообразованиях эндометрия [49].

Эффективность применения иммунотерапии ограничена злокачественными новообразованиями с MSI, которые встречается примерно у 20-30% больных РЭ [104] и только у 16% при прогрессировании заболевания, поэтому, в отсутствие микросателлитной нестабильности, используются ингибиторы ангиогенеза, блокаторы VEGFR-сигнального пути [6].

Результаты исследования KEYNOTE-146/Study 111, направленного на изучение комбинации пепролизумаба и ленвантиниба при прогрессирующем РЭ на фоне предыдущей системной терапии, показали, что ЧОО в когорте исследуемых пациенток составила 38% (95% ДИ 28,8-47,8%). При этом, в

подгруппе pMMR ЧОО составила 36,2% (95% ДИ 26,5-46,7%), а в подгруппе dMMR – 63,6% (95% ДИ 30,8-89,1%), а ВБП составила 7,4 и 18,9 месяцев соответственно [96]. Полученные результаты легли в основу многоцентрового рандомизированного исследования III фазы (Study 309–KEYNOTE-775) [95], направленного на изучение эффективности комбинации пепролизумаба и ленвантиниба (N =411) по сравнению с назначенной, по выбору врача, химиотерапией (доксорубицин / паклитаксел) (N=416). В исследование были включены пациентки с прогрессирующим РЭ, вне зависимости от статуса MMR ( $N_{dMMR}= 130$ ,  $N_{pMMR}= 697$ ), ранее получавшие платиносодержащую химиотерапию.

В подгруппе pMMR медиана ВБП составила 6,6 месяцев в группе ленвантиниб + пепролизумаб против 3,8 месяцев в группе химиотерапии (ОР – 0,6; 95% ДИ 0,5-0,72,  $p < 0,001$ ). Показатели общей выживаемости также оказались выше в группе ленвантиниб + пепролизумаб – медиана составила 17,4 месяца против 12 в группе химиотерапии (ОР – 0,68; 95% ДИ 0,56 -0,84,  $p < 0,001$ ). ЧОО составила 30,3% против 15,1% соответственно.

Аналогичные показатели во всей исследуемой когорте составили 7,2 месяца против 3,8 месяцев (ОР – 0,56; 95% ДИ 0,47- 0,66,  $p < 0,001$ ), 18,3 против 11,4 месяцев (ОР – 0,62, 95% ДИ, 0,51-0,75,  $p < 0,001$ ), ЧОО 31,9% против 14,7% соответственно.

Примечательным является тот факт, что комбинации пепролизумаба и ленвантиниба также продемонстрировала свою эффективность в подгруппе dMMR, где ЧОО составила 26% против 8% в подгруппе химиотерапии, но в настоящее время использование подобной комбинации не одобрено, поскольку монотерапия пепролизумабом демонстрирует хорошие результаты среди данной категории больных [21].

#### **4. p53wt, MSS, CN- Low (NSMP- no specific molecular profile)**

Данная молекулярная подгруппа не имеет специфических молекулярных изменений, составляет большую часть карцином эндометрия – 30-60% [38], представлена, в основном, эндометриоидным гистотипом с положительной

экспрессией стероидных рецепторов и хорошим ответом на гормональную терапию [104].

Подгруппа NSMP имеет промежуточное прогностическое значение, о чем было сказано выше. Учитывая отсутствие специфических молекулярных маркеров и ограничение клинических исследований в этой категории, назначение адъювантной терапии, вероятно, в большей степени будет зависеть от клинико-патологических характеристик [92].

### **1.3. Возрастные особенности рака эндометрия**

Как уже было сказано ранее, в России средний возраст женщин, заболевших РЭ, составляет 63,5 года [5], а 5-летняя выживаемость при локализованных формах патологического процесса достигает 74-92% [60, 62]. Т.е. при данной патологии много пациенток, излеченных от РЭ, состоят на учете в онкодиспансерах и требуют соответствующего наблюдения и рекомендаций по снижению риска рецидивов [19]. В этой связи, несмотря на то, что сегодня проводится достаточно большое количество исследований, посвященных выявлению прогностических факторов и определению течения и исхода РЭ, для лиц пожилого и старческого возраста они должны быть изучены отдельно [19].

Несмотря на то, что в настоящее время возрастные границы категории «пожилой пациент» определены недостаточно четко, и могут варьироваться в зависимости от страны, Организация объединенных наций совместно с ВОЗ, в качестве точки отсчета пожилого возраста, принимает значение в 60 лет [35], подчеркивая, что в современном мире пожилой возраст ассоциируется скорее не с определенной цифрой, а с утратой прежних ролей в социальной жизни и невозможностью активного участия в жизни общества [3], при этом, биологических оснований, почему данное значение является пороговым – нет [14]. Национальный институт по изучению рака во Франции (Institut National du Cancer- InCA) предлагает для определения понятия «пожилой пациент» использовать рубеж в 75 лет [63], а CDC (США) относит к лицам пожилого возраста пациентов в возрасте 65 лет и старше [72].

Анализируя данные литературы, посвященные оценке влияния возраста на прогноз РЭ, мы столкнулись с тем, что в силу неоднозначного мнения какой возраст считать «пожилым», различные исследователи описывают его как возраст старше 60, 65, 70 или 75 лет [33, 98, 119].

В соответствии с данными отчета FIGO и GOG по результатам лечения злокачественных опухолей женских половых органов, больные РЭ в пожилом возрасте имели худший прогноз заболевания [13, 144]. По данным R. J. Zaino и соавторов относительный риск смерти зависел от возраста больных – к 65 годам риск увеличивался в 3 раза, к 75 – в 4,7 раз [19, 144], а результаты исследования PORTEC-1, направленного на изучение роли адъювантной терапии при РЭ, продемонстрировали, что значимым фактором риска осложнений и смерти оказался фактор пожилого возраста больных [126].

Результаты исследований российских авторов также демонстрируют снижение показателей выживаемости при увеличении возраста больных. Согласно данным В.М. Нечушкиной, медиана общей выживаемости пациенток младше 51 года составила  $22,9 \pm 0,1$  года, тогда как в группе старше 60 лет всего лишь  $9,9 \pm 0,8$  года ( $p < 0,001$ ). Показатели безрецидивной выживаемости также оказались ниже у лиц старшего возраста -  $7,9 \pm 0,6$  года в группе старше 60 лет против  $17,7 \pm 0,6$  лет среди лиц 51–60 лет ( $p < 0,001$ ) [13]. Аналогичная тенденция наблюдалась и при анализе базы данных SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) [36]. Схожие результаты демонстрируют и другие исследования, посвященные изучению РЭ у пациенток пожилого и старческого возраста [37, 63, 128].

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что пожилой и старческий возраст пациентов является неблагоприятным прогностическим фактором, требующим дальнейших исследований для выработки рекомендаций по его нивелированию [19].

По данным Н.Р. Погосян основной манифестацией патологического процесса явились следующие: кровянистые выделения из половых путей в

постменопаузальном периоде – 58,6%, в сочетании с болевым синдромом – 10,2%. Боли внизу живота беспокоили 5,1% больных, включенных в исследование. У четверти пациенток (26,1%) отмечено бессимптомное течение болезни [16].

Изменения состояния костно-мышечной системы, ассоциированные с возрастом, и связанный с этими нарушениями хронический болевой синдром, может приводить к тому, что пациентки старших возрастных групп игнорируют боли, связанные с новообразованиями, и несвоевременно обращаются за медицинской помощью [69]. Распространенные формы заболевания (III-IV по классификации FIGO) среди пожилых больных встречаются чаще по сравнению с пациентками младшего возраста [32, 64, 101]. Это также связано с недостаточным уровнем медицинской информированности и не надлежащей частотой профилактических осмотров больных пожилого возраста [19, 24].

Проводя оценку морфологических характеристики карцином эндометрия с учетом возрастного фактора, Т.И. Моисеенко и соавт. установили, что после 45 лет увеличивается частота атрофичного и смешанного эндометрия [11]. Это говорит о том, что возрастные неоплазии развиваются на фоне атрофии, а не гиперплазии эндометрия, что связано с разными патогенетическими событиями в развитии заболевания. Отмечено, что с возрастом доля высокодифференцированных опухолей уменьшается, в то время как число низкодифференцированных карцином, напротив, возрастает [11, 16, 127]. Кроме этого, у больных старшего возраста чаще выявляются неэндометриоидные гистологические подтипы РЭ (серозные, светлоклеточные аденокарциномы) [33, 117], что определяет неблагоприятный прогноз с 5-летними показателями выживаемость в пределах 50-60% [125].

Группой ученых из США во главе с С. А. Hamilton был проведен анализ более 4 тысяч больных с гистологически верифицированными неблагоприятными гистологическими вариантами карцином эндометрия, такими как серозно-папиллярный, светлоклеточный, низкодифференцированный эндометриоидный рак, и продемонстрирована

прямая взаимосвязь увеличения возраста пациенток с возрастанием агрессивности морфологического типа опухоли. Оказалось, что средний возраст пациенток в группе серозно-папиллярного рака, на момент постановки диагноза, составил 70 лет, тогда как в группе пациенток с эндометриоидной карциномой G3 – 66 лет ( $p < 0,0001$ ) [135].

Схожие результаты продемонстрированы российскими авторами, согласно которым, частота выявления агрессивных гистологических подтипов рака эндометрия также сопряжена с увеличением возраста больных [11].

Вероятнее всего, особенности морфологической структуры опухоли приводят к быстрой инвазии в миометрий в группе пациенток старше 70 лет [19].

По данным Alemdaroglu S., и соавт. в группе пациенток 70 лет и старше статистически чаще встречалась глубокая инвазия опухоли в миометрий ( $\geq 50\%$ ) по сравнению с пациентками моложе 70 лет (36,5% и 19,6% соответственно,  $p = 0,003$ ) [119].

Схожие результаты демонстрируют и другие авторы [63, 64, 98].

Риск регионарного метастазирования зависит от размеров новообразования: при размере опухоли более 2 см, вторичные изменения в лимфатических узлах выявляются в 15% случаев, при поражении всей полости матки – в 35%, а при переходе опухоли строму цервикального канала – в 15-30% случаев [8]. Учитывая, что у пожилых больных часто выявляются опухоли размером более 5 см, а переход на шейку матки диагностируется у 29,3% больных [16], предполагается, что парааортальная и тазовая лимфаденэктомия может улучшить отделенные результаты лечения этой группы больных. Однако расширение объема операции связано с высокими рисками осложнений и у пожилых больных выполняется реже. Ограничение объема хирургического вмешательства, по мнению ряда авторов, является одним из главных факторов, оказывающим влияние на неблагоприятный прогноз у лиц старшего возраста [33, 80, 99].

По данным Koual M. и соавторов, тазовая и парааортальная лимфаденэктомия в группе больных младше 75 лет выполнялась в 65% и 26% случаях соответственно, в то время как среди больных 75 лет и старше всего лишь в 44% и 9% соответственно [63]. Схожие результаты демонстрирует и другое крупное исследование, в котором процент выполненной тазовой и парааортальной лимфаденэктомии в группе пациенток < 65 лет составил 83% и 14% соответственно, а в группе 80 и более лет аналогичные показатели оказались на порядок ниже – 51% и 2% соответственно ( $p < 0,001$ ) [98].

Несмотря на то, что выполнение лимфодиссекции увеличивает время операции и вероятность возможных осложнений, особенно среди пожилых больных [128, 134], оценка статуса лимфатических узлов по-прежнему является решающим фактором при выборе адъювантной терапии, особенно при РЭ высокого риска прогрессирования, который чаще встречается среди пожилых пациенток [61, 93]. Биопсия лимфатических узлов может помочь решить вопрос об оценке их статуса, данная процедура связана с меньшим риском развития осложнений [58, 82, 124]. Тем не менее, биопсия сторожевого лимфатического узла среди пациенток пожилого и старческого возраста выполняется реже, несмотря на их неблагоприятный прогноз [98].

Несмотря на то, что хирургическое лечение является основополагающим методом в лечении РЭ, ряд исследований показало, что с возрастом вероятность выполнения гистерэктомии уменьшается.

Результаты исследователей из Испании продемонстрировали, что только в 68,2% случаев пожилым больным было проведено оперативное лечение ( $p < 0,0001$ ), а доля пациенток, получивших паллиативное лечение, возрастала с увеличением возраста больных. В группе младше 40 лет количество пациенток, которым была оказана паллиативная помощь, составила 3,1%, 40-49 лет – 1,9%, 50-59 лет – 2,3%, 60-69 лет – 3,5%, 70-79 лет – 7,1%,  $\geq 80$  лет – 27,6% ( $p < 0,001$ ) [101].

Схожие данные наблюдаются и в ранее проведенных исследованиях [36, 64].

В этой связи должны быть разработаны алгоритмы подготовки таких пациенток к расширенным операциям, оптимизирована анестезиологическая помощь и подготовлен период реабилитации после оперативного лечения. Данные вопросы требуют дополнительной разработки [19].

К. М. Alektiar и соавт. продемонстрировали, что даже в случае исключения из статистического анализа больных с агрессивными гистологическими подтипами РЭ и глубокой инвазией в миометрий, 5-летняя безрецидивная выживаемость все равно окажется ниже в группе старше 70 лет по сравнению с больными младшего возраста (88% против 96% соответственно,  $p = 0,096$ ) [37].

Это связано, в том числе, с сопутствующей патологией, которая может оказать значимое влияние на результаты лечения, и неполным выполнением стандарта лечения у пациенток старших возрастных групп.

Необходимо отметить, что проблема снижения приверженности выполнения стандартов лечения среди пациентов пожилого и старческого возраста отмечается не только среди больных РЭ, но и среди пациентов, страдающими злокачественными новообразованиями других локализаций, включая рак молочной железы, яичников, колоректальный рак, заболевания крови [32].

Кроме этого, согласно данным литературы, более худший прогноз заболевания среди пожилых пациенток может быть обусловлен менее агрессивным адъювантным лечением [63, 132]. В ряде исследований было показано, что больные пожилого возраста реже получали адъювантную ХТ и ЛТ по сравнению с пациентками младшего возраста, даже тогда, когда назначение адъювантного лечения было обязательным условием в соответствии с имеющимися рекомендациями [33, 98, 99]. Стоит отметить немногочисленность исследований, посвященных оценке безопасности и переносимости адъювантной терапии среди больных РЭ пожилого и старческого возраста [32].

Согласно результатам Palaia I. и соавторов, профили токсичности ХТ были приемлемы среди пожилых больных, получавших лечение по поводу злокачественных новообразований половых органов [46]. Аналогичным образом многие исследователи подтвердили безопасность проведения ЛТ среди пациенток пожилого возраста [74, 111, 143]. Fiorentino A. и соавторы обнаружили, что адьювантная ДЛТ с последующей брахитерапией среди пациенток пожилого возраста, страдающих РЭ, имеет не только приемлемый профиль безопасности, но также хорошо переносится больными, несмотря на сопутствующие заболевания [74]. Pignon T. и соавторы проанализировали результаты девяти исследований EORTC- European Organization for Research and Treatment of Cancer (Европейская ассоциация по исследованию и лечению рака), чтобы определить существует ли какой-либо возрастной порог, после которого проведение лучевой терапии принесет больше вреда, чем пользы. Были проанализированы данные о 1619 пациентах, страдающих раком эндометрия, простаты, прямой кишки, анального канала и мочевого пузыря, которые были разделены на шесть возрастных групп (< 50 лет, 50-54 года, 55-59 лет, 60-64 года, 65-70 и старше 70 лет). Оказалось, что относительный риск развития поздних осложнений лучевой терапии варьировался от 1 в группе младше 50 лет до 1,55 в группе 70 лет и старше ( $p=0,32$ ) [34].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что до настоящего времени отсутствуют единые принципы ведения больных раком эндометрия старше 70 лет. Данная проблема связана с недостаточным представлением пациентов пожилого возраста, в том числе страдающих раком эндометрия, в клинических исследованиях по оптимальным методам лечения, большинство из которых ведутся в группах больных до 70 лет [72, 110]. Учитывая же, что подходы к лечению за последние 10 лет значительно изменились, создание стратифицированного по возрасту реестра злокачественных новообразований позволит разработать единые клинические рекомендации для сложной группы возрастных больных.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика исследования

Материалом для исследования послужили архивные данные 309 историй болезни пациенток отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» за 2009-2016 года, находившихся на лечении с диагнозом «рак эндометрия», разделенные на две группы: 1-я группа (50-69 лет),  $n = 150$ , 2-я группа (70 лет и старше),  $n = 159$ .

Критерии включения:

1. Пациентки, получившие первичное хирургическое лечение в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»;
2. Постменопауза;
3. Гистологически верифицированный диагноз РЭ.

Критерии исключения:

1. Пациентки, получившие первичное хирургическое лечение в другом лечебном учреждении;
2. Пациентки, которым перед выполнением оперативного лечения проводилось какое-либо специальное лечение;
3. Наличие онкологических заболеваний в анамнезе;
4. Гистологически подтвержденные саркомы матки.

Общая характеристика больных представлена в таблице 2.

Иммуногистохимический анализ карцином эндометрия проведен в 245 случаях из 309, включенных в исследование, с оценкой экспрессии белков системы MMR и белка p53, по результатам которого было выделено три подгруппы с учетом молекулярных изменений:

1. *dMMR* ( $n = 88$ ) – опухоли с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК ( $n_{50-69 \text{ лет}} = 31$ ,  $n_{\geq 70 \text{ лет}} = 57$ );

2. *p53abn* ( $n = 19$ ) – опухоли с наличием мутаций в гене TP53, ( $n_{50-69 \text{ лет}} = 2$ ,  $n_{\geq 70 \text{ лет}} = 17$ );
3. *pMMR/p53wt* ( $n = 138$ ) – опухоли без специфического молекулярного профиля ( $n_{50-69 \text{ лет}} = 84$ ,  $n_{\geq 70 \text{ лет}} = 54$ ).

Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 24 от 17.12.2020 г.).

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Таблица 2 – Общая характеристика больных раком эндометрия, включенных в исследование и проходивших лечение на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2009 по 2016 годы

Клинические группы	Возрастные группы	n	Средний возраст (лет) Me [Q25; Q75]
Группа 1 (50-69 лет), n= 150	50-54	17 (11,33%)	59 [57; 64]
	55-59	62 (41,33%)	
	60-64	41 (27,34%)	
	65-69	30 (20%)	
Группа 2 (≥ 70 лет), n=159	70-74	84 (52,83%)	74 [72; 77]
	75-79	51 (32,08%)	
	≥ 80	24 (15,09%)	

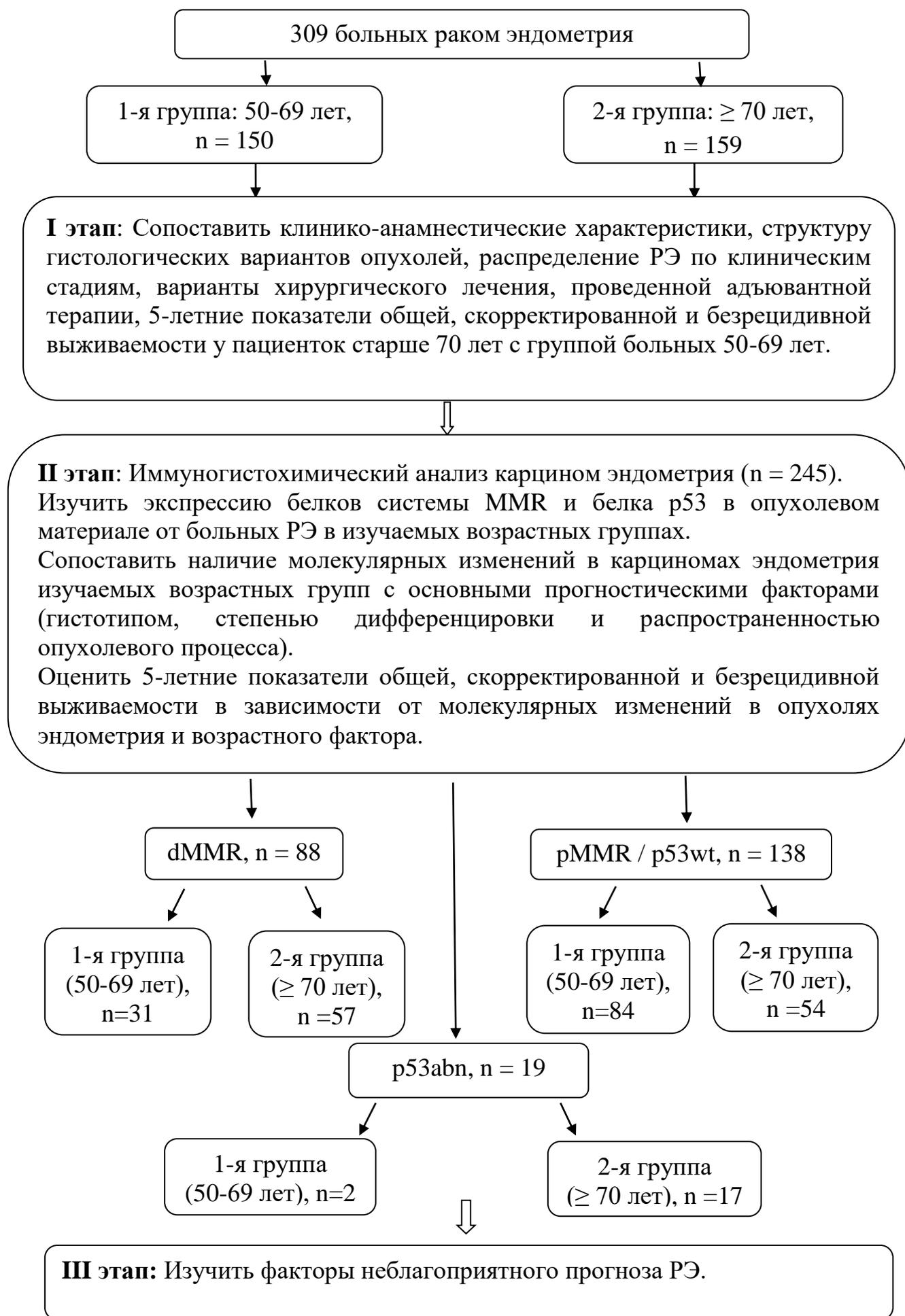


Рисунок 2. Дизайн исследования

На основании данных соматического анамнеза был рассчитан индекс коморбидности Charlson (таблица 3) для каждой возрастной группы, с оценкой, ожидаемой 10-летней продолжительности жизни по соматическим заболеваниям (таблица 4).

Таблица 3 – Критерии индекса коморбидности Charlson

1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40

Таблица 4 – Зависимость количества баллов по шкале Charlson к прогнозируемой продолжительности жизни

Сумма баллов	10-летняя выживаемость (%)
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
≥ 5	21

Пациентки получали хирургическое лечение в следующих объемах:

1. Пангистерэктомия – 26,2% (81/309);
2. Пангистерэктомия с двусторонней тазовой лимфаденэктомией – 68% (210/309). В 1 случае в группе  $\geq 70$  лет оперативное лечение дополнено выполнением нижней передней резекцией прямой кишки, в связи с врастанием опухоли на уровне ректосигмоидного изгиба;
3. Пангистерэктомия, двусторонняя тазовая и парааортальная лимфаденэктомия – 1,3% (4/309);
4. Пангистерэктомия, биопсия тазовых лимфатических узлов – 4,2% (13/309);
5. Надвлагалищная ампутация матки выполнена в 1 из 309 случаев (0,3%) в старшей возрастной группе в связи с распространенностью опухолевого процесса.

При наличии неэндометриоидного гистотипа опухоли, метастатического поражения придатков матки и/или большого сальника, вовлечении большого сальника в спаечный процесс, основной объем оперативного лечения дополнялся проведением оментэктомии на уровне поперечно-ободочной кишки, большой кривизны желудка, выполненной 49/309 пациенткам (15,9%).

Хирургическое лечение в самостоятельном варианте проведено 106/309 больным (34,3%).

В послеоперационном периоде адъювантная терапия проведена 203/309 (65,7%) пациенткам:

*1. Лучевая терапия - 184/203 (90,6%).*

1.1. Внутриполостная лучевая терапия (ВЛТ) – 143/184 (77,7%).

1.2. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) – 1/184 (0,5%).

1.3. Сочетанная лучевая терапия (СЛТ)- 40/184 (21,8%).

*2. Химиолучевая терапия - 11/203 (5,4%).*

ХТ проведена на фоне ВЛТ – в 2/11 случаях (18,2%), на фоне ДЛТ – в 1/11 (9,1%), на фоне СЛТ – в 8/11 (72,7%) случаях.

*3. Химиотерапия – 8/203 (4%)*

В общей сложности адъювантная химиотерапия (на фоне лучевой терапии или в самостоятельном варианте) проведена 19/203 (9,4%) пациенткам. Больным проведено от 1 до 8 циклов ХТ (при этом учитывали фактическое количество курсов ХТ, сведения о которых имелись в изучаемой медицинской документации), медиана составила 8 [1,5- 4,5].

9/19 (47,4%) пациенткам проведена ХТ по схеме «АР» (доксорубин + цисплатин), 6/19 (31,6%) по схеме «САР» (цисплатин + доксорубин + циклофосфан), 2/19 (10,5%) по схеме «ТС» (паклитаксел + карбоплатин), 1/19 (5,25%) по схеме «ТСр» (паклитаксел + цисплатин), 1/19 (5,25%) по схеме «ТСбР» (таксол + карбоплатин).

ВЛТ проводилась на брахитерапевтическом аппарате Микроселектрон-ВМД с источником <sup>192</sup>Ir. Медиана РОД на слизистую влагалища составила 12 Гр [12-12], и не имела статистических различий в возрастных группах (p = 0,07). Медиана СОД составила 24 Гр [24; 24], и также не имела различий с учетом возрастного фактора (p = 0,311).

Дистанционная лучевая терапия проводилась на аппарате ЛУЭ СЛ-75-5. Медианы РОД и СОД на малый таз составили 2 Гр [2; 2] и 30 Гр [30; 30] соответственно, на тт. В 40 Гр [40; 50]. Различия между возрастными группами не имели значимых различий ( $p > 0,05$ ).

## **2.2. Морфологические исследования**

С целью пересмотра гистологических препаратов, вошедших в исследование, брали стекла, хранившиеся в архиве, и парафиновые блоки, из которых готовили новые срезы.

Производили пересмотр гистологических стекол, окрашенных гематоксилином и эозином, с оценкой гистологического типа и степени гистологической злокачественности, патоморфологической стадии, наличия лимфоваскулярной инвазии, а также выбором наилучшего среза опухоли для дальнейшего исследования.

С соответствующих парафиновых блоков резецированных карцином были выполнены гистологические срезы толщиной 3-4 мкм на микротоме Microm HM340E (Thermo Scientific, США), которые затем были окрашены гематоксилином и эозином в автоматическом гистостейнере Leica ST5020 (Leica Biosystems, Германия). Окрашенные гистологические стекла были отсканированы при помощи сканирующего микроскопа Panoramic 250 3D Histech (Венгрия). С помощью программного обеспечения Case Viewer (3D Histech, Венгрия) полученные цифровые изображения визуально проанализированы и размечены для определения наилучшего места для последующего получения столбика ткани опухоли из соответствующего парафинового блока с целью формирования мультиблока. Формирование мультиблоков проводилось при помощи установки TMA Grand Master 3DHistech (Венгрия). Каждый сформированный мультиблок содержал по 40 столбиков ткани.

Оценка морфологических характеристик карцином эндометрия произведена на основании морфологической классификации злокачественных эпителиальных опухолей тела матки ВОЗ 2014 года [138] (таблица 5).

Все случаи опухолей эндометрия были разделены на две группы: эндометриоидные и неэндометриоидные карциномы (серозные, светлоклеточные, смешанные и недифференцированные).

Степень дифференцировки опухолей оценивали согласно системе градации, рекомендованной ВОЗ. Данная система применяется для эндометриоидных и муцинозных аденокарцином и включает три степени дифференцировки РЭ: G1 – высокодифференцированный, G2 – умереннодифференцированный и G3 – низкодифференцированный. Серозные, светлоклеточные, а также недифференцированные карциномы, оценивались как опухоли «high grade» [138, 140].

В соответствии с последними рекомендациями ВОЗ 2020 года, опухоли были разделены на карциномы низкой степени злокачественности – low-grade, включающие опухоли G1 и G2, и высокой степени злокачественности – high-grade, к которым относятся карциномы G3 [139].

Таблица 5 – Морфологическая классификация злокачественных эпителиальных опухолей тела матки (ВОЗ, 2014 г.)

Гистологические типы и их варианты	Код МКБ-0
<i>Эндометриоидная аденокарцинома</i>	8380/0
- с плоскоклеточной дифференцировкой	8570/3
- железисто-ворсинчатая	8263/3
- секреторная	8382/3
<i>Муцинозная аденокарцинома</i>	8480/3
<i>Серозная эндометриальная интраэпителиальная аденокарцинома</i>	8441/2
<i>Серозная аденокарцинома</i>	8441/3
<i>Светлоклеточная аденокарцинома</i>	
<i>Нейроэндокринные опухоли</i>	
Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли	
Карциноид	8240/3
Низкодифференцированный нейроэндокринный рак	
Мелкоклеточный нейроэндокринный рак	8041/3
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3
<i>Смешанная аденокарцинома</i>	8323/3
<i>Недифференцированный рак</i>	8020/3

Для сравнительной оценки распространенности опухолевого процесса использовали классификацию TNM 7-го пересмотра и FIGO 2009 года [87] (таблица 6).

Таблица 6 – Классификация рак эндометрия по системе TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2009 г.) и классификации FIGO (2009 г.)

TNM	FIGO	Описание
TX		Невозможно оценить состояние первичной опухоли
T0		Первичная опухоль отсутствует
Tis		Рак in situ
T1a	IA	Опухоль в пределах эндометрия или опухоль с инвазией менее половины толщины миометрия
T1b	IB	Опухоль с инвазией половины или более половины толщины миометрия
T2	II	Опухоль распространяется на строму шейки матки, но не выходит за пределы матки
T3a	IIIA	Прорастание серозной оболочки матки, поражение маточных труб или яичников (непосредственный переход опухоли или метастазы)
T3b	IIIB	Поражение влагалища или параметральной клетчатки (переход опухоли или метастазы)
T4	IVA	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки
NX		Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
N0		Метастазов в регионарных лимфатических узлах (тазовых и поясничных) нет
N1	IIIC IIIC1 IIIC2	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных) Метастазы в тазовых лимфатических узлах Метастазы в поясничных лимфатических узлах
M0		Отдаленных метастазов нет
M1		Отдаленные метастазы (в том числе метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах в пределах брюшной полости, кроме тазовых или поясничных лимфатических узлов; за исключением метастазов во влагалище, в придатках матки и по тазовой брюшине)

### **2.3. Иммуногистохимические исследования**

Для иммуногистохимического исследования с парафиновых мультблоков выполняли срезы толщиной 2-3 мкм при помощи микротомы Microm HM340E (Thermo Scientific, США).

Тестирование выполнялось на автоматическом иммуногистостейнере Ventana Benchmark Ultra по стандартному протоколу с реактивами Ventana к белкам системы MMR (мышинные моноклональные антитела anti-MLH1 clone M1, anti-PMS2 clone A16-4, anti-MSH clone G219-1129, и кроличье моноклональное антитело anti-MSH6 clone SP93), и белку p53 (мышинное моноклональное антитело clone DO-7 (Dako)), с использованием OptiView DAB IHC Detection Kit.

Потеря ядерного окрашивания клеток опухоли при использовании антител к белкам системы MMR, рассматривалось как потеря белка – индикатор наличия нарушений в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR).

Наличие мутации в гене TP53 определяли путем оценки экспрессии белка p53:

Wild type (дикий тип) – гетерогенное по интенсивности ядерное окрашивание от 5 до 95% опухолевых клеток, рассматривалось как отсутствие мутации (p53wt).

Mutant type (мутантный тип) – интенсивное ядерное диффузное окрашивание более чем в 95% опухолевых клеток, либо отсутствие окрашивания ядер опухолевых клеток (слабо окрашивание менее чем в 5% клеток – null phenotype) рассматривалось как индикатор наличия мутации в гене TP53 (p53abn).

### **2.4. Статистическая обработка данных**

Статистический анализ полученных данных выполнен, используя прикладные программы Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами, IBM SPSS statistics v.27, SAS JMP (версия 17) и MedCalc (версия 20.104).

При помощи критерия Колмогорова-Смирнова проведена оценка характера распределения количественных данных, и в том случае, если они имели нормальное распределение, были описаны как  $M \pm SD$  (средние  $\pm$  стандартное отклонение). Переменные с распределением отличным от нормального при помощи значения медианы ( $Me$ ) и  $Q1-Q3$  (верхнего и нижнего квартилей). При сравнении средних величин в нормально распределенной выборке, рассчитывали непарный  $t$ -критерий Стьюдента, при сравнении независимых совокупностей при отсутствии признаков нормального распределения данных, использовали  $U$ -критерий Манна-Уитни.

Для представления качественных данных использовали относительные показатели (доли, %) с указанием абсолютных величин, сравнение их частотных характеристик проводили при помощи хи-квадрата, хи-квадрата с поправкой Йетса (для малых групп), точного критерия Фишера.

Для анализа выживаемости и оценки времени до наступления события был использован метод Каплана-Мейера. Данные об отдаленных результатах лечения получены из амбулаторных карт больных, медицинской информационной системы «ВистаМед», телефонном опросе самих пациенток и их родственников. Сравнение кривых выживаемости осуществлялось с помощью лог-рангового критерия Мантела-Кокса.

Общая выживаемостью (ОВ) определялась как период времени от даты начала лечения (т.е. оперативного вмешательства) до даты смерти больной от любой причины или до даты последнего контакта с пациенткой, если смерть не наступила.

Скорректированная выживаемость (СВ) определялась как период времени от даты начала лечения (т.е. оперативного вмешательства) до даты смерти больной от основного заболевания (РЭ) или до даты последнего контакта с пациенткой, если смерть не наступила.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) определялась как как период времени от даты начала лечения (т.е. оперативного вмешательства) до даты

рецидива РЭ или до даты последнего контакта с пациенткой, если рецидив не наступил.

Оценка влияния изученных факторов на исход выполнялась, используя модели пропорционального риска Кокса с определением отношения рисков (ОР) и 95%-го доверительного интервала (ДИ). В регрессионном анализе пошагово включались показатели, которые показали значимые различия на уровне 0,1.

Оценка прогностических качеств полученных моделей выполнялась с помощью ROC-анализа, включая расчет площади под кривой (AUC).

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

#### 3.1.1. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток в возрастных группах

У подавляющего большинства пациенток, включенных в исследование, заболевание манифестировало появлением кровянистых выделений из половых путей на фоне постменопаузы, что заставляло их своевременно обратиться к врачу. В этой связи не найдено статистических различий во времени, прошедшем от появления жалоб до начала специализированного лечения, которое составило в обеих возрастных группах 3 [2; 5] месяца,  $p = 0,701$ . В случае отсутствия симптомов РЭ, либо наличия жалоб на боли внизу живота, патология эндометрия, потребовавшая морфологической верификации, выявлена по данным УЗИ органов малого таза либо в рамках диспансеризации, либо дифференциальной диагностики болевого синдрома (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение жалоб больных РЭ в двух возрастных группах

Показатель	1-я группа (50-69 лет), n=150	2-я группа (≥ 70 лет), n=159	p
Кровянистые выделения из половых путей на фоне постменопаузы	122 (81,3%)	134 (84,3%)	p=0,778
Жалобы отсутствовали	23 (15,3%)	21 (13,2%)	
Боли внизу живота	5 (3,3%)	4 (2,5%)	

Соматический анамнез пациенток, включенных в исследование, представлен в таблице 8, с ожидаемой статистической разницей между группами в превалировании сопутствующей патологии среди больных старшего возраста, главным образом за счет патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Ожидаемая 10-летняя выживаемость по соматическим заболеваниям составила в 1-й группе 53%, во 2-й – 21% [45].

Таблица 8 – Распределение соматической патологии у больных РЭ в двух возрастных группах

Сопутствующая патология	1-я группа (50-69 лет), n=150	2-я группа (≥ 70 лет), n=159	p
Ишемическая болезнь сердца	26 (17,3%)	111 (69,8%)	p < 0,001
Гипертоническая болезнь	125 (83,3%)	147 (92,5%)	p = 0,014
Нарушения сердечного ритма	7 (4,7%)	24 (15,1%)	p = 0,002
Инфаркт миокарда в анамнезе	0	12 (7,5%)	p < 0,001
Заболевания мочевыделительной системы	21 (14,0%)	43 (27,0%)	p=0,005
Варикозное расширение вен нижних конечностей	74 (49,3%)	102 (64,2%)	p=0,009
Заболевания ЖКТ	57 (38,0%)	82 (51,6%)	p=0,017
Бронхиальная астма	8 (5,3%)	9 (5,7%)	p=1,000
ХОБЛ	8 (5,3%)	11 (6,9%)	p=0,640
Язвенная болезнь желудка и/или 12-ПК *	8 (5,3%)	14 (8,8%)	p=0,236
Нарушение толерантности к глюкозе	21 (14,0%)	13 (8,2%)	p = 0,102
СД 2 типа **	35 (23,3%)	47 (29,6%)	p=0,215
Заболевания щитовидной железы	21 (14,0%)	19 (11,9%)	p=0,592
Неврологическая патология	2 (1,3%)	2 (1,3%)	p=1,000
Заболевания опорно-двигательного аппарата	5 (3,3%)	14 (8,8%)	p=0,058
Индекс коморбидности Charlson (баллы) Me [Q25; Q75]	4 [ 3; 5]	6 [6; 7]	p < 0,001.

\*Наличие в анамнезе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в структуре ЖКТ учитывались отдельно, поскольку данный показатель учитывался при расчете индекса коморбидности Charlson

\*\*СД 1 типа не встречался ни в одной группе

Анализ наследственного анамнеза по заболеваниям злокачественными новообразованиями не выявил значимых различий между группами – только лишь у четверти пациенток в каждой возрастной группе наблюдалась семейная история опухолей той или иной локализации ( $p > 0,05$ ), таблица 9.

Акушерско-гинекологический анамнез пациенток исследуемых групп представлен в таблице 10. При оценке репродуктивного анамнеза установлено, что, несмотря на то, что количество беременностей в группе 2-й было больше по сравнению с группой 1-й ( $p = 0,038$ ), проведенный анализ паритета родов не выявил значимых различий ( $p=0,907$ ), поскольку количество аборт в старшей возрастной группе статистически превышало аналогичный показатель у больных младшего возраста ( $p=0,011$ ).

Таблица 9 – Распределение наследственной патологии в семейном анамнезе у пациенток в двух возрастных группах

Наследственный анамнез	1-я группа (50-69 лет), n=150	2-я группа ( $\geq 70$ лет), n=159	p
Рак эндометрия	9 (6%)	5 (3,1%)	$p > 0,05$
Рак яичников	3 (2%)	1 (0,63%)	
Рак молочной железы	5 (3,3%)	5 (3,1%)	
Рак толстой кишки	2 (1,33%)	8 (5,03%)	
Рак желудка	10 (6,67%)	12 (7,54%)	
Другие опухоли	13 (8,67%)	13 (8,17%)	
Неотягощенный семейный анамнез	108 (72%)	115 (72,33%)	

Таблица 10 – Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза больных РЭ в двух возрастных группах

Показатели	1-я группа (50-69 лет), n =150	2-я группа (≥ 70 лет), n=159	p
Возраст менархе (лет) Me [Q25; Q75]	13 [12; 14]	14 [13; 15]	p <0,001
Возраст менопаузы (лет) Me [Q25; Q75]	50,5 [49; 53]	52 [50; 55]	p=0,126
Количество беременностей Me [Q25; Q75]	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [2,0; 5,0]	p =0,038
Количество родов Me [Q25; Q75]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	p =0,907
Количество аборт Me [Q25; Q75]	1,5 [0,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	p= 0,011
Миома матки	39 (26,0%)	26 (16,4%)	p =0,038
Хронический сальпингоофорит	13 (8,7%)	9 (5,7%)	p =0,304
Трофобластическая болезнь	1 (0,67%)	-	p > 0,05
Доброкачественные новообразования яичников	10 (6,7%)	4 (2,5%)	p =0,102
Первичное / вторичное бесплодие	2 (1,3%)	3 (1,9%)	p =1,000
Полипы эндометрия	6 (4%)	1 (0,6%)	p =0,047
Гиперплазия эндометрия	5 (3,3%)	3 (1,9%)	p = 0,424

### 3.1.2. Оценка морфологических характеристик опухолей эндометрия

Злокачественные эпителиальные опухоли тела матки в большинстве случаев имеют строение эндометриоидной карциномы, при которой 5-летняя выживаемость составляет 75-86 % [125].

Согласно полученным данным, в обеих возрастных группах преобладала наиболее благоприятная гистологическая структура опухоли - эндометриоидная аденокарцинома, на долю которой пришлась основная масса всех случаев (95,3%) в группе 50-69 лет.

В противоположность, неэндометриоидные карциномы, характеризующиеся худшим прогнозом, с 5-летними показателями выживаемости, варьирующими в пределах 50-60% [125], при гистологическом исследовании чаще выявлялись среди пациенток старшего возраста, с преобладанием в их структуре в их структуре серозного гистотипа ( $p = 0,005$ ).

Таблица 11 – Распределение основных морфологических вариантов РЭ в двух возрастных группах

Гистологический тип опухоли	1-я группа (50-69 лет), n=150	2-я группа ( $\geq 70$ лет), n=159	p
<b>1. Эндометриоидные аденокарциномы</b>	<b>143 (95,3%)</b>	<b>132 (83,02%)</b>	p=0,005
<b>2. Неэндометриоидные аденокарциномы</b>	<b>7 (4,7%)</b>	<b>27 (16,98%)</b>	
2.1. Серозная аденокарцинома	2 (1,3%)	12 (7,55%)	
2.2. Светлоклеточная аденокарцинома	0	4 (2,52%)	
2.3. Смешанная аденокарцинома	5 (3,3%)	8 (5,03%)	
2.4. Недифференцированная аденокарцинома	0	3 (1,88%)	

Также известно, что большое значение для прогноза заболевания имеет grade опухоли, учитывающийся при оценке риска прогрессирования РЭ ранних стадий [70].

В младшей возрастной группе в подавляющем большинстве случаев злокачественные новообразования эндометрия были представлены опухолями low-grade, тогда как в группе  $\geq 70$  лет у каждой третьей пациентки регистрировались high-grade карциномы,  $p < 0,001$  (таблица 12).

Таблица 12 – Распределение опухолей эндометрия по степени дифференцировки (G) в двух возрастных группах

Степень дифференцировки (G)	1-я группа (50-69 лет), n=150	2-я группа ( $\geq 70$ лет), n=159	p
Low-grade	132 (88%)	116 (72,9%)	p < 0,001
High-grade	18 (12%)	43 (27,1%)	

Еще одним предиктором неблагоприятного прогноза заболевания наряду с общеизвестными факторами риска, такими как гистологический подтип РЭ, глубина инвазии в миометрий, наличие инвазии в строму цервикального канала и придатков матки, поражение регионарных лимфатических узлов, является лимфоваскулярная инвазия (ЛВИ). Данный показатель, согласно консенсусу ESGO-ESTRO-ESP, учитывается при стратификации больных РЭ по группам риска рецидива заболевания, что в последующем определяет необходимость проведения адъювантной терапии [70].

В нашем исследовании сведения о наличии / отсутствии ЛВИ имелись у 149/150 человек (99,33%) в 1-й группе и у 154/159 больных (96,86%) во 2-й группе.

В старшей возрастной группе ЛВИ зарегистрирована у 11% пациенток (17/154), что почти в 3 раза превышает аналогичный показатель среди лиц 50-69 лет – 4% (6/149),  $p = 0,021$ .

### 3.1.3. Оценка распространенности опухолевого процесса

Сравнительная оценка характеристики опухолевого процесса и оценка его тяжести в двух группах проведена на основании классификации TNM 7-го пересмотра и FIGO 2009 года [87].

Таблица 13 – Распределение больных РЭ в двух возрастных группах в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Показатель	1-я группа (50-69 лет), n=150	2-я группа (≥ 70 лет), n=159	p
<b>Уровень инвазии опухоли в миометрий</b>			p <0,001
Инвазия отсутствует	18 (12%)	5 (3,1%)	
Инвазия ≤1/2 миометрия	93 (62%)	80 (50,3%)	
Инвазия > 1/2 миометрия	39 (26%)	74 (46,6%)	
<b>Инвазия опухоли в цервикальный канал</b>	9 (6%)	28 (17,6%)	p =0,002
<b>Метастатическое поражение придатков матки</b>	<b>4 (2,67%)</b>	<b>9 (5,66%)</b>	p =0,190
Метастазы в яичниках	2 (1,33%)	6 (3,77%)	
Метастазы в маточных трубах	1 (0,67%)	-	
Метастазы в маточных трубах и яичниках	1 (0,67%)	3 (1,89%)	
<b>Метастатическое поражение параметриев</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,63%)</b>	p= 0,331
<b>Метастатическое поражение влагалища</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,26%)</b>	p =0,168
<b>Поражение региональных лимфатических узлов</b>			p =0,272
Nx *	42 (28,0%)	47 (29,6%)	
N0	101 (67,3%)	97 (61,0%)	
N1	7 (4,7%)	13 (8,2%)	
N2	0	2 (1,3%)	
<b>Наличие / отсутствие отдаленных метастазов</b>			p =0,024
M0	148 (98,7%)	149 (93,7%)	
M1	2 (1,3%)	10 (6,3%)	

\* p = 0,149 (при исключении из статистического анализа случаев Nx)

Анализ структуры распространенности опухолевого процесса в двух возрастных группах продемонстрировал, что в группе  $\geq 70$  лет преобладают опухоли с глубокой ( $> 1/2$ ) инвазией в миометрий ( $p < 0,001$ ), инвазией в строму шейки матки ( $p=0,002$ ) и отдаленными метастазами ( $p=0,024$ ), таблица 13.

Принимая во внимание, что диссертационное исследование носило ретроспективный характер, а вопрос о целесообразности выполнения адьювантной лимфаденэктомии при РЭ ранних стадий по-прежнему является дискуссионным вопросом [20, 70], мы использовали классификацию FIGO у больных, которым лимфаденэктомия не выполнялась, но было достаточно других данных для использования данной классификации (таблица 14).

РЭ в большинстве случаев выявляется на стадии локализованного процесса (I-II по FIGO) [60], что подтверждается полученными данными.

В обеих возрастных группах преобладали опухоли, соответствующие I стадии заболевания, которые статистически чаще выявлялись среди пациенток 1-й группы (90%) с ведущей IA стадией (70%) в их структуре ( $p < 0,001$ ), в противоположность группе сравнения, где наблюдалась обратная зависимость – снижение доли IA стадии и увеличению удельного веса распространенных стадий (III/IV), составивших 17,6% против 6,7% в группе младше 70 лет ( $p = 0,003$ ), таблица 14.

Таблица 14 – Распределение больных РЭ по стадиям FIGO в двух возрастных группах на момент установления диагноза

Стадия заболевания FIGO	1-я группа (50-69 лет), n=150	2-я группа ( $\geq 70$ лет), n=159	p
<b>I</b>	<b>135 (90,0%)</b>	<b>114 (71,7%)</b>	p < 0,001
Ia	105 (70,0%)	77 (48,4%)	
Ib	30 (20,0%)	37 (23,3%)	
<b>II</b>	<b>5 (3,3%)</b>	<b>17 (10,7%)</b>	
<b>III</b>	<b>8 (5,4%)</b>	<b>18 (11,3%)</b>	
IIIa	1 (0,7%)	4 (2,5%)	
IIIb	0	2 (1,3%)	
IIIc1	7 (4,7%)	11 (6,9%)	
IIIc2	0	1 (0,6%)	
<b>IVb</b>	<b>2 (1,3%)</b>	<b>10 (6,3%)</b>	

### 3.1.4. Оценка лечения больных, включенных в исследование

Основные варианты хирургического лечения в двух возрастных группах представлены в таблице 15, с отсутствием статистической разницы между ними,  $p = 0,637$ .

Хирургическое лечение в самостоятельном варианте проведено 58/150 (38,7%) пациенткам 1-й группы и 48/159 (30,2%) 2-й группы,  $p = 0,117$ .

В послеоперационном периоде адъювантная терапия проведена 92/150 (61,3%) больным в младшей возрастной группе и 111/159 (69,8%) в группе старше 70 лет. Основные варианты проведенной адъювантной терапии представлены в таблице 16, различия между группами не имели статистических различий ( $p = 0,749$ ).

Таблица 15 – Распределение больных РЭ в двух возрастных группах в зависимости от объема хирургического лечения

Объем хирургического лечения	1-я группа (50-69 лет), n=150	2-я группа (≥ 70 лет), n=159	p
Пангистерэктомия	39 (26%)	42 (26,41%)	p = 0,637
Пангистерэктомия, двусторонняя тазовая лимфаденэктомия	105 (70%)	105 (66,04%)	
Пангистерэктомия, двусторонняя тазовая и парааортальная лимфаденэктомия	1 (0,67%)	3 (1,89%)	
Пангистерэктомия, биопсия тазовых лимфатических узлов	5 (3,33%)	8 (5,03%)	
Надвлагалищная ампутация матки с придатками	0	1 (0,63%)	
Оментэктомия	14 (9,33%)	35 (22,01%)	p < 0,01

Таблица 16 – Распределение больных РЭ в двух возрастных группах в зависимости от варианта адъювантной терапии

Показатель	1-я группа (50-69 лет), n=92	2-я группа (≥ 70 лет), n=111	p
<b>Лучевая терапия *</b>	<b>83(90,2%)</b>	<b>101(91%)</b>	p = 0,749
ВЛТ	67 (72,8%)	76 (68,5%)	
ДЛТ	1 (1,1%)	-	
СЛТ	15 (16,3%)	25 (22,5%)	
<b>Химиолучевая терапия **</b>	<b>6 (6,5%)</b>	<b>5 (4,5%)</b>	
ХТ проведена на фоне ВЛТ	1 (1,1%)	1 (0,9%)	
ХТ проведена на фоне ДЛТ	1 (1,1%)	-	
ХТ проведена на фоне СЛТ	4 (4,3%)	4 (3,6%)	
<b>Самостоятельный вариант ХТ</b>	<b>3 (3,3%)</b>	<b>5 (4,5%)</b>	

\* p = 0,313 (в зависимости от варианта проведенной лучевой терапии)

\*\* p = 0,633 (в зависимости от варианта проведенной химиолучевой терапии)

### 3.1.5. Отдаленные результаты

Учитывая, что основная масса исходов пришлась на первые 5 лет (рецидив РЭ – 54 (93%) из 58 случаев, летальный исход от различных причин – 25 (89,2%) из 28 случаев), в анализ выживаемости были включены пациентки со сроком наблюдения 5 лет. Основные характеристики полученных отдаленных результатов продемонстрированы в таблице 18.

В данной работе выделяли следующие варианты рецидива РЭ, учитывая при этом локализацию опухоли только при первом эпизоде рецидива заболевания:

1. Местное (рецидив в культе влагалища, метастазы во влагалище, продолженный рост опухоли после нерадикальных операций, метастазы в параметрии);
2. Регионарное (метастазы в тазовых и поясничных лимфатических узлах);
3. Отдаленные метастазы;
4. Комбинированный вариант.

У 1/16 пациентки (6,2%) младшей возрастной группы и 7/38 больных (18,4%) старшего возраста локализация первого эпизода рецидива была неизвестна.

Как видно из таблицы 17, среди пациенток 50-69 лет ведущим вариантом рецидива РЭ (за изучаемый пятилетний период) явились отдаленные метастазы – 43,8%: у 2 пациенток выявлены вторичные изменения в костях, у 2- в легких, у 1 больной – в надключичных лимфатических узлах, у 1 – метастатическое поражение поджелудочной железы, в 1 случае имелись вторичные изменения в большом сальнике.

Таблица 17 – Распределение больных РЭ в двух возрастных группах в зависимости от варианта рецидива заболевания

Варианты рецидива РЭ	1-я группа (50-69 лет), n = 16	2-я группа (≥ 70 лет), n = 38	p
Местный рецидив	5 (31,2%)	15 (39,5%)	p = 0,483
Регионарный рецидив	1 (6,2%)	3 (7,9%)	
Отдаленные мтс	7 (43,8%)	8 (21,1%)	
Комбинированный вариант	2 (12,5%)	5 (13,2%)	
Неизвестно *	1 (6,2%)	7 (18,4%)	

\* p = 0,566 (при исключении из статистического анализа случаев с неизвестной локализацией первого эпизода рецидива РЭ)

Среди пациенток старшей возрастной группы основным вариантом рецидива явился местный, который зарегистрирован у 15/38 больных (39,5%), из них у 14 пациенток отмечались вторичные изменения в культуре влагалища, у 1 – продолженный рост опухоли после нерадикальной операции.

Тем не менее, анализ распределения пациенток в двух группах в зависимости от варианта рецидива заболевания не выявил статистически значимых различий между группами ( $p=0,483$ ).

Таблица 18 и рисунки 3,4,5 наглядно демонстрируют статистически более низкие показатели выживаемости среди пациенток  $\geq 70$  лет.

Таблица 18 – Пятилетние показатели выживаемости больных РЭ в двух возрастных группах

Показатель		1-я группа (50-69 лет)	2-я группа (≥ 70 лет)	p
Общая 5-летняя выживаемость	Всего, n	78	72	p = 0,199
	Умерло от всех причин, % (n)	3,8% (3)	30,6% (22)	p < 0,001
	Выжило, % (n)	96,2% (75)	69,4% (50)	
	Среднее время, мес. M ± m (95% ДИ)	59,10 ± 0,56 (58,02 – 60,19)	49,44 ± 2,22 (45,09-53,80)	p < 0,001
Скорректированная 5-летняя выживаемость	Всего, n	77	64	p = 0,048
	Умерло от РЭ, % (n)	2,6% (2)	21,9% (14)	p < 0,001
	Выжило, % (n)	97,4% (75)	78,1% (50)	
	Среднее время, мес. M ± m (95% ДИ)	59,34 ± 0,51 (58,34 – 60,33)	52,69 ± 1,94 (48,88 – 56,49)	p < 0,001
Безрецидивная 5-летняя выживаемость	Всего, n	81	79	p = 0,372
	Рецидив, % (n)	19,8% (16)	48,1% (38)	p < 0,001
	Отсутствие рецидива, % (n)	80,2% (65)	51,9% (41)	
	Среднее время, мес. M ± m (95% ДИ)	51,90±1,93 (48,11-55,70)	41,14±2,50 (36,25-46,03)	p < 0,001

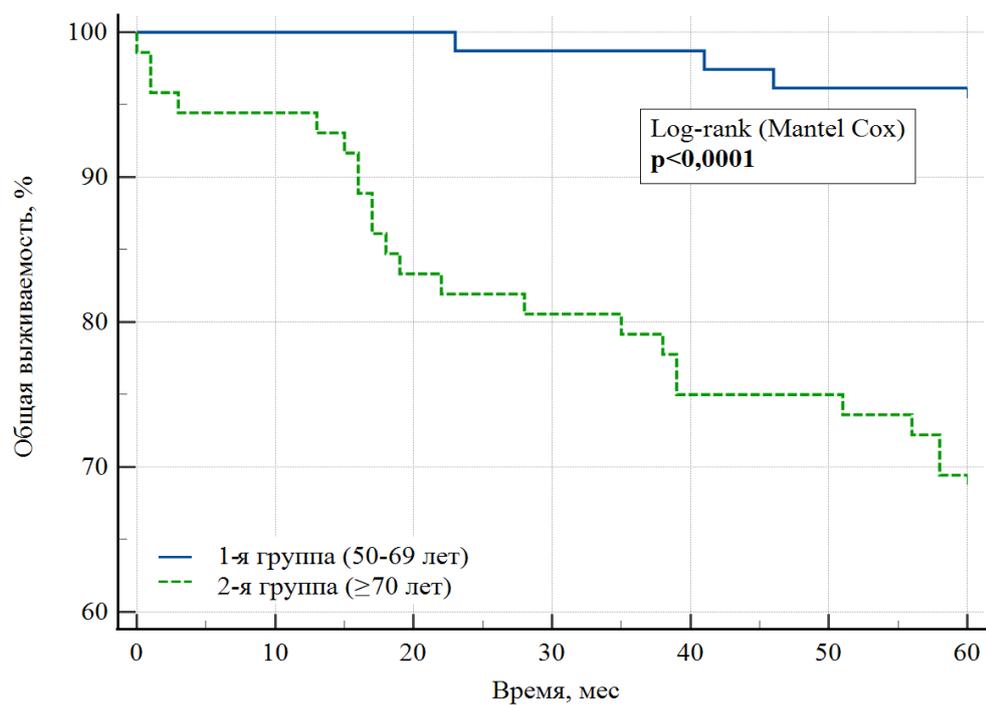


Рисунок 3. Общая 5-летняя выживаемость больных РЭ двух возрастных групп

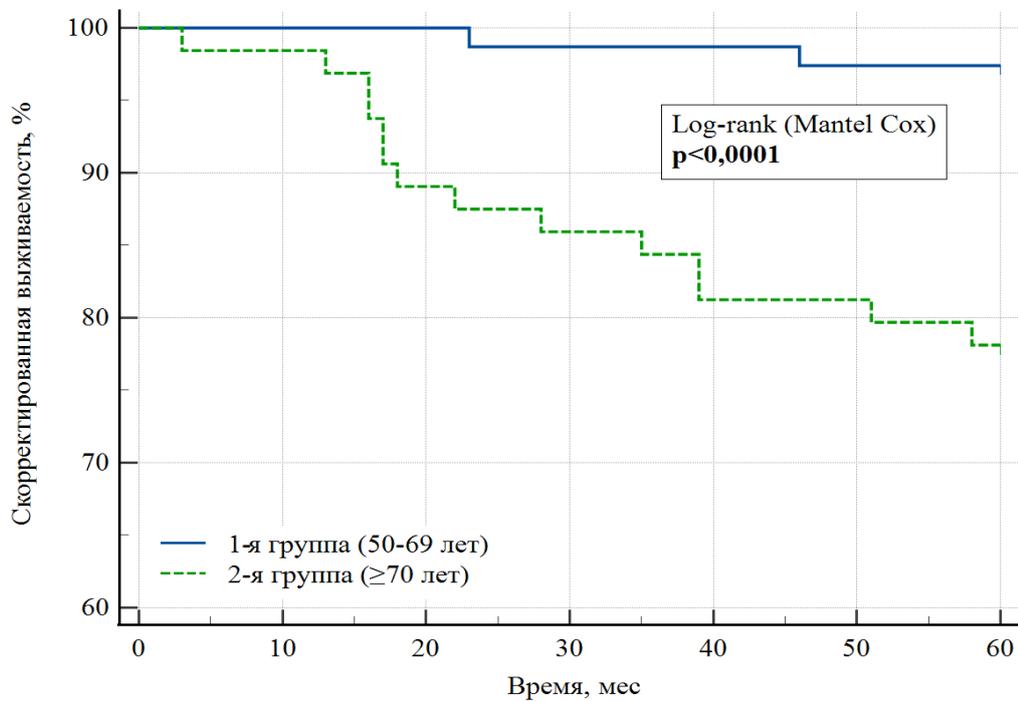


Рисунок 4. Скорректированная 5-летняя выживаемость больных РЭ двух возрастных групп

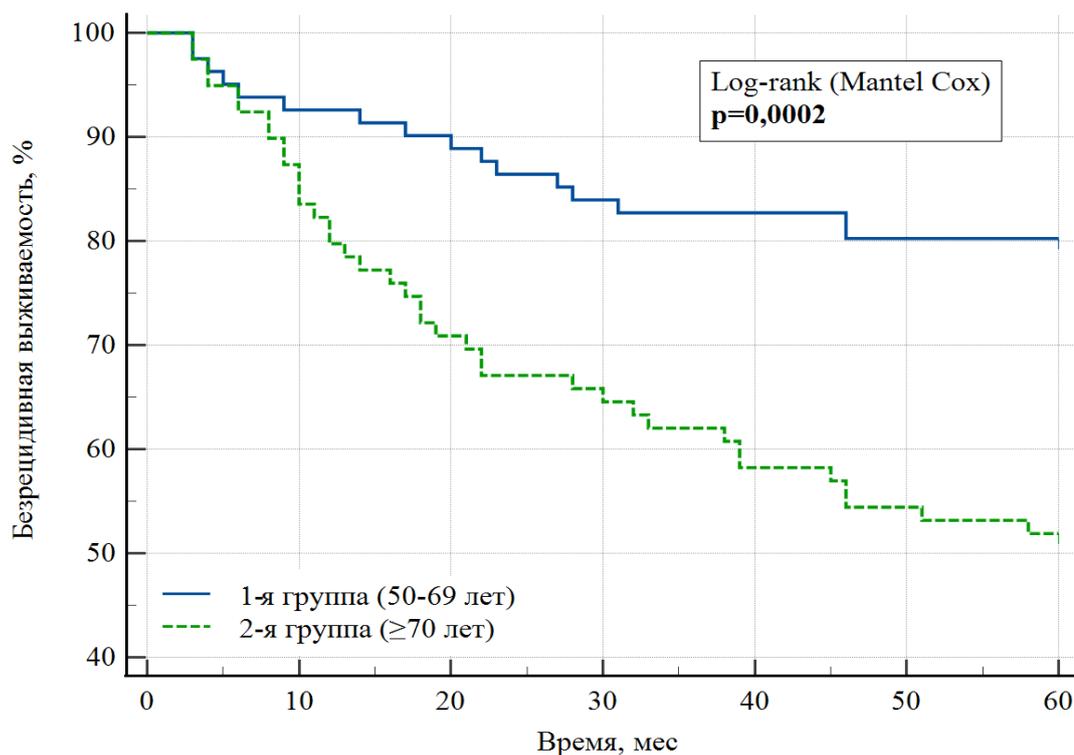


Рисунок 5. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РЭ двух возрастных групп

Учитывая, что III-IV стадии РЭ статистически чаще вывалились в группе старше 70 лет ( $p = 0,003$ ), что могло оказать влияние на выживаемость больных, нами были рассчитаны 5-летние показатели выживаемости при локализованных (I-II стадии по FIGO) и распространенных (III-IV стадии по FIGO) формах патологического процесса.

Несмотря на благоприятный прогноз заболевания при локализованных вариантах РЭ [60, 62], анализируемые показатели выживаемости оказались статистически ниже в группе старше 70 лет (таблица 19, рисунки 6,7,8).

При III-IV стадиях РЭ значимых различий в показателях выживаемости между возрастными группами обнаружено не было (таблица 20).

Таблица 19 – Пятилетние показатели выживаемости больных РЭ в двух возрастных группах при I-II стадиях заболевания

Показатель		1-я группа (50-69 лет)	2-я группа (≥ 70 лет)	p
Общая 5-летняя выживаемость	Всего, n	75	63	
	Умерло от всех причин, % (n)	1,3% (1)	22,2% (14)	p = 0,0001
	Выжило, % (n)	98,7% (74)	77,8% (49)	
	Среднее время, мес. M ± m (95% ДИ)	59,81 ± 0,18 (59,45 – 60,18)	52,33 ± 2,10 (48,21 – 56,46)	p = 0,0001
Скорректированная 5-летняя выживаемость	Всего, n	75	59	
	Умерло от РЭ, % (n)	1,3% (1)	16,9% (10)	p = 0,0012
	Выжило, % (n)	98,7% (74)	83,1% (49)	
	Среднее время, мес. M ± m (95% ДИ)	59,81 ± 0,18 (59,45 – 60,18)	54,34 ± 1,87 (50,67 – 58,01)	p = 0,0010
Безрецидивная 5-летняя выживаемость	Всего, n	75	65	
	Рецидив, % (n)	13,3% (10)	38,5% (25)	p = 0,0006
	Отсутствие рецидива, % (n)	86,7% (65)	61,5% (40)	
	Среднее время, мес. M ± m (95% ДИ)	55,17 ± 1,53 (52,17 – 58,18)	45,78 ± 2,56 (40,77 – 50,80)	p = 0,0005

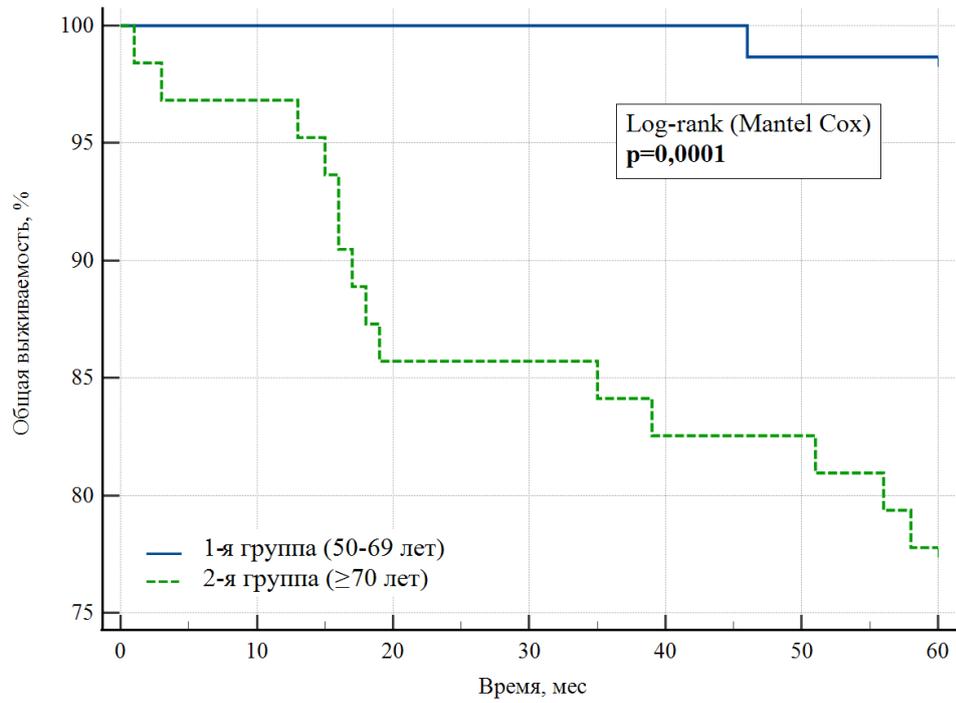


Рисунок 6. Общая 5-летняя выживаемость больных РЭ двух возрастных групп при I-II стадиях заболевания

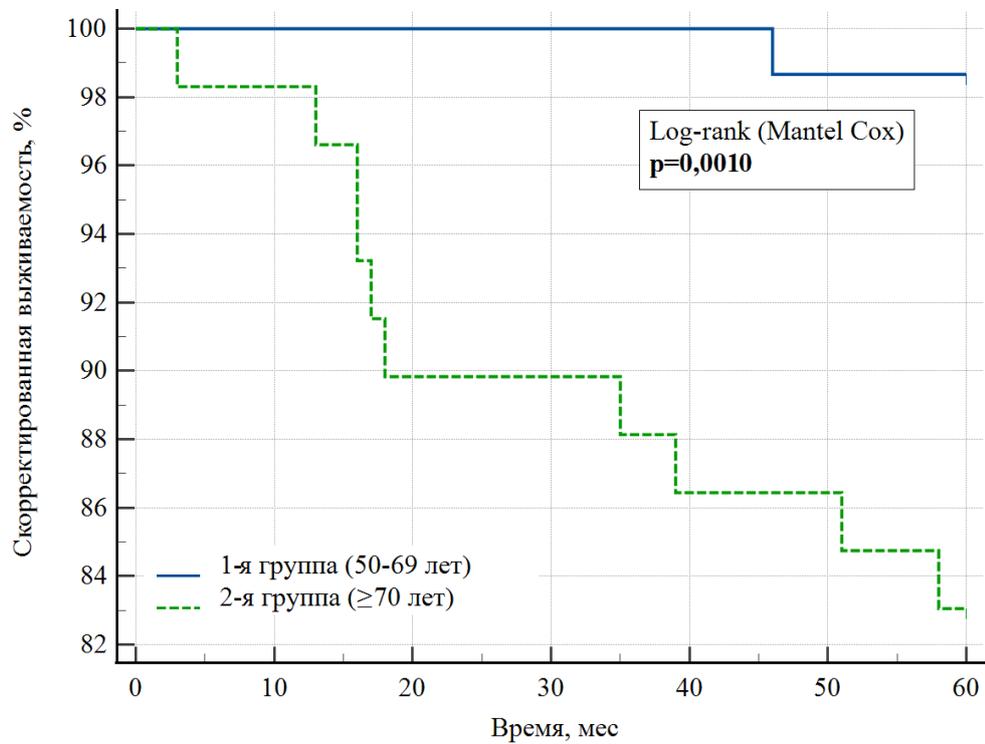


Рисунок 7. Скорректированная 5-летняя выживаемость больных РЭ двух возрастных групп при I-II стадиях заболевания

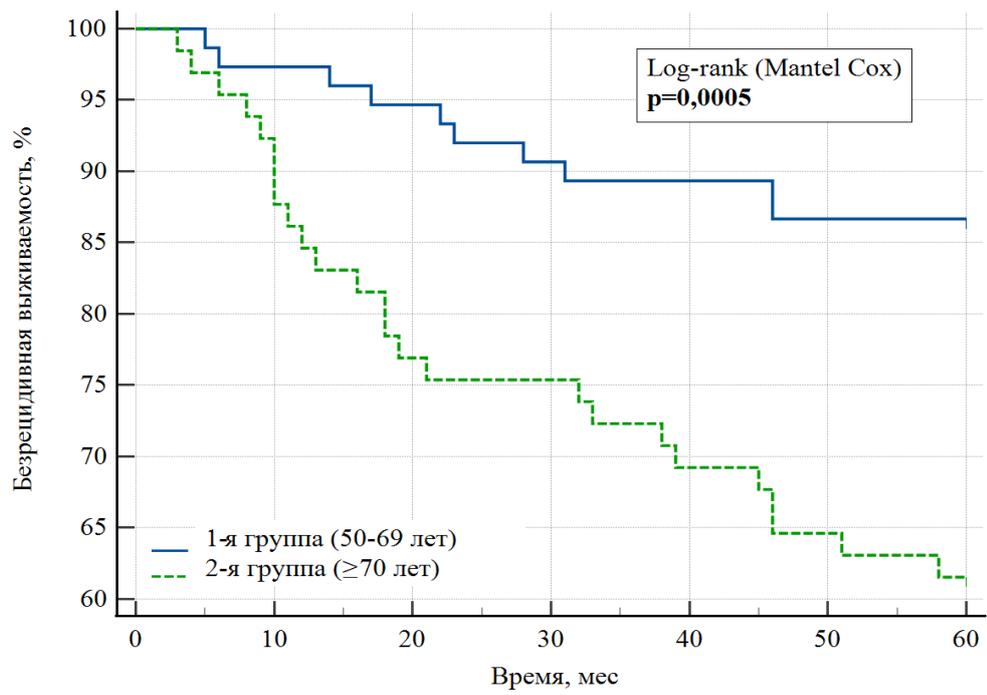


Рисунок 8. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РЭ двух возрастных групп при I-II стадиях заболевания

Таблица 20 – Пятилетние показатели выживаемости больных РЭ в двух возрастных группах при III-IV стадиях заболевания

Показатель		1-я группа (50-69 лет)	2-я группа ( $\geq 70$ лет)	p
Общая 5-летняя выживаемость	Всего, n	3	9	
	Умерло от всех причин, % (n)	66,7% (2)	88,9% (8)	p = 0,4545
	Выжило, % (n)	33,3% (1)	11,1% (1)	
	Среднее время, мес. M $\pm$ m (95% ДИ)	41,33 $\pm$ 8,72 (24,24 – 58,43)	29,22 $\pm$ 6,85 (15,79 – 42,65)	p = 0,3500
	Me [Q25; Q75]	41,0 [23,0; 41,0]	28,0 [0,0; 58,0]	
Скорректированная 5-летняя выживаемость	Всего, n	2	5	
	Умерло от РЭ, % (n)	50,0% (1)	80,0% (4)	p = 1,0
	Выжило, % (n)	50,0% (1)	20,0% (1)	
	Среднее время, мес. M $\pm$ m (95% ДИ)	41,50 $\pm$ 13,08 (15,86 – 67,14)	33,20 $\pm$ 6,83 (19,81 – 46,59)	p = 0,5614
	Me [Q25; Q75]		28,0 [17,0; 39,0]	
Безрецидивная 5-летняя выживаемость	Всего, n	6	14	
	Рецидив, % (n)	100,0% (6)	92,9% (13)	p = 1,0
	Отсутствие рецидива, % (n)	0	7,1% (1)	
	Среднее время, мес. M $\pm$ m (95% ДИ)	11,00 $\pm$ 4,15 (2,86 – 19,14)	19,57 $\pm$ 4,07 (11,60 – 27,55)	p = 0,1335
	Me [Q25; Q75]	4,0 [3,0; 27,0]	14,0 [6,0; 28,0]	

### 3.2. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Информация о частоте встречаемости нарушения системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR) и статуса белка p53 (p53wt / p53abn) была доступна в 245 случаях из 309, включенных в исследование: в 1-й группе сведения имелись у 117/150 пациенток, во 2-й – у 128/ 159 больных.

Все случаи были разделены на три подгруппы с учетом молекулярных изменений: 1-я группа – dMMR, n=88 (35,9%), 2-я группа – p53abn, n = 19 (7,8%), 3-я группа - pMMR/p53wt, n = 138 (56,3%).

Основные клиничко-морфологические характеристики карцином эндометрия с учетом выявленных молекулярных изменений (без учета возрастного фактора) представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Клиничко-морфологическая характеристика РЭ с учетом молекулярных изменений (без учета возрастного фактора)

Показатель	dMMR, n =88 (1)	p53abn, n = 19 (2)	pMMR/p53wt, n = 138 (3)	p
<b>Средний возраст</b> * Me [Q25; Q75]	72 [64; 76] <sup>1,2</sup>	74 [72; 76] <sup>3</sup>	65 [58; 72]	p <0,001
<b>Гистологический тип РЭ</b> **				p <0,001
1. Эндометриоидные аденокарциномы	83 (94,32%)	6 (31,5%)	132 (95,66%)	
2. Неэндометриоидные аденокарциномы	5 (5,68%)	13 (68,5%)	6 (4,34%)	
2.1. Серозная AdCa	0	11 (57,9%)	0	
2.2. Светлоклеточная AdCa	0	1 (5,3%)	1 (0,72%)	
2.3. Смешанная AdCa	4 (4,54%)	1 (5,3%)	3 (2,17%)	
2.4. Недифференцированная AdCa	1 (1,14%)	0	2 (1,45%)	

Продолжение таблицы 21

Показатель	dMMR, n = 88 (1)	p53abn, n = 19 (2)	pMMR/p53wt, n = 138 (3)	p
<b>Степень дифференцировки опухоли (G) ***</b>				p < 0,001
Low-grade (G1, G2)	72 (81,8%)	3 (15,8%)	122 (88,4%)	
High-grade (G3)	16 (18,2%)	16 (84,2%)	16 (11,6%)	
<b>Уровень инвазии опухоли в миометрий</b>				p = 0,418
Инвазия отсутствует	4 (4,55%)	1 (5,26%)	12 (8,7%)	
Инвазия ≤ 1/2 миометрия	47 (53,4%)	9 (47,37%)	80 (57,9%)	
Инвазия > 1/2 миометрия	37 (42,05%)	9 (47,37%)	46 (33,4%)	
<b>Инвазия опухоли в цервикальный канал #</b>				p = 0,009
Нет	76 (86,4%)	12 (63,2%)	123 (89,1%)	
Есть	12 (13,6%)	7 (36,8%)	15 (10,9%)	
<b>ЛВИ ##</b>				p = 0,017
Нет	77 (87,5%)	18 (94,7%)	134 (97,1%)	
Есть	11 (12,5%)	1 (5,3%)	4 (2,9%)	
<b>Метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов ###</b>				p = 0,011
Нет	63 (90%)	11 (73,3%)	92 (95,8%)	
Есть	7 (10%)	4 (26,7%)	4 (4,2%)	
<b>Стадия заболевания по FIGO &amp;</b>				
I-II	76 (86,4%)	13 (68,4%)	127 (92%)	p = 0,009
III-IV	12 (13,6%)	6 (31,6%)	11 (8%)	

Примечание: Уровни статистической значимости различий (в скобках указаны группы сравнения).

Средний возраст

\* $p^1 = 0,235$  (между группами 1 и 2)  
 \* $p^2 < 0,001$  (между группами 1 и 3)  
 \* $p^3 < 0,001$  (между группами 2 и 3)

Гистологический тип РЭ

\*\* $p^1 < 0,001$  (между группами 1 и 2)  
 \*\* $p^2 = 0,645$  (между группами 1 и 3)  
 \*\* $p^3 < 0,001$  (между группами 2 и 3)

Степень дифференцировки опухоли

\*\*\* $p^1 < 0,001$  (между группами 1 и 2)  
 \*\*\* $p^2 = 0,166$  (между группами 1 и 3)  
 \*\*\* $p^3 < 0,001$  (между группами 2 и 3)

Инвазия опухоли в цервикальный канал

# $p^1 = 0,016$  (между группами 1 и 2)  
 # $p^2 = 0,532$  (между группами 1 и 3)  
 # $p^3 = 0,002$  (между группами 2 и 3)

ЛВИ

$^{##}p^1 = 0,365$  (между группами 1 и 2)

$^{##}p^2 = 0,005$  (между группами 1 и 3)

$^{##}p^3 = 0,582$  (между группами 2 и 3)

Метастатическое поражение тазовых лимфоузлов

$^{###}p^1 = 0,081$  (между группами 1 и 2)

$^{###}p^2 = 0,136$  (между группами 1 и 3)

$^{###}p^3 = 0,002$  (между группами 2 и 3)

Информация о поражении тазовых лимфатических узлов была доступна в 181 случае из 245, включенных в исследование (dMMR, n=70; p53abn, n= 15; pMMR/p53wt, n = 96).

В 2-х случаях наряду с мтс в тазовых лимфатических узлах зарегистрировано поражение парааортальных лимфатических узлов (1 случай в подгруппе p53abn, 1 случай в подгруппе pMMR/p53wt, p = 0,659).

Стадия заболевания по FIGO

$^{\&}p^1 = 0,058$  (между группами 1 и 2)

$^{\&}p^2 = 0,170$  (между группами 1 и 3)

$^{\&}p^3 = 0,002$  (между группами 2 и 3)

Первоначальный анализ распределения основных гистологических вариантов РЭ в зависимости от спектра молекулярных изменений, выявил, что в подгруппу pMMR/p53wt вошло 8 случаев серозных карцином. Принимая во внимание, что в 90% случаев серозные опухоли эндометрия при ИГХ исследовании имеют аномальное (мутантный тип) окрашивание белка p53, являющееся суррогатным маркером наличия мутации в гене TP53 [136, 137], был произведен повторный пересмотр этих случаев с последующей ИГХ оценкой. В 5 из 8 случаев при повторном иммуногистохимическом исследовании было выявлено аномальное окрашивание белка p53, что подтвердило диагноз серозной карциномы эндометрия. В 3-х случаях из 8 определялся дикий тип белка p53, что привело к изменению диагноза на недифференцированную карциному G3 - в 2-х случаях, на эндометриоидную карциному G1 – в 1 случае.

Полученные изменения привели к незначительной корректировке данных, опубликованных ранее [19], по распределению основных гистологических вариантов РЭ в двух возрастных группах, что в конечном

итоге не повлияло на вывод о том, что РЭ у пациенток  $\geq 70$  лет характеризуется преобладанием неэндометриоидных новообразований по сравнению с пациентками из группы 50-69 лет,  $p = 0,005$ .

В подгруппах dMMR и pMMR/p53wt опухоли были представлены эндометриоидным гистотипом – 94,32% и 95,66% соответственно ( $p = 0,645$ ) с превалированием карцином low-grade – 81,8% и 88,4% соответственно ( $p = 0,166$ ), в то время как в подгруппе p53abn более половины всех случаев – 68,5% пришлось на неэндометриоидные формы заболевания, при этом основным гистологическим подтипом явилась серозная аденокарцинома – 57,9%, что привело к преобладанию злокачественных новообразований high-grade – 84,2%,  $p < 0,001$ .

Оценка миометральной инвазии в зависимости от принадлежности к молекулярной подгруппе, не выявила значимых различий между ними, несмотря на то, что инвазия  $> 1/2$  миометрия в большинстве случаев наблюдалась в подгруппе p53abn ( $p = 0,418$ ), в отличие от инвазии опухоли в строму шейки матки, которая статистически чаще наблюдалась в подгруппе p53abn – 36,8% против 13,6% в подгруппе dMMR ( $p=0,016$ ) и 10,9% в подгруппе pMMR/p53wt ( $p=0,002$ ).

Изучение структуры ЛВИ в зависимости от спектра молекулярных изменений, продемонстрировало, что в подгруппе dMMR ЛВИ встречается в 4,3 раза чаще по сравнению с опухолями pMMR/p53wt ( $p = 0,005$ ), при этом частота вторичных изменений в тазовых лимфатических узлах составляет 10% и 4,2% соответственно ( $p = 0,136$ ).

В подгруппе p53abn ЛВИ обнаружена всего лишь в 1 случае (5,3%) из 19, что на наш взгляд связано с небольшим количеством случаев в ней ( $n=19$ ). При этом частота метастатического поражения тазовых лимфатических узлов составила 26,7%, что превышало аналогичные показатели в подгруппах dMMR и pMMR/p53wt,  $p = 0,081$  и  $p = 0,002$  соответственно.

Схожие морфологические характеристики карцином из подгрупп dMMR и pMMR/p53wt приводят к отсутствию значимых различий между ними

относительно распределения по стадиям заболевания с преобладанием локализованных форм (I-II по FIGO) – 86,4% и 92% соответственно ( $p = 0,170$ ). Напротив, в подгруппе p53abn треть случаев – 31,6% была представлена III-IV стадиями РЭ, что оказалось выше, чем в подгруппах dMMR и pMMR/p53wt, в которых аналогичный показатель составил 13,6% и 8% соответственно ( $p = 0,058$  и  $p = 0,002$  соответственно).

Необходимо отметить, что изучаемые подгруппы оказались сопоставимы как по объему оперативного лечения, так и по проведенной в послеоперационном периоде адъювантной терапии, что, очевидно, исключает возможность влияния на отдаленные результаты (таблицы 22,23).

Таблица 22 – Оценка объема хирургического лечения в зависимости от молекулярной подгруппы РЭ (без учета возрастного фактора)

Объем хирургического лечения	dMMR, n = 88 (1)	p53abn, n = 19 (2)	pMMR/p53wt, n = 138 (3)	p
Пангистерэктомия	16 (18,2%)	4 (21%)	36 (26,1%)	p = 0,565
Пангистерэктомия + тазовая лимфаденэктомия	69 (78,4%)	13 (68,4%)	92 (66,7%)	
Пангистерэктомия + биопсия тазовых лимфатических узлов	3 (3,4%)	1 (5,3%)	6 (4,3%)	
Пангистерэктомия + тазовая и парааортальная лимфаденэктомия	-	1 (5,3%)	3 (2,2%)	
Надвлагалищная ампутация матки	-	-	1 (0,7%)	

Таблица 23 – Оценка объема адъювантной терапии в зависимости от молекулярной подгруппы РЭ (без учета возрастного фактора)

Показатель	dMMR, n = 58	p53abn, n = 13	pMMR/p53wt, n = 88	p
<b><i>Лучевая терапия*</i></b>	<b><i>n = 55 (94,9%)</i></b>	<b><i>n = 11 (84,6%)</i></b>	<b><i>n = 81 (92,1%)</i></b>	p = 0,77
ВЛТ	40 (68,9%)	8 (61,5%)	65 (73,9%)	
ДЛТ	1 (1,8%)	-	-	
СЛТ	14 (24,2%)	3 (23,1%)	16 (18,2%)	
<b><i>Химиолучевая терапия</i></b>	<b><i>n = 2 (3,4%)</i></b>	<b><i>n = 1 (7,7%)</i></b>	<b><i>n = 4 (4,5%)</i></b>	
ХТ проведена на фоне ВЛТ	-	-	2 (2,25%)	
ХТ проведена на фоне ДЛТ	-	-	-	
ХТ проведена на фоне СЛТ	2 (3,4%)	1 (7,7%)	2 (2,25%)	
<b><i>Самостоятельный вариант ХТ</i></b>	<b><i>n = 1 (1,7%)</i></b>	<b><i>n = 1 (7,7%)</i></b>	<b><i>n = 3 (3,4%)</i></b>	

\* p = 0,638 (в зависимости от варианта проведенной лучевой терапии)

При оценке 5-летних показателей выживаемости больных РЭ в подгруппах dMMR и pMMR/p53wt, медиана не была достигнута ни в одной группе, и как видно из рисунков 9,10,11 указанные подгруппы характеризовались схожими отдаленными результатами, демонстрируя отсутствие значимых различий в показателях общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости, которые составили 86,1%, 93,9% и 61% соответственно в подгруппе dMMR против 84%, 88,7% и 72,2% соответственно в подгруппе pMMR/p53wt (p = 0,773, p = 0,402 и p = 0,218 соответственно).

Подгруппа p53abn продемонстрировала статистически более низкие показатели выживаемости больных по сравнению с подгруппами dMMR и pMMR/p53wt. Медиана общей выживаемости составила 38,0 [3,0; 51,0] месяцев, скорректированной - 17,0 [3,0; 51,0], а медиана безрецидивного периода равнялась 17 [3,0; 46] месяцам.

5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости больных составили 20%, 25% и 9,1 % соответственно.

Полученные данные оказались ниже результатов, представленных в литературе [53, 107], что, очевидно, связано с небольшим количеством случаев, включенных в анализ выживаемости, но, в целом, не противоречащим данным о худшем прогнозе РЭ в этой молекулярной подгруппе.

Таблица 24 –Пятилетние показатели выживаемости больных РЭ в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия (без учета возрастного фактора)

Показатель		dMMR	p53abn	pMMR /p53wt	p
Общая 5-летняя выживаемость	Всего, n	36	5	75	
	Умерло, % (n)	13,9% (5)	80,0% (4)	16,0% (12)	p =0,001
	Выжило, % (n)	86,1% (31)	20,0% (1)	84,0% (63)	
	Среднее время, месяцы M ± m (95% ДИ)	56,36 ± 2,06 (52,33 – 60,40)	33,80 ± 9,45 (15,29 – 52,32)	54,00 ± 1,72 (50,63 – 57,37)	p <0,001
	Me [Q25; Q75]	-	38,0 [3,0; 51,0]	-	
Скорректированная 5-летняя выживаемость	Всего, n	33	4	71	
	Умерло, % (n)	6,1% (2)	75,0% (3)	11,3% (8)	p <0,001
	Выжило, % (n)	93,9% (31)	25,0% (1)	88,7% (63)	
	Среднее время, месяцы M ± m (95% ДИ)	59,30 ± 0,63 (58,07 – 60,53)	32,75 ± 11,75 (9,72 – 55,78)	56,18 ± 13,5 (53,54 – 58,83)	p <0,001
	Me [Q25; Q75]	-	17,0 [3,0; 51,0]	-	
Безрецидивная 5-летняя выживаемость	Всего, n	41	11	72	
	Рецидив, % (n)	39,0% (16)	90,9% (10)	27,8% (20)	p <0,001
	Отсутствие рецидива, % (n)	61,0% (25)	9,1% (1)	72,2% (52)	
	Среднее время, месяцы M ± m (95% ДИ)	44,20 ± 3,45 (37,44 – 50,95)	21,64 ± 6,04 (9,80 – 33,48)	49,42 ± 2,12 (45,25 – 53,58)	p <0,001
	Me [Q25; Q75]	-	17,0 [3,0; 46,0]	-	

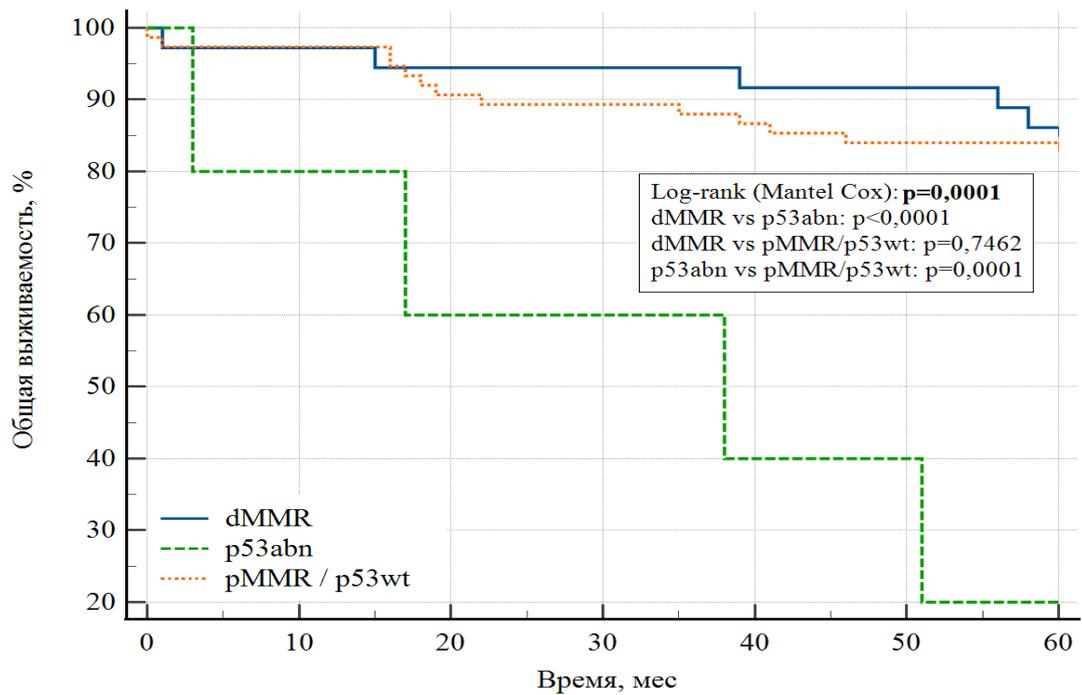


Рисунок 9. Общая 5-летняя выживаемость больных РЭ в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия (без учета возрастного фактора)

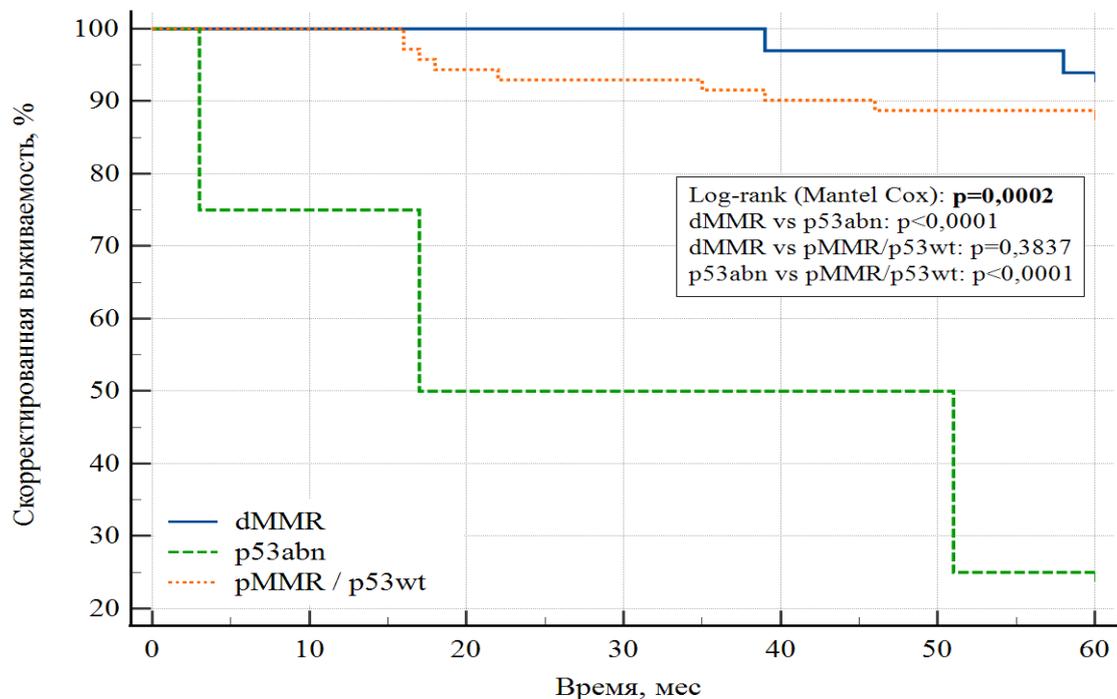


Рисунок 10. Скорректированная 5-летняя выживаемость больных РЭ в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия (без учета возрастного фактора)

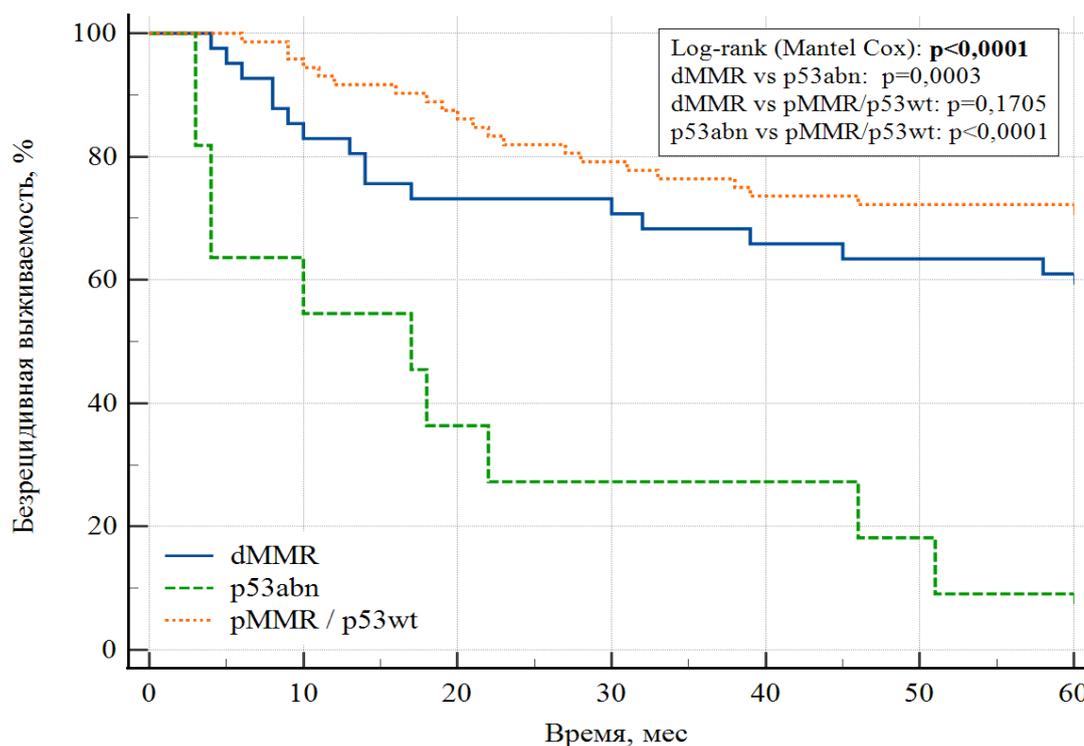


Рисунок 11. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РЭ в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия (без учета возрастного фактора)

Статистический анализ с учетом возрастного фактора продемонстрировал, что в группе старше 70 лет основную массу составляют опухоли с наличием молекулярных изменений – dMMR и p53abn, составляя 57,8% от всех исследуемых случаев, в то время как среди пациенток 50-69 лет преобладают карциномы без специфического молекулярного профиля – pMMR/p53wt (71,8%),  $p < 0,001$  (таблица 25).

Основным вариантом dMMR в двух группах было синхронное выпадение MLH1/PMS2 (таблица 26). Различия между группами оказались статистически не значимыми.

Таблица 25 – Частота встречаемости молекулярных подгрупп РЭ в двух возрастных группах

Молекулярная подгруппа	1-я группа (50-69 лет), n = 117	2-я группа (≥ 70 лет), n = 128	p
dMMR, n = 88	31 (26,5%)	57 (44,5%)	p < 0,001
p53abn, n =19	2 (1,7%)	17 (13,3%)	
pMMR / p53wt, n=138	84 (71,8%)	54 (42,2%)	

Таблица 26 – Варианты dMMR в двух возрастных группах

Вариант dMMR	1-я группа (50-69 лет), n = 31	2-я группа (≥ 70 лет), n=57	p
dMLH1 / PMS2	25 (80,64%)*	52 (91,23%)**	p > 0,05
dMSH2/ MSH6	1 (3,23%)	-	
dMLH1	1 (3,23%)***	2 (3,51%)	
dPMS2	3 (9,67%)	1 (1,75%)	
dMSH2	1 (3,23%)****	-	
dMSH6	-	2 (3,51%)	

\* В 2-х случаях dMLH1 / PMS2 сочетался с dMSH6

\*\* В 1-м случае dMLH1 / PMS2 сочетался с dMSH6

\*\*\* Нет данных об экспрессии PMS2

\*\*\*\* Нет данных об экспрессии MSH6

Основная масса всех случаев эндометриоидных карцином в группе 50-69 лет пришлась на подгруппу pMMR/p53wt - 72,8%, тогда как неэндометриоидные новообразования пришлись, в основном, на подгруппу с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК - 66,7%.

В группе старше 70 лет эндометриодные новообразования преобладали в подгруппе dMMR - 50,5%, а большая часть неэндометриодных карцином наблюдалась в подгруппе с мутациями в гене TP53 – 61,9% (таблица 27).

Таблица 27 – Распределение основных морфологических вариантов РЭ в двух возрастных группах в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

<i>Гистологический тип РЭ / молекулярная подгруппа РЭ</i>	1-я группа (50-69 лет), n = 117	2-я группа ( $\geq 70$ лет), n = 128	p
<b><i>Эндометриоидные аденокарциномы</i></b>	<b><i>n = 114</i></b>	<b><i>n = 107</i></b>	
dMMR	29 (25,4%)	54 (50,5%)	p < 0,001
p53abn	2 (1,8%)	4 (3,7%)	
pMMR / p53wt	83 (72,8%)	49 (45,8%)	
<b><i>Неэндометриоидные аденокарциномы</i></b>	<b><i>n = 3</i></b>	<b><i>n = 21</i></b>	
dMMR	2 (66,7%)	3 (14,3%)	p = 0,067
p53abn	0	13 (61,9%)	
pMMR / p53wt	1 (33,3%)	5 (23,8%)	

Выше указанное распределение основных подтипов РЭ в возрастных группах, привело к преобладанию опухолей low-grade в подгруппе pMMR/p53wt среди пациенток 50-69 лет – 76,9%, тогда как новообразования high-grade в большинстве случаев регистрировались в подгруппе dMMR – 61,5%. В группе больных старшего возраста low-grade карциномы превалировали в подгруппах с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК – 52,7%, а большая часть низкодифференцированных опухолей пришлась на подгруппу p53abn – 42,9% (таблица 28).

Таблица 28 – Оценка степени дифференцировки опухолей в двух возрастных группах в зависимости от молекулярных изменений в карциномах эндометрия

<b>Степень дифференцировки опухоли / молекулярная подгруппа РЭ</b>	<b>1-я группа (50-69 лет), n = 117</b>	<b>2-я группа (≥ 70 лет), n = 128</b>	<b>p</b>
<b><i>Low-grade</i></b>	<b><i>n = 104</i></b>	<b><i>n = 93</i></b>	
dMMR	23 (22,1%)	49 (52,7%)	p < 0,001
p53abn	1 (1%)	2 (2,1%)	
pMMR / p53wt	80 (76,9%)	42 (45,2%)	
<b><i>High-grade</i></b>	<b><i>n = 13</i></b>	<b><i>n = 35</i></b>	
dMMR	8 (61,5%)	8 (22,9%)	p = 0,021
p53abn	1 (7,7%)	15 (42,9%)	
pMMR / p53wt	4 (30,8%)	12 (34,2%)	

Опухоли с глубокой инвазией в миометрий и распространением патологического процесса на строму шейки матки преобладали в группе старше 70 лет (p = 0,003 и p = 0,003 соответственно), при этом большая их часть пришлась на подгруппу dMMR – 46,7% и 46,2% соответственно. В группе сравнения карциномы с инвазией > 1/2 миометрия и инвазией в строму шейки матки преобладали в подгруппе pMMR/p53wt (p = 0,025 и p = 0,002 соответственно), (таблица 29).

Таблица 29 – Оценка распространенности опухолевого процесса в двух возрастных группах в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

<b>Показатель/ молекулярная подгруппа РЭ</b>	<b>1-я группа (50-69 лет)</b>	<b>2-я группа (≥ 70 лет)</b>	<b>p</b>
<b><i>Инвазия отсутствует</i></b>	<b><i>n = 12</i></b>	<b><i>n = 5</i></b>	
dMMR	2 (16,7%)	2 (40%)	p = 0,216
p53abn	-	1 (20%)	
pMMR / p53wt	10 (83,3%)	2 (40%)	
<b><i>Инвазия ≤ 1/2 миометрия</i></b>	<b><i>n = 73</i></b>	<b><i>n = 63</i></b>	
dMMR	20 (27,4%)	27 (42,9%)	p = 0,002
p53abn	1 (1,4%)	8 (12,7%)	
pMMR / p53wt	52 (71,2%)	28 (44,4%)	
<b><i>Инвазия &gt; 1/2 миометрия</i></b>	<b><i>n = 32</i></b>	<b><i>n = 60</i></b>	
dMMR	9 (28,1%)	28 (46,7%)	p = 0,025
p53abn	1 (3,1%)	8 (13,3%)	
pMMR / p53wt	22 (68,8%)	24 (40%)	
<b><i>Инвазия опухоли в цервикальный канал</i></b>	<b><i>n = 8</i></b>	<b><i>n = 26</i></b>	
dMMR	-	12 (46,2%)	p = 0,002
p53abn	-	7 (26,9%)	
pMMR / p53wt	8 (100%)	7 (26,9%)	
<b><i>ЛВИ</i></b>	<b><i>n = 4</i></b>	<b><i>n = 12</i></b>	
dMMR	1 (25%)	10 (83,4%)	p = 0,028
p53abn	-	1 (8,3%)	
pMMR / p53wt	3 (75%)	1 (8,3%)	
<b><i>Метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов *</i></b>	<b><i>n = 6</i></b>	<b><i>n = 9</i></b>	
dMMR	3 (50%)	4 (44,4%)	p = 0,094
p53abn	0	4 (44,4%)	
pMMR / p53wt	3 (50%)	1 (11,2%)	

\*Информация о поражении тазовых лимфатических узлов была доступна в 181 случае из 245, включенных в исследование (группа 50-69 лет, n = 91; группа ≥70 лет, n = 90).

12 из 16 всех случаев ЛВИ отмечались в группе ≥70 лет (p = 0,06), где большая часть зарегистрирована в подгруппе с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК, p = 0,028. Тем не менее, статистических

различий относительно вторичных изменений в тазовых лимфатических узлах в зависимости от принадлежности к молекулярной подгруппе и возрастного фактора, выявлено не было,  $p = 0,094$ .

Метастатическое поражение парааортальных лимфатических узлов было зарегистрировано в двух случаях в старшей возрастной группе (1 случай в подгруппе p53abn, 1 случай в подгруппе pMMR/p53wt,  $p = 0,659$ ). Среди пациенток группы сравнения вторичных изменений в парааортальных лимфоузлах обнаружено не было.

Локализованные формы заболевания в группе больных 50-69 лет преимущественно наблюдались в подгруппе pMMR/p53wt – 72,5%, в группе старше 70 лет в равной степени распределены между подгруппами dMMR – 44,9% и без специфического молекулярного профиля – 44,9%,  $p < 0,001$ .

Несмотря на то, что распространенные формы РЭ статистически чаще выявлялись среди лиц старше 70 лет – в 16,4% случаев (21/128) против 6,8% (8/117) в группе сравнения ( $p = 0,021$ ), значимых различий в зависимости от принадлежности к молекулярной подгруппе между возрастными группами получено не было,  $p = 0,13$  (таблица 30).

Таблица 30 – Оценка стадии заболевания по FIGO в двух возрастных группах в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

<b>Стадия заболевания по FIGO / молекулярная подгруппа РЭ</b>	<b>1-я группа (50-69 лет), n = 117</b>	<b>2-я группа (<math>\geq 70</math> лет), n = 128</b>	<b>p</b>
<b><i>I-II стадии</i></b>	<b><i>n = 109</i></b>	<b><i>n = 107</i></b>	
dMMR	28 (25,7%)	48 (44,9%)	$p < 0,001$
p53abn	2 (1,8%)	11 (10,2%)	
pMMR / p53wt	79 (72,5%)	48 (44,9%)	
<b><i>III-IV стадии</i></b>	<b><i>n = 8</i></b>	<b><i>n = 21</i></b>	
dMMR	3 (37,5%)	9 (42,8%)	$p = 0,13$
p53abn	0	6 (28,6%)	
pMMR / p53wt	5 (62,5%)	6 (28,6%)	

Основным объемом хирургического лечения больных, включенных в статистический анализ, явилась расширенная пангистерэктомия, выполненная в 174/245 (71%) случаях, а ведущим вариантом адъювантной терапии в послеоперационном периоде, была лучевая терапия, выполненная в 92,5% случаев (147/159).

Указанные объемы специализированного лечения в группе 50-69 лет превалировали в подгруппе pMMR/p53wt – 70% и 72,5% соответственно, в группе старше 70 лет в подгруппе с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК – 52,4% и 48,7% соответственно,  $p < 0,001$ .

По остальным вариантам оперативного лечения и адъювантной терапии значимых различий с учетом возраста и принадлежности к молекулярной подгруппе обнаружено не было (таблицы 31, 32).

В обеих возрастных группах карциномы из подгрупп с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК и без специфического молекулярного профиля характеризовались схожим прогнозом с отсутствием значимых различий между ними (таблицы 33, 34, рисунки 12, 13, 14, 15, 16, 17).

В группе 50-69 лет 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости больных в подгруппе dMMR составили 100%, 100% и 71,4% соответственно против 95,6%, 97,8% и 84,4% соответственно в подгруппе pMMR/p53wt ( $p = 0,463$ ,  $p = 0,603$  и  $p = 0,275$  соответственно).

В группе  $\geq 70$  лет 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости больных в подгруппе dMMR составили 79,2%, 90,5% и 55,6% соответственно против 65,5%, 73,1% и 51,8% соответственно в подгруппе pMMR/p53wt ( $p = 0,273$ ,  $p = 0,132$  и  $p = 0,785$  соответственно).

Подгруппа p53abn характеризовалась неблагоприятным прогнозом - в группе старше 70 лет, все пациентки, включенные в анализ общей и скорректированной выживаемости, погибли. У 10 человек, включенных в анализ безрецидивной выживаемости, зафиксирован рецидив заболевания.

В группе 50-69 лет в подгруппе p53abn в анализ 5-летней выживаемости вошла одна пациентка, которая была жива на момент последнего контакта, рецидива заболевания также зарегистрировано не было (срок наблюдения составил 85 месяцев).

Таблица 31 – Оценка объема хирургического лечения в двух возрастных группах в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

<b>Объем хирургического лечения / молекулярная подгруппа РЭ</b>	<b>1-я группа (50-69 лет), n = 117</b>	<b>2-я группа (≥ 70 лет), n = 128</b>	<b>p</b>
<b><i>Пангистерэктомия</i></b>	<b><i>n = 23</i></b>	<b><i>n = 33</i></b>	
dMMR	5 (21,7%)	11 (33,3%)	p = 0,1
p53abn	-	4 (12,1%)	
pMMR / p53wt	18 (78,3%)	18 (54,6%)	
<b><i>Пангистерэктомия + тазовая лимфаденэктомия</i></b>	<b><i>n = 90</i></b>	<b><i>n = 84</i></b>	
dMMR	25 (27,8%)	44 (52,4%)	p < 0,001
p53abn	2 (2,2%)	11 (13,1%)	
pMMR / p53wt	63 (70%)	29 (34,5%)	
<b><i>Пангистерэктомия + биопсия тазовых лимфатических узлов</i></b>	<b><i>n = 3</i></b>	<b><i>n = 7</i></b>	
dMMR	1 (33,3%)	2 (28,6%)	p = 0,789
p53abn	-	1 (14,3%)	
pMMR / p53wt	2 (66,7%)	4 (57,1%)	
<b><i>Пангистерэктомия + тазовая и парааортальная лимфаденэктомия</i></b>	<b><i>n = 1</i></b>	<b><i>n = 3</i></b>	
dMMR	-	-	p = 0,5
p53abn	-	1 (33,3%)	
pMMR / p53wt	1 (100%)	2 (66,7%)	
<b><i>Надвлагалищная ампутация матки</i></b>	<b>-</b>	<b><i>n = 1</i></b>	
dMMR	-	-	-
p53abn	-	-	
pMMR / p53wt	-	1 (100%)	

Таблица 32 – Оценка объема адъювантной терапии в двух возрастных группах в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

<b>Объем адъювантной терапии / молекулярная подгруппа РЭ</b>	<b>1-я группа (50-69 лет), n = 74</b>	<b>2-я группа (≥ 70 лет), n = 85</b>	<b>p</b>
<b>Лучевая терапия</b>	<b>n = 69</b>	<b>n = 78</b>	
dMMR	17 (24,6%)	38 (48,7%)	p < 0,001
p53abn	2 (2,9%)	9 (11,5%)	
pMMR/p53wt	50 (72,5%)	31 (39,8%)	
<b>Химиолучевая терапия</b>	<b>n = 4</b>	<b>n = 3</b>	
dMMR	2 (50%)	-	p = 0,233
p53abn	-	1 (33,3%)	
pMMR/p53wt	2 (50%)	2 (66,7%)	
<b>Самостоятельный вариант ХТ</b>	<b>n = 1</b>	<b>n = 4</b>	
dMMR	1 (100%)	-	p = 0,083
p53abn	-	1 (25%)	
pMMR/p53wt	-	3 (75%)	

Таблица 33 - Пятилетние показатели выживаемости больных РЭ в группе 50-69 лет в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

Показатель		dMMR	pMMR /p53wt	p53abn	p
Общая 5-летняя выживаемость	Всего, n	12	46	1	
	Умерло, % (n)	0	4,4% (2)	0	0,7464
	Выжило, % (n)	100% (12)	95,6% (44)	100% (1)	
	Среднее время, месяцы M ± m (95% ДИ)	-	59,28 ± 0,50 (58,30-60,27)	-	-
Скорректированная 5-летняя выживаемость	Всего	12	45	1	
	Умерло	0	2,2% (1)	0	0,8633
	Выжило	100% (12)	97,8% (44)	100% (1)	
	Среднее время, месяцы M ± m (95% ДИ)	-	59,69 ± 0,31 (59,09-60,29)	-	-
Безрецидивная 5-летняя выживаемость	Всего, n	14	45	1	
	Рецидив, % (n)	28,6% (4)	15,6% (7)	0	0,4876
	Отсутствие рецидива, % (n)	71,4% (10)	84,4% (38)	100% (1)	
	Среднее время, месяцы M ± m (95% ДИ)	45,71 ± 6,09 (33,78-57,65)	54,76 ± 1,92 (50,99-58,52)	-	0,3785

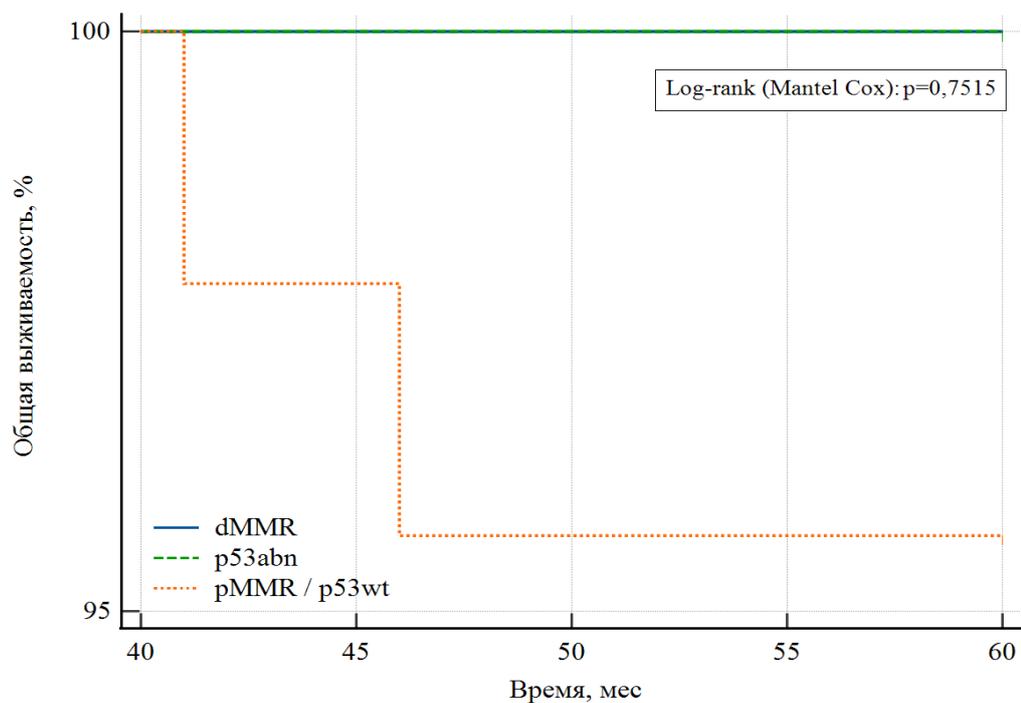


Рисунок 12. Общая 5-летняя выживаемость больных РЭ в группе 50-69 лет в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

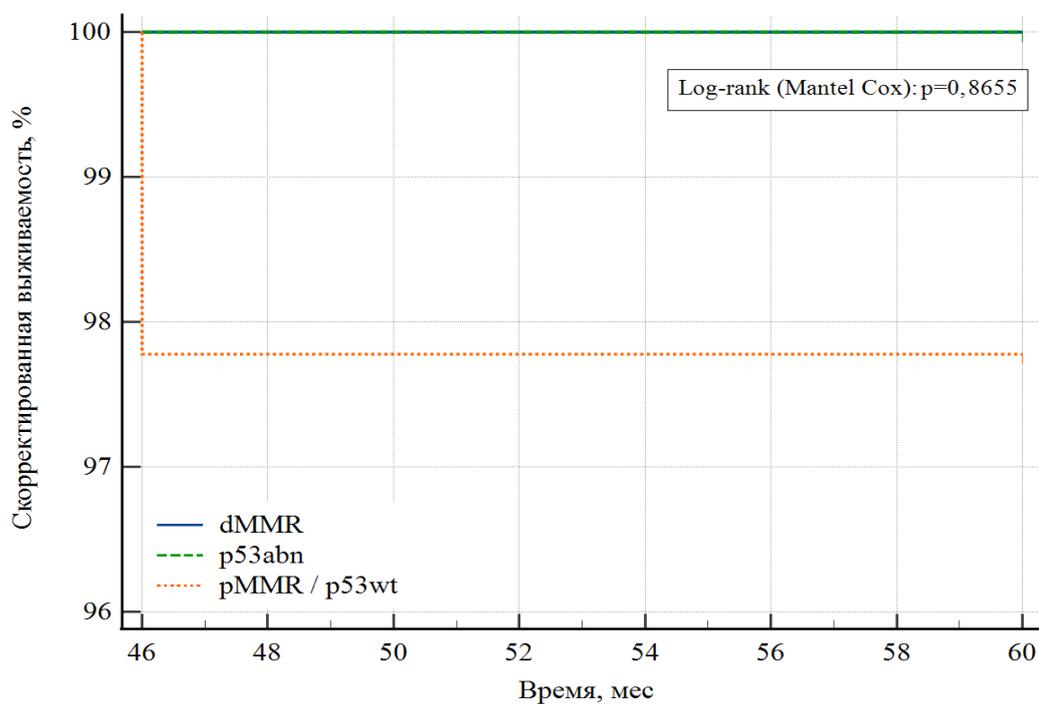


Рисунок 13. Скорректированная 5-летняя выживаемость больных РЭ в группе 50-69 лет в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

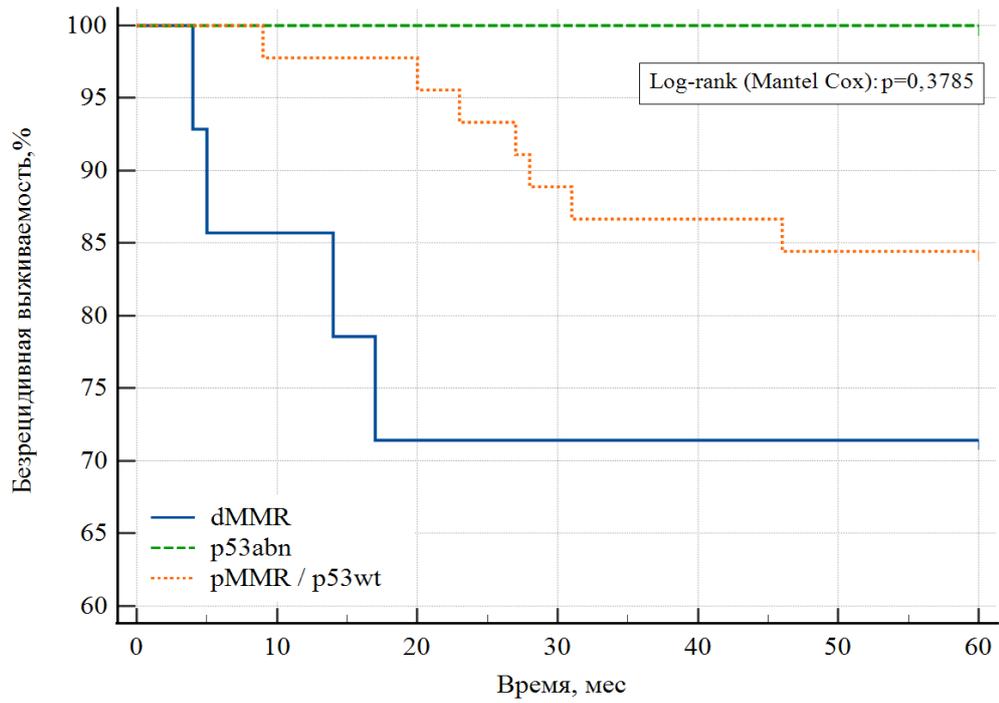


Рисунок 14. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РЭ в группе 50-69 лет в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

Таблица 34 - Пятилетние показатели выживаемости больных РЭ в группе  $\geq 70$  лет в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

Показатель		dMMR	pMMR /p53wt	p53abn	p
Общая 5-летняя выживаемость	Всего, n	24	29	4	
	Умерло, % (n)	20,8% (5)	34,5% (10)	100% (4)	0,0078
	Выжило, % (n)	79,2% (19)	65,5% (19)	0	
	Среднее время, месяцы M $\pm$ m (95% ДИ)	54,54 $\pm$ 3,02 (48,62-60,46)	45,62 $\pm$ 3,90 (37,99-53,26)	27,25 $\pm$ 10,70 (6,29 – 485,21)	0,0013
	Me [Q25; Q75]	-	-	17,0 [3,0; 51,0]	-
Скорректированная 5-летняя выживаемость	Всего	21	26	3	
	Умерло	9,5% (2)	26,9% (7)	100% (3)	0,0024
	Выжило	90,5% (19)	73,1% (19)	0	
	Среднее время, месяцы M $\pm$ m (95% ДИ)	58,91 $\pm$ 0,98 (56,99-60,82)	50,12 $\pm$ 3,32	23,67 14,52 (-4,27-51,60)	<0,0001
	Me [Q25; Q75]	-	-	17,0 [3,0; 51,0]	-
Безрецидивная 5-летняя выживаемость	Всего, n	27	27	10	
	Рецидив, % (n)	44,4% (12)	48,2% (13)	100% (10)	0,0071
	Отсутствие рецидива, % (n)	55,6% (15)	51,8% (14)	0	
	Среднее время, месяцы M $\pm$ m (95% ДИ)	43,41 $\pm$ 4,17 (35,24-51,58)	40,52 $\pm$ 4,14 (32,41-48,63)	17,80 5,56 (6,88-28,72)	0,0002
	Me [Q25; Q75]	-	-	10,0 [3,0; 22,0]	-

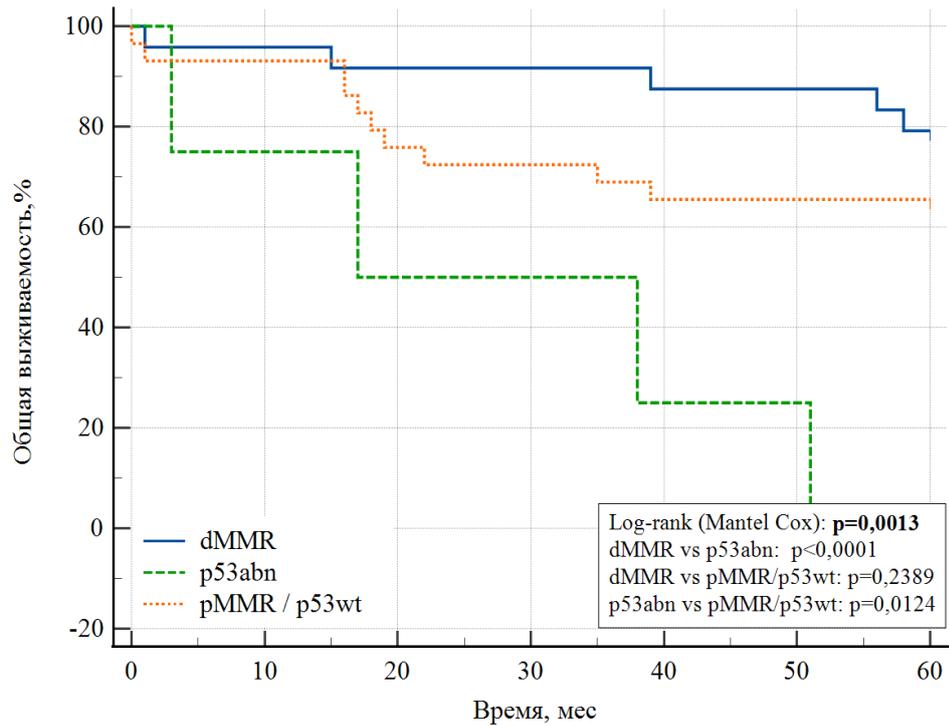


Рисунок 15. Общая 5-летняя выживаемость больных РЭ в группе  $\geq 70$  лет в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

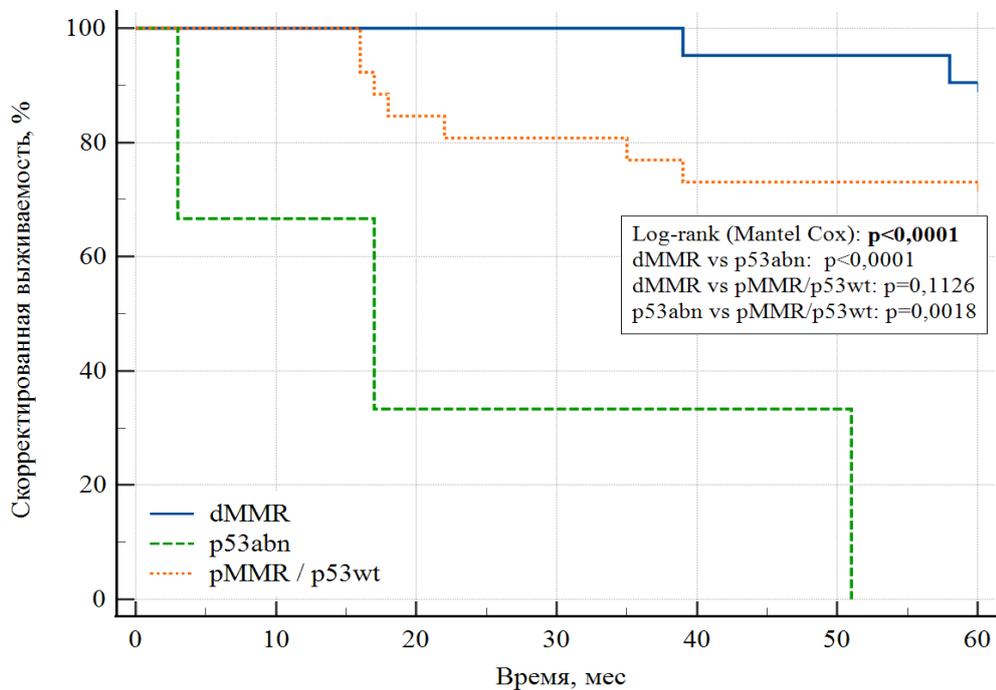


Рисунок 16. Скорректированная 5-летняя выживаемость больных РЭ в группе  $\geq 70$  лет в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

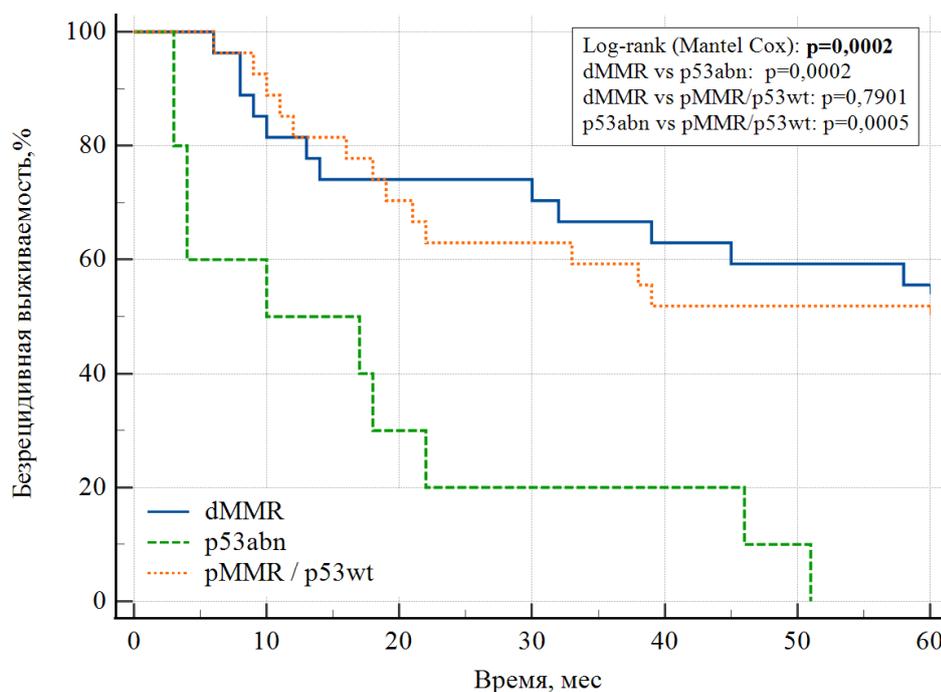


Рисунок 17. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РЭ в группе  $\geq 70$  лет в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

Далее была проведена оценка возрастных особенностей карцином эндометрия внутри молекулярных подгрупп.

В подгруппе dMMR не выявлено значимого влияния возраста на клиническое течение РЭ и отдаленные результаты (таблицы 35, 37).

В подгруппе pMMR/p53wt карциномы high-grade встречались в 4,6 раз чаще в группе пациенток  $\geq 70$  лет, чем среди больных 50-69 лет ( $p = 0,002$ ). Также обнаружено, что опухоли с глубокой инвазией в миометрий ( $>1/2$ ) среди лиц старшего возраста встречались у каждой второй пациентки, тогда как в группе 50-69 лет только лишь у каждой четвертой ( $p = 0,041$ ). По остальным параметрам статистически значимых различий обнаружено не было (таблица 36).

Несмотря на то, что в подгруппе без специфического молекулярного профиля сравниваемые возрастные группы оказались сопоставимы по объему оказанной специализированной помощи, 5-летние показатели выживаемости оказались статистически ниже в группе пациенток старше 70 лет (таблица 37, рисунки 18,19, 20).

Таблица 35 – Клинико-морфологическая характеристика опухолей эндометрия изучаемых возрастных групп в подгруппе dMMR

Показатель	1-я группа (50-69 лет), n=31	2-я группа (≥ 70 лет), n =57	p
<b><i>Гистологический тип РЭ</i></b>			p = 0,628
Эндометриоидные аденокарциномы	29 (93,5%)	54 (94,7%)	
Неэндометриоидные аденокарциномы	2 (6,5%)	3 (5,3%)	
<b><i>Степень дифференцировки опухоли (G)</i></b>			p = 0,171
Low-grade (G1, G2)	23 (74,2%)	49 (85,9%)	
High-grade (G3)	8 (25,8 %)	8 (14,1%)	
<b><i>Уровень инвазии опухоли в миометрий</i></b>			p = 0,181
Инвазия отсутствует	2 (6,45%)	2 (3,51%)	
≤ 1/2 миометрия	20 (64,52%)	27 (47,37%)	
> 1/2 миометрия	9 (29,03%)	28 (49,12%)	
<b><i>Инвазия опухоли в цервикальный канал</i></b>			p = 0,006
Нет	31 (100%)	45 (78,9%)	
Есть	0	12 (21,1%)	
<b><i>ЛВИ</i></b>			p = 0,052
Нет	30 (96,8%)	47 (82,5%)	
Есть	1 (3,2%)	10 (17,5%)	
<b><i>Метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов</i></b>	<b>n = 25</b>	<b>n = 45</b>	p = 0,678
Нет	22 (88%)	41 (91,1%)	
Есть	3 (12%)	4 (8,9%)	

Продолжение таблицы 35

Показатель	1-я группа (50-69 лет), n=31	2-я группа (≥ 70 лет), n =57	p
<b><i>Стадия заболевания по FIGO</i></b>			p =0,425
I-II	28 (90,3%)	48 (84,2%)	
III-IV	3 (9,7%)	9 (15,8%)	
<b><i>Объем хирургического лечения</i></b>			p = 0,930
Пангистерэктомия	5 (16,1%)	11 (19,3%)	
Пангистерэктомия + тазовая лимфаденэктомия	25 (80,7%)	44 (77,2%)	
Пангистерэктомия + биопсия тазовых лимфатических узлов	1 (3,2%)	2 (3,5%)	
<b><i>Объем адъювантного лечения</i></b>	<b>n = 20</b>	<b>n = 38</b>	p = 0,05
<i>Лучевая терапия*</i>	<i>n = 17 (85%)</i>	<i>n =38 (100%)</i>	
ВЛТ	11 (55%)	29 (76,3%)	
ДЛТ	1 (5%)	-	
СЛТ	5 (25%)	9 (23,7%)	
<i>Химиолучевая терапия</i>	<i>n = 2 (10%)</i>	-	
ХТ проведена на фоне ВЛТ	0		
ХТ проведена на фоне ДЛТ	0		
ХТ проведена на фоне СЛТ	2		
<i>Самостоятельный вариант ХТ</i>	<i>n = 1(5%)</i>	-	

\*p = 0,272 (в зависимости от варианта проведенной лучевой терапии)

Таблица 36 – Клинико-морфологическая характеристика опухолей эндометрия изучаемых возрастных групп в подгруппе pMMR/p53wt

Показатель	1-я группа (50-69 лет), n=84	2-я группа (≥ 70 лет), n =54	p
<b><i>Гистологический тип РЭ</i></b>			p = 0,119
Эндометриоидные аденокарциномы	83 (98,8%)	49 (90,7%)	
Неэндометриоидные аденокарциномы	1 (1,2%)	5 (9,3%)	
<b><i>Степень дифференцировки опухоли (G)</i></b>			p = 0,002
Low-grade (G1, G2)	80 (95,2%)	42 (77,7%)	
High-grade (G3)	4 (4,8%)	12 (22,3%)	
<b><i>Уровень инвазии опухоли в миометрий</i></b>			p = 0,041
Инвазия отсутствует	10 (11,9%)	2 (3,7%)	
≤ 1/2 миометрия	52 (61,9%)	28 (51,9%)	
> 1/2 миометрия	22 (26,2%)	24 (44,4%)	
<b><i>Инвазия опухоли в цервикальный канал</i></b>			p = 0,526
Нет	76 (90,5%)	47 (87,1%)	
Есть	8 (9,5%)	7 (12,9%)	
<b><i>ЛВИ</i></b>			p = 0,557
Нет	81(96,4%)	53 (98,1%)	
Есть	3 (3,6%)	1 (1,9%)	
<b><i>Метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов</i></b>			p = 0,718
Нет	61 (95,3%)	31 (96,9%)	
Есть	3 (4,7%)	1 (3,1%)	

Продолжение таблицы 36

Показатель	1-я группа (50-69 лет), n=84	2-я группа (≥ 70 лет), n =54	p
<b><i>Стадия заболевания по FIGO</i></b>			p= 0,275
I-II	79 (94,1%)	48 (88,8%)	
III-IV	5 (5,9%)	6 (11,2%)	
<b><i>Объем хирургического лечения</i></b>			p = 0,077
Пангистерэктомия	18 (21,4%)	18 (33,3%)	
Пангистерэктомия + тазовая лимфаденэктомия	63 (75%)	29 (53,7%)	
Пангистерэктомия + биопсия тазовых лимфатических узлов	2 (2,4%)	4 (7,4%)	
Пангистерэктомия + тазовая и парааортальная лимфаденэктомия	1 (1,2%)	2 (3,7%)	
Надвлагалищная ампутация матки	0	1 (1,9%)	
<b><i>Объем адъювантного лечения</i></b>	<b><i>n = 52</i></b>	<b><i>n = 36</i></b>	p = 0,096
<b><i>Лучевая терапия*</i></b>	<b><i>n = 50 (96,2%)</i></b>	<b><i>n = 31 (86,1%)</i></b>	
ВЛТ	41 (78,8%)	24 (66,6%)	
ДЛТ	-	-	
СЛТ	9 (17,4%)	7 (19,5%)	
<b><i>Химиолучевая терапия</i></b>	<b><i>n = 2 (3,8%)</i></b>	<b><i>n = 2 (5,6%)</i></b>	
ХТ проведена на фоне ВЛТ	1 (1,9%)	1 (2,8%)	
ХТ проведена на фоне ДЛТ			
ХТ проведена на фоне СЛТ	1 (1,9%)	1 (2,8%)	
<b><i>Самостоятельный вариант ХТ</i></b>	<b><i>-</i></b>	<b><i>n = 3 (8,3%)</i></b>	

\* p > 0,05 (в зависимости от варианта проведенной лучевой терапии)

Таблица 37 – Пятилетние показатели выживаемости больных РЭ изучаемых возрастных групп в подгруппах dMMR и pMMR/p53wt

Показатель		dMMR		p	pMMR /p53wt		p
		1-я группа (50-69 лет)	2-я группа (≥ 70 лет)		1-я группа (50-69 лет)	2-я группа (≥ 70 лет)	
Общая 5-летняя выживаемость	Всего, n	12	24		46	29	
	Умерло, % (n)	0	20,8% (5)	p=0,146	4,4% (2)	34,5% (10)	p=0,001
	Выжило, % (n)	100% (12)	79,2% (19)		95,6% (44)	65,5% (19)	
	Среднее время, месяцы M ± m (95% ДИ)	-	54,54 ± 3,02 (48,62-60,46)	-	59,28 ± 0,50 (58,30-60,27)	45,62 ± 3,90 (37,99-53,26)	p<0,001
Скорректированная 5-летняя выживаемость	Всего	12	21		45	26	
	Умерло	0	9,5% (2)	p=0,523	2,2% (1)	26,9% (7)	p=0,003
	Выжило	100% (12)	90,5% (19)		97,8% (44)	73,1% (19)	
	Среднее время, месяцы M ± m (95% ДИ)	-	58,91 ± 0,98 (56,99-60,82)	-	59,69 ± 0,31 (59,09-60,29)	50,12 ± 3,32	p=0,001
Безрецидивная 5-летняя выживаемость	Всего, n	14	27		45	27	
	Рецидив, % (n)	28,6% (4)	44,4% (12)	p=0,501	15,6% (7)	48,2% (13)	p =0,006
	Отсутствие рецидива, % (n)	71,4% (10)	55,6% (15)		84,4% (38)	51,8% (14)	
	Среднее время, месяцы M ± m (95% ДИ)	45,71 ± 6,09 (33,78-57,65)	43,41 ± 4,17 (35,24-51,58)	p=0,426	54,76 ± 1,92 (50,99-58,52)	40,52 ± 4,14 (32,41-48,63)	p=0,001

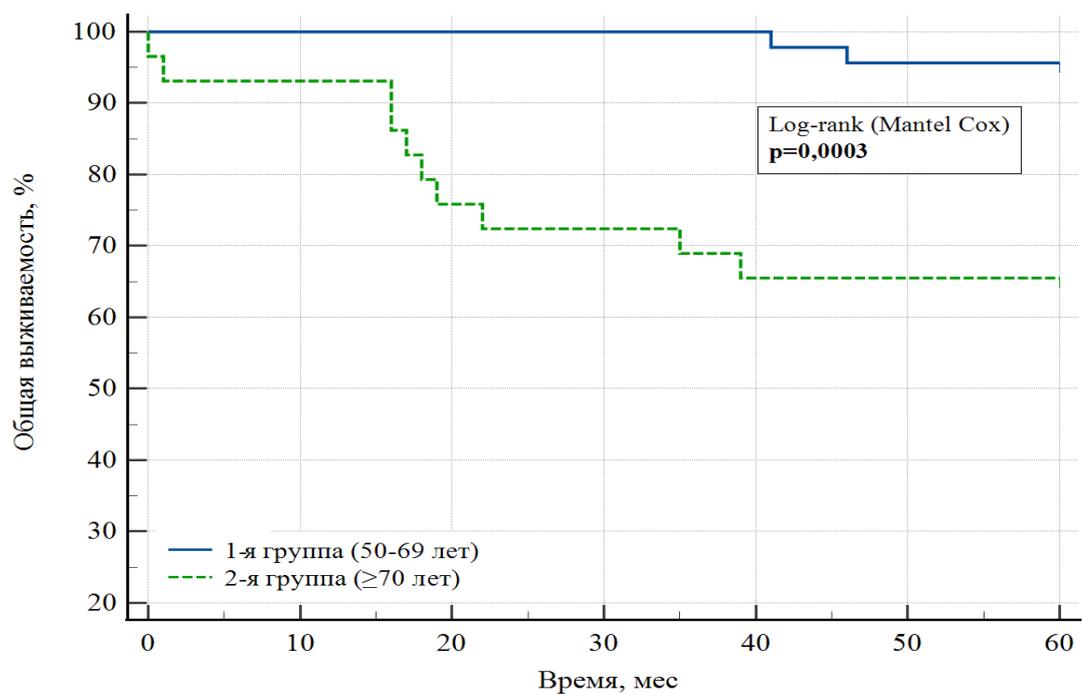


Рисунок 18. Общая 5-летняя выживаемость больных РЭ в подгруппе рMMR/p53wt с учетом возрастного фактора

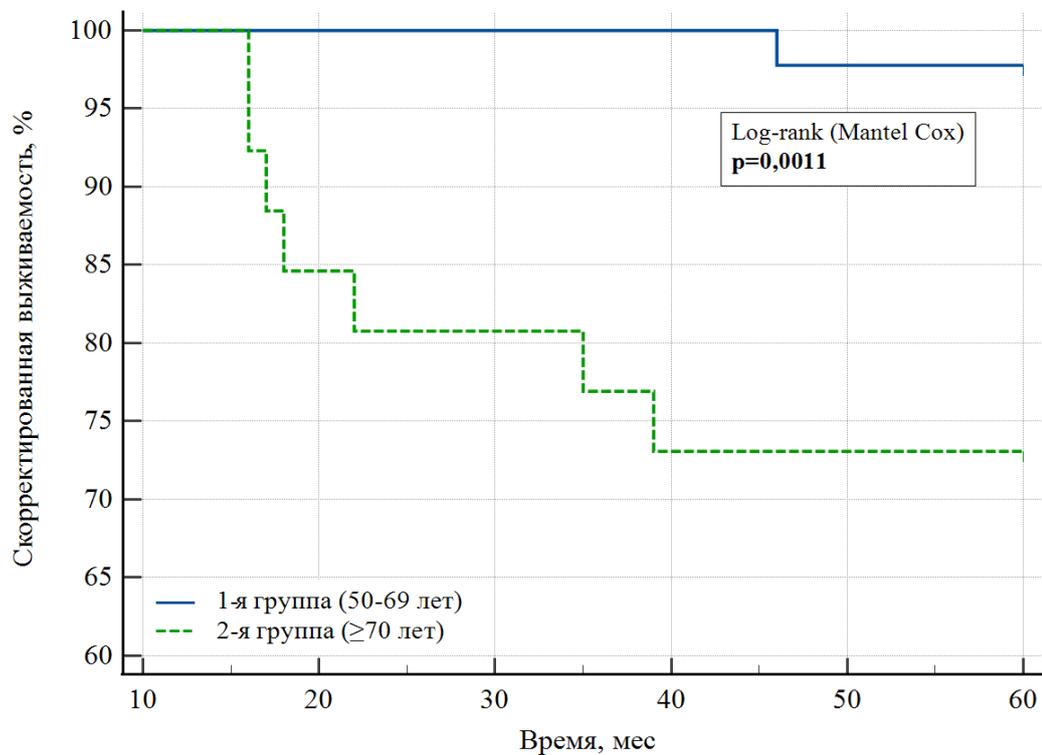


Рисунок 19. Скорректированная 5-летняя выживаемость больных РЭ в подгруппе рMMR/p53wt с учетом возрастного фактора

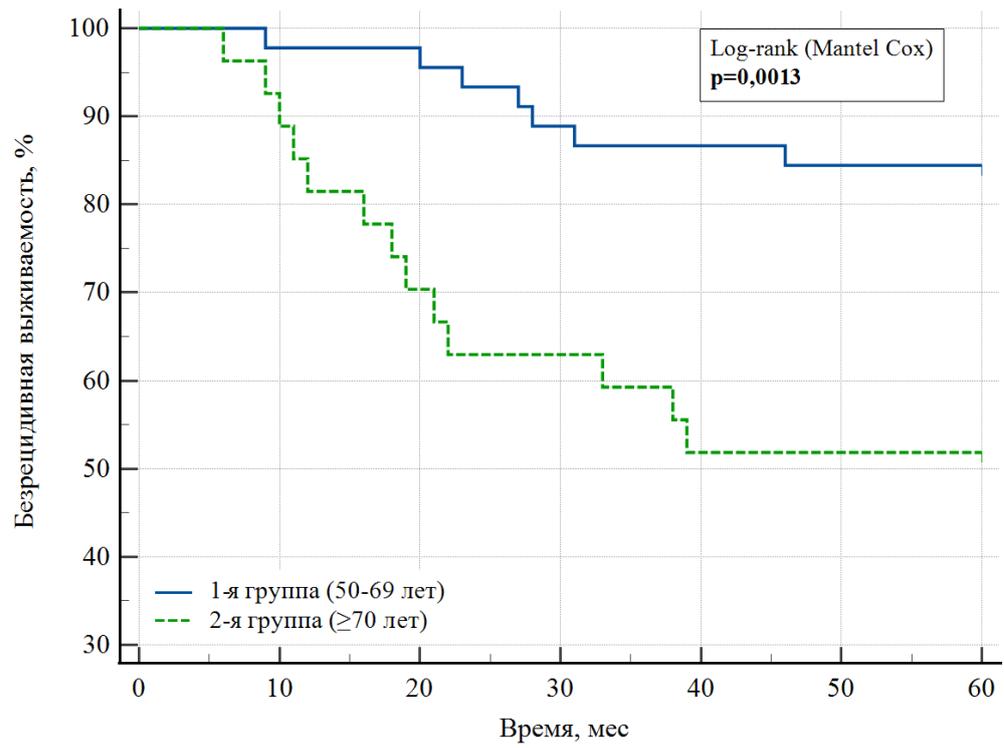


Рисунок 20. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РЭ в подгруппе рMMR/p53wt с учетом возрастного фактора

### 3.3. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ.

#### 3.3.1. Анализ прогностических факторов, влияющих на 5-летнюю общую выживаемость.

Результаты однофакторного анализа качественных показателей, влияющих на 5-летнюю общую выживаемость, представлены в таблице 38. Далее показатели, продемонстрировавшие статистическую значимость, были включены в многофакторный регрессионный анализ с помощью модели пропорциональных рисков Кокса с пошаговым включением предикторов.

Таблица 38 – Факторы, влияющие на 5-летнюю общую выживаемость

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95%-й ДИ)	р	ОР (95%-й ДИ)	р
ИБС	2,82 (1,25 – 6,38)	0,0128	-	-
СД 2 типа	3,03 (1,38 – 6,64)	0,0056	-	-
Нарушение сердечного ритма	2,94 (1,10 – 7,85)	0,0309	-	-
Индекс коморбидности Charlson $\geq 5,00$	8,98 (2,12 – 38,10)	0,0029	-	-
Инвазия опухоли в цервикальный канал	9,48 (4,27 – 21,08)	<0,0001	-	-
Мтс в тазовые лимфатические узлы	10,43 (4,10 – 26,51)	<0,0001	-	-
Отдаленные мтс	13,64 (4,92 – 37,83)	<0,0001	-	-
ЛВИ	9,88 (3,91 – 24,98)	<0,0001	-	-
Мтс в яичники	11,70 (3,86 – 35,46)	<0,0001	-	-
2-я возрастная группа ( $\geq 70$ лет)	9,36 (2,80 – 31,29)	0,0003	6,98 (2,05-23,79)	p = 0,0019
Диссеминация по брюшине	20,74 (5,71 – 75,39)	<0,0001	-	-
Молекулярная подгруппа p53abn	8,56 (2,91 – 25,21)	0,0001	4,00 (1,29 -12,38)	p = 0,0161

Продолжение таблицы 38

Мтс в маточные трубы	10,51 (2,42 – 45,58)	0,0017	-	-
Серозный гистотип опухоли	8,64 (2,55 – 29,23)	0,0005	-	-
Степень дифференцировки опухоли $\geq 2,00$	0,69 (0,30 – 1,61)	0,3953	-	-
Распространение опухоли на параметрии	16,08 (2,04 – 126,98)	0,0084	-	-
Инвазия $> 1/2$ миометрия	4,65 (2,00 – 10,78)	0,0003	3,03 (1,26 – 7,28)	p = 0,0132
III-IV стадия по FIGO	12,60 (5,56 – 28,57)	$<0,0001$	-	-

Факторами, влияющими на 5-летнюю общую выживаемость, явились следующие: возрастная группа  $\geq 70$  лет ассоциировалась с увеличением риска смерти в течение 5 лет в 6,98 раз, молекулярная подгруппа p53abn - в 4 раза, а инвазия  $> 1/2$  миометрия - в 3,03 раза.

Полученные значения были включены в прогностическую модель (Таблица 39). Регрессионная модель была статистически значимой (df=3;  $\chi^2=35,08$ ; p<0,0001).

Таблица 39 – Характеристики предикторов в регрессионной модели

<i>Переменная</i>	<i>Коэффициент</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>
2-я возрастная группа ( $\geq 70$ лет)	1,9427	0,6258	9,6380	p = 0,0019
Молекулярная подгруппа p53abn	1,3870	0,5762	5,7943	p = 0,0161
Инвазия $> 1/2$ миометрия	1,1089	0,4472	6,1483	p = 0,0132

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$H(t) = H_0(t) \times e^z, \text{ где} \quad (1)$$

$H(t)$  – прогнозируемый риск наступления смерти в течение 5 лет,

$H_0(t) = 0,098$  – базовый риск смерти, соответствующий периоду наблюдения 5 лет,

$e$  – основание натурального логарифма,

$$z = 1,9427 * A + 1,3870 * B + 1,1089 * C, \quad (2)$$

$A$  – 2-я возрастная группа ( $\geq 70$  лет) (0 – нет, 1 – да),

$B$  – Молекулярная подгруппа p53abn (0 – нет, 1 – да),

$C$  – Инвазия  $> 1/2$  миометрия (0 – нет, 1 – да).

На рисунке 21 представлена диаграмма отношения рисков с 95%-м ДИ для выявленных предикторов, влияющих на 5-летнюю общую выживаемость.

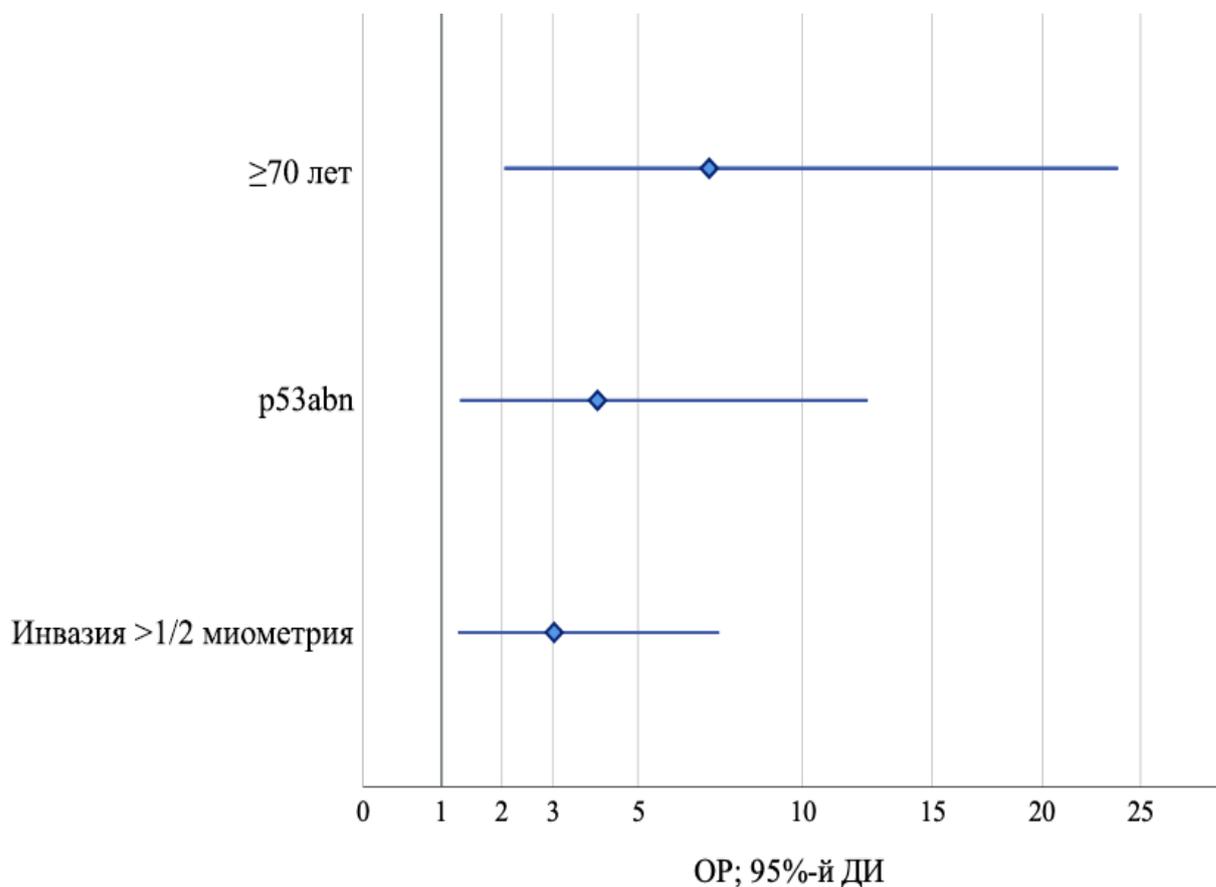


Рисунок 21. Оценки отношения рисков для независимых предикторов, влияющих на 5-летнюю общую выживаемость

При оценке качества прогностической модели, основанной на пропорциональных рисках, с помощью ROC-анализа была получена следующая характеристическая кривая (Рисунок 22).

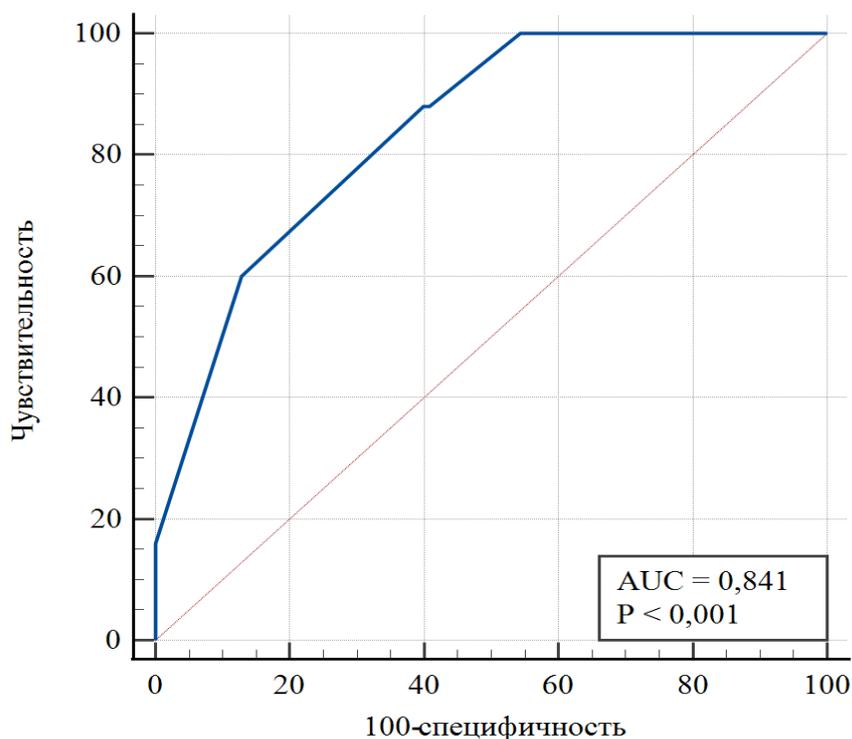


Рисунок 22. ROC-кривая, характеризующая зависимость наступления смерти в течение 5 лет от значения регрессионной функции

Площадь под ROC-кривой составила  $0,841 \pm 0,038$  с 95%-м ДИ  $0,772 - 0,895$ , что указывает на хорошую различимость между наличием и отсутствием риска для данных факторов в изученной когорте. Значение индекса согласованности (Harrell's C-index) составило  $0,810$  с 95%-м ДИ  $0,751 - 0,870$ , что указывает на высокие прогностические качества полученной модели риска смерти в течение 5 лет.

### 3.3.2. Прогностические критерии рецидива рака эндометрия в течение 5 лет

Результаты однофакторного анализа качественных показателей, ассоциированных с рецидивом РЭ в течение 5 лет, представлены в таблице 40, далее показатели, продемонстрировавшие статистическую значимость, были включены в многофакторный регрессионный анализ с помощью модели пропорциональных рисков Кокса с пошаговым включением предикторов.

Подгруппа p53abn характеризовалась значимым увеличением риска рецидива РЭ в течение 5 лет - в 2,49 раза, инвазия в цервикальный канал – в 2,9 раз, наличие ЛВИ в 4,57 раз, диссеминация патологического процесса по брюшине – в 3,96 раз.

Включение в многофакторный анализ возрастной группы продемонстрировало тенденцию к статистической значимости ( $p = 0,0571$ ) относительно увеличения риска рецидива заболевания в течение 5 лет.

Таблица 40 – Факторы, ассоциированные с развитием рецидива РЭ в течение 5 лет

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95%-й ДИ)	p	ОР (95%-й ДИ)	p
Инвазия опухоли в цервикальный канал	5,21 (2,96 – 9,19)	<0,0001	2,90 (1,54 – 5,44)	p = 0,009
III-IV стадия FIGO	9,36 (5,17 – 16,94)	<0,0001	-	-
Мтс в тазовые лимфатические узлы	8,43 (4,18 – 16,99)	<0,0001	-	-
ЛВИ	6,39 (3,17 – 12,91)	<0,0001	4,57 (2,24 – 9,35)	p < 0,0001
Молекулярная подгруппа p53abn	5,70 (2,85 – 11,41)	<0,0001	2,49 (1,14 – 5,45)	p = 0,0227
2-я возрастная группа ( $\geq 70$ лет)	2,89 (1,61 – 5,19)	0,0004	1,83 (0,98 – 3,40)	p = 0,0571
Отдаленные мтс	8,69 (3,82 – 19,78)	<0,0001	-	-
Мтс в яичники	12,26 (4,92 -30,59)	<0,0001	-	-

Продолжение таблицы 40

Диссеминация по брюшине	15,53 (6,20 – 38,92)	<0,0001	3,96 (1,43-10,95)	p = 0,0081
Серозный гистотип опухоли	7,73 (3,43 – 17,42)	<0,0001	-	-
Инвазия > 1/2 миометрия	2,80 (1,63 – 4,82)	0,0002	-	-
Мтс в маточные трубы	7,20 (2,51 – 20,65)	0,0002	-	-

Полученные значения включены в прогностическую модель (Таблица 41). Регрессионная модель была статистически значимой ( $df=5$ ;  $\chi^2=58,73$ ;  $p<0,0001$ ).

Таблица 41 – Характеристики предикторов в регрессионной модели

<i>Переменная</i>	<i>Коэффициент</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>
2-я возрастная группа ( $\geq 70$ лет)	0,6028	0,3168	3,6205	0,0571
Молекулярная подгруппа p53abn	0,9119	0,4001	5,1940	0,0227
Инвазия опухоли в цервикальный канал	1,0640	0,3214	10,9633	0,0009
ЛВИ	1,5204	0,3646	17,3860	<0,0001
Диссеминация по брюшине	1,3750	0,5197	7,0005	0,0081

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$H(t) = H_0(t) \times e^z, \text{ где} \quad (1)$$

$H(t)$  – прогнозируемый риск развития рецидива в течение 5 лет,

$H_0(t) = 0,360$  – базовый риск рецидива, соответствующий периоду наблюдения 5 лет,

$e$  – Основание натурального логарифма,

$$z = 0,6028*A + 0,9119*B + 1,0640*C + 1,5204*D + 1,3750*E, \quad (2)$$

A – 2-я возрастная группа ( $\geq 70$  лет) (0 – нет, 1 – да),

B – Молекулярная подгруппа p53abn (0 – нет, 1 – да),

C – Инвазия в цервикальный канал (0 – нет, 1 – да),

D – ЛВИ (0 – нет, 1 – да),

E – Диссеминация по брюшине (0 – нет, 1 – да).

На рисунке 23 представлена диаграмма отношения рисков с 95%-м ДИ для выявленных предикторов развития рецидива в течение 5 лет.

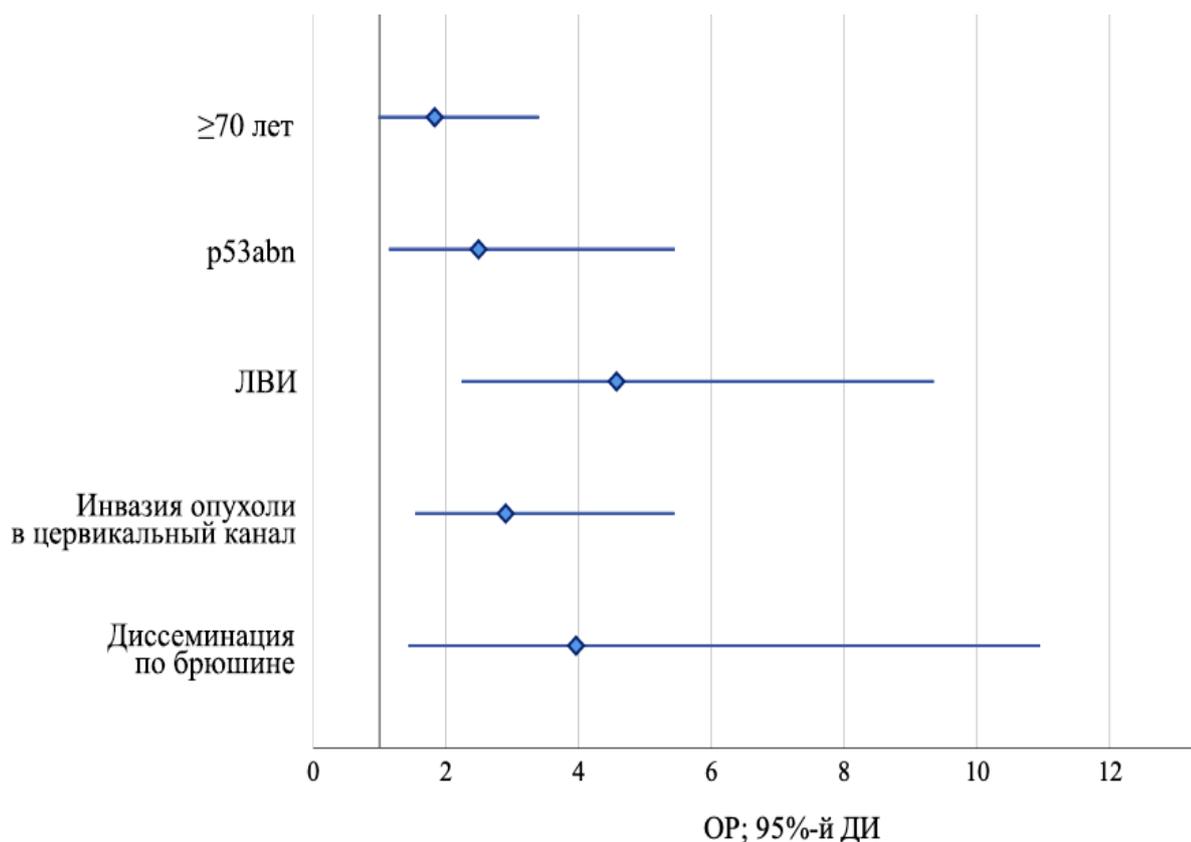


Рисунок 23. Оценки отношения рисков для независимых предикторов развития рецидива в течение 5 лет

При оценке качества прогностической модели, основанной на пропорциональных рисках, с помощью ROC-анализа была получена следующая характеристическая кривая (Рисунок 24).

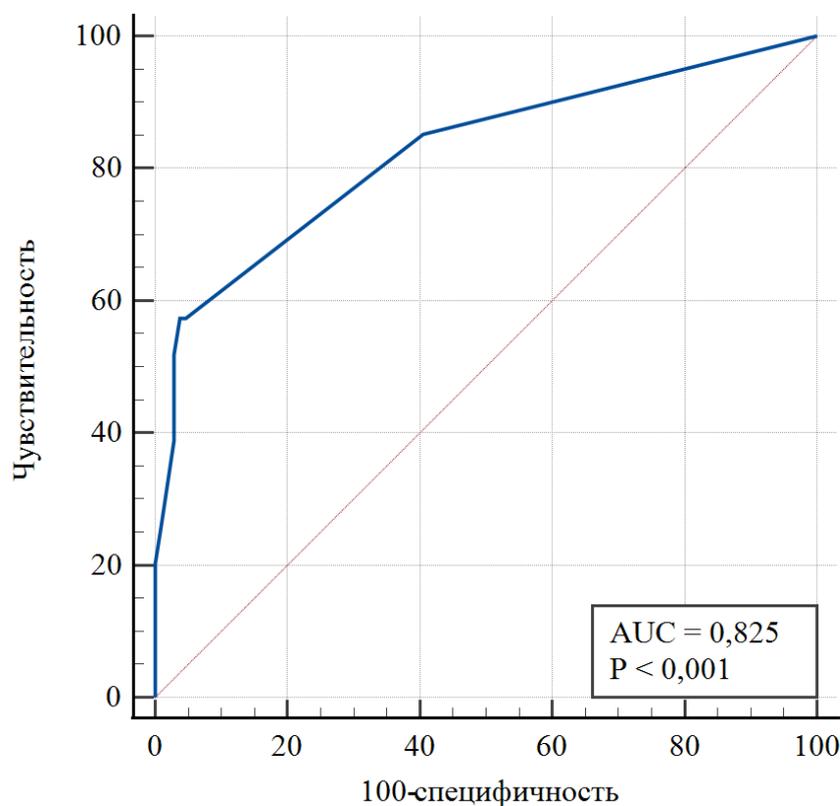


Рисунок 24. ROC-кривая, характеризующая зависимость развитие рецидива в течение 5 лет от значения регрессионной функции

Площадь под ROC-кривой составила  $0,825 \pm 0,036$  с 95%-м ДИ  $0,757 - 0,880$ , что указывает на хорошую различимость между наличием и отсутствием риска для данных факторов в изученной когорте. Значение индекса согласованности (Harrell's C-index) составило  $0,773$  с 95%-м ДИ  $0,714 - 0,832$ , что указывает на хорошие прогностические качества полученной модели риска рецидива в течение 5 лет.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Старение населения представляет собой результат демографических изменений, сдвигов в характере рождаемости, смертности и их соотношений [17]. Согласно международным критериям, население считается старым, если доля лиц в возрасте 65 лет и старше составляет более 7% в структуре всего населения. По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) на 01.01.2022 года, в России 16% населения, т.е. каждый седьмой житель, находится в возрастной группе  $\geq 65$  лет, а количество женщин, в структуре населения вышеуказанного возраста, составляет 66,5% [28].

Увеличение средней продолжительности жизни населения приводит к увеличению числа онкологических заболеваний среди лиц пожилого возраста, что является актуальной проблемой современной онкологии. Данный вопрос требует мультидисциплинарного подхода, с обязательным проведением комплексной гериатрической оценки (КГО) для прогнозирования непосредственных и отдаленных результатов лечения, с целью выбора оптимальной тактики с учетом физического, психического статуса, социальных взаимоотношений и удовлетворенности качеством жизни [15].

Зачастую возраст является одним из основополагающих факторов, влияющих на принятие решения о плане лечения онкологических пациентов пожилого возраста.

Результаты исследования из Великобритании, посвященные оценке предвзятости медицинских работников в лечении пожилых пациенток, страдающих раком молочной железы, продемонстрировали, что участники опроса значительно реже предлагали хирургическое лечение пациенткам старшего возраста – на 3% меньше при достижении 70-летнего возраста (по сравнению с пациентками 60 лет), и на 26% реже при достижении рубежа в 80 лет. Т.е. более старший возраст явился значимым предиктором, влияющим на выбор в сторону отказа от оперативного лечения (ОР – 0,378; 95% ДИ 0,264 - 0,543,  $p < 0,001$ ).

Также данные опроса продемонстрировали, что возраст не был в фокусе внимания респондентов, но часто упоминался наряду с такими факторами как сопутствующая патология, биология опухоли, причина избегания хирургического вмешательства. Кроме этого, встречались ответы, что были случаи, когда пожилой возраст был явным фактором для назначения гормональной терапии в противовес оперативному лечению, в отличие от пациенток младшего возраста, где наблюдалась обратная ситуация. Некоторые участники отметили, что эффективность лечения менее важна для пожилых пациенток [91].

РЭ занимает одну из ведущих позиций в структуре онкопатологии женского населения [5, 86] без тенденции к возможному снижению [86], что связано с ростом значимых факторов риска, в частности продолжающегося старения населения и ожирения [60], что создает предпосылки для увеличения количества пациенток с первично диагностированным РЭ в возрастной группе старше 70 лет.

При анализе литературных данных, в отечественной литературе не найдено работ, посвященных клинико-морфологическим особенностям и отдаленным результатам лечения РЭ у больных пожилого и старческого возраста, а большинство зарубежных публикаций посвящены хирургическим нюансам лечения пациенток данных возрастных групп [94, 102].

Учитывая же, что за последние 10 лет методики лечения РЭ существенно изменились, и продолжают меняться с открытием четырех молекулярно-генетических вариантов опухолей [84], создание стратифицированного по возрасту реестра злокачественных новообразований эндометрия с учетом новых знаний, позволит создать единые клинические рекомендации для сложной группы возрастных больных.

Согласно результатам проведенной нами работы, РЭ у женщин старше 70 лет характеризовался преобладанием карцином high-grade, которые наблюдались у каждой третьей больной ( $p < 0,001$ ), за счет преобладания

неэндометриоидных новообразований (16,98%) с доминированием серозного гистотипа (7,55%) в их структуре ( $p = 0,005$ ).

Схожее распределение морфологической структуры злокачественных новообразований эндометрия продемонстрировали исследователи из Израиля, изучавшие влияние возраста на исходы РЭ ( $\leq 80$  лет vs  $> 80$  лет). В группе пациенток старшего возраста в 45% случаев регистрировались карциномы high-grade за счет преобладания серозных опухолей (17%), тогда как в группе сравнения аналогичные показатели составили 27% и 15% соответственно ( $p = 0,018$ ) [33].

В соответствии с российскими данными, представленными в работе Е.А. Ульрих, средний возраст больных серозным раком эндометрия статистически превышал аналогичный показатель среди больных с эндометриоидной формой заболевания – 63 года против 60 лет соответственно ( $p < 0,05$ ) [25]. Согласно результатам исследования из Кореи, серозные карциномы эндометрия чаще выявляются в возрастной группе  $> 65$  лет по сравнению с эндометриоидными опухолями G3, которые преобладают среди больных младше 65 лет [117], что согласуется с данными С. А. Hamilton, который показал, что средний возраст пациенток в группе серозно-папиллярного рака составил 70 лет, а в группе больных с низкодифференцированной эндометриоидной карциномой – 66 лет ( $p < 0,0001$ ) [135].

А.Н. Балтрукова продемонстрировала, что за прошедшие 50 лет, на фоне увеличения возраста пациенток на момент постановки диагноза «рак эндометрия», эндометриоидные формы новообразований стали встречаться чаще, а неэндометриоидные реже, которые, тем не менее, в возрасте 60 лет и старше выявлялись чаще по сравнению с пациентками младшего возраста. При этом среди неэндометриоидных новообразований преобладал серозный гистотип опухоли. Кроме этого, с увеличением возраста отмечалось увеличение доли эндометриоидных карцином G3 [2].

Справедливо отметить, что в процессе поиска литературы по теме диссертации, были найдены публикации, авторы которых не нашли

статистически значимых различий в степени дифференцировки опухоли в зависимости от принадлежности к возрастной группе [54, 89].

Анализ структуры распространенности опухолевого процесса с учетом возрастного фактора продемонстрировал, что в группе  $\geq 70$  лет преобладали опухоли с глубокой ( $> 1/2$ ) инвазией в миометрий ( $p < 0,001$ ), инвазией в строму шейки матки ( $p=0,002$ ), отдаленными метастазами ( $p=0,024$ ) и наличием ЛВИ ( $p = 0,021$ ). Полученные результаты соотносятся с данными других авторов, в том или ином аспекте, изучавших РЭ среди пациенток пожилого возраста [98, 101].

При этом, несмотря на то, что карциномы high-grade чаще выявлялись среди пациенток старшего возраста ( $p < 0,001$ ), их доля в структуре выше указанных различий с учетом возраста, хоть и была выше, но разница оказалась статистически незначимой. Так, в младшей возрастной группе среди опухолей с глубокой инвазией, злокачественные новообразования high-grade обнаружены в 11/39 случаев (28,2%), а среди пациенток старшего возраста в 25/74 случаев (33,8%),  $p = 0,545$ . Среди карцином с инвазией в строму шейки матки, high-grade опухоли наблюдались в 2/9 (22,2%) случаев в 1-й группе и в 14/28 (50%) во 2-й группе, тем не менее,  $p = 0,143$ . Доля низкодифференцированных карцином в структуре отдаленных метастазов в группе 50-69 лет составила 50% (1/2 случаев), в группе  $\geq 70$  лет 40% (4/10 случаев),  $p=0,793$ .

Полученные статистические различия в распространенности опухолевого процесса в двух возрастных группах приводят к закономерным результатам в виде преобладания распространенных стадий заболевания (III-IV по FIGO) среди пациенток  $\geq 70$  лет - 17,61% против 6,67% в группе сравнения ( $p = 0,003$ ). Доля high-grade опухолей в структуре III-IV стадий РЭ в группе 50-69 лет составила 40% (4/10), в группе 70 лет и старше - 60,7% (17/28),  $p = 0,258$ .

Полученные результаты демонстрируют, что превалирование распространенных стадий заболевания среди больных старшего возраста нельзя объяснить исключительно с позиции преобладания неблагоприятных гистологических вариантов в данной возрастной группе.

Ряд авторов, несмотря на полученные данные, схожие с результатами нашего исследования, не нашли статистически значимых различий в распределении больных по стадиям заболевания с учетом возрастного фактора.

N. Nag-Yahia и соавторы в своей работе продемонстрировали преобладание неэндометриоидных опухолей ( $p = 0,018$ ), опухолей с глубокой инвазией в миометрий ( $p = 0,001$ ) и ЛВИ ( $p = 0,024$ ) среди пациенток  $> 80$  лет в сравнении с группой  $\leq 80$  лет. Тем не менее, распространенные стадии встречались примерно с одинаковой частотой – 19% и 17% соответственно ( $p = 0,073$ ) [33].

Авторы из Турции также демонстрируют отсутствие статистических различий в группах  $< 70$  и  $\geq 70$  лет в распределении пациенток в зависимости от стадии заболевания ( $p = 0,61$ ), несмотря на превалирование неэндометриоидных карцином среди пациенток старшего возраста ( $p = 0,001$ ), опухолей с инвазией  $> 1/2$  миометрия ( $p = 0,003$ ). При этом наличие ЛВИ и инвазия в строму шейки матки не имела статистической разницы с учетом возраста ( $p = 0,085$  и  $p = 0,625$  соответственно). Авторы находят объяснение в ранней диагностике и своевременном лечении заболевания [119].

Полученные нами результаты также демонстрируют раннюю диагностику РЭ, поскольку основным клиническим проявлением патологического процесса, вне зависимости от возраста ( $p = 0,778$ ), явились кровянистые выделения из половых путей на фоне постменопаузы, что являлось причиной своевременного обращения за медицинской помощью. Также не было выявлено значимых различий между группами относительно задержек в лечении, поскольку среднее время течения заболевания от момента появления жалоб до начала специального лечения в обеих группах составило 3 [2; 5] месяца,  $p = 0,701$ .

Ранее опубликованные данные демонстрируют, что пациентки пожилого возраста реже получают хирургическое лечение [36, 64, 101], а также этой категории пациенток реже выполняется этап лимфаденэктомии [63, 98], что создает предпосылки для недооценки стадии заболевания. Это обстоятельство в дальнейшем может повлиять на решение о необходимости проведения

адьювантной терапии, что также, по мнению авторов, изучающих РЭ среди пациенток пожилого возраста, влияет на отдаленные результаты [33, 98, 99].

Согласно данным исследователей из Германии, пациентки в возрасте менее 60 лет не получали хирургическое лечение только лишь в 1,2% случаев, а с увеличением возраста этот показатель неуклонно нарастал: 61-70 лет – 2%, 71-80 лет – 2,7%, > 81 года – 7,1%,  $p = 0,003$ . Кроме этого, пациенткам в младшей возрастной группе (< 60 лет) чаще проводилась лимфаденэктомия по сравнению с группой 71-80 лет (ОШ – 3,4, 95% ДИ 0,19-0,6), > 81 года (ОШ – 0,16, 95% ДИ 0,08-0,31). Эти больные чаще получали брахитерапию в сравнении с группой > 81 года (ОШ – 0,43, 95% ДИ 0,23-0,81), ДЛТ в сравнении с пациентками 71-80 лет (ОШ – 0,57, 95% ДИ 0,37-0,88) и > 81 года (ОШ – 0,5, 95% ДИ 0,28-0,89), а также адьювантную системную терапию по сравнению с лицами 71-80 лет (ОШ – 0,16, 95% ДИ 0,6-0,79) и > 81 (ОШ – 0,53, 95% ДИ 0,46-0,6).

Авторы исследовали причины, по которым пожилые пациентки реже получали адьювантное лечение, объединив больных из групп промежуточного и высокого риска прогрессирования, которым было показано проведение адьювантной терапии. Оказалось, что частота лечения, которое было показано в соответствии с имеющимися рекомендациями, но не назначенное, пропорционально возрастало с увеличением возраста больных ( $p < 0,0001$ ). Выполнение лимфаденэктомии, лучевой и системной терапии чаще не рекомендовали пациенткам старше 70 лет. Частота противопоказаний из-за функционального состояния или сопутствующей патологии также увеличивалась пропорционально возрасту ( $p < 0,001$ ). В группах 71-80 лет и > 80 лет отказ больных от проведения лечения был редкой причиной, по который не проводился должный объем лечебных мероприятий. Напротив, женщины младше 70 лет, чаще отказывались от рекомендованной терапии по сравнению с другими группами. Пациентки младше 60 лет практически всегда получали все необходимое лечение, и главной причиной несоответствия лечения принятым стандартам, был отказ самих больных. Противопоказания в

связи с коморбидностью были редким явлением в данной когорте пациенток [100].

Вопреки ожиданиям, в нашем исследовании не найдено статистических различий как относительно объема хирургического лечения ( $p = 0,637$ ), так относительно проведенной в послеоперационном периоде адъювантной терапии ( $p = 0,749$ ), что, очевидно, исключает влияние на отдаленные результаты, которые оказались хуже для пациенток  $\geq 70$  лет. 5-летние показатели общей выживаемости оказались ниже в группе пациенток старшего возраста – 69,4% против 96,2% в группе 50-69 лет ( $p < 0,001$ ), очевидно потому, что пожилой возраст ассоциирован с более высоким уровнем сопутствующих заболеваний, которые могут выступать в качестве конкурирующих причин летального исхода.

В проведенном исследовании индекс коморбидности Charlson оказался выше в группе лиц пожилого возраста - 6 [LQ: 6 – UQ: 7] баллов, за счет патологии сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем и заболевания желудочно-кишечного тракта. В группе сравнения аналогичный показатель составил 4 [LQ: 3 – UQ: 5] балла,  $p < 0,001$ .

В ранее представленных работах показано, что наличие сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа и гипертоническая болезнь, снижали показатели общей выживаемости больных РЭ (ОР - 1,58, 95% ДИ 1,07-2,33 и ОР - 1,51, 95% ДИ 1,06-2,15 соответственно) [81].

В нашем исследовании, по результатам однофакторного регрессионного анализа, СД 2 типа, ишемическая болезнь сердца и нарушения сердечного ритма явились факторами, увеличивающими риск смерти в течение 5 лет (ОР - 3,03, 95% ДИ (1,38 – 6,64),  $p = 0,0056$ ; ОР - 2,82, 95% ДИ (1,25 – 6,38),  $p = 0,0128$  и ОР - 2,94, 95% ДИ (1,10 – 7,85),  $p = 0,0309$  соответственно), которые, тем не менее, утратили свое значение при проведении многофакторного анализа, уступив место другим факторам риска.

Крупное ретроспективное исследование, включающее более 30 тысяч пациенток с РЭ, продемонстрировало, что основной причиной смерти во всей

когорте были заболевания сердечно-сосудистой системы - 35,8%, другие причины (которые авторы определили, как универсальную категорию для нечастых причин смерти) – 25,5%, далее следовали злокачественные новообразования другой локализации – 19,8%, и только потом РЭ - 18,9%. У пациенток с локализованными формами заболевания кардиоваскулярные заболевания также выходили на первый план, вне зависимости от степени дифференцировки новообразований: в группе карцином low-grade их доля составила 42,1%, а РЭ, как причина смерти, оказался на четвертом месте, составив 7,2%. В группе high-grade аналогичные показатели составили 33,9% и 26% соответственно, т.е. РЭ вышел на второе место в ранжировании причин летального исхода. При распространенных формах патологического процесса, РЭ являлся ведущей причиной смерти в группах low- и high-grade опухолей – 32,5% и 56% соответственно. Авторы стратифицировали исследуемую когорту на возрастные подгруппы (< 60 лет vs ≥ 60 лет), и продемонстрировали, что в обеих возрастных группах наиболее частой причиной летального исхода при локализованных формах явилась патология сердечно-сосудистой системы, а при распространенном процессе на первое место выходило основное заболевание, вне зависимости от принадлежности к возрастной группе. В данном исследовании РЭ являлся основной причиной смерти в течение первых 5 лет от момента постановки диагноза – 49,8%, далее ведущее место занимала кардиоваскулярная патология – 20,5% [43].

В этой связи нами были оценены 5-летние показатели скорректированной выживаемости, при анализе которой учитывались только случаи смерти от РЭ, которые составили для лиц пожилого возраста 78,1% против 97,4% в группе сравнения ( $p < 0,001$ ).

Полученные результаты соотносятся с большинством авторов, занимающихся возрастными аспектами злокачественных новообразований эндометрия, согласно которым, РЭ в группе пожилых больных характеризуется статистически более низкими показателями общей и скорректированной

выживаемости, а старший возраст является независимым прогностическим фактором, влияющим на эти показатели [33, 98, 101].

В нашем исследовании, по результатам многофакторного анализа, возраст  $\geq 70$  лет также являлся независимым предиктором, влияющим на 5-летнюю общую выживаемость (ОР - 6,98, 95% ДИ 2,05 – 23,79,  $p = 0,0019$ ).

Справедливо отметить, что не все авторы соотносят пожилой возраст с неблагоприятным прогнозом заболевания. В работе Nicole D. Fleming et al. с участием 338 больных с эндометриодной формой РЭ IA-IV стадий (50-69 лет vs  $\geq 70$  лет) показатели общей выживаемости оказались хуже в старшей возрастной группе ( $p = 0,03$ ), тем не менее при проведении многофакторного анализа, возраст  $\geq 70$  лет не являлся независимым фактором, влияющим на этот показатель (ОР - 1,81, 95% ДИ 0,78-4,21). А вот ИБС оказывала статистическое влияние (ОР - 2,7, 95% ДИ 1,08-6,78,  $p = 0,03$ ), что соотносится с выше озвученными данными относительно влияния заболеваний сердечно-сосудистой системы на общую выживаемость больных. Показатели безрецидивной выживаемости также оказались сопоставимы с исследуемых возрастных группах ( $p > 0,05$ ). [89].

Возможно, такие результаты связаны с тем, что в исследование были включены только местно-распространенные стадии РЭ, характеризующиеся довольно высокими показателями выживаемости - 74-92% [60, 62], и отсутствуют распространённые формы заболевания, которые оказывают существенное влияние на показатели выживаемости.

Так, при оценке 5-летней выживаемости больных, получивших лечение в Санкт-Петербурге с 2005 по 2009 год, значения показателей наблюдаемой и относительной выживаемости больных старше 65 лет оказались хуже по сравнению с больными младшего возраста ( $< 65$  лет) –  $81,6 \pm 0,9\%$  против  $57,9 \pm 1,4\%$  и  $85,3 \pm 1,0\%$  против  $73,5 \pm 1,7\%$  соответственно. При этом в старшей возрастной группе доля лиц с III и IV стадиями заболевания составила 27% против 16% в группе младше 65 лет, что отразилось на показателях

выживаемости. При локализованных формах патологического процесса (I-II стадии) выживаемость больных не имела различий в обеих группах [20].

Согласно результатам проведенного нами исследования, несмотря на благоприятный прогноз заболевания при местно-распространенных формах заболевания, показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости оказались статистически ниже в группе старше 70 лет ( $p = 0,0001$ ,  $p = 0,0012$  и  $p = 0,0006$  соответственно). При распространенных стадиях РЭ значимых различий в показателях выживаемости между группами обнаружено не было.

В работе О.У. Celik, в которую были включены все стадии и гистотипы РЭ, отсутствовали статистические различия в показателях скорректированной и безрецидивной выживаемости с учетом возрастного фактора ( $< 68$  vs  $\geq 68$  лет),  $p = 0,691$  и  $p = 0,241$  соответственно, и единственным предиктором, влияющим на эти показатели, по данным многофакторного анализа, явилась стадия заболевания (III-IV vs I-II) - ОШ - 6,315, 95% ДИ 1,269–31,417 ( $p = 0,024$ ) и ОШ -3,495, 95% ДИ 1,592–7.675 ( $p = 0,002$ ) соответственно [57].

В нашей работе распространенные формы РЭ явились фактором, увеличивающим риск развития рецидива заболевания и риск смерти в течение 5 лет согласно результатам однофакторного анализа (ОР - 9,36, 95% ДИ 5,17 – 16,94,  $p < 0,0001$  и ОР - 12,60, 95% ДИ 5,56 – 28,57,  $p < 0,0001$  соответственно), однако, при проведении многофакторного анализа, утратившим свое значение.

Рецидив РЭ зарегистрирован у 38 (48,1%) из 79 пациенток, включенных в анализ 5-летней безрецидивной выживаемости в старшей возрастной группе и 16 (19,8%) из 81 в группе сравнения,  $p < 0,001$ . Основным вариантом рецидива среди пациенток 70 лет и старше явился местный – 39,5%, среди лиц 50-69 лет – отдаленные метастазы (43,8%),  $p = 0,483$ .

В работе L. Ouldamer et al. возраст  $\geq 65$  лет увеличивал риск рецидива РЭ в 1,95 раза (95% ДИ 1,4-2,72,  $p < 0,0001$ ) и регистрировался у 21% больных данной возрастной группы против 10,8% в группе  $< 65$  лет,  $p < 0,0001$ . При этом ведущим вариантом рецидива в обеих возрастных группах явились

отдаленные метастазы – 43,6% и 39,3% соответственно. Второе место локализации первого эпизода рецидива заболевания в старшей возрастной группе занимало метастатическое поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов – 20,3%. Далее следовал канцероматоз брюшины – 17,3%, культя влагалища – 10,5% и вторичные изменения в малом тазу – 8,3%. В группе сравнения ранжирование мест, в зависимости от первого эпизода рецидива РЭ, было следующее: канцероматоз брюшины – 26,8%, культя влагалища – 14,3%, метастатическое поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов – 12,5%, вторичные изменения в малом тазу – 7,1%. Различия между группами оказались статистически значимы,  $p < 0,001$  [44].

В исследовании Pauline T. Truong et al., авторы не выявили статистических различий в локализации первого эпизода рецидива заболевания в зависимости от возраста больных ( $< 65$ ,  $65-74$ ,  $\geq 75$  лет), тем не менее, среди лиц  $\geq 75$  лет основной локализацией рецидива заболевания явились отдаленные метастазы – 11%, в группе  $65-57$  лет и  $< 65$  лет – вторичные изменения в брюшной полости (11% и 6% соответственно), а старший возраст не явился статистически значимым предиктором, влияющим на показатели безрецидивной выживаемости [132].

В нашей работе 5-летние показатели безрецидивной выживаемости в старшей возрастной группе составили 51,9%, тогда как в группе сравнения аналогичный показатель равнялся 80,2%,  $p < 0,001$ , а возраст  $\geq 70$  лет продемонстрировал тенденцию к статистической значимости относительно увеличения риска рецидива заболевания в течение 5 лет при проведении многофакторного анализа (ОР - 1,83, 95% ДИ 0,98 - 3,4,  $p = 0,0571$ ).

Данные о четырех подтипах РЭ [84] послужили основой для формирования новых подходов в адъювантном лечении РЭ, в связи с чем, представляется интересным, существуют ли возрастные особенности карцином эндометрия внутри молекулярных подгрупп.

Метаанализ 2021 года, объединивший 6 исследований и включивший 1879 пациенток показал, что средний возраст в подгруппах p53abn и dMMR

выше по сравнению POLE-mut опухолями и опухолями без специфических изменений –  $71,1 \pm 0,5$  и  $66,5 \pm 0,6$  лет против  $58,6 \pm 2,7$  и  $64,2 \pm 1,9$  лет соответственно [51], что соотносится с полученными нами данными. Средний возраст пациенток в подгруппах с наличием молекулярных изменений превышал аналогичный показатель в подгруппе с их отсутствием и составил 72 [64; 76] года в подгруппе dMMR и 74 [72; 76] года в p53abn против 65 [58; 72] в подгруппе pMMR/p53wt ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что между подгруппами со специфическим молекулярным профилем статистически значимых различий в среднем возрасте больных зарегистрировано не было ( $p = 0,235$ ).

Основную массу среди пациенток старше 70 лет составили опухоли с dMMR и p53abn – 44,53% и 13,28% соответственно, в то время как среди лиц 50-69 лет преобладали опухоли без специфического молекулярного профиля – 71,8%,  $p < 0,001$ . Результаты исследователей из Финляндии демонстрируют, что доля лиц старше 65 лет в подгруппе dMMR составляет 63,4%, а в p53abn достигает максимальных цифр в 75,4%, в то время как в подгруппе NSMP аналогичный показатель оказывается значительно меньше – 53,2%, а в подгруппе POLE-mut процент пожилых людей наименьший – 29,7%,  $p < 0,0005$  [50].

D. Ваугатоглу и соавторы, изучившие структуру опухолей эндометрия high-grade с позиции классификации ProMisE, продемонстрировали, что процент пациенток старше 60 лет наибольший в подгруппе p53abn – 85%, второе место занимают POLE-mut опухоли – 66,7%, далее следует подгруппа p53wt – 61,5%, а наименьшая доля пожилых людей отмечена в подгруппе MSI – 60,9%,  $p = 0,122$  [47]. Авторы из Нидерландов, изучившие аналогичную структуру карцином эндометрия, напротив, показали, что доля лиц  $\geq 70$  лет доминирует в подгруппах NSMP и p53abn – 55,7% и 54,7% соответственно, в подгруппе dMMR исследуемый показатель составил 41,1%, в подгруппе POLE-mut – 21,1% ( $p = 0,005$ ) [121].

Большинство авторов отмечают наличие статистических различий в распределении основных морфологических вариантов РЭ в зависимости от

принадлежности к молекулярной подгруппе, с преобладанием неэндометриоидного гистотипа в наиболее прогностически неблагоприятной подгруппе – p53abn [50, 73].

Метаанализ 2019 года продемонстрировал, что количество неэндометриоидных карцином в подгруппе p53abn достигает 73%, в подгруппе без специфических молекулярных изменений этот показатель составил всего лишь 3,3%, в подгруппах dMMR и POLE-mut зарегистрированы схожие показатели – 14,2% и 13,9% соответственно [79].

Наличие значимых различий в распределении основных гистотипов злокачественных новообразований эндометрия, приводит к результатам, которые демонстрируют большинство авторов исследуемых нами литературных источников – наличие статистических различий в степени дифференцировки опухолей в зависимости от молекулярной подгруппы РЭ, с превалированием карцином high-grade в подгруппе p53abn, достигающим по различным оценкам 44,4-86,7%. В то время, как в оставшихся трех подгруппах, основная масса злокачественных новообразований представлена опухолями low-grade [83, 105, 133].

Полученные нами результаты подтверждают данные литературы. Подгруппа p53abn характеризовалась преобладанием карцином high-grade (84,2%) за счет превалирования неэндометриоидного гистотипа в их структуре (68,5%), ведущим вариантом которого явилась серозная аденокарцинома (57,9%),  $p < 0,001$ .

В подгруппах dMRR и pMMR/p53wt опухоли в основном были представлены эндометриоидными карциномами (94,32% и 95,66% соответственно,  $p=0,645$ ) low-grade (81,8% и 88,4% соответственно,  $p = 0,166$ ).

Последние рекомендации ESGO-ESTRO-ESP определяют тактику ведения пациенток не только на основании традиционных патогистологических факторов, но также рекомендуют использовать данные молекулярной классификации, если таковые имеются. Так, например, пациентки из подгрупп dMMR или NSMP при наличии эндометриоидной карциномы low-grade,

отсутствии ЛВИ и I стадии заболевания, могут быть отнесены к группе низкого или промежуточного риска прогрессирования в зависимости от уровня инвазии опухоли в миометрий. Тогда как для светлоклеточных опухолей с наличием миометральной инвазии, относящихся к аналогичным молекулярным подгруппам, на сегодняшний день накоплено недостаточно данных, чтобы отнести случай к той или иной группе прогностического риска, что требует проведения дальнейших исследований [70].

Анализ литературных источников относительно миометральной инвазии опухолей эндометрия дал противоречивые результаты. Ряд авторов демонстрируют схожие данные, отмечая, что опухоли с инвазией более половины толщины миометрия в большинстве случаев наблюдаются в подгруппах p53abn и dMMR. По данным S. Kommoss и соавторов инвазия > 50% миометрия в подгруппе dMMR составила 45,7%, p53abn – 43,6%, p53wt – 27,2%, POLE-mut – 21,4%,  $p = 0,002$  [73]. Аналогичные результаты, полученные Anne M. Kolehmainen и соавторами, составили 41,8%, 58%, 38,1% и 20% соответственно,  $p = 0,002$  [105]. Другие авторы демонстрируют, что, несмотря на превалирование опухолей с глубокой миометральной инвазией в подгруппах p53abn (50%) и dMMR (41,2%), статистических различий между группами получено не было,  $p = 0,08$  [83].

Дать оценку прогностическому значению уровня миометральной инвазии в свете классификации ProMisE, попытались авторы метаанализа 2021 года. Они пришли к выводу, что глубокая инвазия опухоли в миометрий (> 50%) не является независимым прогностическим фактором, влияющим на показатели общей выживаемости у пациенток с РЭ, но, влияющим на риск рецидива заболевания вне зависимости от молекулярной подгруппы злокачественного новообразования, подчеркивая, что полученные данные требуют дальнейшего изучения в рамках каждой молекулярной подгруппы TCGA [122].

Нами не найдено статистически значимых различий между молекулярными подгруппами в зависимости от уровня инвазии опухоли в миометрий ( $p = 0,418$ ). Наибольший процент опухолей с инвазией >1/2

миометрия отмечен в подгруппе p53abn – 47,37%, второе место заняли опухоли с дефицитом белков системы репарации ДНК – 42,05%, на третьем месте – злокачественные новообразования без специфического молекулярного профиля – 35,66%.

В нашем исследовании, по результатам многофакторного анализа, инвазия  $>1/2$  толщины миометрия ассоциировалась с повышением риска смерти в течение 5 лет в 3,03 раза (ОР - 3,03, 95% ДИ 1,26 – 7,28,  $p = 0,0132$ ).

ЛВИ является известным фактором риска метастазирования в лимфатические узлы, выявление которых в дальнейшем определяет тактику ведения пациентки относительно принятия решения о необходимости проведения адъювантной терапии [70, 90, 97], в связи с чем представляет интерес в контексте предложенной классификации.

Согласно результатам работы A. Jamieson et al., ЛВИ в 60% случаев наблюдалась в подгруппе p53abn с частотой поражения лимфатических узлов 44,8%, далее следовали опухоли с dMMR – 34% и 14,9%, POLE-mut – 28,6% и 14,2%, NSMP -20,3% и 10,8% соответственно. По результатам однофакторного анализа молекулярная подгруппа p53abn ассоциировалась с повышенным риском метастатического поражения лимфатических узлов (ОР – 4,88%, 95% ДИ 1,17-20,26,  $p = 0,004$ ), и сохраняла свое значение в многофакторном анализе ( $p = 0,021$ ) [67].

Авторы из Финляндии продемонстрировали схожие с предыдущими авторами данные относительно ранжирования молекулярных подгрупп, за исключением того, что третье место заняли NSMP опухоли, а на последнем месте оказалась наиболее прогностически благоприятная группа - POLE-mut новообразования,  $p = 0,015$ . В соответствие с результатами многофакторного анализа, ЛВИ ассоциировалась с более высоким риском распространенных стадий заболевания – ШС-IV, а соответственно, и более высокой частотой метастатического поражения лимфатических узлов (ОШ – 3,5, 95% ДИ 1,9-6,4,  $p < 0,0005$ ) [105].

Польские исследователи, изучая структуру опухолей high-grade, продемонстрировали, что процент ЛВИ в подгруппе p53abn составил 62,5%, при этом, частота опухолевого поражения лимфатических узлов составила 65%. На втором месте была самая благоприятная подгруппа – POLE- mut – 47,6% и 33,3%, далее следовали опухоли без специфических молекулярных изменений – 46,2% и 7,7%, последнее место заняли опухоли MSI – 17,4% и 17,4% соответственно ( $p = 0,008$  и  $p = 0,001$  соответственно). При этом, несмотря на схожие показатели в двух диаметрально противоположных подгруппах, лучшие показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости отмечены в POLE-mut подгруппе [47].

В работе A. Leon-Castillo et al., напротив, не обнаружено статистически значимых различий в наличии / отсутствии ЛВИ в опухолях high-grade в зависимости от молекулярной подгруппы ( $p = 0,456$ ), при этом, выраженная ЛВИ, согласно результатам многофакторного анализа, явилась важным прогностическим фактором, влияющим на возникновение рецидива (OR – 2,5, 95% ДИ 1,34-4,66,  $p = 0,004$ ), показатели общей (OR – 2,38, 95% ДИ 1,37-4,13,  $p = 0,002$ ) и скорректированной выживаемости (OR – 2,93, 95% ДИ 1,5-5,7,  $p = 0,002$ ), независимо от молекулярной подгруппы и других клинико-патологических факторов [121].

A. Jamieson и соавторы в своей работе поднимают интересные вопросы в свете ассоциации молекулярных подгрупп РЭ с вторичными изменениями в лимфатических узлах, поскольку молекулярная классификация показывает высокую воспроизводимость между патологами (в отличие от гистотипа и grade опухоли) и хорошим соответствием между предоперационной биопсией эндометрия и окончательным послеоперационным гистологическим заключением, задавая вопрос - можно ли использовать данную классификацию для отбора пациенток, которым показано проведение лимфаденэктомии при клинически выраженной I стадии заболевания? Поскольку традиционные параметры, которые обычно используются для предоперационной оценки потенциального поражения лимфатических узлов (гистотип, grade,

миометральная инвазия), могут изменять свои характеристики после окончательной оценки операционного материала [67].

В нашем исследовании обнаружены статистически значимые различия в оценке ЛВИ и поражении тазовых лимфатических узлов в изучаемых подгруппах.

Частота обнаружения ЛВИ в подгруппе dMMR составила 12,5%, с частотой поражения лимфатических узлов - 10%. Далее следовала подгруппа p53abn, в которой ЛВИ обнаружена только в 1 случае, что составило 5,3%, при этом вторичные изменения в лимфатических узлах выявлены в 26,7%, на последнем месте были опухоли без специфического молекулярного профиля – 2,9% с частотой поражения лимфатических узлов 4,2% ( $p = 0,017$  и  $p = 0,011$  соответственно).

Поражение парааортальных лимфатических узлов было зарегистрировано в двух случаях в группе старше 70 лет (1 случай в подгруппе p53abn, 1 случай в подгруппе pMMR/p53wt,  $p = 0,659$ ), среди пациенток 50-69 лет вторичных изменений в парааортальных лимфоузлах обнаружено не было.

По нашим данным, ЛВИ явилась независимым прогностическим фактором, ассоциированным с повышенным риском рецидива РЭ в течение 5 лет, по результатам многофакторного анализа (ОР - 4,57, 95% ДИ 2,24 – 9,35,  $p < 0,0001$ ).

Учитывая, что молекулярные подгруппы РЭ разнятся по основным морфологическим характеристикам, описанным выше, большинство авторов, найденных нами исследований, демонстрируют наличие статистических различий в распределении по стадиям заболевания, с преобладанием I-II стадии в подгруппе POLE-mut, и наименьшим количеством местно-распространенных стадий в подгруппе p53abn. Подгруппы dMMR и p53wt занимают промежуточное положение [48, 83, 105].

Если взять работы, где авторы берут за основу более однородные группы, например, только опухоли high-grade, то статистические различия могут несколько стираться.

Исследователи из Ванкувера, изучившие структуру светлоклеточных карцином в разрезе классификации ProMisE, продемонстрировали отсутствие значимых различий в распределении молекулярных подгрупп в зависимости от стадии заболевания,  $p = 0,983$  [108]. Не нашли статистической закономерности и авторы из Нидерландов, включившие в свое исследование злокачественные новообразования high-grade,  $p = 0,212$  [121].

Напротив, Т. Bosse с соавторами, взявшие в основу своей работы эндометриоидные опухоли G3, показали, что в подгруппе POLE-mut основная масса опухолей была представлена I стадией – 98%. Карциномы NSMP и dMMR относительно равномерно распределялись внутри I-IV стадий, а в самой неблагоприятной подгруппе – p53abn большинство опухолей относились к карциномам IA (56%) ( $p = 0,003$ ) и несмотря на это, данная молекулярная подгруппа характеризовалась худшими показателями общей и безрецидивной выживаемости [106].

Опухоли из подгруппы dMMR и pMMR/p53wt характеризовались преобладанием местно-распространенных форм РЭ (I-II по FIGO) – 86,4% и 92% соответственно ( $p = 0,170$ ) в силу схожих морфологических характеристик.

Напротив, в подгруппе p53abn в трети случаев (31,6%) регистрировались распространенные стадии заболевания (III-IV), что оказалось выше, чем в подгруппах dMMR и pMMR/p53wt, в которых аналогичный показатель составил 13,6% и 8% соответственно ( $p = 0,058$  и  $p = 0,002$  соответственно).

Важно подчеркнуть, что молекулярные подгруппы оказались сопоставимы как по объему оперативного лечения, так и по проведенной адъювантной терапии, в том числе, и с учетом возрастного фактора, что, очевидно, исключает возможность влияния на отдаленные результаты.

В подгруппе dMMR оценка исследуемых параметров с позиции возраста не выявила статистических различий между группами. Обращает на себя

внимание, что 10 (91%) из 11 случаев ЛВИ в данной подгруппе пришлось на пациенток  $\geq 70$  лет,  $p = 0,052$ .

В подгруппе pMMR/p53wt карциномы high-grade встречались в 4,6 раз чаще в группе  $\geq 70$  лет, чем в группе сравнения ( $p = 0,004$ ). Также обнаружено, что опухоли с инвазией  $>1/2$  миометрия среди лиц старшего возраста встречались у каждой второй пациентки, тогда как в группе 50-69 лет только лишь у каждой четвертой ( $p = 0,041$ ). По остальным параметрам статистически значимых различий обнаружено не было.

На сегодняшний день является доказанным факт различного прогноза заболевания в зависимости от принадлежности к молекулярной подгруппе, с лучшими показателями выживаемости в подгруппе POLE-mut, и диаметрально противоположными результатами среди опухолей p53abn. Остальные две подгруппы (dMMR и NSMP) демонстрируют промежуточный результат [53, 107], что лежит в основе проспективных исследований, направленных на поиски оптимального адъювантного лечения, либо его возможной деэскалации, как, например, среди карцином POLE-mut [31, 118; 130].

В проведенной работе, опухоли p53abn характеризовались ожидаемо худшими патогистологическими особенностями и отдаленными результатами, несмотря на отсутствие статистических различий с подгруппами сравнения относительно объема хирургического лечения и проведенной адъювантной терапии. Тем не менее, в рамках данной работы нельзя сделать однозначных выводов относительно прогноза заболевания с учетом возрастного фактора, поскольку основная масса всех случаев пришлось на пациенток  $\geq 70$  лет.

По результатам проведенного многофакторного анализа подгруппа p53abn сопровождалась увеличением риска смерти в течение 5 лет в 4 раза (ОР – 4,0, 95% ДИ 1,29 – 12,38,  $p = 0,0019$ ), рецидива РЭ в 2,49 раз (ОР – 2,49, 95% ДИ 1,14 – 5,45,  $p=0,0227$ ).

Подгруппа pMMR/p53wt продемонстрировала схожие с подгруппой dMMR как морфологические характеристики, так и отдаленные результаты,

демонстрируя, очевидно, промежуточный результат, поскольку подгруппы POLE-mut в нашем исследовании выделено не было.

Включение в анализ выживаемости фактора возраста в подгруппе dMMR продемонстрировало отсутствие статистических различий в 5-летних показателях общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости между возрастными группами ( $p = 0,146$ ,  $p = 0,523$  и  $p = 0,501$  соответственно).

По-видимому, возраст, не оказывает влияние на прогноз заболевания в подгруппе dMMR, а определяется наличием соответствующих изменений.

В работе Lisa Vermij и соавторов не обнаружено влияние возраста ( $\leq 60$  vs  $> 60$  лет) на показатели безрецидивной выживаемости в подгруппе dMMR (OR – 1,55, 95% ДИ 0,88-2,74,  $p = 0,13$ ) [120].

Несмотря на то, что опухоли без специфического молекулярного профиля характеризовались схожими отдаленными результатами с карциномами из подгруппы dMMR, включение в статистический анализ фактора возраста демонстрирует худший прогноз для пациенток  $\geq 70$  лет. При этом сравниваемые возрастные группы были сопоставимы по проведенному хирургическому и адъювантному лечению, что, скорее всего, исключает взаимосвязь неблагоприятного прогноза РЭ с недостаточным объемом специализированного лечения в группе больных старшего возраста.

A. Leon-Castillo и соавторы [121] изучившие прогностическое значение молекулярной классификации среди карцином high-grade, продемонстрировали, что схожие худшие показатели выживаемости были в подгруппах p53abn и NSMP. При этом 5-летние показатели частоты рецидивов, общей и скорректированной выживаемости составили для подгруппы p53abn 41,5%, 54% и 65,9% соответственно, для подгруппы без специфического молекулярного профиля аналогичные показатели были 37,9%, 55,7% и 68,7% соответственно. Исследуемые параметры в подгруппах POLE-mut и dMMR оказались гораздо лучше – 5,4%, 86,8% и 97,4% и 12%, 75,7% и 90% соответственно. Т.е. в представленной работе подгруппа NSMP перешла от промежуточного к неблагоприятному прогнозу. Данная закономерность

сохранялась даже при исключении из статистического анализа случаев, в которых не проводилась лимфаденэктомия, и соответственно, могла быть недооценена стадия заболевания, что могло повлиять на последующую тактику ведения пациенток, а подгруппы p53abn и NSMP явились независимыми прогностическими факторами возникновения рецидивов и более худших показателей выживаемости. Аналогичная закономерность сохранилась и при включении в статистический анализ только тех случаев, при которых не проводилась адъювантная терапия.

Авторы статьи рассуждают о том, что в настоящее время подгруппа NSMP представляет собой молекулярно-гетерогенную группу без каких-либо объединяющих молекулярных признаков, и что, возможно, внутри того, что сейчас называется NSMP, существуют дополнительные подгруппы с определенным клиническим исходом. Полученные результаты авторы публикации объясняют тем, что исследуемая когорта обогащена злокачественными новообразованиями high-grade, в отличие от большинства исследований, в которых подгруппа NSMP представлена эндометриоидными опухолями low-grade [56, 107], предполагая, что карциномы high-grade, относящиеся к подгруппе NSMP, могут представлять отдельную подгруппу с худшим клиническим исходом, чем эндометриоидные новообразования low-grade [121], демонстрируя прогноз, схожий с опухолями из подгруппы p53abn [129].

В нашем исследовании опухоли high-grade в подгруппе без специфического молекулярного профиля статистически чаще встречались в старшей возрастной группе – 22,3% против 4,8% в группе 50-69 лет ( $p = 0,002$ ).

Доля high-grade карцином в подгруппе pMMR/p53wt в структуре смерти в течение 5 лет в старшей возрастной группе составила 50% (5/10), так же, как и в группе 50-69 лет - 50% (1/2),  $p = 1,0$ . В структуре рецидива РЭ в течение 5 лет низкодифференцированные опухоли встречались чаще в группе  $\geq 70$  лет- 38,5% (5/13), по сравнению с младшей возрастной группой, где аналогичный

показатель составил 14,3% (1/7), тем не менее, различия оказались статистически не значимы,  $p = 0,260$ .

В проведенном исследовании существует ограничение, связанное с ограниченной доступностью тестирования на мутации в гене POLE, и, возможно, случаи, которые в нашей работе были отнесены в подгруппу pMMR/p53wt, несут именно эти изменения. Учитывая, что доля POLE-mut опухолей не так многочисленна относительно других молекулярных вариантов, составляя по данным различных авторов 4-12% [38, 114], с основной массой приходящейся на пациенток младше 70 лет, мы можем предполагать сохранение статистически худших показателей выживаемости в подгруппе pMMR/p53wt среди пациенток старшего возраста при получении информации относительно наличия мутаций в гене POLE.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что РЭ у пациенток старше 70 лет является более агрессивным с позиции гистологического типа опухоли, степени ее дифференцировки и стадии заболевания на момент постановки диагноза. Несмотря на отсутствие значимых различий в объеме оперативного лечения и проведенной в послеоперационном периоде адъювантной терапии, заболевание характеризуется худшими отдаленными результатами среди лиц старшего возраста, что подтверждается статистически более низкими показателями выживаемости в сравнении с больными 50-69 лет.

Выделение четырех подтипов карцином эндометрия на основании наличия/отсутствия определённых молекулярно-генетических изменений [84], продемонстрировало, что РЭ представляет гетерогенный опухолевый процесс не только с позиции гистологических характеристик, но и биологии опухоли, определяющих течение заболевания и отдаленные результаты. В этой связи становится очевидным, что неблагоприятный прогноз РЭ среди лиц старшего возраста вряд ли можно объяснить только лишь неблагоприятными морфологическими характеристиками карцином эндометрия в этой возрастной группе.

Поэтому, на наш взгляд, представляется актуальным вопрос: существуют ли возрастные особенности опухолей эндометрия внутри молекулярных подгрупп, либо прогноз заболевания определяется исключительно принадлежность к молекулярной подгруппе?

Результаты, представленные в диссертационном исследовании, соотносятся с данными мировой литературы, согласно которым, карциномы эндометрия с dMMR и опухоли без специфического молекулярного профиля демонстрируют схожие морфологические характеристики и показатели выживаемости [53, 107], занимая, очевидно, промежуточное положение относительно прогноза РЭ, поскольку опухолей из подгруппы POLE-mut (связанных с наилучшим прогнозом) в нашем исследовании выделено не было.

Но, несмотря на всю схожесть исходных данных, характеризующиеся разным "поведением" при включении в статистический анализ фактора возраста.

Согласно полученным нами данным, не обнаружено значимого влияния возраста на клиническое течение и отдаленные результаты в подгруппе опухолей с dMMR, в отличие от подгруппы pMMR/p53wt.

Карциномы эндометрия без специфического молекулярного профиля составляют большую часть злокачественных новообразований эндометрия [38], что также нашло отражение в нашем исследовании, где 56,3% (138/245) всех случаев, включенных в иммуногистохимический анализ, пришлось на подгруппу pMMR/p53wt. В соответствие с литературными данными, указанная подгруппа характеризуется промежуточным прогностическим значением [53, 107]. Хотя, некоторые авторы демонстрируют прогноз сопоставимый с подгруппой p53abn [121], подчеркивая, что на сегодняшний день мы не обладаем полной информацией относительно того, что представляет из себя подгруппа NSMP, предполагая наличие внутри нее дополнительных подгрупп с различным клиническим исходом [121].

Данная информация становится актуальной в свете проводимых проспективных исследований, направленных на поиск оптимальной адъювантной терапии, либо возможного отказа от ее проведения.

В соответствие с полученными нами данными, опухоли без специфического молекулярного профиля характеризовались худшим прогнозом в группе старше 70 лет, несмотря на отсутствие значимых различий в объеме специализированного лечения.

Важно подчеркнуть, что сопоставление полученных нами данных в возрастном аспекте с результатами исследований других авторов представляется затруднительным в силу того, что в найденных литературных источниках, отсутствует сравнительная оценка каких-либо возрастных групп.

Полученные результаты создают предпосылки для дальнейшего изучения прогностического значения фактора возраста внутри молекулярных подгрупп.

## ВЫВОДЫ

1. РЭ у пациенток старше 70 лет, в сравнении с группой 50-69 лет, характеризуется преобладанием карцином high-grade (27,2% против 12%,  $p < 0,001$ ) за счет превалирования неэндометриоидного гистотипа опухолей (16,98% против 4,7%,  $p = 0,005$ ). Распространенные формы заболевания (III-IV стадии по FIGO) среди женщин в возрасте  $\geq 70$  лет наблюдались в 17,6% случаев против 6,7% в группе сравнения ( $p = 0,003$ ). Изучаемые возрастные группы были сопоставимы по объему хирургического лечения ( $p = 0,637$ ) и проведенной в послеоперационном периоде адъювантной терапии ( $p = 0,749$ ).
2. РЭ у больных старше 70 лет характеризуется худшими отдаленными результатами: 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости составили 69,4%, 78,1% и 51,9% против 96,2%, 97,4% и 80,2% в группе 50-69 лет ( $p < 0,001$ ).
3. В группе пациенток старше 70 лет преобладают опухоли с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR) – 44,5% и наличием мутаций в гене TP53 (p53abn) – 13,3%, в отличие от группы сравнения, где основную массу составили опухоли без специфического молекулярного профиля (pMMR/p53wt) – 71,8%,  $p < 0,001$ .
4. В группе старше 70 лет карциномы из подгруппы dMMR характеризуются преобладанием новообразований low-grade – 85,9%, представлены в 94,7% эндометриоидным гистотипом, выявляемые на I-II стадии по FIGO в 84,2% случаев. Аналогичные показатели в группе 50-69 лет составили 74,2%, 93,5%, 90,3% ( $p = 0,171$ ,  $p = 0,628$ ,  $p = 0,425$ ). Опухоли из подгруппы pMMR/p53wt в группе  $\geq 70$  лет в 90,7% случаев представлены эндометриоидными новообразованиями, выявляемые на стадии локализованного процесса в 88,8% случаев, доля карцином high-grade составляет 22,3%. Аналогичные показатели в группе сравнения составили 98,8%, 94,1%, 4,8% ( $p = 0,119$ ,  $p = 0,257$ ,  $p = 0,002$ ). В подгруппе p53abn 89,5% (17/19) всех случаев пришлось на пациенток

≥ 70 лет. Опухоли эндометрия с наличием мутаций в гене TP53 в 84,2% случаев представлены новообразованиями high-grade за счет доминирования неэндометриоидных карцином в их структуре – 68,5%, выявляемые в 31,6% случаев на III-IV стадии по FIGO.

5. В подгруппе dMMR 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости в группе ≥ 70 лет составили 79,2%, 90,5% и 55,6% против 100%, 100% и 71,4% в группе 50-69 лет ( $p = 0,146$ ,  $p = 0,523$  и  $p = 0,501$ ).

В подгруппе pMMR/p53wt 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости в группе ≥ 70 лет составили 65,5%, 73,1% и 51,8% против 95,6%, 97,8% и 84,4% в группе 50-69 лет ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,003$  и  $p = 0,006$ ).

В подгруппе p53abn 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости составили 20%, 25% и 9,1%.

6. Факторами, влияющими на 5-летние показатели общей выживаемости, явились следующие: возрастная группа ≥ 70 лет (ОР - 6,98;  $p = 0,0019$ ), молекулярный подтип РЭ p53abn (ОР - 4,0;  $p = 0,0161$ ) и инвазия опухоли > 1/2 толщины миометрия (ОР - 3,03;  $p = 0,0132$ ).

Независимыми предикторами рецидива РЭ в течение 5 лет являлись: инвазия опухоли в цервикальный канал (ОР - 2,9;  $p = 0,009$ ), лимфоваскулярная инвазия (ОР - 4,57;  $p < 0,0001$ ), молекулярный подтип РЭ p53abn (ОР - 2,49;  $p = 0,0227$ ), диссеминация патологического процесса по брюшине (ОР - 3,96;  $p = 0,0081$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. РЭ в группе пациенток старше 70 лет характеризуется более агрессивным клиническим течением, в этой связи пациентки должны получать оптимальный объем специализированной онкологической помощи, в соответствии с существующими клиническими рекомендациями. Только возраст не может служить причиной для сужения показаний к выполнению радикального хирургического лечения и проведению адъювантной лучевой и химиолучевой терапии.
2. Злокачественные новообразования из подгруппы p53abn характеризуются неблагоприятным прогнозом. Для выявления молекулярной подгруппы p53abn рекомендуется рутинное исследование всех карцином тела матки иммуногистохимическим методом с использованием антител к p53 на этапе диагностики.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Представляется перспективным дальнейшее изучение прогностического значения молекулярной классификации на больших выборках пациенток, стратифицированных по возрасту, с целью максимальной персонализации подходов комбинированного лечения.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БРВ – безрецидивная выживаемость

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия

ЛТ – лучевая терапия

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

РЭ – рак эндометрия

СВ – скорректированная выживаемость

СЛТ – сочетанная лучевая терапия

ХТ- химиотерапия

dMMR (mismatch repair-deficient) - дефицит системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК

ESGO-ESTRO-ESP (European Society of Gynecological Oncology - European Society for Radiotherapy and Oncology - European Society of Pathology) - Европейское общество гинекологов-онкологов - Европейское общество по лучевой терапии и онкологии – Европейское общество патологов)

MMR (mismatch repair system) - система репарации неспаренных нуклеотидов ДНК

p53abn (abnormal) – мутантный тип белка p53

p53wt (wild type) – дикий тип белка p53

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрусова, Н.Н. PD-L1 как потенциальная мишень в противораковой терапии (обзор) / Н.Н. Андрусова, М.А. Колганова, А.В. Алешина. И.Е. Шохин // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т.10, №1. - С. 31-36.
2. Балтрукова, А.Н. Сравнительный динамический анализ особенностей опухолевого процесса и гормонально-метаболического статуса больных при раке эндометрия: специальность 14.01.12 «Онкология», 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Балтрукова Александра Николаевна; Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова – Санкт-Петербург, 2018. – 161 с. - Текст: непосредственный.
3. Воробьев, Р.В. Аналитический обзор проблемы здорового старения в странах Европейского региона ВОЗ и Российской Федерации / Р. В. Воробьев, А.В. Короткова // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2016. - № 5 (51). – [Электронный ресурс]. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/774/30/lang,ru/> (дата обращения 20.05.2023).
4. Вторушин, С.В. Современные предпосылки для молекулярно-генетической классификации рака эндометрия / С.В. Вторушин, Р.Д. Малых // Архив патологии. – 2017. - №3. – С. 57-62.
5. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2022. – 252 с.
6. Кедрова, А.Г. Клинический опыт расширения возможностей терапии больных раком тела матки при прогрессировании / А.Г. Кедрова, С.Э.

- Красильников, А.И. Беришвили, Е.А. Звездкина // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т.18, №1. – С. 103-110.
7. Кондратовский, П.М. Нарушения в системе белка p53 и их влияние на патогенез хронических лимфопролиферативных заболеваний / П.М. Кондратовский, А.И. Дубиков, А.Ю. Дорошевская // Онкогематология. – 2011. – Т.6, №3. – С. 65-75.
8. Кузнецов, В.В. Хирургическое лечение рака тела матки / В.В. Кузнецов, В.М. Нечушкина // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 25-32.
9. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск шестой. Пособие для врачей. / Под ред. чл.-корр. РАН, проф. А.М. Беляева. – СПб, 2023. – 498 с.
10. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии / А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, А.С. Цуканов [и др.] // Злокачественные опухоли – 2019. – Т.9, №4. – С. 59-69.
11. Моисеенко, Т.И. Морфологические особенности рака эндометрия у больных разного возраста / Т.И. Моисеенко, Е.М. Непомнящая, О.Г. Шишкина, М.А. Вовкочина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. - 2012. - № 10 (129). - Выпуск 18. – С. 36 – 39.
12. Население России до 2030 г.: демографические и функциональные прогнозы [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.demoscope.ru/weekly/knigi/ns\\_09/acrobat/glava6.pdf](http://www.demoscope.ru/weekly/knigi/ns_09/acrobat/glava6.pdf) (дата обращения 20.05. 2023).
13. Нечушкина, В.М. Рак тела матки (факторы прогноза и тактика лечения): специальность 14.01.12 «Онкология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Нечушкина Валентина Михайловна;

- Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина – Москва, 2013. – 445 с. - Текст: непосредственный.
14. Онкогеронтология: руководство для врачей / Под ред. В.Н. Анисимова, А. М. Беляева – СПб.: АНМО «Вопросы онкологии», 2017. – 527 с.
15. Оценка и коррекция гериатрического статуса больных метастатическим колоректальным раком на фоне 1-й линии системной терапии / Ю.В. Алексеева, Т.Ю. Семиглазова, С.М. Шарашенидзе [и др.] // Современная онкология. – 2021. – Т.23, №1. – С. 133-140.
16. Погосян, Н.Р. Особенности течения рака эндометрия у женщин репродуктивного периода: специальность 14.00.14 «Онкология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Погосян Нона Рафаэлевна; Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина – Москва, 2001. – 105 с. - Текст: непосредственный.
17. Пономарева, Н.Н. Процесс демографического старения: сущность, особенности и последствия в странах мира / Н.Н. Пономарева // Электронный научный журнал «Вестник Новосибирского государственного педагогического университета». – 2013. – Т. 3., №6. – С. 58-65. - [Электронный ресурс]. – URL: <http://sciforedu.ru/article/615> (Дата обращения 20.05.2023).
18. Прогностическое значение экспрессии p53 у больных раком молочной железы I стадии / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, С.Л.Н. van de Velde [и др.] // Современная онкология. – 2013. – Т.15, №2. - С. 17-21.
19. Рак тела матки у женщин старшего возраста: в чем особенности? / Ю.Е. Гавриш, И.В. Берлев, А.С. Артемьева [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 56-60.
20. Рак эндометрия / Под ред. И.В. Берлева, Л.М. Берштейна, А.Ф. Урманчевой. – СПб.: ЭКО-Вектор, 2017. – 263 с.
21. Румянцев, А.А. Рациональная последовательность терапии распространенного и метастатического рака эндометрия / А.А. Румянцев. – 2022. – Т.18, №2. – С. 119-126.

- 22.Семьянихина, А.В. Клинико-генетические аспекты дифференциальной диагностики наследственного неполипозного колоректального рака / А.В. Семьянихина, А.О. Расулов, Л.Н. Любченко // Успехи молекулярной онкологии – 2019. – Т.6, №2. – С. 21-27.
- 23.Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, 2022. – 239 с.
- 24.Табакман, Ю.Ю. Рак эндометрия. Руководство для врачей / Ю.Ю. Табакман. – М. : Практическая медицина, 2009. – 172 с.
- 25.Ульрих, Е.А. Редкие формы рака тела матки / Е.А. Ульрих, Э.Л. Нейштад // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 68-76.
- 26.Цуканов, А.С. Микросателлитная нестабильность при колоректальном раке (обзор литературы) / А.С. Цуканов, Ю.А. Шелыгин, В.П. Шубин // Колопроктология. – 2017. – №2. – С. 100-104.
- 27.Цуканов, А.С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов: специальность 03.03.07 «Генетика»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Цуканов Алексей Сергеевич; Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих, Медико-генетический научный центр – Москва, 2017. – 233 с. – Текст непосредственный.
- 28.Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2022 года (Статистический бюллетень). – М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2022. – URL: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul\\_chislen\\_nasel-pv\\_01-01-2022.pdf](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2022.pdf) (Дата обращения 20.05.2023).
- 29.Янус, Г.А. Методы молекулярно-генетической диагностики наследственного рака толстой кишки: специальность 14.01.12 «Онкология», 03.02.07 «Генетика» : диссертация на соискание ученой

- степени кандидата медицинских наук / Янус Григорий Аркадьевич; Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова – Санкт-Петербург, 2016. – 239 с. - Текст: непосредственный.
30. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers / A. Talhouk, M.K. McConechy, S. Leung [et al.] // Br J Cancer. – 2015. – Vol. 113 (2). – P. 299-310.
31. A Study of various treatments in serous or p53 abnormal endometrial cancer (CAN-STAMP). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04159155?term=CAN-STAMP&cond=Endometrial+Cancer&draw=2&rank=1&view=record> (дата обращения 20.05. 2023).
32. Adjuvant treatment and clinical trials in elderly patients with endometrial cancer: a time for change? / L.H. Clark, A.L. Jackson, P.A. Gehrig [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2016. – Vol. 26(2). – P. 282-289.
33. Age is an independent predictor of outcome in endometrial cancer patients: An Israeli Gynecology Oncology Group cohort study / N. Hag-Yahia, O. Gerner, R. Eitan [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2021. – Vol. 100 (3). – P. 444-452.
34. Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies / T. Pignon, J.C. Horiot, M. Bolla [et al.] // Radiother Oncol. – 1997. – Vol. 42 (2). – P. 107-120.
35. Ageing, older persons and the 2030 agenda for sustainable development. URL: <https://www.un.org/development/desa/ageing/news/2017/07/ageing-older-persons-and-the-2030-agenda-for-sustainable-development/> (дата обращения 20.05.2023).
36. Ahmed, A. The impact of surgery on survival of elderly women with endometrial cancer in the SEER program from 1992 to 2002 / A. Ahmed, G. Zamba, K. DeGeest, C.F. Lynch // Gynecol Oncol. – 2008. – Vol. 111 (1). – P. 35-40.

37. Alektiar, K.M. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? / K.M. Alektiar, E. Venkatraman, N. Abu-Rustum, R.R. Barakat // *Cancer*. – 2003. – Vol. – 98 (11). – P. 2368-2377.
38. Alexa, M. The TCGA molecular classification of endometrial cancer and its possible impact on adjuvant treatment decisions / M. Alexa, A. Hasenburg, M.J. Battista // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13 (6): 1478 – P. 1-11.
39. An epidemiological model for prediction of endometrial cancer risk in Europe / A. Hsing, L. Dossus, P. Ferrari [et al.] // *Eur J Epidemiol*. – 2016. – Vol. 31 (1). – P. 51-60.
40. Asaoka, Y. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency / Y. Asaoka, H. Ijichi, K. Koike // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373 (20): 1979. – P. 2509-2520.
41. Bokhman, J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma / J.V. Bokhman // *Gynecol Oncol*. – 1983. – Vol. 15 (1). – P. 10-17.
42. Breastfeeding and endometrial cancer risk: an analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium / S.J. Jordan, R. Na, S.E. Johnatty [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2017. – Vol. 129 (6). – P. 1059-1067.
43. Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients / K.K. Ward, N.R. Shah, C.C. Saenz [et al.] // *Gynecol Oncol*. – 2012. – Vol. 126 (2). – P. 176-179.
44. Change in hazard rates of recurrence over time following diagnosis of endometrial cancer: An age stratified multicentre study from the FRANCOGYN group / L. Ouldamer, S. Bendifallah, G. Body [et al.] // *Eur J Oncol*. – 2018. – Vol. 44 (12). – P. 1914-1920.
45. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie // *J Chronic Dis*. – 1987. – Vol. 40 (5). – P. 373-383.
46. Chemotherapy in elderly patients with gynecological cancer / I. Palaia, E. Loprete, A. Musella [et al.] // *Oncology*. – 2013. – Vol. 85 (3). – P. 168-172.

47. Classification of high-grade endometrium carcinomas using molecular and immunohistochemical methods / D. Bayramoglu, I.S. Kerimoplu, Z. Bayramoplu [et al.] // *Ginekol Pol.* – 2021. – Vol. 94 (1). – P. 3-11.
48. Classification systems of endometrial cancer: a comparative study about old and new / C.A. Coadá, G. Dondi, G. Ravegnini [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. – Vol. 12 (1):33 – P. 1-15.
49. Clinical activity of durvalumab for patients with advanced mismatch repair-deficient and repair-proficient endometrial cancer. A nonrandomized phase 2 clinical trial / Y. Antill, P.S. Kok, K. Robledo [et al.] // *J Immunother Cancer*. – 2021. – Vol. 9 (6): e002255. – P. 1-8.
50. Clinical factors as prognostic variables among molecular subgroups of endometrial cancer / A. Kolehmainen, A. Pasanen, T. Tuomi [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15 (11): e0242733. – P. 1-12.
51. Clinical features of ProMisE groups identify different phenotypes of patients with endometrial cancer / A. Raffone, A. Travaglino, O. Gabrielli [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2021. - Vol. 303 (6). – P. 1393-1400.
52. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations / Y.R. Hussein, B. Weigelt, D.A. Levine [et al.] // *Mod Pathol*. – 2015. - Vol. 28 (4). – P. 505-514.
53. 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 / L.S.E. Eriksson, D. Nastic, P.G. Lindqvist [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2021. – Vol. 58 (3). – P. 457-468.
54. Comparison of perioperative morbidity, perioperative mortality, and disease-specific survival in elderly women  $\geq 70$  years versus younger women  $< 70$  years with endometrioid endometrial cancer / Z. Vaknin, I. Ben-Ami, D. Schneider [et al.] // *Int J Gynecol Cancer*. – 2009. – Vol. 19 (5). – P. 879-883.
55. Concise report on the world population situation in 2014. – New York: United Nations, 2014. – 30 p.

56. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer / A. Talhouk, M.K. McConechy, S. Leung [et al.] // *Cancer*. – 2017. – Vol. 123 (5). – P. 802-813.
57. Defining prognostic factors in older patients with endometrial cancer / O.Y. Celik, M. Unsal, F. Kilic [et al.] // *Ir J Med Sci*. – 2021. – Vol. 191 (3). – P. 1123-1131.
58. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO) / M. Ballester, G. Dubernard, F. Lecuru [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2011. – Vol. 12 (5). – P. 469-476.
59. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 Study / A. Marabelle, D.T. Le, P.A. Ascierto [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2020. – Vol. 38 (1). – P. 1-10.
60. Endometrial cancer / E.J. Crosbie, S.J. Kitson, J.N. McAlpine [et al.] // *Lancet*. – 2022. – Vol. 339. – P. 1412-1428.
61. Endometrial cancer / P. Morice, A. Leary, C. Creutzberg et al. // *Lancet*. – 2016. - Vol. 387(10023). – P. 1094-1108.
62. Endometrial cancer / V. Makker, H. MacKay, I. Ray-Coquard [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2021. – Vol. 7 (1): 88 – P. 1-44.
63. Endometrial cancer in the elderly: does age influence surgical treatments, outcomes, and prognosis? / M. Koual, C. Ngo, A. Girault [et al.] // *Menopause*. – 2018. – Vol. 25 (9). – P. 968-976.
64. Endometrial cancer in the oldest old: tumor characteristics, patterns of care, and outcome / J.D. Wright, S.N. Lewin, N.I. Barrena Medel [et al.] // *Gynecol Oncol*. – 2011. – Vol. 122 (1). – P. 69-74.
65. Endometrial cancer of the very elderly: management and survival in the Francogyn population / F.A. Martin, L. Dion, K. N. Timoh [et al.] // *Eur J Surg Oncol*. – 2023. – Vol. 49 (5). – P. 1023-1030.

66. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up / A. Oaknin, T.J. Bosse, C.L. Creutzberg [et al.] // *Ann Oncol.* – 2022. – Vol. 33 (9). – P. 860-877.
67. Endometrial carcinoma molecular subtype correlates with the presence of lymph node metastases / A. Jamieson, E.F. Thompson, J. Huvila [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2022. – Vol. 165 (2). P. 376-384.
68. Endometrial carcinoma: immune microenvironment and emerging treatments in immuno-oncology / S. Rousset-Rouviere, P. Rochigneux, A.S. Chrétien [et al.] // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9 (6):632 – P. 1-16.
69. Endometrial cancer in elderly women: Which disease, which surgical management? A systematic review of the literature / C. Bourgin, M. Saidani, C. Poupon [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2016. – Vol. 42(2). – P. 166-175.
70. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma / N. Concin, X. Matias-Guiu, I. Vergote [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* – 2021. – Vol. 31 (1). – P. 12-39.
71. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis / J.N. McAlpine, D.S. Chiu, R.A. Nout [et al.] // *Cancer.* – 2021. - Vol. 127 (14). – P. 2409-2422.
72. Exclusion of older adults from cancer clinical trials: review of the literature and future recommendations / I.M. Bumanlag, J.A. Jaoude, M.K. Rooney [et al.] // *Semin Radiat Oncol.* – 2022. – Vol. 32 (2). – P. 125-134.
73. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series / S. Kommoss, M.K. McConechy, F. Kommoss [et al.] // *Ann Oncol.* – 2018. – Vol. 29 (5). – P. 1180-1188.
74. Fiorentino, A. Do comorbidity influences acute toxicity and outcome in elderly patients with endometrial cancer treated by adjuvant radiotherapy plus brachytherapy? / A. Fiorentino, C. Chiumento, V. Fusco // *Clin Transl Oncol.* – 2013. – Vol. 15 (8). – P. 665-669.

75. First description of ultramutated endometrial cancer caused by germline loss-of-function and somatic exonuclease domain mutations in POLE gene / R.C.A. Rosa, A.A. Yurchenko, F. Chahud [et al.] // *Genet Mol Biol.* – 2020. – Vol. 43 (4): e20200100. – P. 1-8.
76. Garcia, C. The role of PD-1 checkpoint inhibition in gynecologic malignancies / C. Garcia, K.L. Ring // *Curr Treat Options Oncol.* – 2018. – Vol. 19 (12):70 – P. 1-14.
77. Green, A.K. A review of immune checkpoint blockade therapy in endometrial cancer / A.K. Green, J. Feinberg, V. Makker // *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020. – Vol. 40. – P. 1-7.
78. Halla, K. Emerging treatment options for advanced or recurrent endometrial cancer / K. Halla // *J Adv Pract Oncol.* – 2022. – Vol. 13 (1). – P. 45-59.
79. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer / Antonio Raffone, Antonio Travaglino, Massimo Mascolo [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2020. – Vol. 157 (1). – P. 252-259.
80. Impact of age on surgical staging and approaches (laparotomy, laparoscopy and robotic surgery) in endometrial cancer management / C. Bourgin, E. Lambaudie, G. Houvenaeghel [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2017. – Vol. 43 (4). – P. 703-709.
81. Impact of comorbid conditions on survival in endometrial cancer / Z. Nicholas, N. Hu, J. Ying [et al.] // *Am J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 37 (2). – P. 131-134.
82. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: results of a retrospective multicenter study / E. Raimond, M. Ballester, D. Hudry [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2014. – Vol. 133 (3). – P. 506-511.
83. Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer / S. Imboden, D. Nastic, M. Ghaderi [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2021. – Vol. 162 (2). – P. 394-400.

84. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma / C. Kandoth, N. Schultz, A.D. Cherniack [et al.] // *Nature*. – 2013. – Vol. 497 (7447). – P. 67-73.
85. Interim analysis of the immune-related endpoints of the mismatch repair deficient (dMMR) and proficient (MMRp) endometrial cancer cohorts from the GARNET study / A. Oaknin, L. Gilbert, A. Tinker [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2021. – Vol. 162. – Supp. 1. – P. S12-S13.
86. International Agency for Research on Cancer. Online analysis. URL: <https://gco.iarc.fr> (Дата обращения 20.05.2023).
87. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours, 7<sup>th</sup> edition / Eds. L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. – New York: Wiley-Blackwell, 2009. – 310 p.
88. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma / A. Leyn-Castillo, Heidi Britton, Melissa K McConechy [et al.] // *J Pathol*. – 2020. – Vol. 250 (3). – P. 323-335.
89. Is older age a poor prognostic factor in stage I and II endometrioid endometrial adenocarcinoma? / N.D. Fleming, S.E. Lentz, I. Cass [et al.] // *Gynecol Oncol*. – 2011. – Vol. 120 (2). – P. 189–192.
90. Is substantial lymphovascular space invasion prognostic for clinical outcomes in type II endometrial cancer? / S. Jaishankar, P. M. Pifer, R. Bhargava [et al.] // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. – 2022. – Vol. 34 (7). – P. 452-458.
91. Is there evidence of age bias in breast cancer health care professionals' treatment of older patients / D. Neal, J. L. Morgan, R. Kenny [et al.] // *Eur J Surg Oncol*. – 2021. – Vol. 48 (12). – P. 2401-2407.
92. Jamieson, A. The emerging role of molecular pathology in directing the systemic treatment of endometrial cancer / A. Jamieson, T. Bosse, J.N. McAlpine // *Ther Adv Med Oncol*. – 2021. – Vol. 13:17588359211035959. – P. 1-14.

93. Koskas, M. Staging for endometrial cancer: the controversy around lymphadenectomy - can this be resolved? / M. Koskas, R. Rouzier, F. Amant // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015. – Vol. 29 (6). – P. 845-857.
94. Laparotomic versus robotic surgery in elderly patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis / A. Raffone, A. Travaglino, D. Raimondo [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2022. – Vol. 157 (1) – P. 1-10.
95. Lenvatinib plus Pembrolizumab for advanced endometrial cancer / V. Makker, Nicoletta Colombo, Antonio Casado Herróez [et al.] // N Engl J Med. – 2022. – Vol. 386 (5). – P. 437-448.
96. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer / V. Makker, M.H. Taylor, C. Aghajanian [et al.] // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38 (26). – P. 2981-2992.
97. Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer - a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study / K. Stelberg, M. Bjurberg, C. Borgfeldt [et al.] // Acta Oncol. – 2019. – Vol. 58 (11). – P. 1628-1633.
98. Management and survival of elderly and very elderly patients with endometrial cancer: an age-stratified study of 1228 women from the FRANCOGYN group / C. Poupon, S. Bendifallah, L. Ouldamer [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2017. – Vol. 24 (6). – P. 1667-1676.
99. Management for elderly women with advanced-stage, high-grade endometrial cancer / J.A. Rauh-Hain, K.J. Pepin, L.A. Meyer [et al.] // Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 126(6). – P. 1198-1206.
100. Management of elderly women with endometrial cancer / H. Eggemann, T. Ignatov, E. Burger [et al.] // Gynecol Oncol. – 2017. – Vol. 146 (3). – P. 519-524.
101. Management of endometrial cancer in patients aged 80 years and older: Identifying patients who may benefit from a curative treatment / V. Benito, A. Lubrano, M. Andžjar [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2019. – Vol. 242. – P. 36-42.

102. Management of endometrial, ovarian and cervical cancer in the elderly: current approach to a challenging condition / S.G. Vitale, S. Capriglione, G. Zito [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2019. – Vol. 299 (2). – P. 299-315.
103. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade / D.T. Le, J.N. Durham, K.N. Smith [et al.] // Science. – 2017. – Vol. 357 (6349). – P. 409-413.
104. Mitric, C. Endometrial cancer: transitioning from histology to genomics / C. Mitric, M. Q. Bernardini // Curr Oncol. – 2022. – Vol. 29 (2). – P. 741-757.
105. Molecular characterization in the prediction of disease extent in endometrial carcinoma / A.M. Kolehmainen, A.M. Pasanen, R.L. Koivisto-Korander [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2021. – Vol. 256. - P. 478-483.
106. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups / T.Bosse, R.A. Nout, J.N. McAlpine [et al.] // Am J Surg Pathol. – 2018. – Vol. 42 (5). – P. 561-568.
107. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy / A. Leyn-Castillo, S.M. de Boer, M.E. Powell [et al.] // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38 (29). – P. 3388-3397.
108. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification / S.R. Kim, B.T. Cloutier, S. Leung [et al.] // J Clin Oncol. 2020. – Vol. 38 (29). – P. 3388-3397.
109. National cancer institute (NCI). Cancer stat facts: uterine cancer. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Дата обращения 20.05.2023).
110. Parks, R.M. Current challenges faced by cancer clinical trials in addressing the problem of under-representation of older adults: a narrative review / R.M. Parks, H.M. Holmes, K.L. Cheung // Oncol Ther. – 2021. – Vol. 9 (1). – P. 55-67.

111. Pathologic stage I-II endometrial carcinoma in the elderly: radiotherapy indications and outcome / J.R. Citron, H. Sutton, S.D. Yamada [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2004. – Vol. 59 (5). – P. 1432-1436.
112. Pembrolizumab and lenvatinib versus carboplatin and paclitaxel as first-line therapy for advanced or recurrent endometrial cancer: A Markov analysis / S.A. Ackroyd, E.S. Huang, K.C. Kurnit [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2021. – Vol. 162 (2). – P. 249-255.
113. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 Study / D.M. O'Malley, G.M. Bariani, P.A. Cassier // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40 (7). – P. 752-761.
114. Phenotype of POLE-mutated endometrial cancer / S. Imboden, D. Nastic, M. Ghaderi [et al.] // *PLoS One.* – 2019. - Vol. 14 (3): e0214318. – P. 1-15.
115. POLE mutations improve the prognosis of endometrial cancer via regulating cellular metabolism through AMF/AMFR signal transduction / Y. Li, Y. Bian, K.Wang [et al.] // *BMC Med Genet.* – 2019. – Vol. 20 (1): 202. – P. 1-13.
116. POLE, POLD1, and NTHL1: the last but not the least hereditary cancer-predisposing genes / L. Magrin, D. Fanale, C. Brando [et al.] // *Oncogene.* – 2021. – Vol. 40 (40). – P. 5893-5901.
117. Poor prognosis of uterine serous carcinoma compared with grade 3 endometrioid carcinoma in early stage patients / J.Y. Park, J.H. Nam, Y.T. Kim [et al.] // *Virchows Arch.* – 2013. – Vol. 462 (3). – P. 289-296.
118. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer / Anne Sophie V. M. van den Heerik, N. Horeweg, R.A. Nout [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* – 2020. – Vol. 30 (12). P. 2002-2007.
119. Prognostic factors of endometrial cancer in elderly patient group and their effects on survival / S. Alemdaroglu, G.D. Durdag, S.Y. Baran [et al.] // *North Clin Istanbul.* – 2021. – Vol. 8 (4). – P. 345-353.

120. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry / L. Vermij, J. J. Jobsen, A. Leyn-Castillo [et al.] // *Br J Cancer*. – 2023. – Vol. 128 (7). – P. 1360-1368.
121. Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment / A. Leon-Castillo, N. Horeweg, Elke E. M. Peters [et al.] // *Gynecol Oncol*. – 2022. – Vol. 164 (3). – P. 577-586.
122. Prognostic value of myometrial invasion and TCGA groups of endometrial carcinoma / A. Raffone, A. Travaglino, D. Raimondo [et al.] // *Gynecol Oncol*. – 2021. – Vol. 162 (2). – P. 401-406.
123. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma / B.H. O'Neil, J.M. Wallmark, D. Lorente [et al.] // *PLoS One*. – 2017.- Vol. 12 (12): e0189848 – P. 1-14.
124. Sentinel node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies / S. Kang, H.J. Yoo, J.H. Hwang [et al.] // *Gynecol Oncol*. – 2011. – Vol. 123 (3). – P. 522-527.
125. Should endometrial cancer treatment be centralized? / V.D. Mandato, A. Palicelli, F. Torricelli [et al.] // *Biology (Basel)*. – 2022. – Vol. 11 (5):768 – P. 1-18.
126. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma / C.L. Creutzberg, W.L. van Putten, P.C. Koper [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355 (9213). – P. 1404-1411.
127. Surgical and survival outcomes in older women with endometrial cancer treated by laparoscopy / G. Siesto, S. Uccella, F. Ghezzi [et al.] // *Menopause*. – 2010. – Vol. 17 (3). – P. 539-544.
128. Surgical treatment of elderly patients with endometrial cancer ( $\geq 65$  years) / P. De Marzi, J. Ottolina, G. Mangili [et al.] // *J Geriatr Oncol*. – 2013. – Vol. 4 (4). – P. 368-373.

129. TCGA molecular prognostic groups of endometrial carcinoma: current knowledge and future perspectives / D. Arciuolo, A. Travaglino, A. Raffone [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23 (19): 11684. – P. 1-10.
130. Testing the addition of the immunotherapy drug pembrolizumab to the usual chemotherapy treatment (paclitaxel and carboplatin) in stage III-IV or recurrent endometrial cancer. URL:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914612> (Дата обращения 20.05.2023).
131. The clinicopathology and survival characteristics of patients with POLE proofreading mutations in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis / A.S. Jumaah, H.S. Al-Haddad, K.A. McAllister [et al.] // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17 (2): e0263585. – P. 1-17.
132. The effects of age and comorbidity on treatment and outcomes in women with endometrial cancer / P. T. Truong, H. A. Kader, B. Lacy [et al.] // *Am J of Clinical Oncology.* – 2005. – Vol. 28. – P. 157-164.
133. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification / F. Siegenthaler, K. Lindemann, E. Epstein [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2022. – Vol. 165 (2). – P. 230-238.
134. Turrentine, F.E. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients / F.E. Turrentine, H. Wang, V.B. Simpson, R.S. Jones // *J Am Coll Surg.* – 2006. – Vol. 203 (6). – P. 865-877.
135. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers / C.A. Hamilton, M.K. Cheung, K. Osann [et al.] // *Br J Cancer.* – 2006. – Vol. 94 (5). – P. 642-646.
136. Uterine serous carcinoma / G. Bogani, I. Ray-Coquard, N. Concin [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2021. – Vol. 162 (1). – P. 226-234.

137. Uterine serous carcinoma: key advances and novel treatment approaches / J. S. Ferris, B. K. Erickso, Ie-Ming Shih, A. N. Fader // *Int J Gynecol Cancer*. – 2021. – Vol. 31 (8). – P. 1165-1174.
138. WHO classification of tumours of female reproductive organs / Edited by Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. – 4<sup>th</sup> edition. – Lyon: IARC Press, 2014. - 307 p.
139. WHO classification of tumors: Female genital tumours / D. Lokuhetty, V.A. White, R. Watanabe – 5<sup>th</sup> edition. – Lyon: IARC Press, 2020. - 632 p.
140. WHO classification of tumors: Pathology and genetics: tumors of the breast and female genital organs / Eds. F.A. Tavassoli, P. Devilee. – Lyon: IARS Press, 2003. – 432 p.
141. World cancer report: cancer research for cancer prevention / Edited by C.P. Wild, E. Weiderpass, B.W. Stewart. – Lyon, 2020. – 594 p.
142. World population prospects 2022. Summary of Results. – New York: United Nations, 2022. – 38 p.
143. Zacharian, B. Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: a study of effectiveness and side effects / B. Zacharian, L. Balducci, G.V. Venkattaramanabalaji [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1997. – Vol. 39 (5). – P. 1125- 1129.
144. Zaino, R.J. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage: a Gynecologic Oncology Group study / R.J. Zaino, R.J. Kurman, K.L. Diana, C.P. Morrow // *Cancer*. – 1996. – Vol. 77 (6). – P. 1115-1121.