

Рак эндометрия (краткий обзор)

Мимун Н.^{1,2}, Аззуз М.Я.³, Бенаджель У.¹, Келеф Д.¹, Каиди Р.²

¹Национальная высшая школа ветеринарии (г. Алжир, Баб-Эззуар, Алжир)

²Институт ветеринарии, лаборатория биотехнологий репродукции животных, Университет Блidy 1 (Алжир)

³Университет Блidy 1, факультет естественных наук (Алжир)

Uterine cancer at a glance

Mimoun N.^{1,2}, Azzouz M.Y.³, Benadjel O.¹, Khelef D.¹, Kaidi R.²

¹National High School of Veterinary (Algiers, Bab-Ezzouar, Algeria)

²Institute of Veterinary Sciences, Laboratory of Biotechnologies Related to Animal Reproduction, University of Blida 1 (Blida, Algeria)

³University of Blida 1, Faculty of Nature and Life Sciences (Blida, Algeria)

АННОТАЦИЯ

Злокачественные новообразования тела матки (ЗНТМ) занимают 6-е место в структуре гинекологического рака (среди новых случаев рака у женщин в 2012 г.) и 15-е — среди всех видов рака. В 2018 г. в мире зарегистрировано 382 069 новых случаев ЗНТМ и 89 929 вызванных этим заболеванием смертей. Таким образом, в 2018 г. ЗНТМ были 2-м наиболее распространенным типом гинекологического рака и занимали 4-е место в структуре женской смертности вследствие гинекологического рака. Ожидается, что к 2040 г. смертность вследствие ЗОЭ ЗНТМ вырастет более чем вдвое. Наиболее низкий уровень смертности вследствие ЗНТМ отмечается в Центральной и Южной Азии, максимальный — в Африке. У выживших после злокачественных опухолей матки могут возникнуть проблемы, связанные с проведенным лечением — бесплодие, раннее наступление менопаузы, расстройства сексуальной сферы и лимфедема нижних конечностей. Всемирная организация здравоохранения создает собственную базу данных на основе национальных оценок заболеваемости, используя метод выборки, который опирается на вычисления средневзвешенного или простого среднего наиболее распространенных коэффициентов-показателей для населения ряда регионов, либо на приблизительную оценку, основанную на данных, предоставленных медицинскими учреждениями стран-соседей. В Алжире существующая система статистического и эпидемиологического учета не так совершенна. В связи с этим целью нашего обзора являлось освещение современной ситуации по ЗНТМ в Алжире и краткое представление основных аспектов (этиология, диагностика и лечение) этой патологии.

Ключевые слова: матка, злокачественная опухоль, женщина, статистика, этиология, диагностика, лечение, Алжир.

ABSTRACT

Among gynecological tumors, malignant uterine tumor (MUT) is the 6th most common cancer in women and the 15th most common cancer overall. There were approximately 382 069 new cases and 89 929 deaths attributed to this type worldwide in 2018. Therefore, MUT was the second most common gynecological cancer and the fourth leading cause of death due to gynecological cancer in 2018, and is expected to increase the incidence rate by more than 50% globally by 2040. Mortality rates are lowest in Central and South Asia and most of Africa. Survivors of MUT may experience treatment-related issues, including infertility, early onset of menopause, sexual problems, and lower limb lymphedema. WHO

Поступила 11.05.2021
Принята 15.06.2021

Автор, ответственный за переписку
Мимун Нура: Лаборатория биотехнологий репродукции животных (ЛБРЖ), Институт ветеринарии, Университет Блidy 1, PB 270, г. Блidy, Алжир.
E-mail: nora.mimoun@gmail.com

Received 11.05.2021
Accepted 15.06.2021

Corresponding author
Mimoun Nora: Laboratory of Biotechnologies related to Animal Reproduction (LBRA), Institute of Veterinary Sciences, University of Blida 1, PB 270, Blida, Algeria.
E-mail: nora.mimoun@gmail.com

builds its own database from national modeling incidence estimates, using incidence ratios with a sampling method that relies on the calculation of a weighted or simple average of the most popular local rates applied to the population of a few regions or by an approximate estimate based on data provided by health establishments in neighboring countries. While in Algeria, existing statistical and epidemiological data and updated information on the pathology are insufficient. The objective of this work is to highlight the importance and the situation of the MUT in this country and to describe the different recent aspects (etiology, diagnostics and treatment) related to the disease.

Keywords: uterus, malignant tumor, woman, statistics, etiology, diagnostics, treatment, Algeria.

ВВЕДЕНИЕ

Гинекологический рак — ведущая причина смертности среди женщин вследствие онкологических заболеваний во всем мире. В современном обществе гинекологическому раку подвержена достаточно большая доля женщин детородного возраста, которые хотели бы сохранить способность к деторождению в будущем [1].

Злокачественные новообразования тела матки (ЗНТМ) занимают 6-е место среди наиболее распространенных видов рака у женщин и 15-е — в структуре онкопатологии в целом. В 2018 г. было выявлено 382 069 новых случаев ЗНТМ и 89 929 летальных исходов, вызванных ими. Таким образом, в 2018 г. ЗНТМ было 2-м наиболее распространенным типом гинекологического рака и занимало 4-е место в структуре женской смертности вследствие гинекологического рака [2], и, по прогнозам, к 2040 г. уровень смертности в мире вследствие ЗНТМ вырастет более чем на 50 % [3]. Самый низкий уровень смертности вследствие ЗНТМ фиксируется в Центральной и Южной Азии, самый высокий — в странах Африки [4]. Выжившие после ЗНТМ могут испытывать проблемы, обусловленные лечением, включая бесплодие, раннюю менопаузу, расстройства сексуальной сферы и лимфатические отеки нижних конечностей [5].

Согласно проведенному исследованию [6], в Алжире в период с 1990 по 2017 г. распространенность рака матки выросла на 40–60 %, а показатель пятилетней выживаемости пациентов с тяжелыми формами опухолей оказался низким по причине малой доступности онкологической помощи и ограниченного числа специализированных лечебных учреждений [7].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ведет собственную статистику, моделируя показатели с использованием индексов заболеваемости и метода выборки, что позволяет рассчитывать средневзвешенное или простое среднее значение коэффициентов заболеваемости, исходя из самых свежих локальных данных, касающихся населения нескольких регионов, либо проводит предварительную оценку, основываясь

INTRODUCTION

Gynecologic cancers are the leading cause of cancer death among women worldwide, and in modern societies, a significant number of these cancers affects a high proportion of women of childbearing age, who wish to preserve their fertility for future reproductive opportunities [1].

Among gynecological tumors, malignant uterine tumor (MUT) is the 6th most common cancer in women and the 15th most common cancer overall. There were an estimated 382 069 new cases and 89 929 deaths attributed to this type worldwide in 2018. Therefore, MUT was the second most common gynecological cancer and the fourth leading cause of death due to gynecological cancer in 2018 [2], and is projected to increase the incidence rate by more than 50% worldwide by 2040 [3]. Mortality rates are lowest in Central and South Asia and most of Africa [4]. Survivors of MUT may experience problems related to treatment, including infertility, early menopause, sexual problems, and lower limb lymphedema [5].

A study showed that Algeria experienced an increase of 40–60% in the prevalence of uterine cancer by socio-demographic index from 1990 to 2017 [6], and the 5-years survival rate for severe tumors is low due to poor access to cancer care and an incomplete care setting [7].

The World Health Organization (WHO) builds its own database from national incidence estimates by modelling, using incidence rates with a sampling method that relies on the calculation of a weighted or simple average of the most recent local rates applied to the population of a few regions, or by rough estimation from data provided by health facilities in neighboring countries [8]. While in our country, existing statistical and epidemiological data and updated information on pathology are insufficient. Similarly, studies are currently being conducted to improve the management of MUT. In order to contribute to the elimination of this problem, we have carried out this study, which represents a modest contribution of knowledge regarding uterine cancers.

на сведениях, которые предоставляют учреждения здравоохранения соседних стран [8]. В Алжире имеющиеся статистические и эпидемиологические данные, а также актуальная информация, касающаяся обсуждаемой патологии, не совершенны. Причем в настоящее время ведутся исследования, нацеленные на совершенствование тактики лечения ЗНТМ. В рамках решения данной проблемы и проведено настоящее исследование, которое, надеемся, внесет свой скромный вклад в изучение проблемы ЗНТМ.

1. СИТУАЦИЯ В АЛЖИРЕ

1.1. Общая ситуация в регионе

Точной статистики по заболеваемости гинекологическим раком в Алжире нет. В табл. 1, 2 представлены общие статистические данные по онкологической патологии в Алжире в 2018 г., опубликованные Международным агентством по изучению рака.

1. SITUATION IN ALGERIA

1.1. Global situation

Complete statistics on gynecological tumors reported in Algeria are insufficient. Tables 1, 2 represent some figures on uterine tumors in Algeria from the International Agency for Research on Cancer (IARC).

1.2. Situation in Algiers

Table 3 represents some statistics relating to gynecological tumors in Algiers.

2. CLASSIFICATIONS OF GYNECOLOGICAL CANCERS

2.1. The different references in terms of classifications of gynecological cancers

The various classifications of pelvic gynecological cancers have been modified from one day to the next in accordance with the improvement of medical

Таблица 1. Число новых случаев гинекологического рака среди всех возрастных групп населения Алжира в 2018 г. [9]

Table 1. Estimated total new cases in 2018 of gynecological tumors in all ages in Algeria [9]

Территория Population	Число случаев Number	Общий коэффициент* Crude rates*	Стандартизированный возрастной коэффициент (по данным мировой статистики)* Age-standardized rate (world)*
Северная Африка North Africa	12 244	10.3	11.7
Алжир Algeria	2 142	10.3	10.9

* Коэффициенты рассчитаны на 100 000 населения.
Crude and age-standardized rates per 100 000 habitants.

Таблица 2. Расчетное число новых случаев заболевания и смерти по некоторым видам гинекологического рака в Алжире в 2018 г. [9]

Table 2. Estimated number of new cases and deaths for each type of gynecological tumors in Algeria in 2018 [9]

Код по МКБ-10 ICD	Вид рака Cancer	Число случаев Number	Смертность Mortality	Общий коэффициент* Crude rate*	Стандартизированный по возрасту коэффициент (в мире)* Age-standardized rate (world)*
C00-97	Все виды All cancers	29 112	13 391	140.0	140.6
C53	Рак шейки матки Cervix	1 594	1 066	7.7	8.1
C54	Рак тела матки Corpus uteri	436	73	2.1	2.3
C51	Рак вульвы Vulva	76	27	0.37	0.36
C52	Рак влагалища Vagina	36	16	0.17	0.18

* Коэффициенты рассчитаны на 100 000 населения.
Crude and age-standardized rates per 100 000 habitants.

1.2. Ситуация в г. Алжир

В табл. 3 представлены статистические данные по раку органов женской репродуктивной системы в г. Алжир в 2017 г.

2. КЛАССИФИКАЦИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО РАКА

2.1. Различия в терминологии классификаций гинекологического рака

Разные классификации рака органов малого таза у женщин постоянно видоизменяются по мере появления новых данных об этой патологии и эволюции подходов к ее лечению [11].

Существует 4 основные классификации гинекологического рака:

1. Классификация Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), которая стала первым официальным спонсором Ежегодного отчета по результатам лечения гинекологического рака в 1958 г. [12].

2. Система TNM Всемирного противоракового союза (в настоящее время называется Союз по международному контролю рака — UICC), разработанная доктором Пьером Денуа в период 1943–1955 гг. [13].

3. Классификация Американского объединенного комитета по раку (AJCC) 1965 г., в рамках которой была предпринята попытка классифицировать все виды гинекологического рака. Эта классификация была объединена с классификацией FIGO в 1976 г. [14].

4. Гистопатологическая классификация ВОЗ, последнее издание вышло в 2014 г.

Действующая в настоящее время система классификации злокачественных опухолей TNM признается как FIGO и UICC, так и национальными комитетами по раку, включая AJCC [15].

В последние 30 лет в мире широко используется классификация FIGO (табл. 4), признанная UICC, AJCC, а также профильными комитетами ВОЗ. Последняя редакция этой классификации

knowledge and the evolution of practices in gynecological oncology [11].

There are now four main classifications of gynecological cancers:

1. The classification of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), which became the first official sponsor of the Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer in 1958 [12].

2. The TNM classification of the International Union against Cancer created by Dr Pierre Denoix between 1943 and 1952 (today is the Union for International Cancer Control — UICC) [13].

3. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) classification in 1965, which tried to develop a classification for each type of cancer, to join the international classification (FIGO) in 1976 [14].

4. The WHO histopathological classification, last updated in 2014.

The currently published TNM System classifications have been approved by the FIGO, UICC, and National Committees including the AJCC [15].

The FIGO classification (Table 4) has been discussed and approved by the UICC, AJCC and WHO committees for the last 30 years and was reviewed in its latest version in 2009. These three classifications appear to be virtually identical and the goal of international collaboration is to have only one classification [16].

For instance, the Cancer Genome Atlas (TCGA) has recently defined four clinically distinct types of endometrial cancer based on their overall mutation load, specific mutations, microsatellite instability, and histology [17].

2.2. Histomolecular classification, example of endometrial carcinomas

According to the classic dualistic model introduced by Bokhman in 1983, endometrial cancer was classified into two types. The histological prototype for type I: low-grade endometrioid tumors, mainly estrogen-related, strongly associated with obesity

Таблица 3. Основная локализация раковых опухолей органов женской репродуктивной системы в г. Алжире в 2017 г. [10]

Table 3. Main locations of gynecological tumors in Algiers in 2017 [10]

Локализация Location	Частота Frequency	Относительная частота (%) Relative frequency (%)	Общий коэффициент Gross impact	Стандартизированный коэффициент Standard impact
Молочные железы / Breast	1605	38.4	88.4	82.2
Шейка матки / Cervix	155	3.7	8.5	8.1
Яичники / Ovary	152	3.6	8.4	8.3
Матка / Uterus	93	2.2	5.1	5

Таблица 4. Классификации рака эндометрия FIGO и TNM
Table 4. 2009 FIGO Pathology Classification of Endometrial Cancers

FIGO (2009)	TNM (2009)	Описание / Description	FIGO (1989)
Стадия I*: Stage I*:	T1	Опухоль ограничена телом матки Tumor confined to the corpus uteri	Стадия I: Stage I
IA	T1a	Опухоль в пределах эндометрия или инвазия менее 1/2 толщины миометрия Tumor limited to endometrium or invading less than half of myometrium	IA – B
IB	T1b	Инвазия более 1/2 толщины миометрия Tumor invades one half or more of myometrium	IC
Стадия II* Stages II*	T2	Опухоль распространяется в строму шейки матки, но не выходит за пределы матки Tumor invades cervical stroma but does not extend beyond the uterus	Стадия IIA – B Stages IIA–B
Стадия III*: Stages III*	T3 и/или N1 T3 and/or N1	Локальное и/или местное распространение: Local and/or regional spread as specified here:	Стадия III: Stage III
IIIA	T3a	В серозную оболочку или придатки матки** Serosa of the corpus uteri and/or adnexae**	IIIA
IIIB	T3b	Во влагалище или параметрий** Vaginal and/or parametrial involvement**	IIIB
IIIC:	N1	Метастазы в лимфатические узлы**: Metastasis to pelvic or paraaortic lymph nodes **:	IIIC
IIIC1		Тазовые Pelvic lymph node involvement	
IIIC2		Поясничные (параортальные) и/или тазовые Paraortic lymph node +/- pelvic nodes involvement	
Стадия IV*: Stages IV*	T4 и/или M1 T4 and/or M1	Распространение опухоли в слизистую оболочку мочевого пузыря и/или прямой кишки, отдаленные метастазы Extension to bladder and/or bowel mucosa, distant metastases	Стадия IV Stages IV
IVA	T4	Распространение на слизистую оболочку мочевого пузыря и/или прямой кишки Invasion of bladder and/or bowel mucosa	IVA
IVB	M1	Отдаленные метастазы, в том числе внутрибрюшные, и/или вовлечение паховых лимфатических узлов Distant metastases including intra-abdominal metastases and/or inguinal lymph nodes	IVB

* Классифицируются, в свою очередь, по степени злокачественности на 1, 2 и 3-ю стадии.
 Grade 1, 2 or 3.

** Результаты цитологического исследования перитонеальной жидкости и смывов из брюшной полости должны быть указаны отдельно в медицинской документации и не влияют на определение стадии по данной классификации.
 Positive cytology has to be reported separately without changing the stage (the classification of FIGO 1989 included the results of positive cytology for stages IIIA).

вышла в 2009 г. Представленные в табл. 4 три классификации имеют много общего, что позволит в будущем разработать единую классификацию гинекологического рака [16].

Так, например, специалистами проекта Атлас генома рака (TCGA) в настоящее время выделяется четыре основных вида рака эндометрия. Это классификация основана на таких показателях, как общая мутационная нагрузка опухоли, специфические мутации, микросателлитная нестабильность и результаты гистологического исследования [17].

and other components of the metabolic syndrome, and type II: high-grade non-endometrioid tumors [17, 18]. This classification, also based on the incorporation of anatomopathological and molecular data, has been developed to best represent 2 major histogenetic pathways and 2 major prognostic groups (Table 5).

2.3. Towards a new model? The TCGA

In 2006, the National Cancer Institute and the National Human Genome Research Institute conducted different types of high-throughput molec-

2.2. Гистомолекулярная классификация на примере карцином эндометрия

Согласно классической модели, предложенной Бохманом в 1983 г., рак эндометрия бывает двух типов. Тип 1: эндометриодные опухоли с низким потенциалом злокачественности, в основном связанные с воздействием эстрогенов, вероятные факторы риска — ожирение и другие проявления метаболического синдрома. Тип 2: неэндометриодные опухоли с высоким потенциалом злокачественности [17, 18]. Эта классификация, базирующаяся на данных патоморфологического и молекулярного исследований, легла в основу выделения 2 базовых морфогенетических вариантов и, соответственно, 2 прогностических групп карцином эндометрия (табл. 5).

2.3. Новая классификация? Атлас генома рака

В 2006 г. Национальный институт рака и Национальный институт исследования генома человека провели различные виды высокопроизводительного молекулярного анализа нормальной выборки, охватывающей 33 типа рака. В результате этого исследования были получены молекулярные характеристики 20 000 видов первичного рака различных гистологических типов [20]. Кроме того, исследование позволило выделить 4 основных подтипа карцином эндометрия (табл. 6).

3. ЭТИОЛОГИЯ

Рак тела матки (термин, широко используемый в онкологии для обозначения рака эндометрия) чаще встречается у женщин в период постменопаузы. Заболевание, как правило, возникает в возрасте 50–70 лет, пик — около 59 лет [21]. Ниже приведены основные факторы риска.

3.1. Врожденные факторы

Возраст является тем фактором, который повышает риск онкологии, поскольку с течением времени число генных мутаций нарастает и они накапливаются [22].

Генетическая предрасположенность. Около 5 % случаев рака эндометрия генетически детерминированы. Наследственная предрасположенность может быть причиной возникновения этого вида рака у членов одной семьи [22]. В генетическом плане рак эндометрия нередко ассоциирован с синдромом Линча (от 2–4 до 11 % пациентов). Эта патология связана с мутацией гена *MMR*, участвующего в исправлении ошибок спаривания нуклеотидов в ДНК. В этом случае рак

анализ на нормальных образцах охватывающих 33 типа рака, результатом была молекулярная характеристика более чем 20 000 первичных раков различных гистологических типов [20], и эти исследования выявили 4 основных подтипа опухоли (табл. 6).

3. ЭТИОЛОГИЯ

Утеринный рак (термин, обычно используемый в онкологии для обозначения рака эндометрия) обычно является раком постменопаузальных женщин, с пиковым распространением в возрасте 59 лет, с пиковым возникновением между 50 и 70 годами жизни [21]. Основные факторы риска приведены ниже.

3.1. Внутренние факторы

Возраст. Возраст является фактором, усиливающим возникновение рака, поскольку геномные изменения накапливаются с течением времени [22].

Генетическое происхождение. Около 5 % раков имеют генетическое происхождение. Эти наследственные предрасположенности могут быть ответственными за возникновение рака у нескольких членов одной семьи [22]. Фактор, связанный с раком матки, — это в основном синдром Линча (2–4 до 11 % пациентов). Он связан с мутацией гена *MMR*, участвующего в исправлении ошибок спаривания нуклеотидов в ДНК. В этом случае рак характеризуется возникновением в раннем возрасте (до 60 лет), у пациентов с более низким индексом массы тела (ИМТ), чем у пациентов с раком эндометрия [23]. Синдром Cowden вызывает мутацию в супрессорном гене *PTEN* и определяет 13–19 % пожизненного риска развития рака эндометрия [24].

Гормональное воздействие. Когда эндокринная система нарушена, гормональный дисбаланс возникает в организме и способствует возникновению определенных раков. Действительно, гиперсекреция эстрогенов может вызвать рак матки [22].

Избыточный вес. Избыточный вес увеличивает риск развития рака молочной железы и рака эндометрия, в основном из-за хранения части эстрогенов и андрогенов в жировой ткани [22, 25].

3.2. Внешние факторы

Питание. Различия в диетах, употребляемых разными популяциями, в отношении количества и относительной пропорции основных групп продуктов (растительные, животные) оказывают значительное влияние на распространение рака [26].

Лекарства. Лекарства с канцерогенным эффектом у человека включают противоопухолевые препараты и их комбинации, гормоны и гормонотерапевтические препараты, и иммуно-

Таблица 5. Два основных клинических гистомолекулярных типа карцином эндометрия [19]
Table 5. Two main clinical-histomolecular types of endometrial carcinomas [19]

Показатель Indicator	Карцинома I типа Type I carcinoma	Карцинома II типа Type II carcinoma
Частота (%) Frequency (%)	≈80	≈20
Тип Description model	Эндометриодная карцинома с низким потенциалом злокачественности Low-grade endometrioid carcinoma	Серозная карцинома Serous carcinoma
Другие опухоли, связанные с данным типом Other tumors of the category	Эндометриодная карцинома 3-й степени злокачественности Grade 3 endometrioid carcinoma	Светлоклеточная карцинома Clear cell carcinoma Недифференцированная карцинома Undifferentiated carcinoma Смешанная карцинома с >5 % II типа Mixed carcinoma with >5% type II Карциносаркома Carcinosarcoma
Механизмы канцерогенеза Carcinogenesis pathway	Гормонозависимый Hormone-dependent	Гормоннезависимый Hormone-independent Хромосомная нестабильность Chromosomal instability
Прилегающий эндометрий Adjacent endometrium	Гиперпластический Hyperplastic	Атрофический Atrophic
Состояние, предшествующее возникновению карциномы Precursor	Атипичная гиперплазия эндометрия Atypical endometrial hyperplasia	Серозная карцинома <i>in situ</i> Serous carcinoma <i>in situ</i>
Экспрессия гормональных рецепторов (%) Hormone receptor expression (%)	>80	60–70
Мутации гена <i>TP53</i> Mutation in <i>TP53</i>	Нет Absent	Есть Present
Другие генетические альтерации Other genetic alterations	Мутации генов <i>PIK3CA</i> (экзон 9), <i>CTNNB1</i> , <i>KRAS</i> , <i>PTEN</i> Mutations in <i>PIK3CA</i> (exon 9), <i>CTNNB1</i> , <i>KRAS</i> , <i>PTEN</i> Микросателлитная нестабильность Microsatellite instability	Мутации гена <i>PIK3CA</i> (экзон 20) Mutations in <i>PIK3CA</i> (exon20) Амплификация <i>HER2</i> <i>HER2</i> amplification Сверхэкспрессия P16 P16 overexpression
Средний возраст при постановке диагноза (лет) Average age at diagnosis (years)	59	66
Стадия I (%) Stage I (%)	80	10
Выживаемость (%) Survival (%)	>80	40

манифестирует в раннем (для этого типа рака) возрасте (до 60 лет), чаще у пациенток с низким индексом массы тела по сравнению с больными со sporadическим раком эндометрия [23]. Синдром Коудена вызывается мутациями гена *PTEN*, супрессора опухолевого роста. Риск возникновения рака эндометрия у пациенток с этим синдромом составляет 13–19 % [24].

Гормональная нагрузка. При нарушении деятельности эндокринной системы возникает состояние гормонального дисбаланса, которое может способствовать развитию определенных ви-

suppressants. Tamoxifen use, especially in the case of breast cancer, predisposes to uterine cancer. In addition, contraceptive hormone therapy with combined estrogen-progestin therapy shows a protective effect [27].

Chronic infections. Experimental and biological evidence now indicates that a wide variety of infectious agents are one of the leading causes of cancer worldwide. Viruses are the main agents [28].

Ionizing radiation. The carcinogenic effect of ionizing radiation (X, gamma, neutrons, beta and alpha) is definite for humans and is well estab-

Таблица 6. Классификация карциномы эндометрия по TCGA [19]
Table 6. Classification of endometrial carcinomas according to the TCGA study [19]

Тип Type	Частота (%) Frequency (%)	Основные молекулярные характеристики Main molecular characteristics	Преобладающий морфологический тип Most frequent histological types	Прогноз Prognosis	Суррогатный маркер, потенциально пригодный для рутинного использования Surrogate marker potential for routine use
Ультрамутиро- ванный With ultramutation	7	Большое число мутаций (C > A) Very high mutation frequency (C > A) Мутации <i>POLE</i> <i>POLE</i> mutations	Эндометриоидный, высокой степени злокачественности Endometrioid, high- grade	Благо- приятный Favorable	Мутация <i>POLE</i> <i>POLE</i> mutation
Гипермутиро- ванный With hypermutation	28	Большое число мутаций High mutation frequency Микросателлитная нестабильность Microsatellite instability	Эндометриоидный Endometrioid	Удовлетвори- тельный Intermediate	Иммуногистохимическое исследование MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 (потеря экспрессии) Immunohistochemistry MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 (loss of expression)
С низким числом копий Copy number low	39	Незначительное число мутаций Low mutation frequency Мутации <i>CTNNB1</i> <i>CTNNB1</i> mutations	Эндометриоидный Endometrioid	Удовлетвори- тельный Intermediate	Иммуногистохимическое исследование P53 (слабое/очаговое окрашивание) Immunohistochemistry P53 (weak/focal marking)
С большим числом копий Copy number high	26	Хромосомная нестабильность Chromosomal instability Мутации <i>TP53</i> <i>TP53</i> mutations	Серозный Serous Эндометриоидный степени 1/2 Endometrioid of grade 1/2	Неблагопри- ятный Poor	Иммуногистохимическое исследование P53 (интенсивное и диффузное или полное отсутствие окрашивания) Immunohistochemistry P53 (intense and diffuse marking or completely absent one)

дов рака. Гиперсекреция эстрогенов, бесспорно, является одной из причин рака эндометрия [22].

Избыточная масса тела увеличивает риск возникновения рака молочной железы и эндометрия вследствие депонирования в жировой ткани эстрогенов, а также конверсии андрогенов в эстрогены [22, 25].

3.2. Приобретенные факторы

Питание. Пищевые предпочтения в различных популяциях с точки зрения сбалансированности питания (количество потребляемой пищи, баланс жиров, белков и углеводов, полноценность рациона) оказывают большое влияние на заболеваемость раком данной локализации [26].

Лекарственные средства. Некоторые группы лекарственных препаратов (antineoplastic, гормональные, иммуносупрессоры) обладают канцерогенным эффектом. Применение тамоксифена в терапии злокачественных образований молочной железы может стать причиной

lished for doses of a few hundred milliSieverts (mSv) [29].

4. DIAGNOSIS OF TUMORS

4.1. Positive diagnosis

Revealing signs. Emphasizes the frequent lack of anatomical-clinical correlation. Three elements are particularly suspected:

1. Hemorrhage (even) on anticoagulants.

2. Recent functional disorders persisting for more than 2 to 3 weeks and in any case an evolution towards aggravation, possibly interrupted by stages but without any real improvement.

3. Appearance of swelling [30].

Arguments in favor of diagnosis:

1. The local arguments. They are clinically associated infiltration in typical cases with ulceration and hemorrhagic budding. Specific signs exist for certain localizations: painful and hemorrhagic inflammatory disease [31]. Local arguments exist in endoscopy for

рака эндометрия. При этом терапия комбинированным оральными контрацептивами (эстроген-прогестины) демонстрирует защитное действие на эндометрий [27].

Инфекции. Доказано, что бактерии и вирусы являются одной из ведущих причин онкозаболеваемости в мире, причем вирусы лидируют [28].

Ионизирующее излучение (рентгеновское, гамма, нейтронное, бэта, альфа) в дозах несколько сотен миллизивертов определенно обладает канцерогенным эффектом [29].

4. ДИАГНОСТИКА

4.1. Начальная диагностика

Общие симптомы. При данной патологии обращает на себя внимание то, что нередко отсутствует корреляция между анатомическими и клиническими признаками. Три момента особенно настораживают:

1. Наличие кровотечения (даже) на фоне антикоагулянтов.
2. Недавние функциональные нарушения длительностью больше 2–3 нед с тенденцией к прогрессированию; возможно, чередующиеся с временным достижением плато, но без реально-го улучшения состояния.
3. Появление отека [30].

Относительные (косвенные) аргументы в пользу положительного диагноза:

1. В типичных случаях – очевидная связь выявленной инфильтрации с изъязвлением, геморрагиями и дальнейшим ростом. Наличие специфических симптомов в определенной локализации – болезненности или воспалений с геморрагическим компонентом [31]. Для подтверждения предполагаемого диагноза следует провести эндоскопическое (при наличии доступа), ультразвуковое исследование, МРТ, а также биопсию [30].
2. Необходимо учитывать возраст, семейный анамнез и установки, сведения о географии рождения и проживания, наличие патологии, которая может предрасполагать к развитию рака эндометрия.

3. Онкомаркеры не всегда могут прояснить картину, поскольку их значения повышаются в случаях, когда опухоль имеет достаточно большие размеры или начала распространяться в соседние ткани или органы [30].

Абсолютные аргументы в пользу положительного диагноза. Выявление раковых клеток или инвазии в соседние ткани происходит по результатам гисто- и цитологического исследования биоптатов. Это исследование позволяет установить тип злокачественного поражения и, кро-

organs that are accessible to this means of investigation. If there is the slightest doubt, the examination is used to take the opportunity to perform biopsies or imaging [30].

2. Arguments linked to the context. They take into account age, a family context of orientation, a particular geographical origin, a predisposing pathology.

3. Biological arguments. They are usually of no help when the diagnosis is not immediately obvious. Tumor markers are elevated only when tumors are large or when they have spread [30].

Arguments of certainty. They are histological or cytological after biopsy. They are based on the malignant appearance of the cells and the invasion of normal tissues. They allow medical certainty and specify the strain. They are also of forensic interest [30, 32]. The purpose of the study is to precise:

- histological nature of the tumor;
- its potential aggressivity;
- its prognosis;
- its ability to respond to increasingly specific treatments [33].

4.2. Morphological diagnosis

Cytological or histological diagnosis requires good quality samples that are representative of the tumor and which have not been altered during collection or transport.

Examination of histological sections. The histological examination forms the basis for anatomopathological diagnosis (histological classification, grade, stage, limits). Other stains that reveal particularities of tumor cells or the stroma are often useful for diagnosis [34].

Immunohistochemistry with mono- or polyclonal antibodies is frequently used in tumor pathology. The use of combined antibodies, the choice of which is guided by histological study, makes it possible to determine in most cases the nature of poorly differentiated tumors and the primary origin of metastases.

Antibodies can be used to determine the nature of the intermediate filaments of the cytoskeleton of cells. They have a specific distribution:

- cytokeratin filaments in epithelial cells;
- vimentin filaments in connective tissue cells;
- desmin filaments in muscle cells;
- neurofilaments in nerve cells.

Thus, carcinoma is usually cytokeratin-positive and vimentin-negative, whereas sarcoma has the opposite phenotype.

ме того, может быть использовано в ходе судебных разбирательств [30, 32]. Основные цели исследования — это определение:

- гистологического строения опухоли;
- ее злокачественного потенциала;
- прогноза заболевания;
- прогноза возможного ответа опухоли на специфическое лечение [33].

4.2. Морфологическая диагностика

Для проведения цито- и гистологического исследования необходимы образцы опухоли определенного качества, не поврежденные в ходе забора или транспортировки.

Оценка гистологических срезов. Гистологическое исследование является основой для постановки патолого-анатомического диагноза (тип опухоли по гистологической классификации, степень злокачественности, стадия, границы). Окрашивание срезов, выявляющее особенности раковых клеток или стромы, также во многом определяет точность морфологической диагностики [34].

Иммуногистохимическое исследование с использованием моно- или поликлональных антител широко распространено в онкодиагностике. Использование комбинаций антител, выбор которых определяется целями гистологического исследования, позволяет в большинстве случаев установить морфологию низкодифференцированных опухолей или первичный опухолевый очаг.

Применение антител позволяет определить состояние промежуточных филаментов, которые являются одним из составляющих цитоскелета клеток. По распространению выделяют следующие виды промежуточных микрофиламентов:

- цитокератиновые в эпителиальных клетках;
- виментиновые в клетках соединительной ткани;
- десминовые в мышечных клетках;
- нейрофиламенты в нервных клетках.

Карцинома обычно цитокератин-позитивна и виментин-негативна, в то время как саркома принадлежит противоположному фенотипу.

Поверхностные маркеры также специфичны для определенных типов клеток, среди них: антиген CD20 (на В-лимфоцитах), эпителиальный мембранный антиген (на эпителиальных клетках), нейрональная молекула клеточной адгезии (на нервных и нейроэндокринных клетках).

Также применяются цитоплазматические маркеры, соответствующие секретируемым веществам или функциональным молекулам: это муцины (при диагностике аденокарцином) и хро-

Surface markers are also specific for cell types: CD20 antigen (B lymphocyte), epithelial antigen membrane (epithelial cells), neural cell adhesion molecule (NCAM) (nerve cells and neuroendocrine cells).

Cytoplasmic markers that correspond to secretory products or functional molecules are also exploited: mucins in adenocarcinomas and chromogranin in neuroendocrine tumors.

Antibodies directed against molecules with prognostic or therapeutic value are being increasingly used. Thus, the quantification of hormone receptors in the nuclei of adenocarcinoma tumor cells of certain organs provides information on the potential effects of antihormonal treatment [33].

The differential diagnosis of different types of uterine tumors is carried out between several subtypes such as serous and clear-cell carcinomas. Strategies for distinguishing between these entities are shown in Table 7, which represents a summary of histological and immunohistochemical profiles useful in the diagnosis and differential diagnosis of gynecological cancer types.

4.3. Molecular diagnosis

Molecular pathology techniques are used to highlight molecular alterations in tumor cells. They can be performed on histological sections (e.g., *in situ* fluorescent hybridization (FISH) (Fig. 1)) or after the extraction of one of the molecular constituents from the tissue.

These tools have diagnostic and prognostic value in certain malignant tumors, and can also help to predict the response to targeted therapy (theranostics), detect residual disease after treatment, or diagnose an inherited predisposition to develop cancer.

Genetic alterations occur consecutively during the growth of a tumor. Some of these abnormalities are recurrent, meaning that the same type of abnormality occurs with high frequency in a given tumor type [38].

4.4. Differential diagnosis

Most often it occurs between poorly differentiated tumors [37] and between dysplasia and benign tumors. In actual practice, it is necessary to know them in order not to get lost and thus reduce the frequency of late diagnosis [30]. Differential diagnoses also make use of molecular methods (Table 8).

4.5. Extended diagnosis

Clinical. It specifies the location and dimensions of the tumor. The regional extension of the

Таблица 7. Иммуно- и гистологический профиль различных типов гинекологического рака [35–37]
Table 7. Immuno- and histological profiling of gynecological cancer types [35–37]

Тип/локализация Tumor/condition	Гистологический тип Histology	Характеристика, маркеры Marker panel
Матка, мезенхимальная Uterus, mesenchymatous	Лейомиома Leiomyomatous	Десмин, h-кальдесмон, окситоцин, α-актин SM, ± CD10, Ki-67 Desmin, h-caldesmon, oxytocin, α-actine SM, ± CD10, Ki-67
	Стромальная опухоль Stromal	CD10, Ki-67, ± десмин, h-кальдесмон, α-актин SM CD10, Ki-67, ± desmin, h-caldesmon, α-actin SM
Карцинома эндометрия Endometrial carcinoma	Эндометриоидная аденокарцинома Endometrioid adenocarcinoma	Аналогичные маркерам и признакам для доброкачественных новообразований матки Similar to benign endometrial epithelium Гиперплазия эндометрия Endometrial hyperplasia Плоскоклеточная, плоскоклеточная с морулами, муцинозная метаплазия Squamous, morulous, mucinous metaplasia Гладкие контуры просветов желез Smooth luminous contours Плеоморфизм слабой или средней степени Mild to moderate nuclear pleomorphism ER, PR, виментин-положительные; P53, P16, CEA-негативные (стадии I и II по FIGO) ER, PR, vimentin positive; P53, P16, CEA negative (FIGO grades 1 and 2)
	Серозная карцинома Serous carcinoma	Плоскоклеточный рак, с морулами, муцинозная метаплазия не выявляется No squamous, morular, mucinous metaplasia Зубчатые контуры просветов желез Serrated luminous contours Щелевидные пространства Slit-shaped spaces Клеточный плеоморфизм, множественные митозы Cytological pleomorphism, numerous mitosis Вероятность десквамации эпителиальных клеток (микрососочки, феномен «сапожного гвоздя») и образование псаммомных телец Possibility of cell exfoliation (hobnail) and psammoma body formation Сверхэкспрессия P53, P16 и экспрессия виментина; ER, PR, CEA-негативная или слабо позитивная Overexpression of P53, P16 and vimentin positive; ER, PR, CEA negative or weakly positive
	Светлоклеточная карцинома Carcinoma with clear cells	Феномен «сапожного гвоздя»: скопления клеток в виде трубочек или сосочков, клетки содержат гликоген Hobnail cells, in tubular or papillary arrays, filled with glycogen Гиалиноз стромы Hyaline stroma Клеточный плеоморфизм Cytological pleomorphism Ткани виментин-позитивные; ER, PR, CEA-негативные или слабо позитивные; экспрессия P16, P53 переменная Vimentin positive; ER, PR, CEA negative or weakly positive; variable positivity p16 and p53
	Муцинозная карцинома Mucinous carcinoma	Цилиндрические клетки эндоцервикального типа с богатой муцином цитоплазмой Cylindrical cells of endocervical type; mucin-rich cytoplasm Часто высокая степень дифференцировки Often low-grade
	Карциносаркома Carcinosarcoma	Комбинация карциноматозного и саркоматозного компонентов Mix of carcinomatous and sarcomatous components Эпителиальный компонент в основном низкой степени дифференцировки, может быть эндометриоидным (часто), серозным, светлоклеточным, муцинозным, недифференцированным и плоскоклеточным Epithelial component generally of high-grade, can be endometrioid (common), serous, clear cell, mucinous, undifferentiated or squamous Саркоматозный компонент может иметь сходство с эндометриальной (гомологичной) и неэндометриальной (гетерологичной) стромой Sarcomatous component may resemble an endometrial (homologous) or non-endometrial (heterologous) stroma
	Сквамозная карцинома Squamous carcinoma	Широкий диапазон от ороговения отдельных клеток до формирования значительных масс кератина в эксперименте Models range from the keratinization of individual cells to the formation of large masses of keratin
	Карцинома из клеток переходного эпителия Carcinoma with transitional cell	Очаговая или папиллярная морфология уротелия, включая продольные бороздки в ядрах Nested or papillary urothelial morphology, including lengthwise nuclear grooves
	Недифференцированная карцинома Undifferentiated carcinoma	Нет закономерностей в структуре Non-distinctive appearance Часто представляет собой произвольно расположенные слои клеток или гнезда с обширным некрозом Often composed of scattered cell layers and nests with extended necrosis

могранин (при диагностике нейроэндокринных опухолей).

Использование антител в отношении молекул, представляющих интерес для диагностики и терапии онкопатологии, становится все более распространенным. Так, например, количественное определение гормональных рецепторов в ядрах клеток аденокарциномы того или иного органа позволяет судить об эффективности проводимой антигормональной терапии [33].

Дифференциальная диагностика различных типов рака эндометрия проводится между несколькими основными группами новообразований, такими как серозная и светлоклеточная карцинома. Стратегии выбора между этими типами представлены в табл. 7, в которой представлены краткие сведения о гистологических и иммуногистохимических характеристиках, используемых для диагностики типа гинекологического рака и дифференциального диагноза.

4.3. Молекулярная диагностика

Методы молекулярной диагностики используются для выявления повреждений в раковых клетках на молекулярном уровне. Они могут проводиться как с применением гистологических препаратов (например, в ходе флуоресцентной гибридизации *in situ* (рис. 1)), так и после выделения какого-либо молекулярного компонента из ткани.

Эти методы имеют диагностическую и прогностическую значимость при выявлении определенных типов раковых опухолей, а также могут быть использованы для прогнозирования ответа на таргетную терапию (например, в рамках подхода, известного как тераностика), оценки ре-

lymph nodes is then investigated and finally potential remote locations that are directly accessible for clinical examination: lymph nodes, skin, liver, pleura. Functional signs that may indicate the presence of metastases are also investigated [30].

By imaging. This type of examination can be useful to check for metastases prior to surgery and can help to clarify local and regional tumor extension. In some cases, when in doubt, the use of guided cytologic puncture might be considered [31].

By endoscopy. Allows to measure the surface extension of tumors accessible to this method of investigation and possibly to nearby organs.

Through surgical observation. Provides useful information on the invaded structures and the possible extension and specifies whether the resection is histologically complete or not, whether there is regional lymph node invasion or not, and whether there are capsular ruptures and/or neoplastic sites outside the lymph nodes.

The search for second cancers (also called second localizations) is systematic for certain types of locations: multifocal foci in the same organ [30].

4.6. Diagnostic strategy

It requires a good knowledge of the advantages and limitations of each method. The objective of medical management of a cancer patient is to treat him or her in the best possible way and at the lowest possible cost. In the vast majority of cases, an anatomopathological diagnosis, with at least a tumor type, is necessary prior to treatment. However, this mostly requires an invasive procedure that has to be considered in relation to the risks and

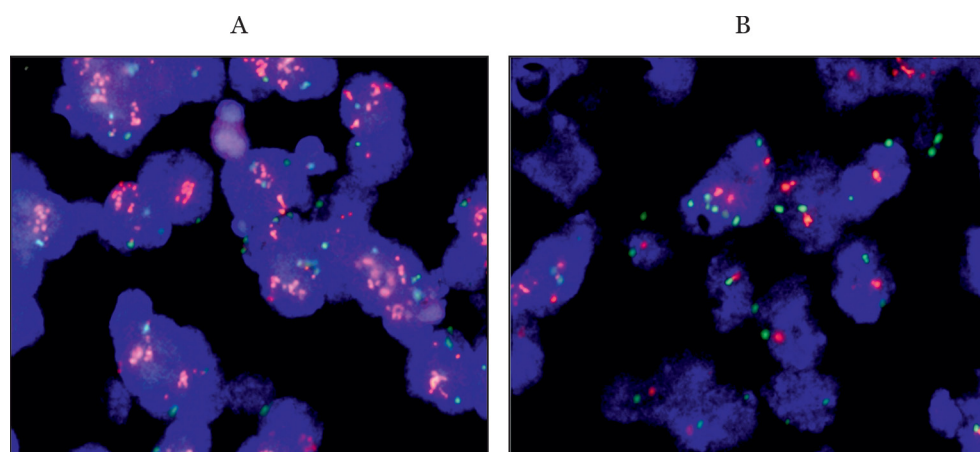


Рис. 1. Гетерогенность амплификации гена *HER2* при серозной эндометриальной карциноме — метод флуоресцентной гибридизации *in situ* [39], увеличение $\times 600$:

А — отношение *HER2*/CEP17 = 7.14; В — отношение *HER2*/CEP17 = 1.25

Fig. 1. Heterogeneity of gene amplification (*HER2*) in serous endometrial carcinoma by fluorescent *in situ* hybridization (FISH) [39] (magnification $\times 600$): А — *HER2*/CEP17 ratio = 7.14; В — *HER2*/CEP17 ratio = 1.25

зультатов проведенного лечения или выявления предрасположенности к развитию рака.

Генетические повреждения последовательно возникают в процессе роста опухоли. Некоторые из них повторяются, что свидетельствует о преобладании определенного типа аномалий при данном типе опухоли [38].

4.4. Дифференциальная диагностика

Чаще всего дифференциальная диагностика проводится между низкодифференцированными опухолями [37] и между дисплазиями и доброкачественными новообразованиями. В клинической практике знания по дифференциальной диагностике необходимы для выявления злокачественных опухолей на ранних стадиях [30]. При дифференциальной диагностике также используются методы молекулярной генетики (табл. 8).

4.5. Диагностика метастазов

Клиническая картина. Устанавливается локализация и размеры опухоли. Определяется распространение клеток опухоли в регионарные лимфоузлы с оценкой возможности ее удаления. Для этого в ходе клинического исследования оценивается состояние лимфатических узлов, кожи, печени и плевры. Также оцениваются функциональные симптомы, которые могут свидетельствовать о метастазировании [30].

УЗИ может быть полезным в выявлении метастазов до проведения хирургической операции, а также местного и регионарного метастазирования. В некоторых сложных случаях возможно проведение пункционной биопсии под контролем УЗИ [31].

Эндоскопическое исследование позволяет определить площадь распространения опухоли и возможность поражения близлежащих органов.

Оценка в ходе хирургических манипуляций дает полезную информацию о структурах, в которые прорастает опухоль, и возможностях ее дальнейшего распространения, а также позволяет ответить на следующие вопросы: возможно ли пол-

benefits for the patient. Some methods have a virtually certain diagnosis, but the inconvenience and risk of a histological confirmatory biopsy is not compensated by the expected benefit for the patient [33].

5. TREATMENT

Depending on the type and stage of the cancer, treatments may include surgery, which is often used, radiotherapy, hormone therapy or chemotherapy; the latter two are considered systemic treatments for metastatic or recurrent cancer [34]. These treatments can be used alone or in combination.

The goal is to achieve a complete cure, extend the patient's survival, and minimize disease-related symptoms [31].

5.1. Therapeutic means

Surgery. It forms the basis of treatment [40], allows surgical staging and a decision to be made on postoperative strategy [41]. The standard treatment consists of a total hysterectomy without adnexal preservation [42]. Hysterectomy by vaginal access is the approach chosen whenever possible [43]. However, it does not allow inspection of the peritoneal surfaces and cytology cannot be retrieved. It is counter-indicated in cases of pelvic adhesions, prior surgical procedures in the pelvic region and inability to correctly position a female patient for vaginal access. Other approaches are possible in the first place, such as the laparoscopically (coelio-) assisted vaginal approach, as well as abdominal, or coelioscopy assisted and robot-assisted laparoscopic radical hysterectomy [31].

Radiotherapy. Because of its documented efficacy in improving locoregional control and reducing rates of vaginal vault recurrence, radiotherapy has been used as an adjunct to surgery for the past 5 decades. Several randomized studies have established the role of adjuvant radiotherapy in reducing local recurrence in patients at risk of raising intermediate local failure.

Таблица 8. Выбор антител при дифференциальной диагностике низкодифференцированных опухолей [37]
Table 8. Antibody selection for poorly differentiated tumours at differential diagnosis [37]

Вид опухоли Differential diagnosis	Панель антител Antibody panel
Карцинома/саркома (эпителиоидные варианты) Carcinoma/sarcoma (epithelioid variants)	CAM5.2, AE1/AE3, S100, Melan-A, HMB-45, CD45, CD30, ALK, PLAP, CD117, десмин/ desmin, CD34
Мезотелиома Mesothelioma	AE1/AE3, CK5/6, кальретинин/ calretinin, тромбомодулин/thrombomoduline, ЕМА, CEA, Ber-EP-4, МОС-31, TIF-1

ное удаление? вовлечены ли в опухолевый процесс регионарные лимфоузлы? есть ли разрывы капсул или очаги неоплазии вне лимфатических узлов?

Поиск другого типа рака, имеющего иное расположение, обязателен при определенной локализации, поскольку возможно развитие множественных очагов малигнизации в одном и том же органе — там, где возникла первичная опухоль [30].

4.6. Диагностическая стратегия

Определение диагностической стратегии требует знаний о преимуществах и ограничениях каждого диагностического метода. Целью оказания помощи раковому больному является назначение такого лечения, которое было бы оптимальным с точки зрения терапевтических целей и по возможности финансово менее обременительным. В подавляющем большинстве случаев необходимо установить патолого-анатомический диагноз с определением типа новообразования до начала лечения. Однако постановка такого диагноза требует проведения инвазивных процедур, которые следует оценить с точки зрения пользы или потенциального вреда для организма пациента. Некоторые методы позволяют получить точный диагноз, однако причиненное неудобство и риск, связанный с выполнением диагностической процедуры — биопсии, например, — превосходит ожидаемую пользу для пациента [33].

5. ЛЕЧЕНИЕ

В зависимости от типа и стадии ракового процесса может применяться хирургическое лечение, лучевая, гормональная или химиотерапия. Два последних вида терапии рассматриваются как системное лечение метастазов или рецидивов рака [34]. Указанные виды лечения могут применяться как по отдельности, так и в комбинации.

Цель терапии — полное излечение, повышение выживаемости пациента и сведение к минимуму симптомов, связанных с заболеванием [31].

5.1. Виды лечения

Хирургическое лечение является базисом терапии этого типа рака [40], позволяет точно установить стадию ракового процесса и принять решение о стратегии ведения пациента после операции [41]. Стандартное хирургическое лечение включает тотальную гистерэктомию, удаление матки с придатками [42]. При отсутствии противопоказаний гистерэктомию проводят через вагинальный доступ [43], однако в этом случае невозможно оценить состояние брюшной полости

External radiotherapy allows local control at the cost of some morbidity but does not influence overall survival.

Intracavitary brachytherapy. Appeared as an alternative to external radiotherapy because of its reduced overall morbidity. Trials are being conducted to determine the additional potential advantage of chemotherapy over radiotherapy, as well as to explore smaller doses of brachytherapy in the early stage of the disease [44].

Hormonotherapy. There are no standardized methods agreed upon. Most oncogynecologists choose megestrol acetate as their first choice, but doses and durations are not standardized. Medroxyprogesterone acetate, depo-medroxyprogesterone acetate and combinations of tamoxifen and progesterone have also been suggested. Some authors suggest the use of cyclic therapy with combined estrogen-progestin pills to induce monthly bleeding, because the continuous treatment ultimately results in an atrophic endometrium; while others suggest an intrauterine hormonal device application. Since progesterone is not well tolerated by many women, since breast sensitivity and weight gain are frequent complaints, it is probably best to use the ultra low dose oral contraceptives, that will also successfully invert the neoplastic endometrium; the dose is likely to depend on the patient's BMI and tumor. Only women with grade 1 endometrioid adenocarcinomas and a disease clinically perceived as confined to endometrium with the best available radiologic modality should be considered for this treatment. Studies have suggested that histologic architectural complexity and high BMI are treatment failure predictors [45].

Chemotherapy for endometrial cancer has advanced over the last four decades and plays a role in the treatment of both advanced and recurrent endometrial cancer. Agents with established anti-tumor activity include doxorubicin, cisplatin and paclitaxel.

First-line chemotherapy. A combination of paclitaxel with carboplatin (analogue of cisplatin) is currently the most commonly used combination for the first-line treatment of metastatic disease. Questions remain about the contribution of these therapies in adjuvant contexts, on the role of pharmacotherapy beyond first-line therapy, and the incorporation of targeted agents. Recent efforts have focused on the addition of other agents of interest such as metformin, temsirolimus and bevacizumab [31, 46].

и взять материал для цитологического исследования. Гистерэктомия вагинальным доступом противопоказана при наличии спаек в малом тазу, недавнем проведении хирургических операций в этой области и невозможности придать необходимое положение пациентке для выполнения операции через этот доступ. Могут использоваться также и другие подходы, среди которых вагинальный доступ под контролем целиакоскопии, абдоминальный доступ, оперативная целиакоскопия, оперативная роботизированная целиакоскопия [31].

Лучевая терапия. Зарекомендовавшая себя в качестве эффективного метода локорегионарного сдерживания роста опухоли, позволяющего бороться с рецидивами рака в области влагалища, лучевая терапия активно применяется в качестве дополнения к хирургическому лечению рака эндометрия в течение последних 50 лет. В ходе многочисленных клинических исследований показана роль адъювантной лучевой терапии в снижении рецидивов рака у пациенток с риском рецидивирования.

Дистанционная лучевая терапия позволяет контролировать тяжесть регионарного ракового процесса, однако практически не влияет на выживаемость.

Внутриполостная брахитерапия возникла как альтернатива дистанционной лучевой терапии, позволяющая снижать частоту осложнений. Проводящиеся в настоящее время клинические исследования показывают потенциальное преимущество химиотерапии по сравнению с лучевой терапией, а также применения малых доз облучения на ранних стадиях рака эндометрия [44].

Гормонотерапия. Этот метод терапии рака эндометрия окончательно не стандартизирован. Большинство онкогинекологов в качестве препарата 1-й линии выбирают мегестрола ацетат, но стандартизированных протоколов, определяющих дозировку и длительность лечения препаратом, на данный момент не существует. Использование медроксипрогестерона ацетата, депо-медроксипрогестерона ацетата и комбинации тамоксифена и прогестерона является в настоящее время дискуссионным. Ряд авторов полагает, что циклическая гормонотерапия активизирует менструальные кровотечения, что позитивно влияет на атрофированный вследствие патологического процесса эндометрий. Поскольку многие женщины не очень хорошо переносят прогестерон, а молочные железы к нему чувствительны, кроме того, довольно часто он вызывает увеличение массы тела, целесообразно использо-

Second-line chemotherapy. There are very limited number of randomized trials of second-line chemotherapy in Phase II or III, most of the results are from non-randomized, but sometimes randomized, Phase II trials for ixabepilone, etoposide (VP-16), paclitaxel, oxaliplatin, doxorubicin, cisplatin, ifosfamide, methotrexate, topotecan, vinblastine and vincristine. Response rates have always been quite low. Ixabepilone, a synthetic analogue of epothilone B, was considered sufficiently promising in Phase II [46, 47].

Targeted therapy. In endometrial cancer, many trials of single-agent mTOR inhibitors are showing occasional patients with long-term benefit. Several studies have shown no association between tumor *PTEN* alterations or *PI3KCA* mutations and the clinical benefit of mTOR inhibitors [48]. One study shows the effect of the combination of everolimus and letrozole with an overall response rate of 32%. No significant toxicity was reported. Serous histology was the most powerful predictor of the non-response. Patients receiving metformin were observed to have an increased response rate to treatment [31].

Anti-angiogenic agents have consistently produced a modest response rate in endometrial cancer. However, C. Kandoth et al. [20] observed toxicities including gastrointestinal and vaginal fistulas, intestinal perforation and venous thromboembolism and have been classified as adverse.

There is currently one trial of carboplatin/paclitaxel with or without concurrent trastuzumab of women suffered from serous endometrial cancer with overexpression or amplification of HER2 [49, 50].

New approaches to immunotherapy based on immune checkpoints of antibodies in hyper- and ultramutated tumors and the administration of tumor-specific drugs: small molecules, against the PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors; novel anti-angiogenic and cytotoxic agents such as epothilones against microsatellite stability and biologically aggressive high copies serous endometrial tumors are among the most promising developments in this disease [51].

5.2. Fertility management

Infertility is also a characteristic of women under 40 with endometrial cancer, unlike their menopausal females, who are often referred to as fertile. In a series of 11 female patients (12%) were accidentally diagnosed with endometrial cancer during the infertility evaluation [52]. A study that analyzed pregnancy outcomes in young women with early endometrial

вать микродозированные комбинированные оральные контрацептивы, которые могут способствовать обратному развитию неопластических процессов в эндометрии. Дозировка зависит от индекса массы тела пациентки и типа опухоли. Только пациентки с высококодифференцированной эндометриальной аденокарциномой, ограниченной пределами исключительно эндометрия, которым показана также лучевая терапия, могут проходить лечение гормонами. Гистологическая неоднородность и высокий индекс массы тела являются предикторами неэффективности лечения [45].

Химиотерапия используется уже более 40 лет в качестве высокоэффективного метода терапии как распространенного, так и рецидивирующего рака эндометрия. Чаще всего применяются следующие противоопухолевые препараты — доксорубин, цисплатин и паклитаксел.

Химиотерапия 1-й линии. Чаще всего используется комбинация паклитаксела с карбоплатином, аналогом цисплатина. Остается нерешенным вопрос об использовании химиотерапии 1-й линии в качестве адъювантной, о роли фармакотерапии после терапии 1-й линии и использовании таргетных препаратов. Новое направление в химиотерапии 1-й линии связано с такими препаратами, как метформин, темсиролимус и бевацизумаб [31, 46].

Химиотерапия 2-й линии. К настоящему времени проведено немного клинических исследований в фазе II и III, посвященных препаратам этой линии. Есть немногочисленные данные по результатам II фазы клинических испытаний таких препаратов, как иксабепилон, этопозид (VP-16), паклитаксел, оксалиплатин, доксорубин, цисплатин, ифосфамид, метотрексат, топтокан, винбластин и винкристин. Частота положительного ответа на терапию указанными препаратами оказалась низкой. У единственного препарата из упомянутых — иксабепилона (синтетического аналога эпотилона В) — потенциально возможен более сильный терапевтический эффект [46, 47].

Таргетная терапия. Большинство клинических исследований показало эффективность монотерапии ингибиторами mTOR для ряда пациенток с раком эндометрия. Некоторые исследования не выявили связи между вызывающими опухоль мутациями в генах *PTEN* и *PI3KCA* и применением ингибиторов mTOR [48]. В одном исследовании частота случаев положительного ответа на комбинацию эверолимуса и летрозолла составила 32 %. У этой комбинации также не

cancer in Korea reported an infertility rate of 38.3%, which was higher than that of the general population (10–15%) [53]. It is likely that in many of these cases, infertility is the result of anovulation, associated with high levels of uncontrolled circulating estrogen. Unfortunately, all data are retrospective and often are limiting in the obtaining of information on patients' hormonal status unless specifically documented in the patient's record.

Treatment of the ovarian tumor should include dilation and curettage (D and C) to exclude underlying endometrial neoplasia.

The possibility of underlying grade 1 (or higher) endometrioid adenocarcinoma should be considered when treating complex atypical hyperplasia with hormones to preserve fertility. Precautions should be taken to exclude carcinoma as a possibility, either via D and C (as a standard), slide examination by an expert pathologist, or both when considering treatment with hormones and preservation of the uterus.

The number of women with endometrial cancer who wish to preserve their fertility will continue to increase and prospective trials are currently in progress to establish a standard medication. In order to set a new standard of care in this regard, we need a better understanding of the molecular and genetic level of the mechanism of various progesterone formulations on endometrial cancer at the progesterone receptors isoform level [45, 54].

CONCLUSION

Malignant uterine tumors are among the most common cancers of the genital tract with a potentially fatal nature. They mostly occur in postmenopausal women. The essential etiological factors are represented by menopause, nulliparity, infertility, hormonal disorders, certain metabolic and genetic diseases, without forgetting the heredity component. The diagnosis is made on the existence of bleeding (mainly), or abdominal pain. It is confirmed by the anatomopathological examination. The prognosis depends on many clinical and histological factors. The size of the tumor, its thickness, histological type and its differentiation grade, the time of consultation, lymph node invasion and metastases represent the most important prognostic factors. The treatment is based on the combination of surgery and radiotherapy, chemotherapy currently gives a better chance of survival.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

было выявлено токсического эффекта. Серозный тип раковой опухоли являлся мощным предиктором неэффективности лечения. У пациенток, принимавших метформин, отмечен положительный эффект от лечения [31].

Антиангиогенные препараты показали положительный, хотя и довольно скромный эффект в лечении рака эндометрия. Вместе с тем С. Kandoth et al. [20] наблюдали токсические эффекты при терапии этой группой препаратов (желудочно-кишечные и вагинальные фистулы, перфорации кишечника и венозная тромбоэмболия), которые однозначно были классифицированы как неблагоприятные.

Есть результаты недавнего исследования применения карбоплатина/ паклитаксела в комбинации с трастузумабом или без него у пациенток с серозным раком эндометрия с экспрессией или амплификацией HER2 [49, 50].

Новые подходы в таргетной терапии связаны с иммунотерапевтическим направлением, базирующимся на ингибировании контрольных точек и применении специфичных противоопухолевых препаратов. Малые молекулы — ингибиторы PI3K/AKT/mTOR сигнального пути, новые антиангиогенные и цитотоксические препараты — эпотилоны (стабилизирующие агенты, которые могут оказаться не эффективными при микросателлитной стабильности) являются многообещающим направлением терапии рака эндометрия [51].

5.2. Сохранение фертильности

Бесплодие — одна из основных сопутствующих патологий у женщин старше 40 лет с раком эндометрия. В этом состоит их основное отличие от женщин в возрасте менопаузы, которые сохраняют способность к деторождению. В исследовании, проведенном L.R. Duska et al. [52], у 11 пациенток (12 %) в ходе установления причины бесплодия был выявлен рак эндометрия. В когорте корейских женщин с ранней стадией рака эндометрия частота бесплодия составила 38.3 %, что значительно выше, чем в общей популяции (10–15 %) [53]. Предполагается, что в большинстве случаев бесплодие является следствием ановуляции, связанной с высоким уровнем бесконтрольно вырабатываемого эстрогена. К сожалению, данные о гормональном статусе пациенток носят исключительно ретроспективный характер, кроме редких случаев, когда он был описан в истории болезни.

Лечение рака яичников заключается в выскабливании полости матки, направленном на

устранение неопластического процесса в эндометрии.

Прежде чем начинать лечение комплексной атипической гиперплазии с применением гормонов с целью сохранения фертильности, следует исключить наличие эндометриоидной аденокарциномы 1-й (или выше) степени злокачественности. При проведении гормонотерапии и сохранении матки как органа следует исключить наличие карциномы. Для этого проводится либо диагностическое выскабливание матки (стандартная процедура), либо гистологическое исследование, либо комбинация этих мероприятий.

Число женщин с раком эндометрия, которые стремятся сохранить фертильность, неуклонно растет. Проспективные исследования, проводящиеся в этом направлении, дают обнадеживающие результаты. Для того чтобы помочь этой группе пациенток была максимально эффективной, необходимо лучше понимать молекулярные и генетические механизмы, запускаемые различными препаратами прогестерона, действующими на разные изоформы рецепторов прогестерона [45, 54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные опухоли эндометрия — один из самых распространенных видов гинекологического рака с неблагоприятным прогнозом. В основном этой патологии подвержены женщины в возрасте постменопаузы. Основные этиологические факторы — наступление менопаузы, бесплодие, гормональные нарушения, метаболические болезни и генетические аномалии, наследственность. Диагноз ставится на основании клинической симптоматики (кровотечение (основной симптом), абдоминальные боли) и подтверждается результатами патоморфологического исследования. Прогноз заболевания зависит от множества факторов, наиболее значимые из них — размер опухоли, ее толщина, гистологический тип и уровень дифференцировки, на какой стадии выявлена, когда состоялась первичная консультация, распространение опухоли в лимфатические узлы и наличие отдаленных метастазов. Лечение основывается на комбинации хирургических методов, лучевой и химиотерапии, что дает наиболее высокий шанс на излечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Taylan E., Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers // *Gynecol. Oncol.* 2019. Vol. 155 (3). P. 522–529. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.09.012.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer. J. Clin.* 2018. Vol. 68 (6). P. 394–424.
3. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. A Summary of the Third Expert Report. Continuous Update Project. 2018. 112 p.
4. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer.* 2015. Vol. 136 (5). P. E359–E386.
5. Torre L.A., Farhad I., Siegel R.L., Ward E.M., Ahmaddin J. Global cancer in women: burden and trends // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2017. Vol. 26 (4). P. 444–457.
6. Zhang S., Gong T.T., Liu F.H. et al. Global, Regional, and National Burden of Endometrial Cancer, 1990–2017: Results From the Global Burden of Disease Study, 2017 // *Front. Oncol.* 2019. Vol. 9: 1440. doi: 10.3389/fonc.2019.01440.
7. Hamdi Cherif M., Bidoli E., Birri S. et al. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014 // *J. Cancer. Res. Ther.* 2015. Vol. 3 (9). P. 100–104.
8. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention / ed. by C.P. Wild, E. Weiderpass, B.W. Stewart. Lyon, France, 2020. URL: <http://publications.iarc.fr/586>. Дата обращения: 10.06.2021.
9. Global Cancer Observatory. 2018. URL: <https://gco.iarc.fr>. Дата обращения: 10.06.2021.
10. Institut National de Santé Publique. 2019. URL: <http://www.insp.dz/index.php/publications/registres-des-tumeurs-d-alger.html>. Дата обращения: 10.06.2021.
11. Gospodarowicz M., Benedet L., Hutter R.V. et al. History and international developments in cancer staging // *Cancer Prev. Control.* 1998. Vol. 2 (6). P. 262–268.
12. Benedet J.L. History of the Annual Report // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2006. Vol. 95 (1). P. S1–S2.
13. Denoix P.F., Schwartz D. General rules for classification of cancers and presentation of the therapeutic results // *Mem. Acad. Chir.* 1959. Vol. 85. P. 415–424. In French.
14. Kottmeier H.L. Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. FIGO, 1982.
15. Wittekind C., Greene F.L., Hutter R.V.P., Klimpfinger M., Sobin L.H. TNM Atlas. Guide Illustré de la Classification TNM/pTNM des Tumeurs Malignes. 5th ed. Springer, 2005. In French.
16. Carcopino X., Levêque J., Riethmuller D. *Cancers Gynécologiques Pelviens*. Elsevier Masson, 2013. 460 p.
17. Suarez A.A., Felix A.S., Cohn D.E. Bokhman Redux: Endometrial cancer “types” in the 21st century // *Gynecol. Oncol.* 2017. Vol. 144 (2). P. 243–249. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.010.
18. Wilczyński M., Danielska J., Wilczyński J. An update of the classical Bokhman’s dualistic model of endometrial cancer // *Menopause. Rev.* 2016. Vol. 15 (2). P. 63–68. doi: 10.5114/pm.2016.61186.

REFERENCES

1. Taylan E., Oktay K. (2019). Fertility preservation in gynecologic cancers. *Gynecol. Oncol.*, 155 (3), 522–529. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.09.012.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer. J. Clin.*, 68 (6), 394–424.
3. *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. A Summary of the Third Expert Report. Continuous Update Project.* 2018. 112 p.
4. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.*, 136 (5), E359–E386.
5. Torre L.A., Farhad I., Siegel R.L., Ward E.M., Ahmaddin J. (2017). Global cancer in women: burden and trends. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 26 (4), 444–457.
6. Zhang S., Gong T.T., Liu F.H. et al. (2019). Global, Regional, and National Burden of Endometrial Cancer, 1990–2017: Results from the Global Burden of Disease Study, 2017. *Front. Oncol.*, 9, 1440. doi: 10.3389/fonc.2019.01440.
7. Hamdi Cherif M., Bidoli E., Birri S. et al. (2015). Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J. Cancer. Res. Ther.*, 3 (9), 100–104.
8. Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W. (eds.). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, France, 2020. Retrieved June 10, 2021 from <http://publications.iarc.fr/586>.
9. Global Cancer Observatory. 2018. Retrieved June 10, 2021 from <https://gco.iarc.fr>.
10. Institut National de Santé Publique. 2019. Retrieved June 10, 2021 from <http://www.insp.dz/index.php/publications/registres-des-tumeurs-d-alger.html>.
11. Gospodarowicz M., Benedet L., Hutter R.V. et al. (1998). History and international developments in cancer staging. *Cancer Prev. Control.*, 2 (6), 262–268.
12. Benedet J.L. (2006). History of the Annual Report. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 95 (1), S1–S2.
13. Denoix P.F., Schwartz D. (1959). General rules for classification of cancers and presentation of the therapeutic results. *Mem. Acad. Chir.*, 85, 415–424. In French.
14. Kottmeier H.L. *Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer*. FIGO, 1982.
15. Wittekind C., Greene F.L., Hutter R.V.P., Klimpfinger M., Sobin L.H. *TNM Atlas. Guide Illustré de la Classification TNM/pTNM des Tumeurs Malignes*. 5th ed. Springer, 2005. In French.
16. Carcopino X., Levêque J., Riethmuller D. *Cancers Gynécologiques Pelviens*. Elsevier Masson, 2013. 460 p.
17. Suarez A.A., Felix A.S., Cohn D.E. (2017). Bokhman redux: Endometrial cancer “types” in the 21st century. *Gynecol. Oncol.*, 144 (2), 243–249. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.010.
18. Wilczyński M., Danielska J., Wilczyński J. (2016). An update of the classical Bokhman’s dualistic model of endometrial cancer. *Menopause Rev.*, 15 (2), 63–68. doi: 10.5114/pm.2016.61186.
19. Just P.A., Borghese B., Alexandre J. (2015). Classification des carcinomes de l’endomètre et de l’ovaire. *Cor-*

19. Just P.A., Borghese B., Alexandre J. Classification des carcinomes de l'endomètre et de l'ovaire // Correspondances en Onco-Théragnostique. 2015. Vol. 4 (4). P. 140–149. In French.
20. Kandath C., Schultz N., Cherniack A.D. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma // Nature. 2013. Vol. 497 (7447). P. 67–73.
21. Blair A.R., Casas C.M. Gynecologic cancers // Prim. Care Clin. Office Pract. 2009. Vol. 36 (1). P. 115–130. doi: 10.1016/j.pop.2008.10.001.
22. El-Harrak M. Education thérapeutique des patients atteints de cancer. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Univ. Mohamed V. Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat, Maroc, 2016. In French.
23. Bats A.S., Rossi L., Le Frere-Belda M.A. et al. Lynch syndrome and endometrial cancer // Bull. Cancer. 2017. Vol. 104 (12). P. 1013–1021.
24. Reid-Nicholson M., Iyengar P., Hummer A.J. et al. Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis // Modern Path. 2006. Vol. 19 (8). P. 1091–1100.
25. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures. 4th ed. Atlanta: American Cancer Society, 2018.
26. Jain M.G., Rohan T.E., Howe G.R., Miller A.B. A cohort study of nutritional factors and endometrial cancer // Eur. J. Epidemiol. 2000. Vol. 16. P. 899–905.
27. Collinet P., Poncelet P., Vinatier D. Cancer de l'endomètre // J. Gynécol. Obstétr. Biol. Reprod. 2008. Vol. 37 (2). P. F57–F63.
28. Selbey J.V., Friedman G.D., Herrinton L.J. Pharmaceuticals other than hormones // Cancer Epidemiology and Prevention / ed. by D. Schottenfeld, J.F. Fraumeni. New York, Oxford University Press, 1996. P. 489–501.
29. Pisani P., Parkin D.M., Muñoz N., Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990 // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1997. Vol. 6 (6). P. 387–400.
30. Baillet. Cours : Cancérologie. Chapitre 3. Université Pierre et Marie Curie. Faculté de médecine. Service de radiothérapie. Niveau DCEM3, 2015. In French.
31. Belhaddad E.H. La prise en charge du cancer de l'endomètre au CHU Med VI de Marrakech entre 2009 et 2017. Thèse N° 027. Faculté de médecine. Univ. Marrakech, 2019. In French.
32. Goodman A. Endometrial cancer: screening, diagnosis, and surgical staging // F. Muggia, A.D. Santin, E. Oliva. Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment. Springer, 2018. P. 13–24.
33. Anatomie-pathologique. Polycopie. Collège Français des Pathologistes. Ch. 1, 7–11. 2012.
34. Pautier P., Haie-Meder C. Les Cancers de l'endomètre. Fondation ARC. Pour la Recherche. Sur le Cancer. 2013. 29 p.
35. Merritt M.A., Cramer D.W. Molecular pathogenesis of endometrial and ovarian cancer // Cancer. Biomark. 2010. Vol. 9 (1–6). P. 287–305.
36. Soslow R.A., Oliva E. Uterine cancer: pathology // Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment / ed. by F. Muggia, E. Oliva. Humana Press, Springer Science + Business Media. New York, 2009.
37. Allen D.C. Histopathology Reporting. Guidelines for Surgical Cancer. 2nd ed. Springer, 2006. P. 239–293.
38. Ellenson L.H. Endometrial carcinoma — molecular genetic aspects // Molecular Pathology of Gynecologic respondances en Onco-Théragnostique, 4 (4), 140–149. In French.
20. Kandath C., Schultz N., Cherniack A.D. et al. (2013). Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 497 (7447), 67–73.
21. Blair A.R., Casas C.M. (2009). Gynecologic cancers. *Prim. Care Clin. Office Pract.*, 36 (1), 115–130. doi: 10.1016/j.pop.2008.10.001.
22. El-Harrak M. *Education thérapeutique des patients atteints de cancer*. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Univ. Mohamed V. Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat, Maroc, 2016. In French.
23. Bats A.S., Rossi L., Le Frere-Belda M.A. et al. (2017). Lynch syndrome and endometrial cancer. *Bull. Cancer.*, 104 (12), 1013–1021.
24. Reid-Nicholson M., Iyengar P., Hummer A.J. et al. (2006). Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis. *Modern Path.*, 19 (8), 1091–1100.
25. *American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures*. 4th ed. Atlanta: American Cancer Society, 2018.
26. Jain M.G., Rohan T.E., Howe G.R., Miller A.B. (2000). A cohort study of nutritional factors and endometrial cancer. *Eur. J. Epidemiol.*, 16, 899–905.
27. Collinet P., Poncelet P., Vinatier D. (2008). Cancer de l'endomètre. *J. Gynécol. Obstétr. Biol. Reprod.*, 37 (2), F57–F63.
28. Selbey J.V., Friedman G.D., Herrinton L.J. Pharmaceuticals other than hormones. In D. Schottenfeld, J.F. Fraumeni. *Cancer Epidemiology and Prevention* (pp. 489–501). New York, Oxford University Press, 1996.
29. Pisani P., Parkin D.M., Muñoz N., Ferlay J. (1997). Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 6 (6), 387–400.
30. Baillet. *Cours : Cancérologie. Chapitre 3* (2015). Université Pierre et Marie Curie. Faculté de médecine. Service de radiothérapie. Niveau DCEM3. In French.
31. Belhaddad E.H. (2019). *La prise en charge du cancer de l'endomètre au CHU Med VI de Marrakech entre 2009 et 2017*. Thèse N° 027. Faculté de médecine. Univ. Marrakech. In French.
32. Goodman A. (2018). Endometrial cancer: screening, diagnosis, and surgical staging. In F. Muggia, A.D. Santin, E. Oliva. *Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment* (pp. 13–24). Springer.
33. *Anatomie-pathologique. Polycopie* (2012). Collège Français des Pathologistes. Ch. 1, 7–11.
34. Pautier P., Haie-Meder C. (2013). *Les Cancers de l'endomètre. Fondation ARC. Pour la Recherche. Sur le Cancer*. 29 p.
35. Merritt M.A., Cramer D.W. (2010). Molecular pathogenesis of endometrial and ovarian cancer. *Cancer. Biomark.*, 9 (1–6), 287–305.
36. Soslow R.A., Oliva E. (2009). Uterine cancer: pathology. In F. Muggia, E. Oliva (eds.). *Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment*. Humana Press, Springer Science + Business Media. New York.
37. Allen D.C. (2006). *Histopathology Reporting. Guidelines for Surgical Cancer*. 2nd ed. Springer, 239–293.
38. Ellenson L.H. (2007). Endometrial carcinoma — molecular genetic aspects / In A. Giordana, A. Bovicelli, R.J. Kurman (eds.) *Molecular Pathology of Gynecologic Cancer* (pp. 99–108). Humana Press, New Jersey.

- Cancer / ed. by A. Giordana, A. Bovicelli, R.J. Kurman. Humana Press, New Jersey, 2007. P. 99–108.
39. Buza N. HER2 testing in endometrial serous carcinoma: time for standardized pathology practice to meet the clinical demand // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2021. Vol. 145 (6). P. 687–691. doi: 10.5858/arpa.2020-0207-ra.
 40. Sutton C. Hysterectomy: a historical perspective // *Baill. Clin. Obstet. Gynaecol.* 1997. Vol. 11 (1). P. 1–22.
 41. Deffieux X., de Rochambeau B., Ghène G. et al. Hysterectomy for benign pathology: Guidelines for clinical practice // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2015. Vol. 44 (10). P. 1219–1227.
 42. Van der Meij E., Emanuel M.H. Hystérectomie pour saignement menstruel abondant. 2016. Vol. 12 (1). P. 63–69.
 43. Agostini A., Bretelle F., Cravello L. et al. Vaginal hysterectomy in nulliparous women without prolapse: a prospective comparative study // *BJOG*. 2003. Vol. 110 (5). P. 515–518.
 44. Balogun O., Lymberis S., Schiff P.B. Early-stage endometrial cancer: radiation — less may be more // F. Muggia, A.D. Santin, E. Oliva. *Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment*. Springer, 2018. P. 183–200.
 45. Duska L.R. Primary hormonal therapy of endometrial cancer // F. Muggia, A.D. Santin, E. Oliva. *Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment*. Springer, 2018. P. 151–169.
 46. Musa F. Treatment of advanced and recurrent carcinoma: chemotherapy // F. Muggia, A.D. Santin, E. Oliva. *Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment*. Springer, 2018. P. 223–234.
 47. Shen L., Hong L., Zhou S., Zhang G., Mai R. Mutational landscape implicates epithelial-mesenchymal transition gene TGF- β 2 mutations for uterine carcinosarcoma after adjuvant tamoxifen therapy for breast carcinoma // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2019. Vol. 12 (3). P. 996–1002.
 48. Pant A., Lee I.I., Lu Z. et al. Inhibition of AKT with the orally active allosteric AKT inhibitor, MK-2206, sensitizes endometrial cancer cells to progesterin // *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (7): e41593.
 49. Konecny G.E., Santos L., Winterhoff B. et al. HER2 gene amplification and EGFR expression in a large cohort of surgically staged patients with nonendometrioid (type II) endometrial cancer // *Br. J. Cancer*. 2008. Vol. 100. P. 89–95.
 50. Luz R., Ferreira J., Rocha M., Félix A. Uterine carcinosarcoma: clinicopathological features and prognostic factors // *Acta Médica Portuguesa*. 2016. Vol. 29 (10). P. 621. In Portuguese.
 51. Black J.D., Roque D.M., Gold L.I., Santin A.D. Future directions and new targets in endometrial cancer // F. Muggia, A.D. Santin, E. Oliva. *Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment*. Springer, 2018. P. 259–271.
 52. Duska L.R., Garrett A., Rueda B.R. et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger // *Gynecol. Oncol.* 2001. Vol. 83 (2). P. 388–393.
 53. Park J.Y., Seong S.J., Kim T.J. et al. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121 (1). P. 136–142.
 39. Buza N. (2021). HER2 testing in endometrial serous carcinoma: time for standardized pathology practice to meet the clinical demand. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 145 (6), 687–691. doi: 10.5858/arpa.2020-0207-ra.
 40. Sutton C. (1997). Hysterectomy: a historical perspective. *Baill. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 11 (1), 1–22.
 41. Deffieux X., de Rochambeau B., Ghène G. et al. (2015). Hysterectomy for benign pathology: Guidelines for clinical practice. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, 44 (10), 1219–1227.
 42. Van der Meij E., Emanuel M.H. (2016). Hystérectomie pour saignement menstruel abondant. 12 (1), 63–69.
 43. Agostini A., Bretelle F., Cravello L. et al. (2003). Vaginal hysterectomy in nulliparous women without prolapse: a prospective comparative study. *BJOG*, 110 (5), 515–518.
 44. Balogun O., Lymberis S., Schiff P.B. (2018). Early-stage endometrial cancer: radiation — less may be more. In F. Muggia, A.D. Santin, E. Oliva. *Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment* (pp. 183–200). Springer.
 45. Duska L.R. (2018). Primary hormonal therapy of endometrial cancer. In F. Muggia, A.D. Santin, E. Oliva. *Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment* (pp. 151–169). Springer.
 46. Musa F. (2018). Treatment of advanced and recurrent carcinoma: chemotherapy. In F. Muggia, A.D. Santin, E. Oliva (eds.) *Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment* (pp. 223–234). Springer.
 47. Shen L., Hong L., Zhou S., Zhang G., Mai R. (2019). Mutational landscape implicates epithelial-mesenchymal transition gene TGF- β 2 mutations for uterine carcinosarcoma after adjuvant tamoxifen therapy for breast carcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 12 (3), 996–1002.
 48. Pant A., Lee I.I., Lu Z. et al. (2012). Inhibition of AKT with the orally active allosteric AKT inhibitor, MK-2206, sensitizes endometrial cancer cells to progesterin. *PLoS One*, 7 (7), e41593.
 49. Konecny G.E., Santos L., Winterhoff B. et al. (2008). HER2 gene amplification and EGFR expression in a large cohort of surgically staged patients with nonendometrioid (type II) endometrial cancer. *Br. J. Cancer*, 100, 89–95.
 50. Luz R., Ferreira J., Rocha M., Félix A. (2016). Uterine carcinosarcoma: clinicopathological features and prognostic factors. *Acta Médica Portuguesa*, 29 (10), 621. In Portuguese.
 51. Black J.D., Roque D.M., Gold L.I., Santin A.D. (2018). Future directions and new targets in endometrial cancer. In F. Muggia, A.D. Santin, E. Oliva. *Uterine Cancer: Screening, Diagnosis, and Treatment* (pp. 259–271). Springer.
 52. Duska L.R., Garrett A., Rueda B.R. et al. (2001). Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol. Oncol.*, 83 (2), 388–393.
 53. Park J.Y., Seong S.J., Kim T.J. et al. (2013). Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.*, 121 (1), 136–142.
 54. Fleming C.A., Heneghan H.M., O'Brien D. et al. (2018). Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Br. J. Surg.*, 105 (9), 1098–1106.

54. Fleming C.A., Heneghan H.M., O'Brien D. et al. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy // Br. J. Surg. 2018. Vol. 105 (9). P. 1098–1106.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мимун Нура — Ph.D., H.D.R., доцент, старший преподаватель Национальной высшей школы ветеринарии (г. Алжир, Алжир); научный сотрудник лаборатории биотехнологий репродукции животных Института ветеринарии (Университет Блidy 1) (Алжир).

Аззуз Мохаммед Яссин — д-р ветеринарии, магистр, факультет естественных наук, Университет Блidy 1 (Алжир).

Бенаджель Умайма — д-р ветеринарии, магистр, Национальная высшая школа ветеринарии (г. Алжир, Баб-Эззуар, Алжир).

Келеф Джамель — Ph.D., H.D.R., профессор Национальной высшей школы ветеринарии (г. Алжир, Баб-Эззуар, Алжир).

Каиди Рашид — Ph.D., H.D.R., профессор Института ветеринарии, лаборатория биотехнологий репродукции животных, Университет Блidy 1 (Алжир).

Образец цитирования: Мимун Н., Аззуз М.Я., Бенаджель У., Келеф Д., Каиди Р. Рак эндометрия (краткий обзор) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 3. С. 116–136.

ABOUT THE AUTHORS

Mimoune Nora — Ph.D., H.D.R., Senior Lecturer, Associate Professor, National High School of Veterinary Medicine (Algiers, Bab-Ezzouar, Algeria); Permanent Researcher, Laboratory of Biotechnologies related to Animal Reproduction, Institute of Veterinary Sciences, University of Blida 1 (Algeria).

Azzouz Mohamed Yassine — D.V.M., M.S., Faculty of Nature and Life Sciences, University of Blida 1 (Blida, Algeria).

Benadjel Oumayma — D.V.M., M.S., National High School of Veterinary Medicine (Algiers, Bab-Ezzouar, Algeria).

Khelef Djamel — Ph.D., H.D.R., Full Professor, National High School of Veterinary Medicine (Algiers, Bab-Ezzouar, Algeria).

Kaidi Rachid — Ph.D., H.D.R., Full Professor, Institute of Veterinary Sciences, University of Blida 1 (Algeria).

Citation example: Mimoune N., Azzouz M.Y., Benadjel O., Khelef D., Kaidi R. (2021). Uterine cancer at a glance. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 116–136.