

Новообразования матки

Клиническое руководство в онкологии. Версия 1.2018

JNCN—Journal of the National Comprehensive Cancer Network | Volume 16 Number 2 | February 2018

Эти рекомендации также доступны в Интернете.

Для получения последнего обновления посетите сайт NCCN.org

Wui-Jin Koh, MD; Nadeem R. Abu-Rustum, MD; Sarah Bean, MD; Kristin Bradley, MD; Susana M. Campos, MD, MPH, MS; Kathleen R. Cho, MD; Hye Sook Chon, MD; Christina Chu, MD; David Cohn, MD; Marta Ann Crispens, MD; Shari Damast, MD; Oliver Dorigo, MD, PhD; Patricia J. Eifel, MD; Christine M. Fisher, MD, MPH; Peter Frederick, MD; David K. Gaffney, MD, PhD; Suzanne George, MD; Ernest Han, MD, PhD; Susan Higgins, MD; Warner K. Huh, MD; John R. Lurain III, MD; Andrea Mariani, MD; David Mutch, MD; Christa Nagel, MD; Larissa Nekhlyudov, MD, MPH; Amanda Nickles Fader, MD; Steven W. Remmenga, MD; R. Kevin Reynolds, MD; Todd Tillmanns, MD; Stefanie Ueda, MD; Emily Wyse; Catheryn M. Yashar, MD; Nicole R. McMillian, MS; and Jillian L. Scavone, PhD

Адаптировано – С.А. Шурпяк

Категории доказательств и консенсуса NCCN

Категория 1: Основываясь на данных высокого уровня, существует единообразный консенсус NCCN о том, что вмешательство является уместным.

Категория 2A: основываясь на данных более низкого уровня, существует единообразный консенсус NCCN о том, что вмешательство является подходящим.

Категория 2B: Основываясь на данных более низкого уровня, существует NCCN-консенсус в отношении того, что вмешательство является подходящим.

Категория 3: исходя из любого уровня доказательств, существует большое несогласие NCCN в том, что вмешательство является целесообразным.

Все рекомендации относятся к **категории 2A**, если не указано иное.

Клинические испытания: NCCN считает, что лучший контроль для любого больного раком находится в клиническом исследовании. Участие в клинических испытаниях особенно поощряется.

Обзор новообразований матки

Аденокарцинома эндометрия (также известная как рак эндометрия или более широко – как рак матки или карцинома тела матки) является наиболее распространенным злокачественным процессом женских половых путей в Соединенных Штатах.

По оценкам, в 2017 году было выявлено 61 380 новых случаев рака матки, из которых 10 920 – со смертельным исходом, вызванных этой болезнью [1]. Стромальные или мезенхимальные саркомы – необычные подтипы, составляющие приблизительно 3% всех видов новообразований матки [2, 3].

Клинические рекомендации NCCN для новообразований матки описывают злокачественные эпителиальные опухоли и саркому матки; каждая из этих основных категорий содержит конкретные гистологические группы, которые требуют различного менеджмента (см. «Первоначальные клинические первичное» в Руководстве NCCN для новообразований матки, доступном на NCCN.org).

Факторы риска для возникновения новообразований матки включают повышенный уровень эстрогена (вызванный ожирением, сахарным диабетом и диетой с высоким содержанием жиров), ранний возраст начала менархе, отсутствие беременностей в анамнезе, поздний возраст в период менопаузы, синдром Линча, возраст старше ≥55 лет и использование тамоксифена [4–7]. Таким образом, заболеваемость раком эндометрия возрастает из-за увеличения продолжительности жизни и ожирения. В «Кратком обзоре обновлений рекомендаций» (доступно на NCCN.org) описаны самые последние версии алгоритмов, которые были включены в этот пересмотренный документ (см. Руководство NCCN по новообразованиям матки на NCCN.org).

Согласно консенсусу, руководства NCCN не могут включать в себя все возможные клинические изменения и не предназначены для замены клинического мышления и индивидуального лечения. Исключения из этого правила обсуждались в группе разработчиков NCCN в процессе создания этих рекомендаций.

ПРИМЕЧАНИЕ. В этой работе приводится только часть руководства NCCN по новообразованиям матки. В рекомендациях, представленных в этом выпуске JNCN, обсуждаются важные общие принципы и доказательства для диагностики, стадирования и первичного / адьювантного лечения ранней стадии эндометриальной карциномы. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным руководством в Интернете на сайте NCCN.org для рекомендаций по наблюдению за ранней стадией послеоперационного лечения в дополнение к диагностике и менеджменту первичной, метастатической или рецидивирующей карциномы эндометрия и саркомы матки.

Рак эндометрия

В 2017 году 67% случаев аденокарциномы эндометрия были диагностированы в связи с другими заболеваниями матки при установлении диагноза [1]. Региональная и метастатическая форма патологии составляла соответственно 21 и 8% случаев. Многие врачи считают, что аденокарцинома эндометрия является излечимой, поскольку ранние симптомы – нерегулярные вагинальные кровотечения (в этой преимущественно постменопаузальной популяции пациентов) часто заставляют пациентов обращаться за медицинской помощью, когда болезнь находится на ранней стадии и поддается лечению. Однако данные показывают, что смертность от рака матки увеличивается быстрее, чем заболеваемость [8]. Это повышение смертности может быть связано с увеличением частоты раковых заболеваний с более продвинутой стадией, гистологией высокого риска (например серозной карциномой) и пациентами, у которых патология диагностирована в старшем возрасте.

Анализ данных SEER показывает, что выживаемость увеличивается у пациентов, которые моложе, имеют раннюю стадию заболевания и более низкий класс заболевания [9]. Помимо уровня и глубины инвазии миометрия, другие факторы риска, связанные с плохим прогнозом, включают возраст, статус лимфатических узлов, размер опухоли, инвазию в лимфоваскулярные пространства (LVSI) и вовлечение в процесс нижнего сегмента матки [10, 11]. Для дальнейшего улучшения результатов для пациентов с этим заболеванием врачам необходимо идентифицировать пациентов с высоким риском и соответствующим образом адаптировать лечение для обеспечения наилучшей долгосрочной выживаемости. Группа предлагает, чтобы онкогинекологи были вовлечены в первичное лечение всех пациентов с раком эндометрия.

Генетические факторы

Большинство случаев рака эндометрия вызваны спорадическими мутациями. Однако наследственные генетические мутации вызывают рак эндометрия примерно у 5% пациентов [12]. Скрининг на дефекты расщепления ДНК (MMR) с использованием иммуногистохимии и/или микросателлитной нестабильности (MSI) используется для выявления пациентов, которые подлежат тестированию на мутацию синдрома Линча (см. «Синдром Линча» в Руководстве NCCN для скрининга колоректального рака, доступно на NCCN.org) [12–18].

Рекомендуется универсальное тестирование для опухолей эндометрия на наличие дефектов ДНК методом MMR (например MLH1, MSH2, MSH6). Потери MLH1 следует дополнительно оценить для метилирования промотора, чтобы оценить эпигенетический процесс, а не мутацию зародышевой линии [16]. Генетическое консультирование и тестирование рекомендуется для пациентов со всеми аномалиями MMR и для пациентов без выявления аномалий при MMR, однако с наличием значительной семейной истории рака эндометрия и/или колоректального рака (см. «Синдром Линча [Наследственный неполипозный колоректальный рак]» в «Руководящие принципы NCCN для оценки высокого риска: колоректальный рак» на NCCN.org).

Женщины с синдромом Линча подвергаются более высокому риску (до 60%) при раке эндометрия; таким образом, рекомендуется тщательный мониторинг и обсуждение стратегий снижения риска [13, 19, 20]. У родственников с синдромом Линча, но без рака эндометрия, рекомендуется ежегодная биопсия эндометрия для оценки наличия рака [21, 22]. Эта стратегия также позволяет отдельным женщинам отсрочить хирургическое вмешательство (и хирургическую менопаузу) и сохранить фертильность. Профилактическая гистерэктомия/двусторонняя сальпингоофоректомия (BSO) может быть выполнена после завершения репродуктивных планов или раньше, в зависимости от предпочтения пациента [23, 24]. Кроме того, меры по снижению риска от колоректального рака также могут быть целесообразными (например ежегодная колоноскопия).

Диагностика и клиническое обследование

Около 90% пациентов с карциномой эндометрия имеют аномальные вагинальные кровотечения, чаще всего в постменопаузальный период. Диагноз обычно можно подтвердить с помощью «офисной» биопсии эндометрия [25, 26]. Гистологическая информация от биопсии эндометрия (с или без эндоцервикального кюретажа) должна быть достаточной для планирования окончательного лечения. Ложноотрицательные результаты биопсии эндометрия у пациентов наблюдаются в 10% случаев. Таким образом, отрицательная биопсия эндометрия у пациента с симптомами должна сопровождаться дилатацией канала шейки матки и выскабливанием (D&C) под анестезией [25, 27]. Гистероскопия может быть полезной при оценке эндометрия при поражениях, таких, как полип, если у пациента есть постоянные или повторяющиеся недиагностированные кровотечения [28]. Биопсия эндометрия может быть неточной при диагностике злокачественных новообразований стенки матки, таких, как мезенхимальные опухоли.

Подробные рекомендации по визуализации, стадированию и планируемому подходу к лечению см. в «Принципах визуализации» в полном руководстве NCCN для новообразований матки (доступно на NCCN.org). Рекомендуется оценить рентгенографию грудной клетки. Другие методы визуализации, такие, как КТ, МРТ и/или ПЭТ/КТ, могут использоваться для оценки степени заболевания и оценки наличия метастазов на основании клинических симптомов, физических аномалий или аномальных результатов лабораторных исследований [29–34]. У пациентов с внematочным заболеванием анализ СА-125 в сыворотке может быть полезен для мониторинга клинического

ответа [35, 36]. Тем не менее, уровни СА-125 в сыворотке могут быть ложно увеличены у женщин с воспалительными заболеваниями таза или радиационным поражением и могут быть нормальными у женщин с изолированными вагинальными метастазами, что не может свидетельствовать о рецидиве при отсутствии других клинических проявлений [37–39]. В настоящее время для эндометриальной карциномы нет проверенного скринингового теста [40, 41].

Стадирование болезни

Система FIGO (Международная федерация акушеров-гинекологов) наиболее часто используется для стадирования рака матки. В оригинальных критериях 1970 года для стадирования рака эндометрия использовалась только информация, полученная в результате предоперационной оценки (включая физическое обследование и диагностическое фракционное выскабливание). В то время многие пациенты не получали первичного хирургического лечения ввиду наличия ожирения или различных других медицинских противопоказаний. Таким образом, система стадирования 1970 года используется редко (например, когда пациент не является кандидатом на хирургическое лечение).

Несколько исследований показали, что клиническое стадирование было неточным и не отражало фактической степени заболевания у 15–20% пациентов [42–44]. Сообщалось о недооценке и, что более важно, способности идентифицировать множественные прогностические факторы с полным патогистологическим обзором, что возможно провести при хирургическом вмешательстве. Это мотивировало внесение изменений в классификацию стадирования. Поэтому в 1988 году FIGO модифицировала свою систему стадирования, чтобы подчеркнуть важность тщательной хирургической / патогистологической оценки данных, таких, как гистологическая градация, инвазия в миометрий, а также степень и место распространения метастазов (включая метастазы в ретроперитонеальные лимфатические узлы) [45]. В 2009 году FIGO обновила и уточнила критерии хирургического / патогистологического стадирования для новообразований матки [46–49]. Теперь доступны отдельные системы стадирования злокачественных эпителиальных опухолей и саркомы матки (см. «Этапы стадирования» на NCCN.org). В 2017 году было обновлено руководство по стадированию рака АJCC (вступило в силу в январе 2018 года) [50].

В 2009 году система стадирования FIGO рационализировала I и II стадии карциномы эндометрия. Эти изменения были сделаны, поскольку показатели выживаемости для некоторых из предыдущих подстадий были схожими [48]. Стадия IA теперь составляет менее 50% инвазии в миометрий, а IB – 50% или более инвазии миометрия. Стадия II включает пациентов с цервикальной стромальной инвазией. Заболевание, ограниченное маткой и вовлечением эндоцервикальных желез (вовлечение слизистой оболочки) без цервикальной стромальной инвазии, больше не считается стадией II [48]. Стадия IIIC теперь подразделяется на IIIC1 и IIIC2, поскольку выживаемость ухудшается при поражении парааортальных лимфоузлов [48]. Хотя в большинстве ранее опубликованных исследований, рассмотренных в руководствах NCCN, использовали старую систему FIGO 1988 года, они были переинтерпретированы NCCN для согласования с промежуточной системой 2009 года.

Перитонеальная цитология больше не влияет на определение стадии по FIGO 2009 года, поскольку некоторые авторы не рассматривают ее как независимый фактор риска. Однако FIGO и АJCC продолжают рекомендовать проводить перитонеальные промывки и регистрировать результаты, поскольку положительная цитология может учитываться совместно с другими факторами риска (см. «Принципы оценки и хирургическое вмешательство» на NCCN.org) [51, 52].

Принципы оценки и хирургического вмешательства при карциноме эндометрия

Стадирование должно проводиться командой, обладающей опытом в области визуализации, патогистологии и хирургии. Хирургическое стадирование, которое необходимо для определения статуса заболевания, зависит от предоперационной и интраоперационной оценки результатов опытными хирургами. В обновлении 2014 года NCCN добавила новый раздел о хирургическом стадировании (см. «Принципы оценки и хирургическое стадирование» на NCCN.org). Однако эта секция хирургического стадирования относится только к злокачественным эпителиальным опухолям, а не к саркомам матки. Хирургическое стадирование с оценкой вовлечения лимфатических узлов для кажущегося ограниченного маткой рака эндометрия имеет решающее значение для точного определения начальной стадии по FIGO. Алгоритм NCCN по оценке лимфатических узлов (SLN) рекомендуется для проведения исследования.

Патогистология:

Экспертный обзор патогистологии должен определить гистологическую принадлежность опухоли (то есть различные эндометриоидные, серозная карциномы, светлоклеточная карцинома, карциносаркомы, недифференцированная карцинома). Патогистологическая оценка матки и лимфатических узлов описана в алгоритме; эта оценка должна также включать маточные трубы, яичники и перитонеальную цитологию.

Если было выполнено удаление лимфоузлов, необходимо определить уровень поражения и размер метастазов (см. «Гистерэктомия и патогистологическая оценка» в алгоритме). Протокол по изучению образцов от пациентов с карциномой эндометрия колледжа американских патологов (CAP) является полезным руководством (http://www.Cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_pro_tocols/2013/Endometrium_13protocol_3200.pdf). Этот протокол CAP был пересмотрен в октябре 2013 года и адаптирован к обновленной классификации стадирования FIGO / AJCC 2009 (то есть AJCC Cancer Staging Manual, 7-е издание). Определение эстрогеновых рецепторов рекомендуется для определения III, IV стадии или рецидивизирующей эндометриоидной карциномы.

По мере увеличения градации опухоли точность интраоперационной оценки инвазии миометрия уменьшается (то есть оценивается путем обследования свежей ткани). В одном исследовании глубина инвазии была точно определена путем тотальных обследований в 87,3% поражений 1-го класса, 64,9% поражений 2-го класса и 30,8% поражений 3-го класса [53]. Исследования показывают, что в 15–20% случаев предоперационная оценка (по данным биопсии или кюретажа эндометрия) повышается на основании патогистологической оценки образцов, полученных при гистерэктомии [54].

Лимфаденэктомия:

Раньше для всех пациентов была рекомендована полная стандартная лимфаденэктомия (то есть диссекция и оценка как тазовых, так и парааортальных узлов); однако более выборочный и индивидуальный подход к лимфаденэктомии, который может включать алгоритм SLN, теперь рекомендуется группой NCCN, чтобы избежать систематической полипрагмазии [55]. Никакие данные рандомизированных исследований не подтверждают пользу рутинной полной лимфаденэктомии [56], хотя некоторые ретроспективные исследования показали, что это может быть полезно [57–59].

Два рандомизированных клинических исследования, проведенных в Европе, сообщили, что рутинная лимфаденэктомия не улучшает исходы для пациентов с раком эндометрия, однако лимфаденэктомия способна выявить пациенток

с поражениями лимфоузлов [60, 61]. Однако эти утверждения остаются предметом спора [62–64]. Чтобы избежать чрезмерной интерпретации этих результатов, важно рассмотреть ограничения этих рандомизированных исследований, включая выбор пациентов, степень диссекции лимфатических узлов и стандартизацию послеоперационной терапии [65, 66]. Другие проблемы включают в себя отсутствие обзора центральной патологии, специализацию хирургов и адекватность статистической мощности.

Решение о том, следует ли выполнять лимфаденэктомию, и если да, то в каком объеме (например, лимфоузлы малого таза или только тазовые и парааортальные узлы), может быть принято на основе предоперационных и интраоперационных исследований. Были предложены критерии в качестве индикатора низкого риска развития метастазов в лимфоузлы: 1) менее 50% инвазии миометрия; 2) опухоль менее 2 см; и 3) хорошо или умеренно дифференцированная гистология [67, 68]. Однако точное определение этих пунктов может быть затруднено до получения результатов патогистологии.

Другим преимуществом, связанным с лимфаденэктомией, является диагностика метастазов в лимфоузлах с последующей адьювантной терапией для улучшения выживаемости или снижения токсичности. Однако ни одно из исследований не предназначалось для решения этого вопроса. Поэтому не было стандартизации адьювантной терапии после операции с лимфаденэктомией. Фактически, использование лимфаденэктомии не привело к увеличению использования адьювантной терапии. Это, возможно, способствовало отсутствию рецидива в рецидиве и выживании в двух группах.

Вопрос о том, добавлять ли парааортальную лимфаденэктомию к иссечению тазовых лимфоузлов, вызывает дебаты. Предыдущие исследования показали противоречивую информацию о риске метастазирования в парааортальные лимфоузлы у пациентов без метастазов в тазовых лимфоузлах [44, 67, 69, 70]. Была отмечена высокая частота лимфатических метастазов над нижней брыжеечной артерией, что указывает на необходимость проведения систематической тазовой и парааортальной лимфаденэктомии. Следовательно, парааортальная лимфаденэктомия до почечных сосудов может быть рассмотрена как тактика выбора при высоком риске, в том числе с тазовой лимфаденэктомией или с найденными гистологическими особенностями, свидетельствующими о высоком риске. Многие хирурги не выполняют полную лимфаденэктомию у пациентов с раком эндометрия на ранней стадии I [55].

Таким образом, лимфаденэктомия идентифицирует пациентов, которым требуется адьювантное лечение лучевой терапией (RT) и/или системной терапией [71]. Некоторые пациенты могут не получить никакой пользы от лимфаденэктомии; однако перед операцией трудно идентифицировать этих пациентов из-за неконтролируемых переменных изменения степени и глубины инвазии. Группа NCCN рекомендует проводить лимфаденэктомию для отдельных пациентов с раком эндометрия и поражением парааортальных лимфоузлов, как показано для пациентов с высоким риском (см. «Принципы оценки и хирургического стадирования» на NCCN.org) [6]. Лимфаденэктомия противопоказана пациентам с саркомой матки. Алгоритм SLN можно рассматривать как альтернативу полной лимфаденэктомии при установлении явной ограниченности процесса маткой. Операционный алгоритм SLN описан в следующем разделе.

Алгоритм SLN:

В разделе, посвященном хирургическому стадированию (см. «Принципы оценки и хирургического стадирования»), содержатся рекомендации по SLN. Проведение SLN может быть рассмотрено для пациентов с явным раком эндометрия, ограниченным маткой, чтобы оценить, имеется ли метастати-

ческое поражение лимфоузлов таза [72–76]. При картировании SLN краситель вводится в шейку матки и перемещается в лимфоузлы (см. рис. 1–3 в разделе «Принципы оценки и хирургического стадирования» на NCCN.org).

Хирургический алгоритм SLN предлагается для снижения частоты ложноотрицательных результатов (см. рис. 4 в разделе «Принципы оценки и хирургического стадирования» на NCCN.org) [72, 77]. Например, подозрительные или сильно увеличенные узлы должны быть удалены независимо от результатов картирования SLN. При проведении картирования SLN важны опыт хирурга и внимание к техническим деталям. При картировании SLN пациенты могут избежать заболеваемости, характерной для лимфаденэктомии [78, 79].

Поскольку SLN идентифицирует первичный лимфатический путь, это увеличивает число находок метастатических поражений во время процесса картирования. Если картирование SLN терпит неудачу, необходимо выполнить одностороннюю лимфаденэктомию [72, 80]. Картирование SLN может быть наиболее подходящим для пациентов с низким и средним риском развития метастазов и/или для тех, кто не может перенести стандартную лимфаденэктомию [76, 79–85]. Недавние результаты также показывают, что зеленый индоцианин может быть предпочтительнее синих красителей [85–89]. Внимание к деталям и опыт имеют решающее значение для обеспечения оптимальных результатов.

Обновленный обзор литературы и консенсусные рекомендации по картированию SLN при раке эндометрия были недавно опубликованы Обществом гинекологической онкологии (SGO). Было обнаружено, что четкое соблюдение хирургического алгоритма NCCN SLN приводит к точному прогнозированию метастазирования в области тазовых лимфатических узлов с менее чем 5% ложноотрицательной частотой. Кроме того, результаты были недавно опубликованы в исследовании FIRES, в котором сравнивалось картирование SLN с лимфаденэктомией при раке эндометрия в самом большом многоцентровом проспективном исследовании на сегодняшний день (n=385) [85]. По меньшей мере, 1 картирование SLN было успешным у 86% пациентов; чувствительность составила 97,2% (95% ДИ 85,0–100), а отрицательное прогностическое значение – 99,6% (95% ДИ 97,9–100).

До недавнего времени большая часть данных в поддержку картирования SLN основывалась на одноцентровых исследованиях. Систематический обзор 17 исследований с небольшими когортами (n>30 пациентов) выявил показатели обнаружения от 60% до 100%; частота обнаружения для исследований с более крупными когортами (n>100) составляла, по меньшей мере, 80%. Ретроспективное применение хирургического алгоритма показало 95% чувствительность, прогностическое значение 99% и 5% ложноотрицательную частоту [90]. Еще один недавний систематический обзор и мета-анализ 55 исследований с небольшими когортами (n>10 пациентов, n=4915) дали общую частоту обнаружения 81% с 50% частотой для обнаружения тазовых лимфоузлов и 17% частотой для парааортальных узлов [89].

Картирование SLN должно проводиться в учреждениях, обладающих опытом в проведении этой процедуры. Если у пациентов есть явные метастатические поражения (на основе данных визуализации и хирургического исследования), удаление узлов с целью проведения стадирования не является необходимым, поскольку оно не изменит принципы менеджмента [29]. Основным противопоказанием для проведения картирования SLN является саркома матки. Исторически картирование SLN было спорным у пациентов с гистологией высокого риска (например, серозной карциномой, светлоклеточной карциномой, карциносаркомой). Однако недавно сообщалось, что картирование SLN у пациентов с гистологией высокого риска (то есть 3-м классом, серозной карцино-

мой, светлоклеточной карциномой, карциносаркомой) имеет многообещающие результаты в качестве потенциальной альтернативы полной лимфаденэктомии [80, 92].

SLN-ультрастадирование:

Последние данные указывают на потенциальную значимость и влияние ультрастадирования SLN (то есть последовательного секционирования и иммуногистохимии) для повышения точности обнаружения микрометастазов. Ультрастадирование SLN может выявить метастазы в лимфатических узлах, не обнаруженные при обычной гистологии, и исследования показывают повышение выявляемости от 5% до 15% пациентов [75, 78, 82, 84, 90].

При ретроспективном анализе пациентов с раком эндометрия на ранней стадии (n=780), у которых было проведено картирование SLN с лимфаденэктомией по сравнению с лимфаденэктомией, картирование SLN привело к обнаружению большего количества метастазов (30,3% против 14,7%; P<0,001) и было связано с более широким использованием адъювантной терапии [93]. Также сообщались результаты долгосрочного наблюдения из проспективного многоцентрового исследования у 125 пациентов с ранней стадией эндометриальной карциномы, которым была выполнена биопсия SLN. Пациенты с положительным SLN проходили дистанционную лучевую терапию (внешняя) (EBRT) и химиотерапию с более высокой частотой, чем пациенты с отрицательным SLN. У пациентов с положительным SLN выживаемость без рецидива в течение 50 месяцев составляла 84,7%, и не было обнаружено различий между пациентами с положительным SLN и без него (P=0,5) [94].

В когорте из 508 пациентов, подвергшихся картированию SLN, ультрастадирование выявило 23 дополнительных случая микрометастазов, которые были бы упущены при обычном окрашивании гематоксилином и эозином [95]. Многоцентровое исследование 304 женщин с предполагаемым заболеванием с низким уровнем промежуточного риска показало, что биопсия SLN и ультрастадирование выявили метастатические поражения у трехкратно большего числа пациентов, чем стандартная лимфаденэктомия [96].

Хотя эти данные не выглядят как артефакт маточной манипуляции [97], последствия и надлежащий менеджмент микрометастазов или изолированных опухолевых клеток (ITCs), обнаруживаемых с помощью ультрастадирования SLN, пока не ясны [76, 78, 84, 98–100]. Прогностическое значение ITCs изучалось при раке грудной железы [101], когда узлы, содержащие ITCs, исключались из числа положительных при стадировании AJCC. В последнее время в исследованиях начали изучать значимость ITCs, обнаруженных при картировании SLN на раннем этапе рака эндометрия.

В ретроспективном обзоре было обследовано 844 пациента с раком эндометрия, которым проводилось картирование SLN [102]. Большинство пациентов с ITCs, микрометастазами и макрометастазами получали адъювантную химиотерапию (83%, 81% и 89% соответственно). Безрецидивная выживаемость через 3 года составляла 90% для лиц с отрицательным SLN, 86% – для лиц с ITCs и 86% – для лиц с микрометастазами. Только пациенты с макрометастазами при SLN имели значительно меньшую выживаемость без рецидива (71%; P<0,001).

В недавнем проспективном наблюдательном исследовании у 519 пациентов сравнивали результаты для пациентов с макрометастазами при SLN, микрометастазами и ITCs с учетом адъювантной терапии [103]. Пациенты с ITCs при SLN имели значительно лучшую 3-летнюю выживаемость без прогрессирования (PFS) по сравнению с пациентами с макрометастазами SLN (95,5% против 58,5%), а результаты были схожими между пациентами с отрицательными SLN, ITCs и микрометастазами. Рецидив был отмечен только у 1 из

31 пациентки с ИТС (карциносаркома стадии IV), и адьювантная терапия, по-видимому, не влияла на результаты. Исхода из этих ранних данных, не ясно, получают ли пациенты с ИТС при SLN существенную пользу от адьювантной терапии. Для будущей оценки прогноза/исхода может потребоваться проспективное изучение порогового значения и воздействия адьювантной терапии для пациенток с рассеянными ИТС.

Минимально инвазивные процедуры:

За последнее десятилетие клиническая практика направлена на минимально инвазивные подходы к тотальной гистерэктомии (ТН) / BSO и оценке лимфатических узлов у пациенток с раком эндометрия на ранней стадии [104]. Хотя эти процедуры могут выполняться с помощью любого хирургического метода (например, лапароскопического, роботизированного, вагинального, лапаротомического), стандартом у пациенток с патологическим процессом, ограниченным маткой, является выполнение процедуры с использованием минимально инвазивного подхода. Рандомизированные исследования, систематический обзор Кокрановской базы данных и популяционные хирургические исследования подтверждают, что минимально инвазивные методы являются предпочтительными в этой ситуации из-за более низкого риска возникновения послеоперационных инфекций, необходимости переливания крови, венозной тромбоэмболии, уменьшения количества дней госпитализации и снижения стоимости ухода без влияния на онкологические исходы [104–110]. Несмотря на данные, свидетельствующие о том, что минимально инвазивные процедуры приводят к более низким периоперационным осложнениям и снижению стоимости лечения, наблюдаются расовые и географические диспропорции в доступе к минимально инвазивной хирургической помощи [106, 110].

Рандомизированное исследование III фазы оценило лапароскопию для комплексного хирургического вмешательства; оценивались пациентки ($n = 2616$) с клинической стадией I–IIA (GOG-LAP2) [109, 111]. Пациенты были случайным образом распределены 2:1 на лапароскопию или лапаротомию. Результаты LAP2 свидетельствуют, что 26% пациентов нуждались в переходе на лапаротомию из-за плохой видимости, метастатического рака, кровотечения, возраста или увеличенного индекса массы тела. Обнаружение прогрессирующего рака существенно не различалось между группами. Однако были отмечены значительные различия при удалении тазовых и парааортальных лимфоузлов (8% не были удалены лапароскопическим путем против 4% – при лапаротомии; $P < 0,0001$) [112, 113]. Значительно меньше побочных эффектов после операции с более коротким сроком госпитализации наблюдалось при лапароскопии по сравнению с лапаротомией. Частота рецидивов составила 11,4% для лапароскопии против 10,2% – для лапаротомии. Пятилетняя общая выживаемость (OS) составляла 84,8% для обеих групп LAP2 [111]. Лапароскопическое стадирование было связано с улучшением послеоперационного качества жизни по нескольким параметрам [108].

Недавно опубликованы результаты исследования LACE, в котором сравнивались результаты пациенток с карциномой эндометрия I стадии ($n=760$), которые были рандомизированы для прохождения тотальной абдоминальной или тотальной лапароскопической гистерэктомии [105]. При усредненном наблюдении за 4,5 года выживаемость без патологии (DFS) составила 81,3% для лапаротомии против 81,6% – для лапароскопии, при этом не наблюдалось существенных различий между группами по поводу рецидивов и OS. В другом рандомизированном исследовании ($n=283$), сравнивающим лапароскопию с лапаротомией, сообщалось о более коротком пребывании в стационаре, уменьшении боли и более быстром возобновлении повседневной деятельности при применении

лапароскопии [114]. Однако для некоторых клинических ситуаций лапаротомия является предпочтительной (например пожилые пациенты, очень большая матка или некоторые метастатические поражения) [109, 115, 116].

Роботизированная хирургия – это минимально инвазивная технология, которая все чаще используется в хирургическом стадировании карциномы эндометрия на раннем этапе болезни из-за ее потенциальных преимуществ перед лапаротомией, особенно у пациентов с ожирением [117–121]. Проспективные когортные и ретроспективные исследования показывают, что роботизированные подходы выполняют аналогично лапароскопии и приводят к сопоставимым или улучшенным периоперационным исходам [121–124]. Онкологические результаты, по-видимому, сопоставимы с другими хирургическими подходами, хотя долгосрочные результаты все еще исследуются [125–127]. У более сложных пациентов метод роботизированной хирургии может способствовать менее частым переходом на лапаротомию по сравнению с лапароскопическим методом, а также, по-видимому, он безопасен и возможен у пациентов с более высоким уровнем анестезиологического риска [121, 122, 128].

Затраты на роботизированное оборудование и техническое обслуживание остаются высокими [117, 118, 125–127, 129, 130]. SGO, Американская ассоциация гинекологических лапароскопистов (AAGL) и Американский конгресс акушеров и гинекологов (ACOG) опубликовали рекомендации или положения о роботизированной хирургии [131–133]. Последние обзоры по роботизированной хирургии при гинекологических злокачественных новообразованиях и связанных с этим проблемах: см. статьи Sinno and Fader [134] и Gala et al. [135].

Первичная терапия

Эти рекомендации NCCN делят эндометриоидный рак на три категории для определения лечения:

- 1) заболевание, ограниченное маткой;
- 2) предполагаемая или грубая инвазия в шейку матки;
- 3) подозрение на внематочное поражение.

У большинства пациенток рак эндометрия выявляют на I стадии, а хирургическое вмешательство (с или без адьювантной терапии) рекомендуется для операбельных пациенток. Как общий принцип, карцинома эндометрия должна быть удалена целой для оптимизации результатов; следует избегать внутрибрюшинной морцелляции [136–139].

Заболевание, ограниченное маткой:

Для стадирования операбельных пациенток и оценки лимфатических узлов с эндометриоидной гистологией, клинически ограниченных основной частью матки, рекомендуемая хирургическая процедура включает ТН / BSO (см. «Гистерэктомия и патогистологическая оценка» и «Принципы оценки и хирургического стадирования» на NCCN.org) [62]. При показаниях рекомендуется провести хирургическое стадирование, чтобы собрать полные патогистологические и прогностические данные, на которых должно основываться решение относительно адьювантной терапии для отдельных пациенток, у которых нет медицинских или технических противопоказаний к лимфаденэктомии (см. «Лимфаденэктомия» и «Картирование SLN» на NCCN.org). Сохранение яичников может быть безопасным у отдельных женщин в период менопаузы с раком эндометрия на I стадии [140–142]. Минимально инвазивная хирургия является предпочтительным подходом, когда это технически осуществимо, и считается адекватным подходом SGO и Американским колледжем хирургов (www.sgo.org/quality-outcomes-and-research/quality-indicators; www.facs.org/quality-programs/cancer/ncdb/qualitymeasures).

Во время операции следует тщательно оценивать

внутрибрюшинные структуры, а из подозрительных областей брать биопсию. Несмотря на то что это конкретно не влияет на стадирование, FIGO рекомендует собирать перитонеальную цитологию, и результаты должны регистрироваться. Увеличенные или подозрительные лимфатические узлы должны быть удалены для подтверждения или исключения метастатического поражения. Ретроперитонеальное удаление узлов с последующей патогистологической оценкой – при отсутствии выраженной клинической необходимости проведения лимфаденэктомии – полезно при использовании критериев стадирования FIGO 2009, но его рутинное использование было поставлено под сомнение (см. «Лимфаденэктомия» на NCCN.org).

Пациенты с карциномой эндометрия, ограниченной маткой, являются кандидатами для картирования лимфоузлов, при котором оценивают тазовые узлы с двух сторон, что может быть менее болезненным, чем полная лимфаденэктомия (см. «Картирование SLN» на NCCN.org). Приверженность алгоритму NCCN SLN имеет решающее значение.

Неполное хирургическое стадирование:

Для пациенток с неполным (то есть не тщательным) хирургическим стадированием с внутриматочными особенностями высокого риска часто рекомендуется дополнительная визуализация, особенно у пациенток с опухолями более высокого класса и глубокоинвазивными процессами [143, 144]. Хирургическое стадирование, в том числе удаление лимфатических узлов, также может быть выполнено [67]. Исходя из результатов визуализации и/или хирургического рестадирования, в алгоритме указаны рекомендуемые варианты адьювантной терапии (см. «Адьювантная терапия для неполного хирургического стадирования» на NCCN.org).

Терапия, сохраняющая фертильность:

Хотя первичная терапия рака эндометрия обычно представляет собой гистерэктомию, непрерывная терапия на основе прогестинов может быть рассмотрена для отобранных пациенток со стадией IA (неинвазивного) процесса, которые хотят сохранить свою фертильность [145–149]. Аналогично, она также может быть выборочно использована у молодых пациенток с гиперплазией эндометрия, которые желают сохранить фертильность. Рекомендации включают в себя алгоритм сохранения фертильности у отдельных пациенток с подтвержденным биопсией 1-м классом (предпочтительно D&C), неинвазивной эндометриодной аденокарциномой стадии IA (см. «Критерии для рассмотрения вариантов сохранения фертильности» на NCCN.org). Группа рекомендует консультацию с экспертом по вопросам фертильности.

Рассматривая возможность терапии, сохраняющей фертильность, все критерии должны соответствовать алгоритмам (например без метастатического поражения). Отобранные пациенты могут потребовать генетического консультирования и тестирования. Пациенты также должны получать консультации о том, что терапия, сохраняющая фертильность, не является стандартом лечения карциномы эндометрия. TH/BSO с хирургическим стадированием рекомендуется после выполнения репродуктивных планов, если терапия неэффективна или происходит прогрессирование. Медикаментозная терапия не рекомендуется пациентам с высоким риском (например при низкодифференцированной (High grade) эндометриодной аденокарциноме, серозной карциноме матки, светлоклеточной карциноме, карциносаркоме и лейомиосаркоме матки).

Непрерывная терапия на основе прогестинов может включать мегестрола ацетат, медроксипрогестерон или внутриматочное устройство, содержащее левоноргестрел [145, 146, 150]. Хороший полный ответ наблюдается примерно у 50% пациенток [145]. Использование терапии на основе

прогестинов должно быть тщательно рассмотрено в контексте других специфических для пациента факторов, включая противопоказания, такие, как рак грудной железы, инсульт, инфаркт миокарда, эмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен и курение.

У пациентов, получающих терапию на основе прогестинов, группа NCCN рекомендует проводить тщательный мониторинг с помощью отбора проб эндометрия (биопсии или D&C) каждые 3–6 мес.

TH/BSO с проведением стадирования рекомендуется:

- 1) после выполнения репродуктивных планов;
- 2) если у пациентов зафиксировали прогрессию по данным биопсии;
- 3) если рак эндометрия все еще присутствует после 6–12 мес терапии на основе прогестинов [1459, 151].

Хотя некоторые молодые женщины, у которых были последовательные отрицательные биопсии эндометрия после гормональной терапии, смогли забеременеть (35%), у них конечная частота рецидивов была высокой (35%) [145, 148, 152–154]. У пациенток с персистирующей карциномой эндометрия после 6 мес неудачной гормональной терапии группа рекомендует МРТ таза, чтобы исключить миоинвазию и метастазирование в лимфоузлы и яичники, прежде чем продолжить терапию, сохраняющую фертильность.

Некоторые данные свидетельствуют, что в преклимактерический период у женщин с раком эндометрия IA до стадии B сохранение яичников безопасно и не связано с повышенным риском смертности от рака; пациенты наблюдались в течение 16 лет [140]. Другие исследования также свидетельствуют о том, что сохранение яичников может быть безопасным у женщин с ранней стадией рака эндометрия [141, 142].

Предполагаемая инвазия в шейку матки:

Для пациентов с подозрением на инвазию в шейку матки (эндометриодная гистология), цервикальная биопсия или МРТ таза должны выполняться, если не выполнялись ранее (см. «Дополнительные клинические обследования» на NCCN.org) [143, 144]. Если наблюдается отрицательный результат, предполагается, что пациенты имеют процесс, ограниченный маткой, и рассматриваются, как описано ранее (см. «Первичное лечение» на NCCN.org). Однако может быть трудно различить первичную карциному шейки матки и карциному эндометрия II стадии.

Таким образом, для операбельных пациенток с вовлечением шейки матки рекомендуется TH или радикальная гистерэктомию наряду с BSO, цитологией (перитонеальный лаваж) и иссечением лимфатических узлов, если это показано (см. «Принципы оценки и хирургическое стадирование» и «Гистерэктомию и патогистологическая оценка» на NCCN.org) [62]. У этих пациенток радикальная или модифицированная радикальная гистерэктомию может улучшить локальный контроль и выживаемость по сравнению с TH [155, 156]. Как альтернативу пациент может пройти EBRT и брахитерапию (контактная лучевая терапия) (категория 2B), за которой следует TH / BSO и хирургическое вмешательство. Однако предоперационная PT является рекомендацией категории 2B, поскольку группа NCCN считает, что для этих пациенток предпочтительным вариантом является первичная хирургия.

Пациенты, не подходящие для первичной хирургии:

Для заболевания, ограниченного маткой и не подходящего для первичной хирургии, предпочтительным методом лечения является EBRT и/или брахитерапия. Первоначальная системная терапия также может быть рассмотрена для отдельных пациенток с ограниченными маткой опухолями с эндометриодной гистологией (например, эстрогенрецепторы позитивный и прогестеронрецепторы

позитивный [ER/PR-позитивный]). У пациенток, получающих только гормональную терапию, следует внимательно следить за результатами биопсии эндометрия в качестве мониторинга (биопсия эндометрия каждые 3–6 мес) [40, 157].

Было показано, что терапия на основе прогестерона дает некоторую пользу с низкой токсичностью у пациенток с высокодифференцированными (Low grade) опухолями [158]. Также используют тамоксифен, перемежая с мегестролом [159] и ингибиторами ароматазы [160–163].

При подозрении на инвазию в шейку матки у пациенток, которые не подходят для первичной хирургии, EBRT и брахитерапия – эффективное лечение, которое может обеспечить определенный контроль и долгосрочную PFS (см. «Принципы лучевой терапии новообразований матки» на NCCN.org) [164–167]. EBRT и брахитерапию следует проводить с (или без) системной терапии. Если выполнена операция, после необходимо проводить местную терапию. Системная терапия также является основным вариантом лечения (категория 2B), но после этого следует проводить местное лечение хирургическим методом, если это возможно (EBRT + брахитерапия, если выполнить операцию невозможно).

Адювантная терапия

Процессы, ограниченные маткой:

Тщательное хирургическое стадирование предоставляет важную информацию и помощь в выборе адъювантной терапии для опухолей эндометрия (см. «Принципы оценки и хирургическое вмешательство» на NCCN.org). Пациенты с раком эндометрия I стадии, которым было проведено тщательное хирургическое стадирование, страдают от неблагоприятных факторов риска (то есть возраста, положительного LVSI, размера опухоли, а также вовлечения нижнего сегмента матки или поверхностного железистого поражения) [168, 169]. Рекомендуемая адъювантная терапия приведена в алгоритме (см. на NCCN.org). Обратите внимание, что алгоритм лечения был пересмотрен в 2010 году на основе обновленного стадирования FIGO. Однако по необходимости большая часть обсуждений в этой работе была основана на данных пациентов с использованием старой системы стадирования FIGO/AJCC. Последствия изменения стадирования должны учитываться при оценке данных.

Основная концепция, лежащая в основе рекомендаций Руководства NCCN, – это тенденция к выбору более агрессивной адъювантной терапии для пациентов с более высоким классом опухолей и поражениями миометрия и/или шейки матки, поскольку у них риск существенно увеличен [170–172]. При хирургических стадиях I и II рака эндометрия другие патологические факторы, которые могут влиять на решение относительно адъювантной терапии, включают LVSI, возраст пациента, объем опухоли, глубину инвазии и вовлечение нижнего сегмента матки или участие поверхностных желез шейки матки. При введении адъювантной RT ее следует начинать, как только вагинальная культя заживает, и не позднее чем через 12 нед после операции.

Основные споры сосредотачиваются на том, насколько необходима адъювантная терапия у пациентов с хирургической I стадией рака эндометрия, независимо от внутриматочных признаков, если исключено наличие внематочных поражений. В большом проспективном исследовании Группа гинекологической онкологии (GOG) сообщила, что 5-летняя выживаемость пациентов с хирургической стадией I без каких-либо неблагоприятных факторов риска, отличных от класса и инвазии в миометрий (то есть без внематочных поражений, поражения перешейка / шейки матки или LVSI), составила 92,7% [173]. Практика хирургического вмешательства привела к уменьшению использования адъювантной терапии для эндометриальной карциномы стадии I, что отражено в опции наблюдения в Руководстве NCCN (см.

на NCCN.org) [71, 169, 170, 174–176]. Группа NCCN рекомендует наблюдение только для отдельных пациентов без остаточной болезни в образце гистерэктомии.

Рекомендуемые послеоперационные (адъювантные) варианты лечения для пациентов с хирургической стадией II (с использованием тщательного хирургического стадирования) показаны в алгоритме (см. «Адювантное лечение» для заболевания II стадии на NCCN.org). Группа NCCN в целом согласна с ролью адъювантной терапии для пациентов с инвазивным компонентом, если проводится экстрафасциальная гистерэктомия. Тем не менее, для пациентов со стадией II, у которых была радикальная гистерэктомия с отрицательными хирургическими краями и без признаков внематочного поражения, наблюдение или вагинальная брахитерапия являются возможными вариантами. Как и в случае со стадией I, при выборе адъювантной терапии следует учитывать наличие неблагоприятных факторов риска [177].

В 2017 году группа разработчиков удалила наблюдение в качестве рекомендуемого варианта в адъювантной терапии для пациентов со стадией IA, болезни 3-го класса с дополнительными факторами риска и стадией IB 3-го класса без неблагоприятных факторов риска. Для пациентов со стадией IA/IB 3-го класса (IA с неблагоприятными факторами риска и IB без) системная терапия была добавлена как вариант категории 2B при выполнении вместе с основной рекомендацией вагинальной брахитерапии и/или EBRT. Для стадии IB 3-го класса с неблагоприятными факторами риска вариант системной терапии (в дополнение к EBRT и/или вагинальной брахитерапии) был повышен до варианта категории 2A.

Адювантная RT:

Несколько исследований III фазы оценивали адъювантную терапию у пациентов с процессом, ограниченным маткой. Таким образом, использование адъювантной RT улучшает тазовый контроль у пациентов с выбранными факторами риска (и может улучшить PFS), но RT не улучшало OS в любом из исследований. Тем не менее, многие из этих исследований имели ограничения, поскольку большинство пациентов были с низким риском (то есть имели низкий риск внутриматочной патогистологии). Таким образом, исследования были недостаточно сильными для пациентов с факторами высокого риска. Признано, что у пациентов с ограниченным маткой заболеванием существует спектр риска, основанный на патогистологических результатах. Неблагоприятные внутриматочные патогистологические факторы риска включают в себя слабо дифференцированные опухоли, глубокую инвазию в миометрий (и, следовательно, более продвинутую стадию), LVSI и серозную или светлоклеточную карциномы.

В четырех исследованиях оценивалась роль адъювантной внешней RT тазовой области у пациентов с карциномой эндометрия. В двух из этих исследований пациенты не были формально стадированы (послеоперационная лучевая терапия при карциноме эндометрия [PORTEC-1], Aalders) [178, 179]. В третьем исследовании (ASTEC / EN.5) только у 50% пациентов было тщательно проведено стадирование как часть хирургического протокола [60, 180]. Тем не менее, формальное хирургическое стадирование было обязательно для всех пациентов в четвертом исследовании (GOG 99) [181]. Обратите внимание, что в этих исследованиях использовалась старая система стадирования (то есть до 2009 года).

В исследовании PORTEC-1 было высказано предположение о том, что адъювантная внешняя RT тазовой области обеспечивает терапевтическое преимущество у отдельных пациентов с ограниченным маткой процессом [178, 182]. Несмотря на то что RT значительно снижала частоту локальных рецидивов, она не увеличивала OS [183]. Рандомизированное исследование Aalders показало, что RT снижает частоту

вагинальных (то есть регионарных) рецидивов, но не снижало частоты отдаленных метастазов и не улучшало выживаемости [179]. Недавнее объединенное рандомизированное исследование (ASTEC / EN.5) показало, что одна адьювантная внешняя RT тазовой области не улучшала выживаемости без рецидива (то есть PFS) или OS у пациентов с процессом среднего риска или высокого риска на ранней стадии рака эндометрия, но было небольшое улучшение в области контроля за процессом [180]. Однако исследование ASTEC / EN.5 очень противоречиво; 51% пациентов в группе наблюдения ASTEC получали вагинальную брахитерапию [64, 184]. Исследование Keys (GOG 99) показало, что адьювантная тазовая RT улучшает локальный контроль и свободный от рецидива интервал (то есть PFS) без пользы для OS [181].

Исследования GOG 99 и PORTEC-1 показали, что большинство исходных рецидивов для пациентов с начальными опухолями, ограниченными маткой, были ограничены влагалищем, что вызывало увеличение использования вагинальной брахитерапии только в качестве дополнительного лечения [181, 185, 186].

Чтобы помочь выбрать популяцию пациентов, которые могут извлечь пользу из адьювантной RT, исследования GOG 99 и PORTEC определили факторы риска для женщин с высоким промежуточным риском (HIR) рецидива [178, 181]. Эти факторы риска включают возраст, в дополнение к глубокой инвазии в миометрий, стадию и LVSI. В исследовании GOG 99 женщины моложе 50 лет должны были иметь все три гистологических фактора риска, чтобы считаться HIR [181]. Если возраст был от 50 до 70 лет, они считались HIR, если у них было 2 гистологических фактора риска. Женщины 70 лет и старше были определены как HIR, если у них был один фактор риска. В исследовании PORTEC-1 женщины должны были иметь 2 из 3 факторов риска (то есть возраст > 60 лет, глубокую инвазию в миометрий, гистологию 3-го класса), чтобы рассматриваться как HIR относительно рецидивов [178, 185].

Из-за опасений относительно потенциальной токсичности внешнелучевой RT тазовой области была оценена роль вагинальной брахитерапии только при процессе, ограниченном маткой. В исследовании PORTEC-2 случайным образом назначали пациентам внешнелучевую RT тазовой области против вагинальной брахитерапии только при процессе, ограниченном маткой. В исследовании PORTEC-2 зафиксированы эквивалентные показатели вагинального и тазового контроля с использованием как адьювантных радиационных подходов, так и брахитерапии без различий в OS [187]. Учитывая, что вагинальная брахитерапия связана со значительно меньшей токсичностью, чем тазовая RT, вагинальная брахитерапия сама по себе является разумным выбором для большинства пациентов с процессом, ограниченным маткой, которые считаются кандидатами на адьювантную лучевую терапию [185–194]. Использование вагинальной брахитерапии и/или тазовой RT должно быть тщательно адаптировано соответственно к результатам патогистологических исследований. Как PORTEC-1, так и PORTEC-2 специально исключали пациентов с 1С и 3-й степенью по FIGO 1998 года (2009 FIGO стадия IV, степень 3). Таким образом, использование адьювантной брахитерапии в подгруппе с наивысшим уровнем риска остается неопределенным.

Недавнее исследование (GOG 249) изучало брахитерапию влагалищной культуры и терапию карбоплатином / паклитакселом (brachy + chemo) по сравнению с тазовым EBRT только у пациентов с карциномой с высоким риском, ограниченной маткой (n=601). В отличие от PORTEC-2, в GOG 249 сообщали о значительном повышении частоты рецидивов лимфоузлов (в основном тазовых) в руке (brachy + chemo) против тазового EBRT-плеча. Никаких существенных

различий между группами по частоте вагинальных или отдаленных рецидивов не наблюдалось. Однако было больше экстравагинальных тазовых неудач в руке (brachy + chemo). При медианном наблюдении в течение 53 мес 3-летняя выживаемость без рецидива составляла 82% для обоих видов лечения; 3-летняя OS составляла 88% для когорты с (brachy + chemo) и 91% – для когорты EBRT таза. Острая токсичность была более распространенной и тяжелой для пациентов, получавших брахитерапию с химиотерапией. Никаких различий в токсичности с поздним началом не наблюдалось [195].

Анализ объединенных данных из PORTEC-1 и PORTEC-2 оценивал прогностическую способность нескольких переменных для исходов у пациенток, рассмотренных в этих исследованиях. Возраст пациенток, градиация опухоли и LVSI были очень ценными для прогнозирования локального рецидива (LRR), отдаленного рецидива (DR), OS и DFS, а лечение (EBRT против вагинальной брахитерапии) было прогностически ценным для LRR и DFS [168]. Преимущество адьювантной EBRT в спектре заболевания наивысшего риска, ограниченного маткой, остается спорным. Большинство членов группы NCCN считают, что пациенты с глубоко инвазивными опухолями 3-го класса должны получать адьювантную терапию. Два больших ретроспективных анализа SEER у женщин с раком эндометрия обнаружили, что адьювантная RT улучшала OS у пациентов с высоким риском [196, 197]. В мета-анализе рандомизированных исследований было обнаружено, что адьювантная тазовая RT для I стадии была связана с тенденциями к улучшению выживания в спектре наивысшего риска (например те, у кого степень 1988 года FIGO стадии III), но не у пациентов с более низким риском; однако другие обзоры показали противоречивые результаты [189, 198–202].

Недавно были опубликованы результаты исследования долгосрочного наблюдения (медиана 20,5 года) за 568 пациентками с ранней стадией эндометриальной карциномы, которые были зарегистрированы в исследовании Aalders. В данном исследовании сравнивались долгосрочные результаты у женщин, которые получали вагинальную брахитерапию плюс EBRT против вагинальной брахитерапии. Полученные данные не предполагали никакой статистической разницы в OS между исследовательскими группами, а в когорте пациентов в возрасте до 60 лет, получивших EBRT, наблюдалось повышение частоты заболеваемости вторичных онкологических заболеваний и в дальнейшем более высокие показатели смертности [189].

Адьювантная системная терапия:

Карбоплатин / паклитаксел является предпочтительным режимом в адьювантной терапии для процессов высокой степени риска, ограниченных маткой [205–207]. Пациенты с глубокоинвазивным заболеванием 3-й степени, ограниченным маткой (2009 FIGO стадия IV, класс 3 [ранее 1988 года FIGO стадия III, класс 3]), имеют относительно плохой прогноз. Несмотря на адьювантную терапию с тазовым RT, значительное количество пациентов по-прежнему имеют большой риск отдаленных метастазов [181, 182]. Поэтому некоторые клиницисты предположили, что добавление системной терапии к адьювантной RT может обеспечить добавочную терапевтическую пользу (то есть уменьшение риска отдаленных метастазов) [170, 203]. Исследования оценили роль системной терапии при заболеваниях, ограниченных маткой, с высоким уровнем риска [203, 204]. PFS улучшается с помощью адьювантной последовательной химиотерапии / RT [203]. Тем не менее, группа NCCN считает, что адьювантная системная терапия является рекомендацией категории 2B в этом режиме, поскольку преимуществ для OS не выявлены [203]. Мы ожидаем окончательных результатов от GOG 249.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7–30.
2. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010;116:131–139.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7–30.
4. Van den Bosch T, Coosemans A, Morina M, et al. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:257–266.
5. Kitchener HC, Trimble EL. Endometrial cancer state of the science meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:134–140.
6. Dinkelspiel HE, Wright JD, Lewin SN, Herzog TJ. Contemporary clinical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int* 2013;2013:583891.
7. Obermair A, Youlden DR, Young JP, et al. Risk of endometrial cancer for women diagnosed with HNPCC-related colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 2010;127:2678–2684.
8. Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:218 e211–e216.
9. Chan JK, Sherman AE, Kapp DS, et al. In uence of gynecologic oncologists on the survival of patients with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:832–838.
10. Benedetti Panici P, Basile S, Salerno MG, et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:363.e1–363.e10.
11. Doll KM, Tseng J, Denslow SA, et al. High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of tumor size and location on outcomes. *Gynecol Oncol* 2014;132:44–49.
12. Resnick KE, Hampel H, Fishel R, Cohn DE. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:128–134.
13. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB, et al. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2011;29:2247–2252.
14. Buchanan DD, Tan YY, Walsh MD, et al. Tumor mismatch repair immunohistochemistry and DNA MLH1 methylation testing of patients with endometrial cancer diagnosed at age younger than 60 years optimizes triage for population-level germline mismatch repair gene mutation testing. *J Clin Oncol* 2014;32:90–100.
15. Ferguson SE, Aronson M, Pollett A, et al. Performance characteristics of screening strategies for Lynch syndrome in unselected women with newly diagnosed endometrial cancer who have undergone universal germline mutation testing. *Cancer* 2014;120:3932–3939.
16. Goodfellow PJ, Billingsley CC, Lankes HA, et al. Combined Microsatellite Instability, MLH1 Methylation Analysis, and Immunohistochemistry for Lynch Syndrome Screening in Endometrial Cancers From GOG210: An NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2015;33:4301–4308.
17. Watkins JC, Yang EJ, Muto MG, et al. Universal screening for mismatch-repair deficiency in endometrial cancers to identify patients with Lynch syndrome and Lynch-like syndrome. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36:115–127.
18. Mills AM, Liou S, Ford JM, et al. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1501–1509.
19. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2012: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2012;62:129–142.
20. Crispens MA. Endometrial and ovarian cancer in lynch syndrome. *Clin Colon Rectal Surg* 2012;25:97–102.
21. Manchanda R, Saridogan E, Abdelrahman A, et al. Annual outpatient hysteroscopy and endometrial sampling (OHES) in HNPCC/Lynch syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:1555–1562.
22. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control* 2009;16:14–22.
23. Jarvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K, et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 2009;27:4793–4797.
24. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261–269.
25. McCluggage WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *J Clin Pathol* 2006;59:801–812.
26. McKenney JK, Longacre TA. Low-grade endometrial adenocarcinoma: a diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Adv Anat Pathol* 2009;16:1–22.
27. Leitao MM, Jr., Kehoe S, Barakat RR, et al. Comparison of D&C and of ce endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;113:105–108.
28. Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. a review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:489–492.
29. Lee JH, Dubinsky T, Andreotti RF, et al. ACR appropriateness criteria(R) pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer of the uterus. *Ultrasound Q* 2011;27:139–145.
30. Ortashi O, Jain S, Emmanuel O, et al. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:232–235.
31. Crivellaro C, Signorelli M, Guerra L, et al. Tailoring systematic lymphadenectomy in high-risk clinical early stage endometrial cancer: the role of 18F-FDG PET/CT. *Gynecol Oncol* 2013;130:306–311.
32. Kitajima K, Suzuki K, Senda M, et al. Preoperative nodal staging of uterine cancer: is contrast-enhanced PET/CT more accurate than non-enhanced PET/CT or enhanced CT alone? *Ann Nucl Med* 2011;25:511–519.
33. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 2013;128:300–308.
34. Bollineni VR, Ytre-Hauge S, Bollineni-Balabay O, et al. High diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in endometrial cancer: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Nucl Med* 2016;57:879–885.
35. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, de Bruijn HW. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1097–1102.
36. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, et al. Tumor markers CA 125, squamous cell carcinoma antigen, and carcinoembryonic antigen in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989;73:661–668.
37. Patsner B, Orr JW, Jr., Mann WJ, Jr. Use of serum CA 125 measurement in posttreatment surveillance of early-stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:427–429.
38. Rose PG, Sommers RM, Reale FR, et al. Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994;84:12–16.
39. Price FV, Chambers SK, Carcangiu ML, et al. CA 125 may not reflect disease status in patients with uterine serous carcinoma. *Cancer* 1998;82:1720–1725.
40. Leslie KK, Thiel KW, Goodheart MJ, et al. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:255–268.
41. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, et al. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2013;63:88–105.
42. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63:825–832.
43. Cowles TA, Magrina JF, Masterson BJ, Capen CV. Comparison of clinical and surgical-staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985;66:413–416.
44. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035–2041.
45. Benedet JL, Bender H, Jones H, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:209–262.
46. Wright JD, Barrena Medel NI, Sehouli J, et al. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet* 2012;379:1352–1360.
47. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103–104.
48. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:109.
49. Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:110–111.
50. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. New York: Springer; 2017.
51. Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol* 2009;115:18–25.
52. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, et al. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001;82:470–473.
53. Goff BA, Rice LW. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;38:46–48.
54. Daniel AG, Peters WA, 3rd. Accuracy of of ce and operating room curettage in the grading of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;71:612–614.
55. Soliman PT, Frumovitz M, Spanuth W, et al. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 2010;119:291–294.
56. Kumar S, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, et al. Risk factors that mitigate the

- role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130:441–445.
57. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56:29–33.
58. Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, et al. Resection of lymph node metastases in uterine survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:689–695.
59. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165–1172.
60. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125–136.
61. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707–1716.
62. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:413–425.
63. Seamon LG, Fowler JM, Cohn DE. Lymphadenectomy for endometrial cancer: the controversy. *Gynecol Oncol* 2010;117:6–8.
64. Creasman WT, Mutch DE, Herzog TJ. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid? *Gynecol Oncol* 2010;116:293–294.
65. Uccella S, Podratz KC, Alekti GD, Mariani A. Lymphadenectomy in endometrial cancer. *Lancet* 2009;373:1170; author reply 1170–1171.
66. Uccella S, Podratz KC, Alekti GD, Mariani A. Re: Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:897–898; author reply 898–899.
67. Milam MR, Java J, Walker JL, et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:286–292.
68. Neubauer NL, Lurain JR. The role of lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:814649.
69. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11–18.
70. Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, et al. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997;65:82–87.
71. Frederick PJ, Straughn JM, Jr. The role of comprehensive surgical staging in patients with endometrial cancer. *Cancer Control* 2009;16:23–29.
72. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012;125:531–535.
73. Ballester M, Koskas M, Coutant C, et al. Does the use of the 2009 FIGO classification of endometrial cancer impact on indications of the sentinel node biopsy? *BMC Cancer* 2010;10:465.
74. How J, Lau S, Press J, et al. Accuracy of sentinel lymph node detection following intra-operative cervical injection for endometrial cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2012;127:332–337.
75. Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2011;122:251–254.
76. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:405–415.
77. Vidal F, Leguevaque P, Motton S, et al. Evaluation of the sentinel lymph node algorithm with blue dye labeling for early-stage endometrial cancer in a multicentric setting. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1237–1243.
78. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: A valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol* 2013.
79. Group SGOPECW, Burke WM, Orr J, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol* 2014;134:385–392.
80. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:234–239.
81. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol* 2009;113:163–169.
82. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12:469–476.
83. Press JZ, Gottlieb WH. Controversies in the treatment of early stage endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:578490.
84. Touhami O, Trinh XB, Gregoire J, et al. Predictors of non-sentinel lymph node (non-SLN) metastasis in patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:41–45.
85. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384–392.
86. Paley PJ, Veljovich DS, Press JZ, et al. A prospective investigation of uorescence imaging to detect sentinel lymph nodes at robotic-assisted endometrial cancer staging. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:117 e111–117.
87. Sinno AK, Fader AN, Roche KL, et al. A comparison of colorimetric versus uorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134:281–286.
88. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, et al. Sentinel node mapping in cervical and endometrial cancer: indocyanine green versus other conventional dyes—a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3749–3756.
89. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016.
90. Cormier B, Rozenholc AT, Gottlieb W, et al. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: a systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* 2015;138:478–485.
91. Naoura I, Canlorbe G, Bendifallah S, et al. Relevance of sentinel lymph node procedure for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:60–64.
92. Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, et al. Survival of patients with uterine carcinosarcoma undergoing sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 2016;23:196–202.
93. Holloway RW, Gupta S, Stavitski NM, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol* 2016;141:206–210.
94. Darai E, Dubernard G, Bats AS, et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol* 2015;136:54–59.
95. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:964–970.
96. Raimond E, Ballester M, Hudry D, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: results of a retrospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2014;133:506–511.
97. Frimer M, Khoury-Collado F, Murray MP, et al. Micrometastasis of endometrial cancer to sentinel lymph nodes: is it an artifact of uterine manipulation? *Gynecol Oncol* 2010;119:496–499.
98. Touboul C, Bentivegna E, Uzan C, et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer: a review. *Curr Oncol Rep* 2013;15:559–565.
99. Amezcuca CA, MacDonald HR, Lum CA, et al. Endometrial cancer patients have a significant risk of harboring isolated tumor cells in histologically negative lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1336–1341.
100. Todo Y, Kato H, Okamoto K, et al. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in FIGO stage I to II endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e1.
101. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. *J Clin Oncol* 2014;32:3483–3489.
102. St Clair CM, Eriksson AG, Ducie JA, et al. Low-volume lymph node metastasis discovered during sentinel lymph node mapping for endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1653–1659.
103. Plante M, Stanleigh J, Renaud MC, et al. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol* 2017;146:240–246.
104. Scalici J, Laughlin BB, Finan MA, et al. The trend towards minimally invasive surgery (MIS) for endometrial cancer: an ACS-NSQIP evaluation of surgical outcomes. *Gynecol Oncol* 2015;136:512–515.
105. Janda M, Gebksi V, Davies LC, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1224–1233.
106. Fader AN, Weise RM, Sinno AK, et al. Utilization of Minimally Invasive Surgery in Endometrial Cancer Care: A Quality and Cost Disparity. *Obstet Gynecol* 2016;127:91–100.
107. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD006655.
108. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, et al. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:5337–5342.
109. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27:5331–5336.

110. Mannschreck D, Matsuno RK, Moriarty JP, et al. Disparities in surgical care among women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2016;128:526–534.
111. Walker JL, Piedmonte MR, Spiritos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012;30:695–700.
112. King LP, Miller DS. Recent progress: gynecologic oncology group trials in uterine corpus tumors. *Rev Recent Clin Trials* 2009;4:70–74.
113. Vergote I, Amant F, Neven P. Is it safe to treat endometrial carcinoma endoscopically? *J Clin Oncol* 2009;27:5305–5307.
114. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:763–771.
115. He H, Zeng D, Ou H, et al. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:413–423.
116. Wang HL, Ren YF, Yang J, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for endometrial cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:2515–2519.
117. Mori KM, Neubauer NL. Minimally invasive surgery in gynecologic oncology. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;2013:312982.
118. Krill LS, Bristow RE. Robotic surgery: gynecologic oncology. *Cancer J* 2013;19:167–176.
119. ElSahwi KS, Hooper C, De Leon MC, et al. Comparison between 155 cases of robotic vs. 150 cases of open surgical staging for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124:260–264.
120. Chan JK, Gardner AB, Taylor K, et al. Robotic versus laparoscopic versus open surgery in morbidly obese endometrial cancer patients—a comparative analysis of total charges and complication rates. *Gynecol Oncol* 2015;139:300–305.
121. Coronado PJ, Herraiz MA, Magrina JF, et al. Comparison of perioperative outcomes and cost of robotic-assisted laparoscopy, laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165:289–294.
122. Seamon LG, Cohn DE, Henretta MS, et al. Minimally invasive comprehensive surgical staging for endometrial cancer: Robotics or laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2009;113:36–41.
123. Bell MC, Torgerson J, Seshadri-Kreaden U, et al. Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques. *Gynecol Oncol* 2008;111:407–411.
124. Cardenas-Goicoechea J, Adams S, Bhat SB, Randall TC. Surgical outcomes of robotic-assisted surgical staging for endometrial cancer are equivalent to traditional laparoscopic staging at a minimally invasive surgical center. *Gynecol Oncol* 2010;117:224–228.
125. Brudie LA, Backes FJ, Ahmad S, et al. Analysis of disease recurrence and survival for women with uterine malignancies undergoing robotic surgery. *Gynecol Oncol* 2013;128:309–315.
126. Backes FJ, Brudie LA, Farrell MR, et al. Short- and long-term morbidity and outcomes after robotic surgery for comprehensive endometrial cancer staging. *Gynecol Oncol* 2012;125:546–551.
127. Fleming ND, Ramirez PT. Robotic surgery in gynecologic oncology. *Curr Opin Oncol* 2012;24:547–553.
128. Siesto G, Ornaghi S, Ieda N, Vitobello D. Robotic surgical staging for endometrial and cervical cancers in medically ill patients. *Gynecol Oncol* 2013;129:593–597.
129. van Dam P, Hauspy J, Verkinderen L, et al. Are costs of robot-assisted surgery warranted for gynecological procedures? *Obstet Gynecol Int* 2011;2011:973830.
130. Weinberg L, Rao S, Escobar PF. Robotic surgery in gynecology: an updated systematic review. *Obstet Gynecol Int* 2011;2011:852061.
131. Ramirez PT, Adams S, Boggess JF, et al. Robotic-assisted surgery in gynecologic oncology: a Society of Gynecologic Oncology consensus statement. Developed by the Society of Gynecologic Oncology's Clinical Practice Robotics Task Force. *Gynecol Oncol* 2012;124:180–184.
132. AAGL. Guidelines for privileging for robotic-assisted gynecologic laparoscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:157–167.
133. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Statement on Robotic Surgery by ACOG President James T. Breeden. 2013. Available at: <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/News-Releases/2013/Statement-on-Robotic-Surgery>. Accessed March 18, 2013.
134. Sinno AK, Fader AN. Robotic-assisted surgery in gynecologic oncology. *Fertil Steril* 2014;102:922–932.
135. Gala RB, Margulies R, Steinberg A, et al. Systematic review of robotic surgery in gynecology: robotic techniques compared with laparoscopy and laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:353–361.
136. SGO Position Statement: Morcellation. Society of Gynecologic Oncology; 2013. Available at: <https://www.sgo.org/newsroom/position-statements-2/morcellation/>. Accessed September 30, 2014.
137. Power Morcellation and Occult Malignancy in Gynecologic Surgery. The American College of Obstetrics and Gynecologists; 2014. Available at: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Power-Morcellation-and-Occult-Malignancy-in-Gynecologic-Surgery>. Accessed September 30, 2014.
138. U.S. Department of Health and Human Services. FDA discourages use of laparoscopic power morcellation for removal of uterus or uterine broids Food and Drug Administration; 2014. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm393689.htm>. Accessed September 30, 2014.
139. Bogani G, Cliby WA, Aletti GD. Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015;137:167–172.
140. Wright JD, Buck AM, Shah M, et al. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1214–1219.
141. Koskas M, Bendifallah S, Luton D, et al. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery. *Fertil Steril* 2012;98:1229–1235.
142. Lee TS, Lee JY, Kim JW, et al. Outcomes of ovarian preservation in a cohort of premenopausal women with early-stage endometrial cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;131:289–293.
143. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004;231:372–378.
144. Akin O, Mironov S, Pandit-Taskar N, Hann LE. Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45:167–182.
145. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;125:477–482.
146. Baker J, Obermair A, Gebski V, Janda M. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012;125:263–270.
147. Gracia CR, Jeruss JS. Lives in the balance: women with cancer and the right to fertility care. *J Clin Oncol* 2013;31:668–669.
148. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007;25:2798–2803.
149. Hubbs JL, Saig RM, Abaid LN, et al. Systemic and local hormone therapy for endometrial hyperplasia and early adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 2013;121:1172–1180.
150. Trimble CL, Method M, Leitao M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012;120:1160–1175.
151. Mehaseb MK, Latimer JA. Controversies in the management of endometrial carcinoma: an update. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:676032.
152. Hahn HS, Yoon SG, Hong JS, et al. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1068–1073.
153. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer* 2013;49:868–874.
154. Park JY, Seong SJ, Kim TJ, et al. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2013;121:136–142.
155. Boente MP, Yordan EL, Jr., McIntosh DG, et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993;51:316–322.
156. Sartori E, Gadducci A, Landoni F, et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:430–437.
157. Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR. Old and new perspectives in the pharmacological treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: hormonal therapy, chemotherapy and molecularly targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58:242–256.
158. Moutzios G, Pectasides D, Bourmakis E, et al. Developments in the systemic treatment of endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;79:278–292.
159. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:10–14.
160. Altman AD, Thompson J, Nelson G, et al. Use of aromatase inhibitors as first- and second-line medical therapy in patients with endometrial adenocarcinoma: a retrospective study. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:664–672.
161. Barker LC, Brand IR, Crawford SM. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1105–1109.
162. Rose PG, Brunetto VL, VanLe L, et al. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000;78:212–216.
163. Decruze SB, Green JA. Hormone

- therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:964–978.
164. Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT, et al. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. *Gynecol Oncol* 1996;61:189–196.
165. Coon D, Beriwal S, Heron DE, et al. High-dose-rate Rotte “Y” applicator brachytherapy for definitive treatment of medically inoperable endometrial cancer: 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:779–783.
166. Niazi TM, Souhami L, Portelance L, et al. Long-term results of high-dose-rate brachytherapy in the primary treatment of medically inoperable stage I-II endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1108–1113.
167. Van der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E, et al. Systemic review: radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. *Eur J Cancer* 2016;65:172–181.
168. Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:530–539.
169. Group SGOCECW, Burke WM, Orr J, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol* 2014;134:393–402.
170. Creutzberg CL, Nout RA. The role of radiotherapy in endometrial cancer: current evidence and trends. *Curr Oncol Rep* 2011;13:472–478.
171. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:137–144.
172. Meyer LA, Bohlke K, Powell MA, et al. Postoperative radiation therapy for endometrial cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 2015;33:2908–2913.
173. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55–65.
174. Neubauer NL, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. The role of lymphadenectomy in the management of preoperative grade 1 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;112:511–516.
175. Gretz HFr, Economos K, Husain A, et al. The practice of surgical staging and its impact on adjuvant treatment recommendations in patients with stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;61:409–415.
176. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, et al. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2005;105:487–493.
177. Elshaiikh MA, Al-Wahab Z, Mahdi H, et al. Recurrence patterns and survival endpoints in women with stage II uterine endometrioid carcinoma: a multi-institution study. *Gynecol Oncol* 2015;136:235–239.
178. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000;355:1404–1411.
179. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56:419–427.
180. Blake P, Swart AM, Orton J, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137–146.
181. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744–751.
182. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1234–1241.
183. Scholten AN, van Putten WLJ, Beerman H, et al. Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:834–838.
184. Hockel M, Dornhofer N. Treatment of early endometrial carcinoma: is less more? *Lancet* 2009;373:97–99.
185. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e631–638.
186. Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, Barakat RR. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:111–117.
187. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high- intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816–823.
188. Small W, Jr., Beriwal S, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. *Brachytherapy* 2012;11:58–67.
189. Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP, et al. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3951–3956.
190. Nout RA, Putter H, Jurgeniems-Schulz IM, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer* 2012;48:1638–1648.
191. Roper B, Astner ST, Heydemann-Obradovic A, et al. Ten-year data on 138 patients with endometrial carcinoma and postoperative vaginal brachytherapy alone: no need for external-beam radiotherapy in low and intermediate risk patients. *Gynecol Oncol* 2007;107:541–548.
192. Nout RA, Putter H, Jurgeniems-Schulz IM, et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: rst results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3547–3556.
193. McCloskey SA, Tchabo NE, Malhotra HK, et al. Adjuvant vaginal brachytherapy alone for high risk localized endometrial cancer as defined by the three major randomized trials of adjuvant pelvic radiation. *Gynecol Oncol* 2010;116:404–407.
194. Dunn EF, Geye H, Platta CS, et al. Predictive factors of recurrence following adjuvant vaginal cuff brachytherapy alone for stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:494–498.
195. Randall ME, Filicci V, McMeekin DS, et al. A phase 3 trial of pelvic radiation therapy versus vaginal cuff brachytherapy followed by paclitaxel/ carboplatin chemotherapy in patients with high-risk, early-stage endometrial cancer: a Gynecology Oncology Group study [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017.
196. Chino JP, Jones E, Berchuck A, et al. The use of radiation modality and lymph node dissection on survival in early-stage endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1872–1879.
197. Lee CM, Szabo A, Shrieve DC, et al. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. *JAMA* 2006;295:389–397.
198. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007;114:1313–1320.
199. Kong A, Johnson N, Cornes P, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
200. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1625–1634.
201. Eifel PJ. The role of adjuvant radiation therapy for stage I endometrial cancer: does meta-analysis reveal the answer? *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1615–1616.