

РАК ТЕЛА МАТКИ IA СТАДИИ G1–2 ГРУППЫ НИЗКОГО РИСКА С ИНВАЗИЕЙ ОПУХОЛИ В МИОМЕТРИИ БОЛЕЕ 5 ММ: ТАК ЛИ НИЗОК РИСК?

**Ю.М. Крейнина¹, Л.Н. Шевченко¹, Ю.С. Машкова¹, М.Х. Каскулова¹,
А.В. Дыкина¹, В.А. Борисов², Н.В. Болеховская²,
Е.В. Полонская², О.А. Лучинина³, И.В. Вихлянов³**

¹ ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

² ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», Липецк

³ КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул

Цель исследования. Провести многофакторный анализ клинических данных и 5-летних результатов лечения для определения показаний к адъювантной лучевой терапии у больных раком тела матки IA стадии группы низкого риска с инвазией опухоли в миометрий более 5 мм.

Материалы и методы. В анализ включены клинические данные касательно больных раком тела матки IA стадии G1–2 группы низкого риска, получавших лечение в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер» и КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в 2009–2015 гг.

Результаты. Представлен системный многофакторный анализ результатов лечения больных раком тела матки IA стадии с инвазией опухоли в миометрий более 5 мм в онкологических учреждениях различных регионов РФ. Констатируется, что больные раком эндометрия IA стадии условно низкого риска прогрессируют с инвазией опухоли в миометрий ≥ 5 мм представляют собой клинически и морфологически весьма гетерогенную группу, унифицированный подход к адъювантному лечению у которых не может основываться исключительно на данных стандартного послеоперационного морфологического исследования.

Заключение. Для решения вопроса об адъювантном лечении больных раком эндометрия IA стадии условно низкого риска прогрессирующего с инвазией опухоли в миометрий ≥ 5 мм необходимо исследовать и учитывать прогностическое значение ряда дополнительных клинических факторов: площадь поражения, локализацию опухоли в трубных углах, распространение на перешеек матки, а также и специфические молекулярные характеристики опухоли, склоняясь при их выявлении к проведению адъювантного лучевого лечения с акцентом на эндовагинальную брахитерапию.

Ключевые слова: рак тела матки, адъювантная терапия, хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия.

«LOW-RISK» GROUP IA G1-2 ENDOMETRIAL CANCER WITH MYOMETRIAL INVASION OF MORE THAN 5 MM: IS THE RISK THAT LOW?

**Yu.M. Kreynina¹, L.N. Shevchenko¹, Yu.S. Mashkova¹, M.Kh. Kaskulova¹, A.V. Dykina¹,
V.A. Borisov², N.V. Bolekhovskaya², E.V. Polonskaya², O.A. Luchinina³, I.V. Vikhlyanov³**

¹ Federal State Budgetary Institution «Russian Research Center of Radiography (X-ray) and Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² State Healthcare Institution «Lipetsk Regional Oncological Dispensary», Lipetsk

³ Regional State Budgetary Healthcare Institution «Altai Regional Oncological Dispensary», Barnaul

Objective of the study is to carry out a multiple factor analysis of the clinical data and of 5-year results of the treatment to determine the indications for adjuvant radiation therapy in patients of “low risk” group with stage IA endometrial cancer with myometrial invasion of more than 5 mm.

Materials and Methods. Analysis comprises the clinical data of the patients with “low risk” stage IA G1-2 endometrial cancer who underwent treatment at Federal State Budgetary Institution “Russian Research Center of Radiography (X-ray) and Radiology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, State Healthcare Institution “Lipetsk Regional Oncological Dispensary” and Regional State Budgetary Healthcare Institution “Altai Regional Oncological Dispensary” in 2009-2015.

Results. The work presents a systematic multiple factor analysis of the treatment of patients with stage IA endometrial cancer with myometrial invasion of more than 5 mm at cancer treatment centers and institutions of different regions of the Russian Federation. It was found that patients with stage IA endometrial cancer of relatively low risk of progression with myometrial invasion of more than 5 mm comprise clinically and morphologically quite heterogeneous group, and a unified approach to adjuvant treatment of these patients cannot be based exclusively on the findings of a standard postoperative morphologic examination.

Conclusion. To resolve the issue of adjuvant treatment of patients with stage IA endometrial cancer of relatively low risk of progression with myometrial invasion of more than 5 mm, it is necessary to examine and take account of prognostic value of a number of additional clinical factors — size of the lesion, tumor localization in tubal corners, uterine isthmus involvement, as well as specific molecular characteristics of the tumor, opting for adjuvant radiation treatment with an emphasis on endovaginal brachytherapy in case of their identification.

Keywords: endometrial cancer; adjuvant therapy, surgical treatment, chemotherapy, radiation therapy.

Рак тела матки (РТМ) — самая частая злокачественная опухоль женских половых органов в развитых странах и вторая по частоте после рака шейки матки злокачественная опухоль женских половых органов в мире [1]. В США в 2015 г. зарегистрировано более 54 тыс. новых случаев заболевания РТМ и более 10 тыс. смертей от этого заболевания [2].

В России ежегодно регистрируется более 26 тыс. больных РТМ. В структуре заболеваемости женского населения в России в 2018 г. РТМ занимал 2-е ранговое место (7,0%). За последние 10 лет прирост численности больных РТМ в РФ составил 45%, максимум заболеваемости сместился со старшей возрастной группы на группу 55–59 лет. В структуре смертности от онкологических заболеваний в РФ РТМ занимает 9-е место (4,9%); летальность на первом году с момента установления диагноза — 8,9% [3]. У 80% больных РТМ опухоль диагностируется в I–II стадиях, по морфологическому строению у подавляющего большинства пациенток выявляется эндометриоидная аденокарцинома различной степени дифференцировки [4].

Согласно международной гистологической классификации ВОЗ (4-е издание, 2013 г.), выделяют три степени дифференцировки аденокарциномы эндометрия: высокодифференцированная (G1), умеренно-(G2), низкодифференцированная (G3) или недифференцированная (G4). Принято выделять также вариант эндометриоидной аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией, villoglandularный и секреторный варианты. Значительно реже встречаются муцинозный, серозный, светлоклеточный рак, злокачественные смешанные

эпителиальные и мезенхимальные опухоли (аденосаркома, карциносаркома). Казуистическую редкость составляют нейроэндокринные опухоли низкой (карциноид) и высокой степени злокачественности [4].

Как известно, в последнюю редакцию стадирования РТМ по классификации FIGO в 2009 г. были внесены кардинальные изменения, затруднившие прямое сравнение результатов ретроспективных и проспективных исследований, использовавших различные редакции классификации. Так, например, по данным В.М. Нечушкиной [5], 5-летняя общая выживаемость больных РТМ IA и IB стадий по классификации FIGO 1988 г. составила 92,6 и 89,9%, по классификации 2009 г. — 90,4 и 77,1%.

Поражение слизистой шейки матки, по данным различных авторов, снижает 5-летнюю общую выживаемость до 72,9%, вовлечение стромы — до 69,5%, а прорастание серозной оболочки шейки — до 33,3%. Рецидивы и метастазы при прорастании опухоли в строму шейки матки выявляют у 32,1% больных РТМ, при этом метастазы наблюдаются в три раза чаще, чем локальные рецидивы: 22% против 7,3% [6]. Общая выживаемость при IA стадии РТМ (классификация FIGO, 6-й пересмотр) выше на 20% по сравнению со IB стадией, однако отмечено, что эта разница нивелируется при выполнении лимфаденэктомии [7, 8]. При принятии новой редакции классификации учитывалась возможность невыполнения лимфаденэктомии, так как в этом случае инвазия в строму шейки матки значительно ухудшает прогноз. Ко II стадии, не имеющей теперь подразделов, стали относить только поражение стромы

шейки матки; вовлечение слизистой шейки матки включено в IV стадию; наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости было вообще исключено из классификации. III стадия стала включать в себя распространение опухоли не только на влагалище, но и на параметрий; введена III стадия с разделением на III1 при метастазах только в тазовых лимфоузлах и III2 — при подтвержденных метастазах в парааортальных лимфоузлах [9].

Говоря о факторах, влияющих на прогноз РТМ, необходимо также акцентировать внимание и на факторах, не вошедших в классификацию FIGO-TNM. Например, наличие опухолевых эмболов в лимфоваскулярном пространстве увеличивает риск регионарного метастазирования до 20–30% и вдвое снижает 5-летнюю общую выживаемость [6, 9, 10]. Возраст также является независимым фактором прогноза: у больных РТМ I стадии моложе 50 лет общая 5-летняя выживаемость составляет 91,2%, а у больных старше 70 лет — 60,9% [6, 9, 10]. Размер опухоли и наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости также отмечены как независимые факторы риска, коррелирующие с ухудшением прогноза. Аденомиоз II–III степени, встречающийся у 25% больных РТМ, также относится рядом авторов к неблагоприятным факторам прогноза [10]. Благоприятное влияние на выживаемость оказывают низкая плотность микрососудов в зоне наибольшей инвазии и отсутствие очагов некрозов в опухоли.

На основании результатов многочисленных исследований объединенная рабочая группа ESMO-ESGO-ESTRO в 2016 г. в консенсусе по лечению РТМ предложила с учетом классификации FIGO-TNM 2009 г. стратификацию пациенток по группам риска рецидива заболевания [11].

Согласно терапевтической концепции данного консенсуса в отношении адъювантного лечения в различных группах риска, больным в группе низкого риска прогрессирования, составляющим не менее половины оперированных, адъювантная терапия не требуется; в группах промежуточного риска лечение ограничивается эндовагинальной брахитерапией

или динамическим наблюдением у пациенток моложе 60 лет. В группе промежуточно-высокого риска, если выполнена адекватная тазовая или тазово-парааортальная лимфаденэктомия и метастазы в лимфоузлах не определяются, лечение также ограничивается эндовагинальной брахитерапией или динамическим наблюдением у пациенток моложе 60 лет. В случаях хирургических вмешательств без лимфаденэктомии у больных с низкодифференцированными формами опухолей, при опухолях с глубокой миометриальной инвазией без признаков лимфо-васкулярной инвазии рекомендовано проведение эндовагинальной брахитерапии для снижения риска влагалищных рецидивов; при выявлении лимфо-васкулярной или перинеуральной опухолевой инвазии больной показано адъювантное дистанционное облучение области малого таза ± эндовагинальная брахитерапия для снижения риска рецидивов в малом тазу.

В группах высокого риска при эндометриодном типе опухолей и стадиях IV–II без лимфо-васкулярной инвазии и метастазов в регионарных лимфатических узлах адъювантное лучевое лечение также может быть ограничено эндовагинальной брахитерапией. При опухолях II стадии с распространением на строму шейки матки и признаками лимфо-васкулярной инвазии, стадий IIIA–C, N1 или Nx, низкодифференцированных опухолях необходимо проведение дистанционного облучения области малого таза ± эндовагинальной брахитерапии с включением в объем облучения зоны парааортальных лимфоузлов при их поражении (при стадии III2) наряду с проведением симультанной платиносодержащей химиотерапии и/или 4–6 циклов адъювантной полихимиотерапии в таксано-платиновом режиме. Неэндометриодные варианты рака эндометрия — серозная, светлоклеточная аденокарцинома, карциносаркома и недифференцированные опухоли — априори отнесены к группам высокого риска прогрессирования. Но и при этих гистологических вариантах в стадии IA LVI-, N0 достаточно проведения эндовагинальной брахитерапии. По мнению некоторых авторов, начиная со стадии ≥ IV проводится дистанционное облучение

малого таза ± эндовагинальная брахитерапия ± симультанная химиотерапия и далее или 4–6 циклов адъювантной полихимиотерапии.

Формирование новой концепции адъювантного лечения РТМ в рамках консенсуса ESMO-ESGO-ESTRO 2016 г., незамедлительное включение этих данных в отечественные клинические рекомендации RUSSCO и в последующем — в рекомендации Минздрава России, начиная уже с 2018 г. привели в том числе и к значимому росту числа спорных моментов в рутинном определении показаний к различным видам лечения РТМ в отечественных учреждениях онкологического профиля, в оценке адекватности объемов хирургического и адъювантного лечения, а также к пропорциональному росту количества исков страховых компаний к лечебно-профилактическим учреждениям при внедрении в отечественную клиническую практику данных рекомендаций как обязательных к исполнению.

Одним из таких «камней преткновения» стало определение показаний к проведению адъювантной лучевой терапии у больных РТМ IA стадии в группе низкого риска с инвазией опухоли в миометрий более 5 мм, что и определило цель настоящего исследования. В его основу были положены данные независимого одно- и многофакторного анализа результатов комбинированного и хирургического лечения больных РТМ IA стадии группы низкого риска по классификации FIGO 2009 г. с инвазией высоко- и умеренно дифференцированной аденокарциомы

(G1–2) в миометрий более 5 мм, получавших лечение в ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» (РНЦРД) Минздрава России (табл. 1), ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер» (табл. 2) и КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в 2009–2015 гг. (табл. 3). Приведены сводные данные по общей (ОВ), опухоли-специфической (ОСВ), безрецидивной (БРВ) выживаемости, частоте локального рецидива (ЛР) и регионарного и/или отдаленного метастазирования (РОМ). Все данные о больных (более 120 характеристик) заносились в сводную таблицу и обрабатывались при помощи программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft. Inc.) и IBM SPSS Statistics с учетом международных рекомендаций для медицинских исследований. Количественные характеристики с нормальным распределением описывались при помощи средних величин, сравнение их проводилось с использованием t-критерия Стьюдента. Характеристики с ненормальным распределением описывались при помощи медианы, сравнивались по непараметрическому U-критерию Мана-Уитни. Качественные бинарные характеристики сравнивались через построение таблиц сопряженности и расчет критерия Пирсона и χ^2 -квадрата, для малых групп использовался точный критерий Фишера.

Общая и безрецидивная выживаемость, выживаемость без локо-регионарного рецидива, без метастазирования в парааортальные лимфоузлы, без отдаленного метастазирования

Таблица 1

**Сравнительные результаты комбинированного и хирургического лечения
рака тела матки IA G1–2 FIGO 2009 г. с инвазией более 5 мм
в ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики», Москва, 2009–2014 гг.**

Параметр	ОВ		ОСВ		БРВ		ЛР		РОМ	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
I N = 61	60	98,3	61	100	58	98,3	0	0	2	3,2
II N = 14	10	71,4	11	78,6	5	35,7	4	28,6	5	35,7
Всего N = 75	70	93,3	72	96	63	84	4	5,3	7	9,3

Группа I: комбинированное лечение — 61 больная, в т.ч. брахитерапия — 17 больных, адъювантная сочетанная лучевая терапия — 34 больных.
Группа II: хирургическое лечение — 14 больных, в т.ч. пангистерэктомия — 9 больных, расширенная экстирпация матки — 5 больных.

Таблица 2

**Сравнительные результаты комбинированного и хирургического лечения
рака тела матки IA G1–2 FIGO 2009 г. с инвазией более 5 мм
в ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», 2009–2015 гг.**

Параметр	ОВ		ОСВ		БРВ		ЛР		РОМ	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
I N = 1	2	100	2	100	2	100	0	0	0	0
II N = 38	30	78,9	37	97,3	27	71	4	10,5	7	18,4
Всего N = 40	32	80	39	97,5	29	72,5	4	10	7	17,5

Группа I: комбинированное лечение — 2 больных.

Группа II: хирургическое лечение — 38 больных.

оценивались при помощи метода Каплана–Мейера. Пациенты, выбывшие из-под наблюдения, цензурировались. Безрецидивная выживаемость рассчитывалась от даты начала лечения до даты прогрессирования (локо-регионарного или отдаленного). Общая выживаемость рассчитывалась также от даты начала лечения до даты смерти или последнего визита к врачу. Также сведения о выживаемости собирались при анкетировании по телефону. Для сравнения выживаемости использовались лог-ранговый критерий и критерий Тарона–Вэра. Одно- и многофакторный анализ проводился при помощи регрессионной модели Кокса. Статистическая значимость всех критериев, используемых в работе, определялась при $p < 0,05$.

При анализе полученных данных отмечено кардинальное различие результатов, получен-

ных в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ и региональных онкологических учреждениях. Так, нами выделены значимое снижение БРВ и рост частоты локального рецидива (все случаи зафиксированы у больных после простой пангистерэктомии River II), регионарного и отдаленного метастазирования в подгруппе хирургического лечения, полученного в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ при отсутствии статистически значимых различий в показателях общей и опухоль-специфической выживаемости. При этом, однако, совокупные показатели ОВ и ОСВ превышали 90% (93,3% и 92,6%, соответственно).

У больных, получавших в преобладающем большинстве случаев только хирургическое лечение в ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», из-за малого числа случаев комбинированного лечения сравнительный

Таблица 3

**Сравнительные результаты комбинированного и хирургического лечения
рака тела матки IA G1–2 FIGO 2009 г. с инвазией более 5 мм
в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, 2009–2015 гг.**

Параметр	ОВ		ОСВ		БРВ		ЛР		РОМ	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
I N = 50	42	84	47	94	40	80	0	0	2	4
II N = 31	28	90,3	28	90,3	23	74,2	3	9,1	1	3,2
Всего N = 81	70	86,4	75	92,6	63	77,8	3	3,7	3	3,7

Группа I: комбинированное лечение — 50 больных, преимущественно сочетанная лучевая терапия.

Группа II: хирургическое лечение — 31 больная, у всех выполнена пангистерэктомия (River II).

анализ не проводился. Однако результаты лечения оказались высокими: показатель ОСВ составил 97,5%, частота локального рецидива — 10,5%, РОМ — 18,5%.

Аналогично высокие показатели продемонстрированы и у больных, проходивших лечение в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в 2009–2015 гг., без значимых различий в показателях ОБ, ОСВ, БРВ и РОМ в подгруппах хирургического и комбинированного лечения при частоте ЛР ниже 10% (9,6%), все случаи в подгруппе хирургического лечения.

В дальнейшем нами был проведен скрупулезный разбор причин неудач в подгруппе больных с прогрессированием РТМ после хирургического лечения, лечившихся в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ, с определением силы влияния как ряда достаточно известных клинических факторов — возраст, глубина инвазии опухоли в миометрий в мм, лимфо-васкулярная и/или перинеуральная инвазия, размер первичной опухоли, распространение по полости матки, вовлечение трубных углов, перешейка матки, так и доступных молекулярно-генетических параметров. У каждой из пациенток, вошедших в данное исследование, нами были выявлены два и более дополнительных фактора неблагоприятного прогноза, в том числе и молекулярные факторы, определившие, по-видимому, неблагоприятный исход первичного лечения. В силу малого и разрозненного количества наблюдений результаты однофакторного анализа в этих случаях оказались статистически незначимы, однако анализ аналогичных факторов у больных подгруппы комбинированного лечения не выявил значимого различия между подгруппами в частоте встречаемости дополнительных клинических и молекулярно-генетических факторов.

В целом, достижения генетики и молекулярной биологии последних десятилетий оказали большое влияние на понимание природы и прогрессии РТМ. Терапия, не зависящая от опухолей, нацелена на конкретные геномные аномалии или молекулярные особенности независимо от места происхождения опухоли. Пан-опухолевые подходы сигнализируют о но-

вой важной парадигме в клиническом ведении, согласно которой геномная сигнатура опухоли заменяет гистологию при принятии решений о лечении.

В последние годы терапия, не зависящая от опухолей, стала ключевым направлением деятельности все большего числа фармацевтических компаний, принявших активное участие в разработке Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA) — проекта, целью которого является систематизация данных о генетических мутациях, приводящих к возникновению рака.

Одним из частых геномных нарушений, выявляемых при РТМ, являются изменения в повторяющихся последовательностях ДНК, так называемых микросателлитах [12, 13]. В TCGA была описана молекулярная подгруппа микросателлитной нестабильности и предложена молекулярная классификация, которая была призвана дополнить существующие морфологические и клинические данные с выделением четырех прогностических подгрупп [12, 14, 15]. Прогностическая значимость молекулярной классификации TCGA подтверждена Ванкуверским [15] и Голландским рандомизированными исследованиями (PORTEC) [14] на больших когортных данных (рис. 1, а, б).

Был проведен молекулярный анализ когорты больных РТМ с определением прогностически значимых параметров. Проанализированы клинические и патоморфологические характеристики — возраст, стадия, инвазия в миометрий, лимфо-васкулярная инвазия LVSI — и выделены молекулярные подгруппы, POLE, MSI, p53, NSMP; проанализированы точечные мутации (hotspot mutations) *BRAF*, *CDKNA2*, *CTNNB1*, *FBXW7*, *FGFR2*, *FGFR3*, *HRAS*, *KRAS*, *NRAS*, *PIK3*, *PPP2R1A*, *PTEN* и экспрессия протеинов: ARID1a, β-катенин, ER, PR, L1CAM, PTEN. Результаты представлены на рис. 2 и 3. Данные обоих исследований оказались практически идентичными и продемонстрировали значимое снижение результатов лечения у больных РТМ с экспрессией аномального p53.

Были исследованы также частота встречаемости и влияние на исход заболевания РТМ молекул клеточной адгезии L1-CAM.

Продемонстрировано, что до 10% опухолей эндометрия являются L1-CAM –позитивными. Чаще всего гиперэкспрессия L1-CAM встречается при низкодифференцированных эндометриоидных и неэндометриоидных формах опухоли, p53-позитивных и является независимым сильным фактором неблагоприятного прогноза рака эндометрия [15].

Авторами обоих вышеназванных исследований сформулирована новая концепция адъювантной терапии у больных РТМ I–II стадий в молекулярную эру: при выявлении POLE мутации адъювантное лечение не требуется; при экспрессии MMRd или NSMP без или

с очаговой лимфо-васкулярной инвазией показана вагинальная брахитерапия; в случаях сочетания MMRd или NSMP с выраженной лимфо-васкулярной инвазией — наружное облучение; при выявлении p53abn как одного из наиболее неблагоприятных факторов целесообразно проведение химио-лучевого лечения вне зависимости от клинической стадии. Уточнение значения и оптимальной тактики терапии в случаях экспрессии L1-CAM, β-катенина, CD8+TIL, HRd планируется в текущем исследовании PORTEC-4a и других исследованиях ближайших лет под эгидой международных обществ.

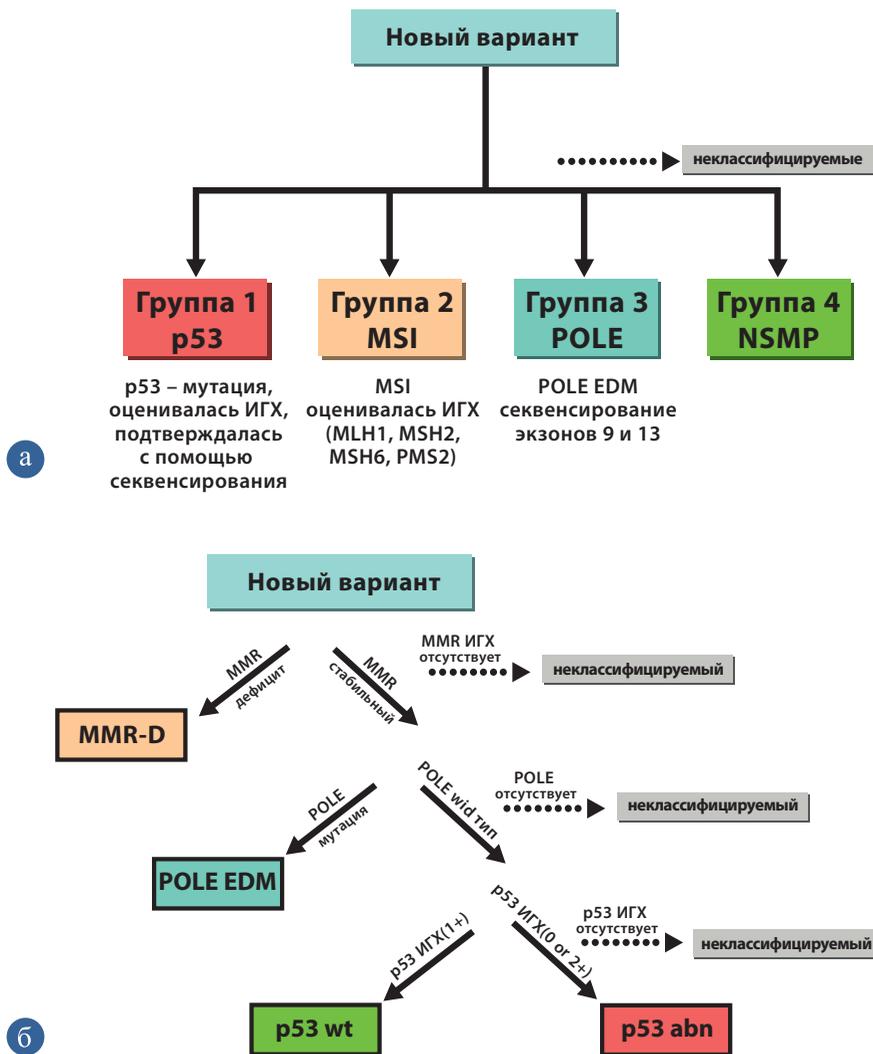


Рис. 1. Лейден/ТрансPORTEC (а) и Ванкуверская (б) системы молекулярной классификации, включающие определение молекулярных подгрупп [14, 15]

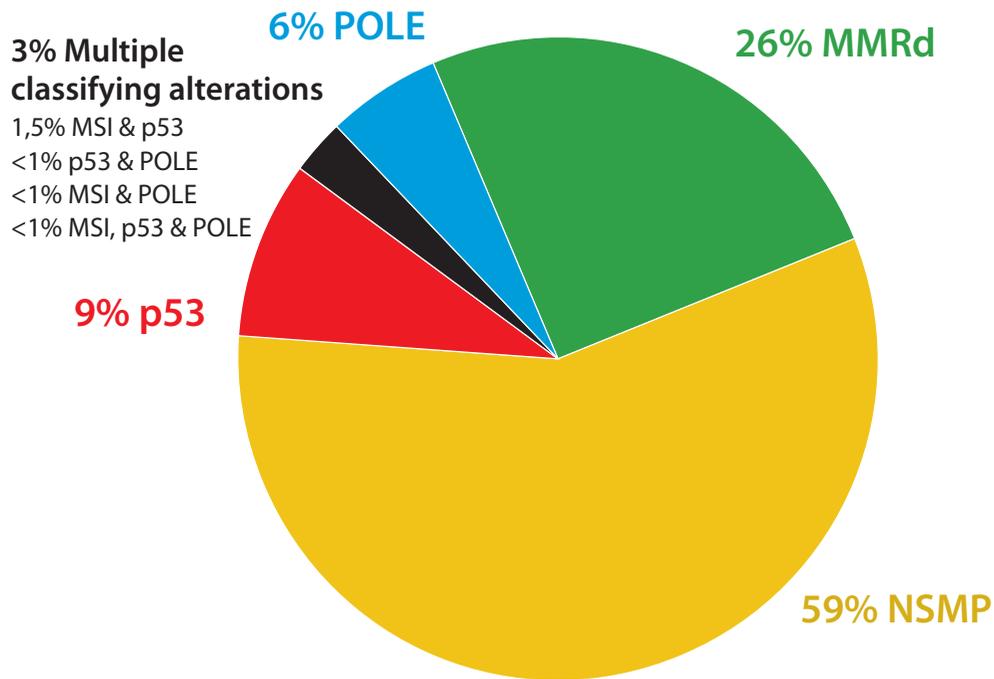


Рис. 2. Подгруппы TCGA в исследуемых когортах PORTEC-1+2 [14]

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало высокую клинико-морфологическую и молекулярную гетерогенность опухолей у больных РТМ IA стадии в группе низкого риска с инвазией опухоли в миометрий более 5 мм, унифицированный подход к лечению которых не может основываться только на установленной по данным стандартного морфологического

исследования стадии процесса. Для решения вопроса об адъювантном лечении необходимо исследовать и учитывать специфические молекулярные характеристики опухолей тела матки как факторы прогноза, склоняясь при их выявлении к проведению комбинированного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

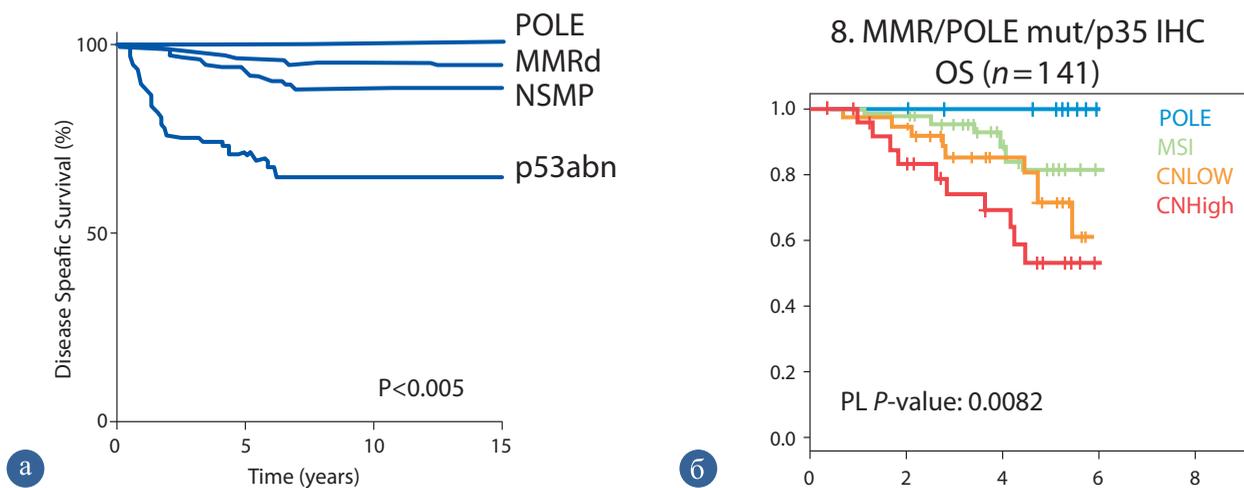


Рис. 3. Прогностическое значение TCGA-подгрупп при РТМ: а — исследование PORTEC (N=834); б — Ванкуверское исследование (N=419) [14, 15]

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al.* Cancer Today (powered by GLOBOCAN // IARC Cancer Base. 2018;15).
2. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer statistics, 2015 // *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1): 5–29.
3. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. — 239 с.
4. *Van den Bosch T., Coosemans A., Morina M., et al.* Screening for uterine tumours // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(2):257–266.
5. *Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В.* Классификация рака тела матки (FIGO, 2009 г.): преимущества и недостатки // *Вестник РОНЦ Н.Н. Блохина РАМН.* — 2011. — № 22(4). — С. 55–59.
6. *Bendifallah S., Canlorbe G., Collinet P., et al.* Just how accurate are the major risk stratification systems for early-stage endometrial cancer? // *Br J Cancer.* 2015;112(5):793–801. doi: 10.1038/bjc.2015.35. Epub 2015
7. *Kitchener H., Swart A.M., Qian Q., et al.* Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study // *Lancet.* 2009;373(9658):125–136.
8. *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(23):1707–1716.
9. *Alhilli M.M., Podratz K.C., Dowdy S.C., et al.* Risk-scoring system for the individualized prediction of lymphatic dissemination in patients with endometrioid endometrial cancer // *Gynecol Oncol.* 2013;131(1):103–108.
10. *Тумова В.А., Столярова И.В., Крейнина Ю.М.* Современные технологии комплексного лечения рака эндометрия: Научно-практическое издание. — СПб.: Фолиант, 2012. — 168 с.
11. *Colombo N., Creutzberg C., Amant F., et al.* ESMO-ESGO-ESTRO Consensus conference on endometrial cancer. Diagnosis, treatment and follow-up // *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(1):2–30.
12. *Чам К.Г.* Оценка диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных раком эндометрия: дисс.... канд. мед. наук. — СПб.: РНЦХТ МЗ РФ, 2020. — 113 с.
13. *Looney A.-M., Nawaz K., Webster R.M., et al.* Tumour-agnostic therapies // *Nature Reviews Drug Discovery.* 2020;19:383–384.
14. *Stelloo E., Nout R.A., Osse E.M.* Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined 111 analysis of the PORTEC cohorts // *Clin Cancer Res.* 2016;22: 4215–4224.
15. *Talhok A., McConechy M.K., Leung S.* Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer // *Cancer.* 2017;123:802–813.

АВТОРЫ

Крейнина Юлия Михайловна, доктор медицинских наук, доцент, врач-радиотерапевт высшей категории, ведущий научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, e-mail: kreynina@yandex.ru

Kreynina Yulia M., Doctor of Science, associated professor, radiation oncologist, leading researcher in laboratory of radiotherapy and combined treatment of oncological diseases, e-mail: kreynina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7229-594X>

Шевченко Людмила Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт высшей категории, заведующая отделением комплексных методов лечения онкогинекологических заболеваний, e-mail: lyuda-1976@mail.ru

Shevchenko Lydmila N., PhD, MD, radiation oncologist, the head of gynecological cancer combined treatment department, e-mail: lyuda-1976@mail.ru

Машкова Юлия Сергеевна, врач-радиотерапевт отделения комплексных методов лечения онкогинекологических заболеваний Клиники комплексных методов диагностики и лечения урологических и гинекологических заболеваний, e-mail: yuly-mashkova@yandex.ru

Mashkova Yulia S., radiation oncologist, department of gynecological cancer combined treatment, e-mail: yuly-mashkova@yandex.ru

Каскулова Мадина Хасановна, врач-радиотерапевт отделения комплексных методов лечения онкогинекологических заболеваний Клиники комплексных методов диагностики и лечения урологических и гинекологических заболеваний, e-mail: lialiakazu@mail.ru

Kaskulova Madina Kh., radiation oncologist, department of gynecological cancer combined treatment, e-mail: lialiakazu@mail.ru

Рак матки

Дыкина Алина Валентиновна, медицинский физик, младший научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, e-mail: vastruhina.a.v@yandex.ru

Dykina Alina V., medical physicist, junior researcher in laboratory of radiotherapy and combined treatment of oncological diseases, e-mail: vastruhina.a.v@yandex.ru

Борисов Владимир Александрович, врач-радиотерапевт, главный внештатный радиолог Липецкой области, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», e-mail: borisov_2002@mail.ru

Borisov Vladimir A., radiation oncologist, doctor-radiotherapist, chief radiologist of the Lipetsk region, e-mail: borisov_2002@mail.ru

Болеховская Наталья Васильевна, врач-радиотерапевт, e-mail: hvan-natali@yandex.ru

Bolekhovskaya Natalya V., radiation oncologist, e-mail: hvan-natali@yandex.ru

Полонская Елена Владимировна, врач-радиотерапевт

Polonskaya Elena V., radiation oncologist

Лучинина Ольга Андреевна, врач-радиотерапевт, e-mail: vitajkz1992@mail.ru

Luchinina Olga A., e-mail: vitajkz1992@mail.ru

Вихлянов Игорь Владиславович, доктор медицинских наук, врач-онколог, главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», e-mail: akod@akod22.ru

Vikhlyanov Igor V., Doctor of Science, medical oncologist, Chief physician of Altay Regional Oncological Health Facility, e-mail: akod@akod22.ru