

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ РАКУ»
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**НОВОУТВОРЕННЯ МАТКИ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2023

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови.....	3
Список скорочень	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи. Синтез настанови	6
Вступ	7
Стадіювання пухлин в рамках цієї настанови	12
Принципи патогістологічного дослідження і молекулярного аналізу	24
Принципи діагностичної візуалізації.....	29
Принципи хірургічного стадіювання при використанні техніки картування сторожового лімфоузла	35
Системна терапія при ендометріальній карциномі.....	40
Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки.....	64
Принципи подальшого ведення пацієнток, які пережили гінекологічний рак.....	67
Оглядова інформація	72
Список літератури	108

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи
Свінціцький Валентин Станіславович	завідувач науково-дослідного відділення онкогінекології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи
Володько Наталія Антонівна	професор кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
Вінницька Алла Борисівна	головний лікар лікарні ізраїльської онкології «Лісод» товариства з обмеженою відповідальністю «Медіксрей Інтернешнл Груп» (за згодою)
Зуб Олександр Валерійович	лікар гінеколог-онколог відділення клінічної онкології комунального некомерційного підприємства «Чернігівський медичний центр сучасної онкології» (за згодою)
Копецький В'ячеслав Ігорович	лікар-хірург-онколог відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»
Красиленко Дмитро Миколайович	завідувач відділення онкогінекології комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київський обласний онкологічний диспансер» (за згодою)
Крижанівська Анна Євстахіївна	завідувач кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету
Лигирда Наталія Федорівна	провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення онкогінекології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»
Мазур Юлія Юріївна	асистент кафедри онкології і медичної радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
Нікітіна Анастасія Михайлівна	представниця громадської організації «Афіна. Жінки проти раку» (за згодою)
Палійчук Ольга Володимирівна	професор кафедри фундаментальної медицини Черкаського національного університету імені Богдана Хмельницького, лікар гінеколог-онколог обласного центру онкогінекології та здоров'я жінки комунального некомерційного підприємства «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» (за згодою)

Реутова Людмила Анатоліївна	співзасновниця благодійного фонду «Інспірейшн Фемелі» (за згодою)
Сулаєва Оксана Миколаївна	медичний директор медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі ЕС Ді Лаб» (за згодою)
Ткаля Юлія Георгіївна	лікар-гінеколог-онколог відділення онкогінекології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»
Харченко Катерина Володимирівна	доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, завідувача відділенням малоінвазивної хірургії комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою)
Хмель Анна Василівна	лікар хімотерапевт товариства з обмеженою відповідальністю «Спеціалізований мамологічний центр» (за згодою)
Ціп Наталія Павлівна	провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення онкогінекології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
----------------------------	---

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Чешук Валерій Євгенович	Професор кафедри онкології Національного медичного університету ім. акад. О.О.Богомольця, д.мед.н., професор
Гордійчук Прокіп Іванович	завідувач кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я медичного університету імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Список скорочень

БРВ	Безрецидивна виживаність
ВБП	Виживаність без прогресування захворювання
ВМС	Внутрішньоматкова система
ВООЗ	Всесвітня організація здоров'я
ВІР	Високий проміжний ризик
ВР	Віддалений рецидив
ДСО	Двобічна сальпінгоофоректомія
ДПТ	Дистанційна променева терапія
ЕСС	Ендометріальна стромальна саркома
ЗВ	Загальна виживаність
ІГХ	Імуногістохімічний
ІЛВП	Інвазія лімфоваскулярного простіру
ІОПТ	Інтраопераційна променева терапія
ІПК	Ізольовані пухлинні клітини
КТ	Комп'ютерна томографія
ЛМС _м	Лейоміосаркома матки
ЛЛР	Локально-регіонарний рецидив
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
НДСМ	Недиференційована саркома матки
ОСО	Однобічна сальпінгоофоректомія
ПЕТ	Позитрон-емісійна томографія
ПФП	Печінкові функціональні проби
РГ	Радикальна гістеректомія
СЛВ	Сторожовий лімфовузел
СЦВ	Супрацервікальна гістеректомія
ТГ	Тотальна гістеректомія
УЗД	Ультразвукове дослідження
ААGL	Американська асоціація гінекологів-лапароскопістів
АСОG	Американський коледж акушерів-гінекологів
АJCC	Об'єднаний американський комітет з раку
САР	Американської колегії патологів
СТV	Клінічний об'єм мішені
FDA	Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США
FIGO	Міжнародна федерація акушерів-гінекологів
HDR	висока інтенсивність дози
IMRT	Променева терапія із модульованою інтенсивністю
ITV	Інтегрований об'єм мішені
LDR	Низька інтенсивність дози
MMR	Гени репарації неспарених основ
MSI	Мікросателітна нестабільність
NCCN	Національна загальна онкологічна мережа США
SERM	Селективні модулятори рецепторів естрогену
SGO	Товариство гінекологічної онкології

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

За основу даної клінічної настанови обрано настанову NCCN Clinical Practice Guidelines Uterine Neoplasms. Version 4.2021 – June 3, 2021.

Адаптація клінічної настанови передбачала внесення в незмінний текст оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в клінічній настанові, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відміняють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Клінічна настанова NCCN – версія 4.2021 Новоутворення матки 11

Вступ

Оновлення у Версії 4.2021 Клінічних настанов NCCN щодо новоутворень матки з версії 3.2021 включають: Карциному ендометрія

Системна терапія ендометрія ENDO-D

- Таргетна системна терапія, для лікування другої лінії

Бажані режими

• Ленватиніб/пембролізумаб для пухлин з високим рівнем MSI [MSI-H]/MMR-дефіцитних [dMMR] змінено з категорії 2A на категорію 1

рекомендація. Він також перейшов від «Корисного в певних обставинах» до «Бажаних режимів».

Коментар робочої групи: станом на 01.02.2022 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ленватиніб в Україні не зареєстровано.

• Пембролізумаб для пухлин TMB-H або MSI-H/dMMR перейшов від «Корисного в певних обставинах» до бажаних схем лікування

Інші рекомендовані режими

• Переглянуто: ніволумаб для пухлин dMMR/MSI-H. Раніше ніволумаб також був занесений до списку «Корисний у певних обставинах».

Коментар робочої групи: станом на 01.07.2023 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ніволумаб в Україні не зареєстровано

• Переглянуто: достарлімаб для пухлин dMMR/MSI-H. Достарлімаб також був раніше перерахований у розділі «Корисно за певних обставин».

Коментар робочої групи: станом на 01.07.2023 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою достарлімаб в Україні не зареєстровано

• "Ларотректиніб або ентректиніб для NTRK позитивних пухлин (категорія 2B)" раніше був зазначений у розділі "Корисно за певних обставин".

Коментар робочої групи: станом на 01.07.2023 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ларотректиніб в Україні не зареєстровано

• Авелумаб для пухлин dMMR/MSI-H був доданий як варіант лікування

Коментар робочої групи: станом на 01.07.2023 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою авелумаб в Україні не зареєстровано

• Кабозантиніб був доданий як варіант лікування

Зміни

Примітка k щодо пембролізумабу переглянута: "... NCCN рекомендує тестування MSI-H або dMMR, якщо це не було зроблено раніше.

Примітка щодо ленватинібу/пембролізумабу була видалена: для запущеного або рецидивного захворювання, що не є MSI-H або dMMR позитивний, у пацієнтів, які не є кандидатами на хірургічне лікування або променеву терапію та зпрогресували на попередній системній терапії.

Примітка m, переглянута: достарлімаб показаний пацієнткам з рецидивною або прогресуючою карциномою ендометрія dMMR/MSI-H позитивною, яка зпрогресувала на або після попереднього лікування платиною.

Примітка видалена: ніволумаб показаний для рецидивуючих, метастатичних або пухлин ендометрія з dMMR.

Зміни і поправки, внесені у Версію 3.2021 Настанови NCCN щодо новоутворень матки у порівнянні з версією 2.2021, включають в себе наступне:

Саркома матки

UTSARC-A. Принципи патогістологічного дослідження та молекулярного аналізу

- Заголовок стовпчика в Таблиці 1 змінено таким чином: заголовок «Тести, необхідні для підтвердження діагнозу» змінений на «Додаткові контрольні тести».

- У бібліографію додано нові публікації:

- Kolin DL, Quick CM, Dong F, et al. Саркома матки з дефіцитом SMARCA4 и недиференційована ендометріальна карцинома – це дві різні клініко-патологічні одиниці. Американський журнал хірургічної патології 2020;44:263-270.

- Leiner J, Le Loarer F. Поточна картина рабдоміосарком і нові дані. Virchows Arch 2020;476:97-108.

Зміни і поправки, внесені в Версію 2.2021 Настанови NCCN щодо новоутворень матки у порівнянні з версією 1.2021, включають в себе наступне:

Ендометріальна карцинома

ENDO-D. Системна терапія при ендометріальній карциномі

- Системна терапія другого ряду, заснована на біологічних маркерах. Режим, корисні в деяких обставинах. Достарлімаб-gxly доданий в якості допустимого варіанту терапії. Додано нову примітку: «Достарлімаб-gxly показаний пацієнткам з рецидивуючою або поширеною dMMR-позитивною ендометріальною карциномою, яка прогресувала під час попередньої терапії режимами з платиновмісними препаратами»

Зміни і поправки, внесені у Версію 1.2021 Настанови NCCN щодо новоутворень матки у порівнянні з версією 2.2020, включають в себе наступне:

Загальні зміни

- Принципи Подальшого ведення пацієнток, Які пережили гінекологічний рак: Додано новий розділ з інформацією про фізичні і психологічні ефекти перенесеного гінекологічного раку, а також клінічні рекомендації щодо корекції таких ефектів. (UN-B).

Ендометріальна карцинома

ENDO-1. Локалізована карцинома, обмежена тілом матки

- Додано нову примітку «b»: «Пацієнтка відмовляється від операції або є неоперабельною в зв'язку з супутніми захворюваннями».

ENDO-2. Очікуване або явне макроскопічне залучення шийки матки

- Третій стовпчик: змінено, «Позитивний результат або макроскопічне залучення»

ENDO-5. Ад'ювантна терапія після хірургічного стадіювання: Стадія II

- Змінено примітку «t»: Вагінальна брахітерапія також може бути показана при пухлинах зі ступенем злоякісності 1 або 2, з інвазією міометрія $\leq 50\%$, без лімфоваскулярної інвазії і мікроскопічної інвазії шийки матки.

- ENDO-6. Ад'ювантна терапія після хірургічного стадіювання: Стадія III, IV

- Змінено примітку «v»: Комбінована терапія залежить від оцінки ризику локально-регіонарних і віддалених метастазів. Комбінована терапія вважається пріоритетною при захворюванні в стадії III C III».

- Видалено примітку: «Ці рекомендації засновані на клінічних дослідженнях, в рамках яких курси променевої терапії та хіміотерапії призначаються одночасно, а не послідовно».

ENDO-7. Неповне хірургічне стадіювання

- Уточнено назву стовпця: «Клінічні внутрішньоматкові особливості (ендометріодна гістологія). Додано відповідну примітку «a»: «Див. (UN-1) для класифікації новоутворень матки».

- Додана нова гілка алгоритму для «Стадія \geq IIIA».

ENDO-8. Критерії розгляду варіантів лікування зі збереженням репродуктивної функції (ENDO-8)

- Змінено рекомендація після пункту «Повний регрес на 6-й місяць»: «Рекомендувати зачаття дитини (з подальшим спостереженням / взяттям зразків ендометрія кожні 6 місяців і розглянути підтримуючу терапію на основі прогестина в тому випадку, якщо пацієнтка в даний момент не робить активних спроб зачати дитину)».

- Примітку видалено і перенесено в алгоритм: «Взяття ендометріальних зразків через кожні 6 місяців і терапія на основі прогестина рекомендується в тому випадку, якщо пацієнтка в даний момент не робить активних спроб зачати дитину»

ENDO-9. Лікарський моніторинг

- Гілка «Дисемінований рак». Видалено розгалуження на «Безсимптомна пухлина або ER / PR-позитивна пухлина» та «Системний рак, ступінь злоякісності 2, 3 або пухлина великого об'єму». Всім пацієнткам з дисемінованим раком відтепер показана «Системна терапія ± паліативна дистанційна променева терапія».

ENDO-10. Локально-регіонарний рецидив

- Терапія при рецидиві: гілки «ПТ в зоні рецидиву раніше не проводилася» і «Раніше проводилася тільки брахітерапія»

- Внесено наступні правки:

- о Дистанційна променева терапія ± брахітерапія ± системна терапія

- о Локалізований осередок, обмежений піхвою або навколовагінальними м'якими тканинами

- о Додаткова терапія: Дистанційна променева терапія ± брахітерапія ± системна терапія

ENDO-A. Принципи патогістологічного дослідження і молекулярного аналізу.

Сторінка 1 з 4

- Патогістологічне дослідження при карциномі

- Матка, шостий підпункт змінений: «Гістологічна ступінь злоякісності (якщо є)

- Змінено: Розглянути можливість імуногістохімічного (ІГХ) дослідження на HER2 (з призначенням додаткового дослідження FISH на HER2 при неоднозначному результаті імуногістохімічного дослідження) рекомендується для підбору потенційних варіантів лікування при розповсюдженій або рецидивуючій серозній ендометріальній карциномі.

Сторінка 3 з 4

- Додано нову примітку «h»: «Секвенування POLE, що виконується методом мутаційного аналізу, може проводитися не у всіх медичних закладах».

- Змінено примітка «i»: «Даний алгоритм не робить різниці між гістологічними типами TP53-мутантних пухлин з високим числом копій пухлин з високим ступенем злоякісності, які в іншому діляться на окремі категорії (тобто ендометріюїдна карцинома з високим ступенем злоякісності, серозна карцинома і світлоклітинна карцинома)».

ENDO-B. Принципи діагностичної візуалізації

- Загальне: «ПЕТ / КТ всього тіла» змінено на «ПЕТ / КТ шиї / грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу / пахової ділянки».

- Початкове діагностичне дослідження

- Планується лікування без збереження репродуктивної функції, доданий новий пункт, «Розглянути УЗД органів малого тазу перед операцією, якщо розміри матки не очевидні при огляді»

- Подальше спостереження / лікарський моніторинг

- Лікування із збереженням репродуктивної функції, змінено: «Планова МРТ органів малого тазу (надається перевага) для пацієнок з персистою ендометріальною карциномою за підсумками 6-9 місяців або після безуспішної медикаментозної терапії.»

ENDO-C. Принципи хірургічного оцінювання та стадіювання

Сторінка 2 з 6. Принципи хірургічного оцінювання та стадіювання при використанні методу картування сторожового лімфовузла

- Змінено останній пункт: «У випадку невдалої спроби картування сторожового лімфовузла для прийняття рішення щодо подальшої терапії з метою визначення потреби у додатковій лімфаденоектомії може використовуватися інтраопераційне патогістологічне дослідження зразків первинної пухлин».

ENDO-D. Системна терапія при ендометріальній карциномі

- Загальні положення
 - Назву змінено на «Системна терапія при рецидивуючому, метастазуючому раку або ендометріальній карциномі високого ступеня ризику».
 - Таблиці «Режими хіміотерапії», «Ад'ювантна терапія при локалізованому раку, обмеженому маткою» і «Гормональна терапія» переформатовано.
 - Таблиця «Рецидивуючий, метастазуючий рак або ендометріальна карцинома високого ступеня ризику»
 - Додано новий розділ «Системна терапія другого ряду на основі біологічних маркерів»
 - Системна терапія другого ряду на основі біологічних маркерів
 - о «Ленватиніб / пембролізумаб» перенесений з «Інших рекомендованих режимів» в «Режими, корисні в певних обставинах»
 - о Змінено: «Пембролізумаб (при ТМВ-Н-позитивних пухлинах і пухлинах, позитивних на [MSI-H] / дефіцит MMR [dMMR])
 - о Ніволумаб був доданий в якості рекомендованого варіанту. Додано відповідну примітку «п»: «При рецидивуючій, метастазуючій або ризикованій ендометріальній карциномі з дефіцитом генів, відповідальних за корекцію неспарених основ (dMMR)».
 - о Додані наступні висновки:
 - Marabelle A, et al. Зв'язок між мутаційним навантаженням пухлини і наслідками серед пацієнток з солідними пухлинами на пізніх стадіях, які отримували лікування пембролізумабом: проспективний аналіз біомаркерів в рамках многокогортного відкритого клінічного дослідження другої фази KEYNOTE-158. Ланцет. Онкологія. 2020; 21 (10): 1353-1365.
 - Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Ефективність пембролізумаба для пацієнток з неколоректальним раком з високою мікросателітною нестабільністю / дефіцитом генів, відповідальних за корекцію неспарених підстав: результати другої фази клінічного дослідження KEYNOTE-158. Журнал клінічної онкології 2020; 38: 1-10.
 - Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, et al. Ніволумаб є ефективним препаратом у лікуванні неколоректального раку з дефіцитом генів, відповідальних за корекцію неспарених підстав: результати субпротокола групи Z1D-A в рамках клінічного дослідження NCI-MATCH (EAY131). Журнал клінічної онкології. 2020; 38 (3): 214-222.
- Саркома матки
 - UTSARC-B. Принципи діагностичної візуалізації
 - Загальне: «ПЕТ / КТ всього тіла» змінено на «ПЕТ / КТ шиї / грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу / пахової ділянки».
 - UTSARC-C. Системна терапія при саркомі матки
 - Загальні зміни: Таблиці «Системна терапія» і «Антиестрогенна гормональна терапія при ендометріальній стромальній саркомі низького ступеня злоякісності або при лейоміосаркомі матки, позитивній на гормональні рецептори» (ER / PR)» були переформатовані.
 - Додано новий розділ «Системна терапія другого ряду на основі біологічних маркерів» Ендометріальна карцинома і саркома матки
 - UN-A. Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки
 - Загальна інформація про терапію
 - Запропоновані режими дозування - ДПТ; додано два нові пункти:
 - о При макроскопічному залученні лімфовузлів розглянути бустерну дозу 60-65 Гр при дотриманні встановлених обмежень для здорових тканин.
 - о При рецидивуючому раку ендометрія, з приводу якого раніше не проводилася променева терапія, поля визначаються за таким же принципом, що і при ад'ювантній терапії. При повторному опроміненні в поле терапії включаються тільки макроскопічні вогнища, а

доза на мішень вибирається таким чином, щоб максимізувати контроль злоякісного процесу, мінімізуючи при цьому ризики для здорових тканин.

- Додано новий розділ «Інтерстиційна брахітерапія»

Стадіювання пухлин в рамках цієї настанови

Стадіювання пухлин в рамках цієї Настанови здійснюється відповідно до оновленої Настанови FIGO (див. розділи ST-1, ST-2 і ST-3)
ПЕРВИННА ОЦІНКА^a **ПЕРВИННІ КЛІНІЧНІ ЗНАХІДКИ^c**



a. Первинна передопераційна оцінка з приводу відомих або можливих злоякісних новоутворень.

b. Передопераційна діагностична візуалізація і біопсія можуть допомогти виявити саркому матки, хоча чутливість біопсії для діагностики сарком трохи нижча, ніж для діагностики ендометріального раку. За підозри на злоякісну мезенхімальну саркому слід уникати фрагментації / морцеляції хірургічного зразка..

c. Див. Розділ «Принципи патогістологічного дослідження при ендометріальній карциномі» (ENDO-A) і розділ «Принципи патогістологічного дослідження при саркомі матки» (UTSARC-A).

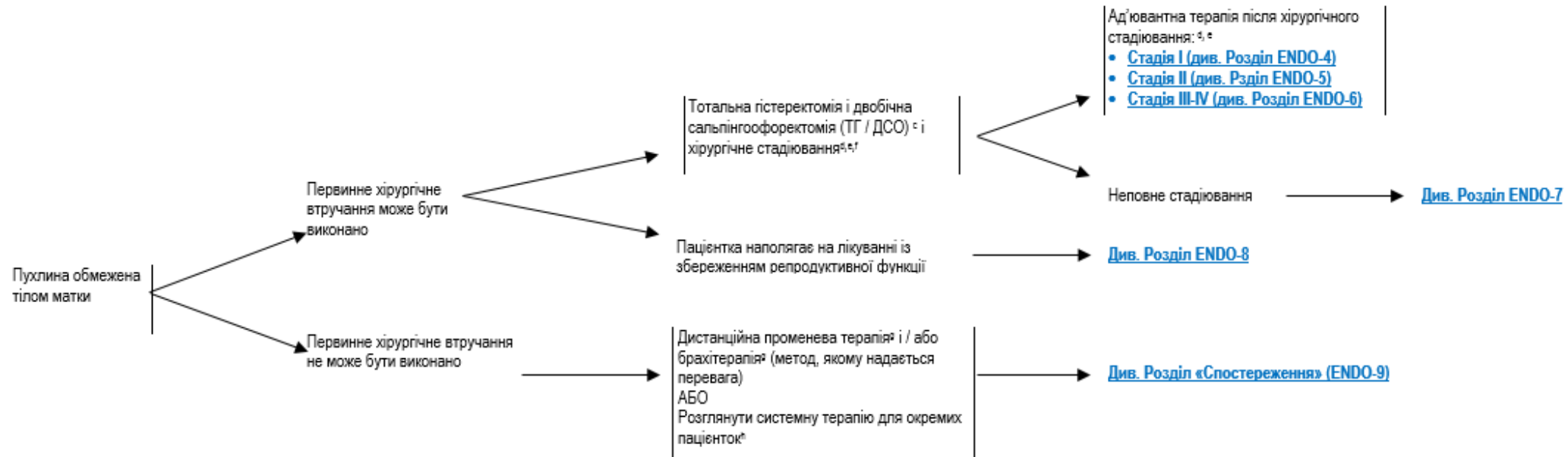
d. Див. розділ «Принципи діагностичної візуалізації при ендометріальній карциномі» (ENDO-B) і розділ «Принципи діагностичної візуалізації при саркомі матки» (UTSARC-D).

e. Захворювання слід лікувати як рак ендометрія високого ступеня злоякісності.

f. Також відома як злоякісна змішана мезодермальна пухлина або злоякісна змішана пухлина Мюллера, сюди відносяться пухлини як з гомологічними, так і з гетерологічними стромальними елементами.

ПЕРВИННІ КЛІНІЧНІ ЗНАХІДКИ

ПЕРВИННЕ ЛІКУВАННЯ



a. Див. Розділ UN-1 для класифікації новоутворень матки.

b. Пацієнтка відмовляється від операції або є неоперабельною в зв'язку із супутніми захворюваннями.

c. Див. Розділ «Принципи патогістологічного дослідження» (ENDO-A).

d. Малоінвазійному хірургічному втручанню надається перевага, коли виконання подібного типу операції вважається технічно доцільним. Див. Розділ «Принципи хірургічного стадіювання і оцінювання» (ENDO-C).

e. Ступінь хірургічного стадіювання для оцінки статусу захворювання залежить від результатів передопераційної та післяопераційної діагностики. Рекомендується забезпечити участь мультидисциплінарної експертної команди. Див. Розділ «Принципи хірургічного стадіювання і оцінювання» (ENDO-C).

f. Лікування із збереженням яєчників може бути безпечним для окремих пацієнток в пременопаузі з ендометріальною карциномою на ранніх стадіях. Сальпінгектомії надається перевага.

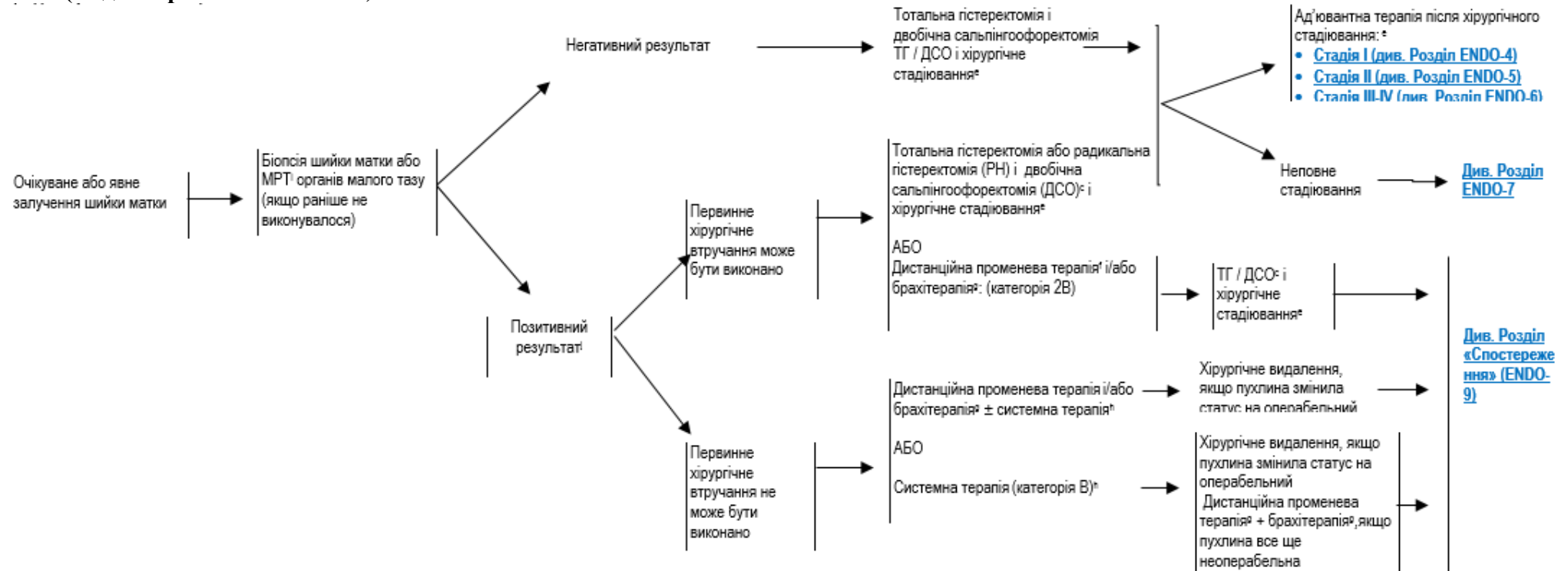
g. Див. Розділ «Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки» (UN-A).

h. Див. Розділ «Системна терапія при рецидивуючій карциномі, метастазуючій карциномі або карциномі підвищеного рівня ризику» (ENDO-D).

**ПЕРВИННІ КЛІНІЧНІ ЗНАХІДКИ
ЛІКУВАННЯ
(Ендометріальна гістологія^a)**

ДОДАТКОВА ДІАГНОСТИКА

ПЕРВИННЕ



a. Див. Розділ UN-1 для класифікації новоутворень матки.

b. Пацієнтка відмовляється від операції або є неоперабельною в зв'язку з супутніми захворюваннями.

c. Див. Розділ «Принципи патогістологічного дослідження» (ENDO-A).

e. Малоінвазивному хірургічному втручанню надається перевага, коли виконання подібного типу операції є технічно доцільним. Див. Розділ «Принципи хірургічного стадіювання і оцінювання» (ENDO-C).

g. Див. Розділ «Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки» (UN-A)

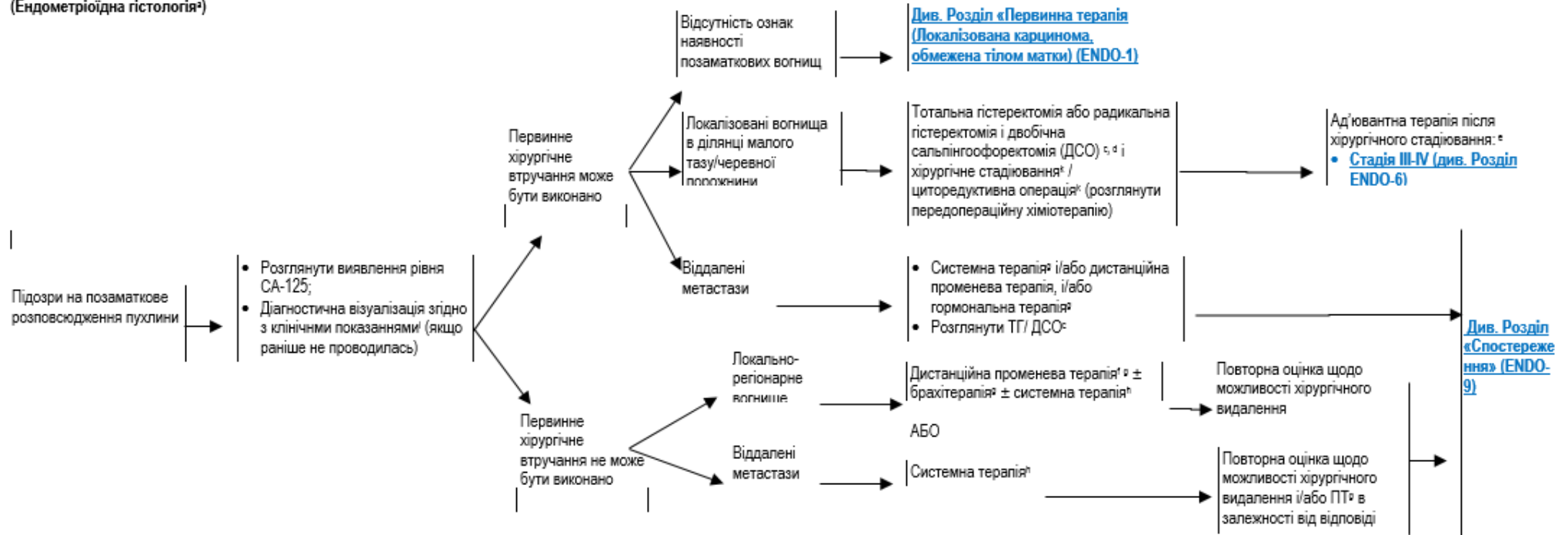
h. Див. Розділ «Системна терапія при рецидивуючій карциномі, метастазуючій карциномі або карциномі підвищеного рівня ризику» (ENDO-D)

i. Див. Розділ «Принципи діагностичної візуалізації» (ENDO-B).

j. Чітке підтвердження стромального ураження шийки матки.

Стадіювання пухлин в рамках цієї Настанови здійснюється відповідно до оновленої настанови FIGO (див. розділ [ST-1](#))
ПЕРВИННІ КЛІНІЧНІ ЗНАХІДКИ **ДОДАТКОВА ДІАГНОСТИКА** **ПЕРВИННЕ**
ЛІКУВАННЯ

(Ендометриїдна гістологія^a)



a. Див. Розділ UN-1 для класифікації новоутворень матки.

b. Пацієнтка відмовляється від операції або є неоперабельною в зв'язку з супутніми захворюваннями.

c. Див. Розділ «Принципи патогістологічного дослідження» (ENDO-A).

e. Ступінь хірургічного стадіювання для оцінки статусу захворювання залежить від результатів передопераційної та післяопераційної діагностики. Рекомендується забезпечити участь мультидисциплінарної експертної команди. Див. Розділ «Принципи хірургічного стадіювання і оцінки» (ENDO-C).

g. Див. Розділ «Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки» (UN-A).

h. Див. Розділ «Системна терапія при рецидивуючій карциномі, метастазуючій карциномі або карциномі підвищеного рівня ризику» (ENDO-D).

i. Див. Розділ «Принципи діагностичної візуалізації» (ENDO-B).

k. Розглянути абляційну променеву терапію на 1-5 метастатичні вогнища, якщо пацієнтці була раніше виконана гістеректомія (категорія 2B). (Palma DA, et al. Lancet 2019; 393: 2051-2058.)

l. Мета хірургічного втручання полягає в тому, щоб повністю видалити всі вимірювані залишкові вогнища.

**Стадіювання пухлин в рамках цієї Настанови здійснюється відповідно до оновленої настанови FIGO (див. [розділ ST-1](#)) ГІСТОЛОГІЧНИЙ СТУПІНЬ ЗЛОЯКІСНОСТІ/ АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ^{g,h,m}
КЛІНІЧНІ ЗНАХІДКИ (Ендометроїдна гістологія^a)**

Хірургічна стадія: Стадія I^e

Стадія FIGO	Гістологічний ступінь злоякісності	Ад'ювантна терапія
IA	G1, G2	Надається перевага лікарському спостереженню АБО Розглянути можливість вагінальної брахітерапії, якщо вік ≥ 60 років, або наявна інвазія лімфоваскулярного простіру (ЛВВП). Коментар робочої групи: ЛВВП визначається як присутність ракових клітин у просторі, вистеленому ендотеліальними клітинами за межами безпосередньої границі пухлинної інвазії, та включає інвазію пухлини як у лімфатичні, так і в кровоносні судини.
	G3	Надається перевага вагінальній брахітерапії АБО Розглянути можливість лікарського спостереження за відсутності ознак інвазії в міометрії АБО Розглянути дистанційну променевою терапію, якщо пухлина належить до категорії високого проміжного ризику (ВІР) ^o (категорія 2В)
IB	G1	Надається перевага вагінальній брахітерапії ^o АБО Розглянути можливість лікарського спостереження за відсутності факторів ризику ^{o,p}
	G2	Надається перевага вагінальній брахітерапії ^o АБО Розглянути дистанційну променевою терапію, якщо пухлина належить до категорії високого проміжного ризику ^o АБО Розглянути можливість лікарського спостереження за відсутності факторів ризику ^{o,p}
	G3	Променева терапія (вагінальна брахітерапія і / або дистанційна променевою терапія) \pm системна терапія ^q (категорія 2В для системної терапії)

a. Див. Розділ UN-1 для класифікації новоутворень матки.

e. Обсяг хірургічного стадіювання для оцінки статусу захворювання залежить від результатів передопераційної та післяопераційної діагностики. Рекомендується забезпечити участь мультидисциплінарної експертної команди. Див. Розділ «Принципи хірургічного стадіювання і оцінки» (ENDO-C).

g. Див. Розділ «Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки» (UN-A).

h. Див. Розділ «Системна терапія при рецидивуючій карциномі, метастазуючій карциномі або карциномі підвищеного рівня ризику» (ENDO-D).

m. Променевою терапію рекомендується розпочати / ініціювати відразу ж після загоєння кукси піхви, переважно, не пізніше ніж через 12 тижнів після хірургічного втручання.

n. Вагінальна брахітерапія наполегливо рекомендується за наявності хоча б двох факторів ризику.

o. Якщо ВІР за GOG 249: вік 50–69 років з двома факторами ризику або вік < 50 років з трьома факторами ризику, або вік ≥ 70 років з одним фактором ризику.

Потенційні несприятливі фактори ризику включають в себе наступне: вік ≥ 60 років, глибина інвазії і / або залучення лімфоваскулярного простору (ЛВВП).

p. Потенційні несприятливі фактори ризику включають в себе наступне: вік ≥ 60 років, глибина інвазії і / або залучення лімфоваскулярного простору (ЛВВП). Див. розділ «Обговорення» для додаткової інформації про несприятливі фактори ризику.

q. Фактори ризику, які визначають необхідність призначення дистанційної променевої терапії \pm системної терапії, включають в себе наступне: вік, поширення на лімфоваскулярний простір і глибину інвазії в міометрії. Фактори ризику динамічно змінюються. Ризик рецидиву підвищується в літньому віці (особливо > 60 років), при значному поширенні на лімфоваскулярний простір і за наявності глибокої інвазії в міометрії ($> 50\%$). Також ризик рецидиву підвищується за наявності одночасно декількох факторів ризику. Див. Розділ «Системна терапія при рецидивуючій карциномі, метастазуючій карциномі або карциномі підвищеного рівня ризику» (ENDO-D).

**Стадіювання пухлин в рамках цієї Настанови здійснюється відповідно до оновленої настанови FIGO (див. розділ [ST-1](#))
 ГІСТОЛОГІЧНИЙ СТУПІНЬ ЗЛОЯКІСНОСТІ / АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ^{g,h,m}
 КЛІНІЧНІ ЗНАХІДКИ (Ендометриїдна гістологія^a)**

Хірургічна стадія^d: Стадія II^{r,s}

Стадія FIGO	Гістологічний ступінь злоякісності	Ад'ювантна терапія
II	G1 - G3	Дистанційна променева терапія (надається перевага) і/або вагінальна брахітерапія ^t ± системна терапія (категорія 2B для системної терапії)

Див. Розділ «Спостереження» (ENDO-9)

a. Див. Розділ UN-1 для класифікації новоутворень матки.

e. Обсяг хірургічного стадіювання для оцінки статусу захворювання залежить від результатів передопераційної та післяопераційної діагностики. Рекомендується забезпечити участь мультидисциплінарної експертної команди. Див. Розділ «Принципи хірургічного стадіювання і оцінки» (ENDO-C).

g. Див. Розділ «Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки» (UN-A).

h. Див. Розділ «Системна терапія при рецидивуючій карциномі, метастазуючій карциномі або карциномі підвищеного рівня ризику» (ENDO-D).

m. Променеву терапію рекомендується розпочати відразу ж після загоєння кукси піхви, бажано, не пізніше ніж через 12 тижнів після хірургічного втручання.

r. Розглянути можливість виконання додаткової діагностичної візуалізації, якщо раніше не виконувалася. Див. Розділ «Принципи патогістологічного дослідження» (ENDO-A)

s. Неприятливі цервікальні фактори ризику, включно із глибиною стромальної інвазії, стадією, залученням лімфоваскулярного простору, а також несприятливі фактори ризику, асоційовані із дном матки, що впливають на прийняття рішень щодо лікуванні I стадії захворювання, зокрема глибина інвазії у міометрії та поширення на лімфоваскулярний простір, також можуть впливати на вибір адювантної терапії при захворюванні II стадії.

t. Вагінальна брахітерапія також може бути показана при 1 або 2 ступені злоякісності, при ≤50% інвазії міометрія, у відсутності залучення лімфоваскулярного простору (ЛВП) та мікроскопічної інвазії у шийку матки.

**Стадіювання пухлин в рамках цієї Настанови здійснюється відповідно до оновленої настанови FIGO (див. розділ ST-1)
АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ
КЛІНІЧНІ ЗНАХІДКИ
(Ендометриїдна гістологія^a)**

Хірургічна стадія ^e : Стадія III, IV ^u	Системна терапія ± Дистанційна променева терапія ± вагінальна брахітерапія
--	--

a. Див. Розділ UN-1 для класифікації новоутворень матки.

e. Ступінь хірургічного стадіювання для оцінки статусу захворювання залежить від результатів передопераційної та післяопераційної діагностики. Рекомендується забезпечити участь мультидисциплінарної експертної команди. Див. Розділ «Принципи хірургічного стадіювання і оцінки» (ENDO-C).

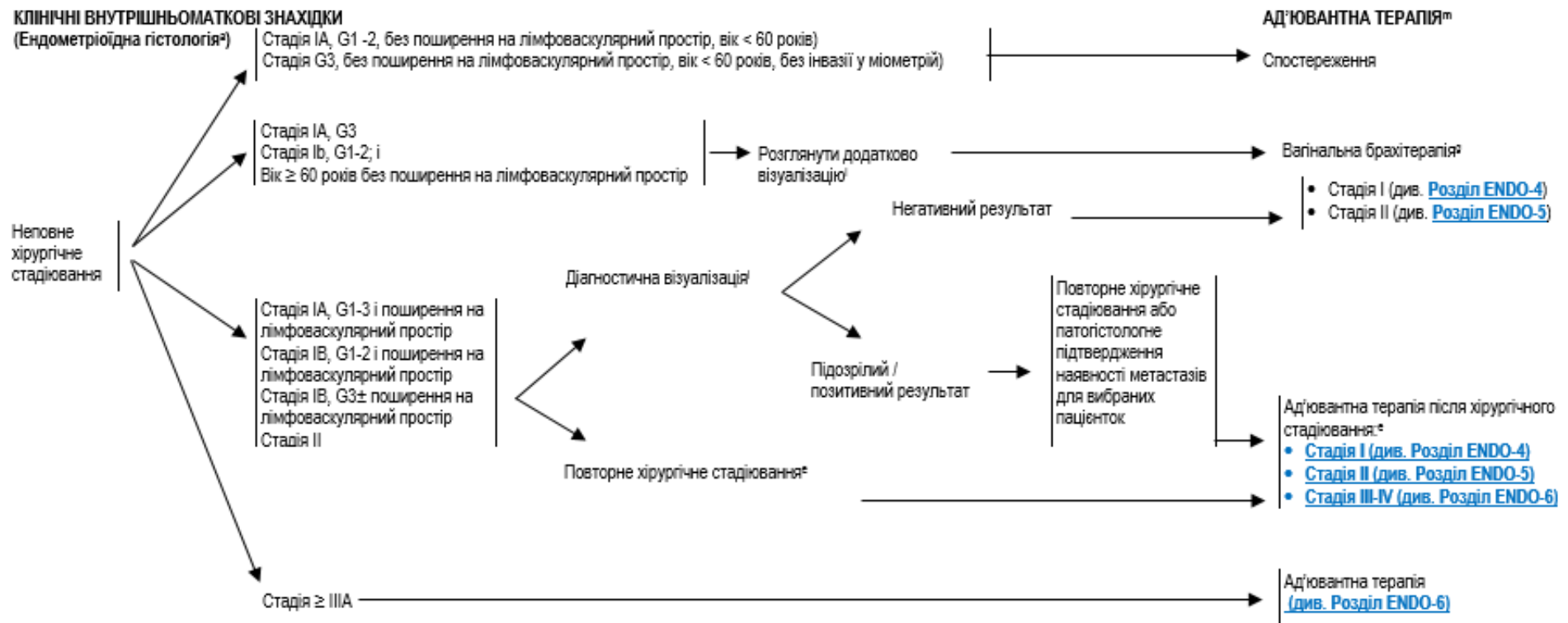
g. Див. Розділ «Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки» (UN-A).

h. Див. Розділ «Системна терапія при рецидивуючій карциномі, метастазуючій карциномі або карциномі підвищеного рівня ризику» (ENDO-D).

u. Додаткова діагностична візуалізація, якщо раніше не виконувалася. Див. Розділ «Принципи діагностичної візуалізації» (ENDO-B)

v. Комбінована терапія залежить від оцінки ризику локально-регіонарних і віддалених метастазів. При III стадії захворювання надається перевага комбінованому лікуванню.

Стадіювання пухлин в рамках цієї Настанови здійснюється відповідно до оновленої настанови FIGO (див. розділ [ST-1](#))



Див. Розділ «Лікарський моніторинг» (ENDO-9)

a. Див. [Розділ UN-1](#) для класифікації новоутворень матки.

e. Обсяг хірургічного стадіювання для оцінки статусу захворювання залежить від результатів передопераційної та післяопераційної діагностики. Рекомендується забезпечити участь мультидисциплінарної експертної команди. Див. [Розділ «Принципи хірургічного стадіювання і оцінки» \(ENDO-C\)](#).

g. Див. [Розділ «Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки» \(UN-A\)](#).

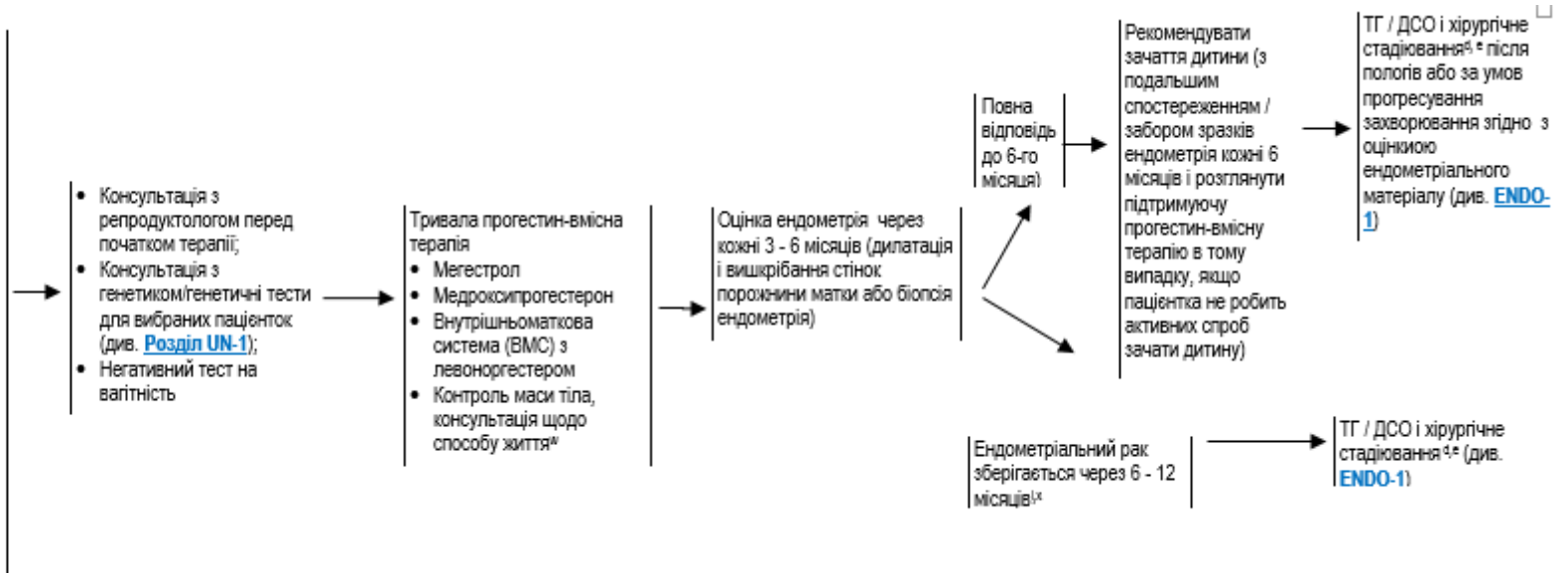
i. Див. [Розділ «Принципи діагностичної візуалізації» \(ENDO-B\)](#)

**УМОВИ ДЛЯ РОЗГЛЯДУ ВАРІАНТІВ ЛІКУВАННЯ ІЗ
ЗБЕРЕЖЕННЯМ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ПРИ
ЕНДОМЕТРІАЛЬНІЙ КАРЦИНОМІ
(Всі умови повинні бути дотримані)**

ПЕРВИННЕ ЛІКУВАННЯ

СПОСТЕРЕЖЕННЯ

- Високо диференційована (ступінь злоякісності 1) ендометріальна карцинома за результатами дилатації і вишкрібання стінок порожнини матки, що підтверджується результатами експертного патологічного дослідження;
- Пухлина обмежена ендометрієм згідно з даними МРТ (надається перевага) або трансвагінального УЗД;
- Відсутність підозрілих або метастатичних вогнищ за результатами візуалізації;
- Відсутність протипоказань до медикаментозної терапії або до вагітності;
- Пацієнтка повинна бути поінформована про те, що лікування зі збереженням репродуктивної функції не є загальноприйнятним стандартом лікування при ендометріальній карциномі



d. Малоінвазійному хірургічному втручанню надається перевага, коли виконання подібного типу операції вважається технічно доцільним. [Див. Розділ «Принципи хірургічного стадіювання і оцінювання» \(ENDO-C\).](#)

e. Ступінь хірургічного стадіювання для оцінки ступеня захворювання залежить від результатів передопераційної та післяопераційної діагностики. Рекомендується забезпечити участь мультидисциплінарної експертної команди. [Див. Розділ «Принципи хірургічного стадіювання і оцінювання» \(ENDO-C\).](#)

i. Див. [Розділ «Принципи діагностичної візуалізації» \(ENDO-B\).](#)

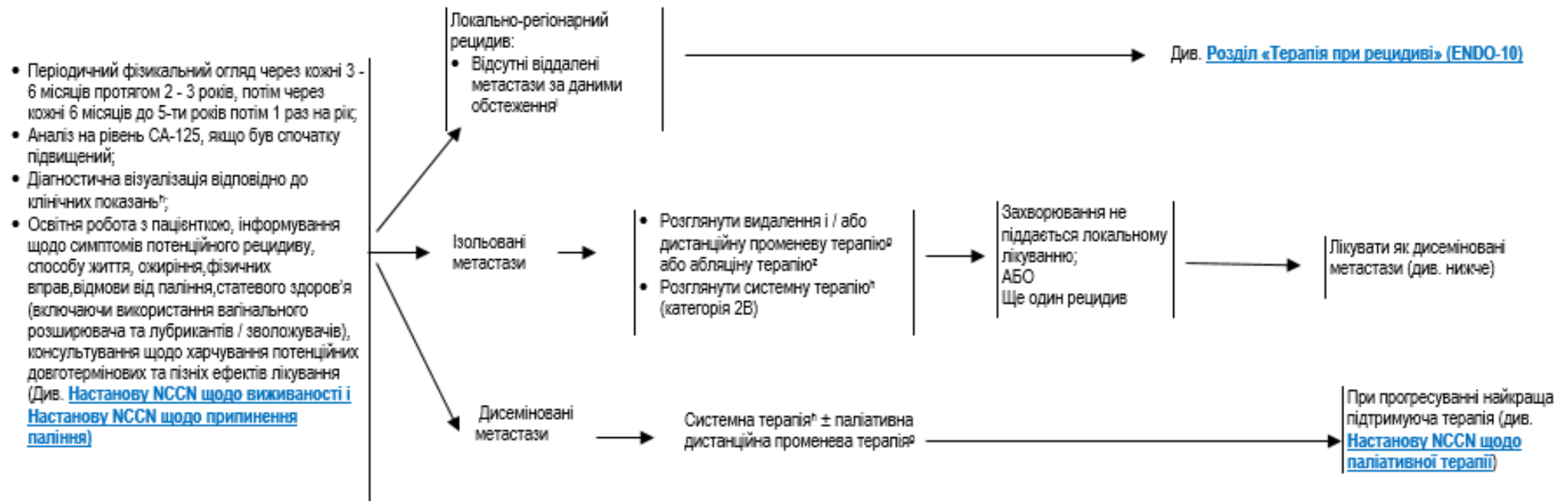
w. Див. [«Здоровий спосіб життя» \(HL-1\) і Харчування та контроль маси тіла \(SNWM-1\) у Настанові NCCN щодо ведення пацієток, які пережили рак.](#)

x. Гандерсон К.К., 2012 Гінекологічна онкологія; 125: 477-482;

МОНІТОРИНГ

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

ЛІКУВАННЯ ПРИ РЕЦИДИВІ



g. Див. [Розділ «Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки» \(UN-A\)](#).

h. Див. [Розділ «Системна терапія при рецидивуючій карциномі, метастазуючій карциномі або карциномі підвищеного рівня ризику» \(ENDO-D\)](#).

i. Див. [Розділ «Принципи діагностичної візуалізації» \(ENDO-B\)](#).

у. Див. [Принципи подальшого ведення пацієток, які пережили гінекологічний рак \(UN-B\)](#).

z. Розглянути абляційну променевою терапію на 1-5 метастатичних осередках, якщо пацієнтці була раніше зроблена гістеректомія (категорія 2B). (Palma DA, et al. Ланцет 2019; 393: 2051-2058)

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

ТЕРАПІЯ ПРИ РЕЦИДИВІ

ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ



g. Див. [Розділ «Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки» \(UN-A\)](#).

h. Див. [Розділ «Системна терапія при рецидивуючій карциномі, метастазуючій карциномі або карциномі підвищеного рівня ризику» \(ENDO-D\)](#).

i. Див. [Розділ «Принципи діагностичної візуалізації» \(ENDO-B\)](#).

aa. Сюди можуть відноситися пацієнтки з ізольованим рецидивом в загальних клубових лімфатичних вузлах або парааортальних лімфатичних вузлах.

bb. Рекомендовано при невеликих вогнищах у піхві і/або у паравагінальних м'яких тканинах

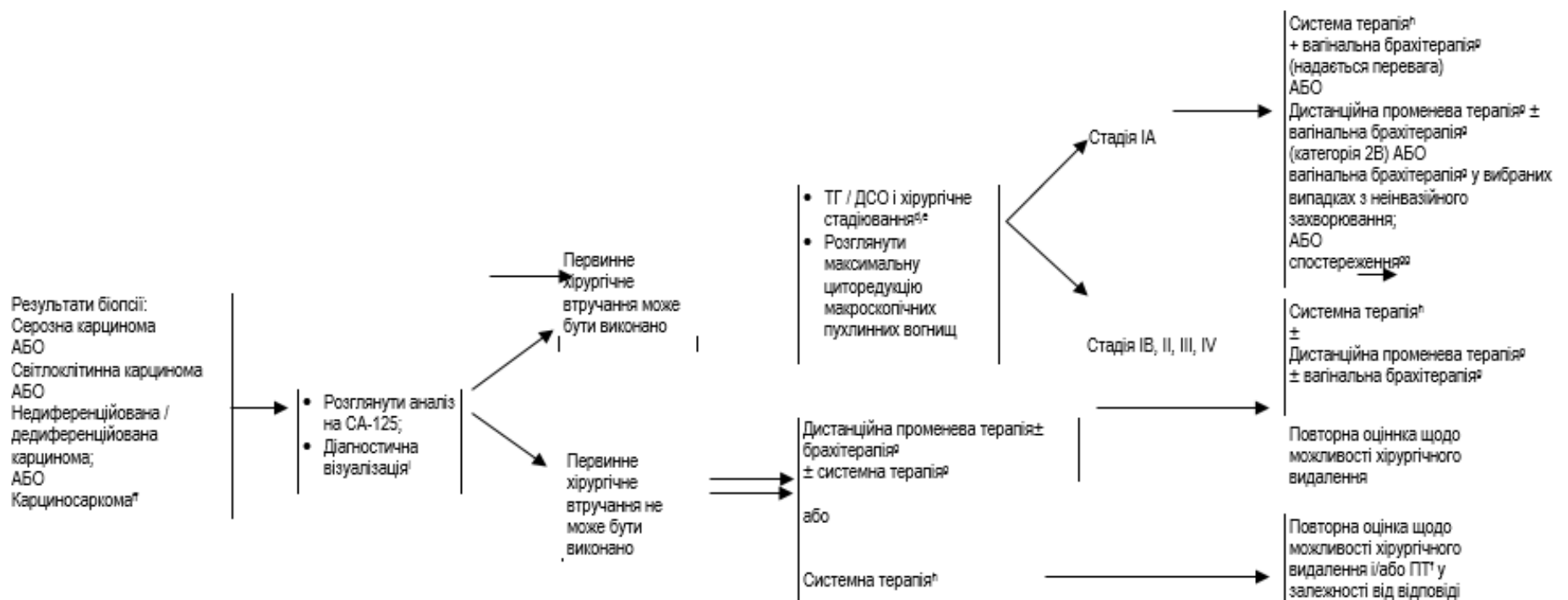
cc. Розглянути можливість призначення передопераційної дистанційної променевої терапії для вибраних пацієнток.

ee. Післяопераційна консолідаційна дистанційна променева терапія може призначатися вибраним пацієнткам, які раніше не отримували променеву терапію, або які, на думку лікаря, здатні перенести ще один додатковий курс терапевтичного опромінення

ДОДАТКОВЕ ДІАГНОСТИЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ

ПЕРВИННА ТЕРАПІЯ

ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ



[Див. Розділ
«Лікарський
моніторинг»
\(ENDO-9\)](#)

Стадіювання пухлин в рамках цієї Настанови здійснюється відповідно до оновленої настанови FIGO (див. Розділ [ST-1](#))

d. Малоінвазивному хірургічному втручанню надається перевага, коли виконання подібного типу операції вважається технічно доцільним. [Див. Розділ «Принципи хірургічного стадіювання і оцінювання» \(ENDO-C\).](#)

e. Ступінь хірургічного стадіювання для оцінки стадії захворювання залежить від результатів передопераційної та післяопераційної діагностики. Рекомендується забезпечити участь мультидисциплінарної експертної команди. [Див. Розділ «Принципи хірургічного стадіювання і оцінювання» \(ENDO-C\).](#)

g. Див. [Розділ «Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки» \(UN-A\).](#)

h. Див. [Розділ «Системна терапія при рецидивуючій карциномі, метастазуючій карциномі або карциномі підвищеного рівня ризику» \(ENDO-D\).](#)

ff. Також відома як злоякісна змішана мезодермальна пухлина або злоякісна змішана пухлина Мюллера, сюди відносяться пухлини як з однорідними, так і з різнорідними стромальними елементами.

gg. Спостереження лише для вибраних пацієнток без резидуальних вогнищ серозної або світлоклітинної карциноми в хірургічних зразках гістеректомії

ПРИНЦИПИ ПАТОГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ^{a,1,2,3}

Процедура:

- ТГ / ДСО: Тотальна гістеректомія + двобічна сальпінгоофоректомія;
- РГ: Радикальна гістеректомія

Дослідження при карциномах (включаючи карциноми, карциносаркоми і нейроендокринні карциноми):

- Матка
 - Тип гістеректомії;
 - Цілісність зразка (інтактний, відкритий, морцельований, інший);
 - Локалізація пухлини (ендометрій, нижній сегмент матки, поліп);
 - Розміри пухлини;
 - Гістологічний тип пухлини;
 - Гістологічний ступінь злоякісності (якщо застосовно);
 - Інвазія у міометрій (глибина інвазії в міліметрах / товщина міометрію в міліметрах);
 - Поширення на строму шийки матки^b
 - Поширення на лімфоваскулярний простір^c;
- Поширення на інші тканини / органи (маткові труби, яєчники, піхва, параметрій, очеревина, сальник, інше);
- Результати цитологічного дослідження перитонеальної / асцитної рідини;
- Лімфатичні вузли (якщо були видалені)
 - Для сторожових лімфатичних вузлів виконується ультрастадіювання з метою виявлення метастазів малого об'єму^e;
 - Ізольовані пухлинні клітини стадіюють як N0 (i+), і їх наявність не повинна призводити до підвищення стадії захворювання, але їх слід враховувати при обговоренні ад'ювантної терапії
 - Рівень поширення на лімфатичні вузли (тобто тазові лімфатичні вузли, загальні клубові вузли, парааортальні лімфатичні вузли);
 - Кількість лімфатичних вузлів з ізольованими пухлинними клітинами, мікроскопічними метастазами, макроскопічними метастазами;
 - Рекомендується ретельна оцінка зразка тканини сторожового лімфовузла, щоб переконатися, що вона містить його тканину. Зразки можуть бути оцінені хірургом (залежно від досвіду/рівня навичок виконня макроскопічної оцінки) або передані на інтраопераційне, патогістологічне дослідження.
- Тестування на рецептори естрогену рекомендується при захворюванні в стадії III, IV і при рецидивуючому захворюванні
- Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження на HER2 (з призначенням додаткового дослідження FISH на HER2 при неоднозначному результаті імуногістохімічного дослідження) рекомендоване для підбору потенційних варіантів лікування при розповсюдженій або рецидивуючій серозній ендометріальній карциномі⁴.
- Морфологічне дослідження ендометріальної карциноми для визначення гістологічного типу – особливо у випадку пухлин високого ступеня злоякісності – є досить складним, у зв'язку із труднощами діагностичного відтворення^{5,6}

a. Див. розділ «[Принципи хірургічного стадіювання і оцінювання](#)» (ENDO-C).

b. Додаткова інформація, включаючи глибину інвазії в мм / товщину стінки шийки матки в мм., може бути запитувана радіаційним онкологом в процесі прийняття рішення щодо призначення ДПТ.

c. с. Патогістологам може бути доручена кількісна оцінка поширення на лімфоваскулярний простір. У пацієток з I стадією ендометріальної карциноми, які приймали участь у клінічному дослідженні PORTEC суттєве мультифокальне поширення на лімфоваскулярний простір було незалежним прогностичним фактором регіонарного тазового рецидиву. Ризику віддалених метастазів і загального виживання⁷. Bosse і співавтори використовували раніше описану трирівневу систему оцінювання,⁸ яка включала такі категорії: відсутність інвазії (поширення на лімфоваскулярний простір відсутня), легкий ступінь (вогнище поширення на лімфоваскулярний простір навколо пухлини) або виражений ступінь (дифузне або мультифокальне поширення на лімфоваскулярний простір навколо пухлини). Зверніть увагу, що легкий ступінь поширення на лімфоваскулярний простір

може включати більше одної судини. Комісія в складі шести гінекологічних патогістологів продемонструвала високу відтворюваність оцінки поширення на лімфоваскулярний простір із застосуванням зазначеної трирівневої системи⁹.

d. Хоча результати цитологічного дослідження як такі не впливають на стадіювання за системою FIGO, цитологічне дослідження все ж необхідно виконувати, оскільки позитивний результат цитологічного дослідження є несприятливим фактором ризику.

e. Техніка ультрастадіювання, як правило, передбачає виконання тонких послідовних зрізів макроскопічного сторожового лімфовузла і перегляд множинних зрізів, забарвлених гематоксиліном-еозином, з / без імуногістохімічним дослідженням на цитокератини всіх блоків сторожового лімфатичного вузла. Станом на сьогодні не існує стандартного протоколу ультрастадіювання лімфатичних вузлів.

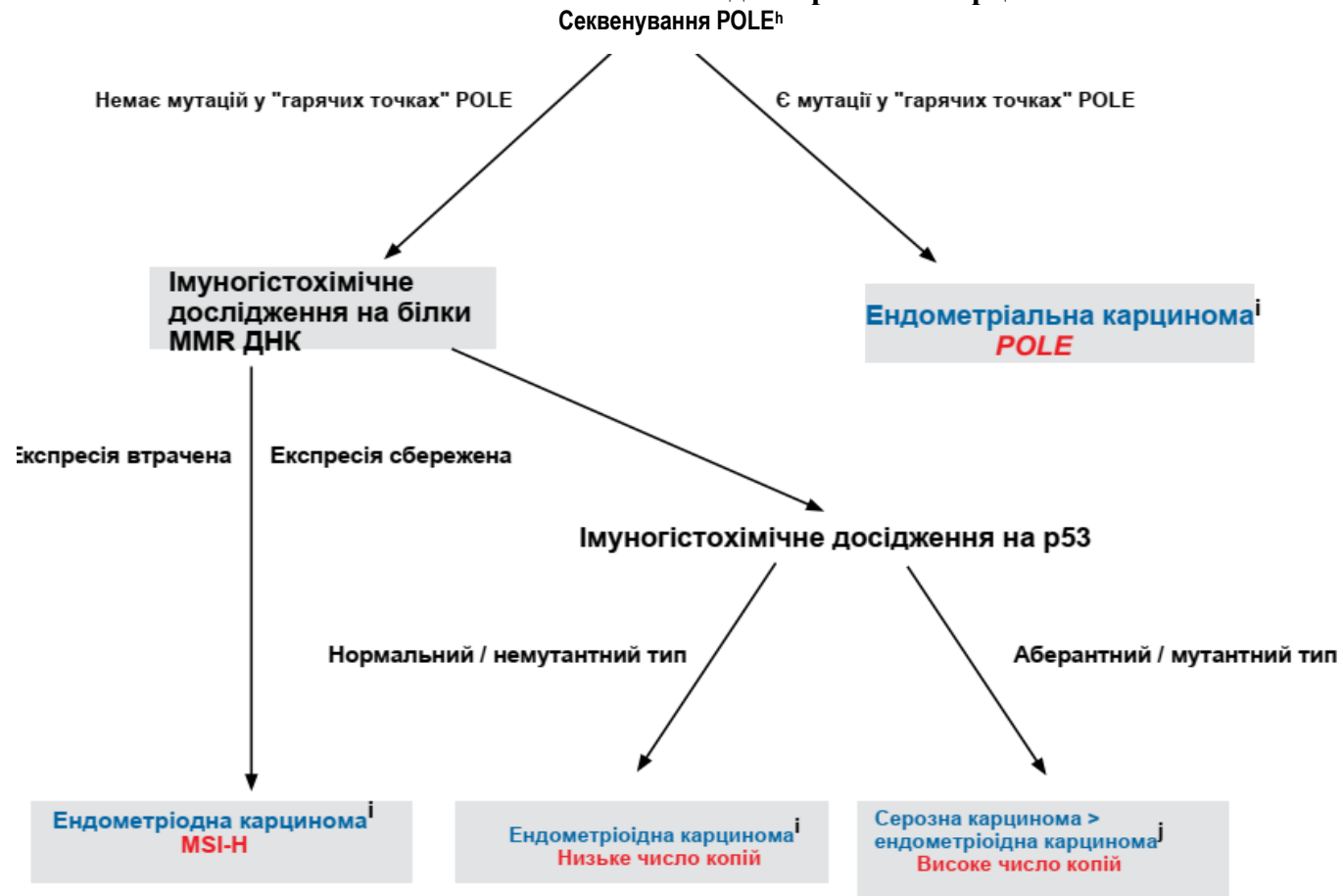
ENDO-A

ПРИНЦИПИ МОЛЕКУЛЯРНОГО АНАЛІЗУ

- Молекулярний аналіз ендометріальної карциноми дозволяє виявити три клінічно значимі молекулярні підгрупи пухлин з різним клінічним прогнозом: пухлини з мутаціями POLE, пухлини з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H), пухлини з низьким числом копій і пухлини з високим числом копій.¹⁰
- Допоміжні дослідження на мутації POLE, гени репарації неспарених основ (MMR) / MSI і аберації експресії p53 рекомендуються для доповнення морфологічної оцінки гістологічного типу пухлини.¹¹ [Див. Рисунок 1: Патогістологія ендометріальної карциноми \(ENDO-A, сторінка 3 із 4\).](#)
- Універсальне тестування ендометріальних карцином на дефіцит білків репарації неспарених нуклеотидів (MMR) / мікросателітну нестабільність (MSI);
 - Тестування може виконуватись на хірургічному зразку гістеректомії (а також на зразках передопераційної біопсії);
 - При виявленні втрати *MLH1* необхідне подальше дослідження на метилювання промотера, щоб оцінити епігенетичний процес;
 - Рекомендована консультація генетика, молекулярний аналіз, і тестування на всі інші аномалії MMR;
 - MMR-інтактним/MSI-стабільним пацієнткам, а також пацієнткам, які не проходили скринінг, але мали обтяжений сімейний анамнез ендометріального і / або колоректального раку, рекомендується консультація генетика і генетичне тестування (див. [Розділ «Синдром Лінча / HNPCC» у Настанові NCCN щодо оцінювання підвищеного генетичного / спадкового ризику: колоректальний рак](#)).
- Рекомендується розглянути тестування на злиття генів NTRK при метастазуючій або рецидивуючій карциномі ендометрія.
- Рекомендується розглянути тестування на TMB за допомогою валідованої та/або схвалена FDA тест-системи.¹²

ПРИНЦИПИ МОЛЕКУЛЯРНОГО АНАЛІЗУ

Малюнок 1: Патогістологія і геноміка ендометріальної карциноми^{f,g}



f. Адаптовано з дозволу Murali R, Delair DF, Bean SM, et al. Розвиток ролі гістологічної оцінки і молекулярного / геномного профілювання в лікуванні ендометріального раку. Журнал Національної загальної онкологічної мережі 2018; 16: 201-209.

g. Діагностичний алгоритм інтегрованої геномної патогістологічної класифікації ендометріальних карцином (синім кольором позначено гістологічний тип, червоним кольором позначено геномний клас TCGA).

h. Секвенування POLE, яке проводиться методом аналізу мутацій не є доступним у всіх медичних закладах.

i. Також можна застосувати до світлоклітинних карцином.

j. Даний алгоритм не вирізняє гістологічні типи пухлин з високим ступенем злоякісності, які в іншому випадку діляться на окремі категорії (тобто карцинома з високим ступенем злоякісності, серозна карцинома і світлоклітинна карцинома)

ПРИНЦИПИ ПАТОГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ І МОЛЕКУЛЯРНОГО АНАЛІЗУ (БІБЛІОГРАФІЯ)

1. Американська колегія акушерства і гінекології. Практичний бюлетень ACOG, клінічні рекомендації для акушерів-гінекологів, номер 65, серпень 2005: лікування ендометріального раку. Акушерство і гінекологія 2005; 106: 413-425.
2. Кришнамурті У., Мовахеді-Ланкарані С., Бердсонг Г.Г. і співавтори. Протокол гістологічного дослідження зразків тканин, взятих у пацієток з ендометріальною карциномою і карциносаркомою. Колегія американських патологів. 2018.
3. Longacre TA, Broaddus R, Chuang LT, et al. Шаблон для складання висновку про результати тестування на біомаркери зразків, узятих у пацієток з раком ендометрія. Архіви патогістологічного і лабораторної медицини 2017; 141 (11): 1508-1512.
4. Фадер А.Н., Рогью Д.М., Зігель Е. Рандомізоване клінічне дослідження фази II, присвячене порівнянню схеми карбоплатин-паклітаксел і карбоплатин-паклітаксел-трастузумаб при серозній карциномі матки з надмірною експресією рецептора епідермального фактору росту 2 / пеп. Журнал клінічної онкології 2018; 36: 2044-2051.
5. Хоанг Л., Кінлоч М.А., Лео М. і співавтори. Межекспертний консенсус щодо діагностики гістологічного типу карцином різниться в залежності від молекулярної підгрупи відповідно до Атласу онкологічних геномів (TCGA). Американський журнал хірургічної гістопатології 2017; 41 (2): 245-252.
6. Томас С., Хуссейн І., Бандіопадхай С. і співавтори. Межекспертна варіативність в діагностиці ендометріальних карцином високого ступеня злоякісності. Архіви патогістологічної і лабораторної медицини 2016 року; 140: 836-843.
7. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, et al. Виражене залучення лімфоваскулярного простору (LVSI) є значним фактором ризику рецидиву при раку ендометрія. Об'єднаний аналіз результатів клінічних досліджень PORTEC 1 і 2. Європейський журнал раку 2015; 51: 1742-1750.
8. Nachisuga T1, Kaku T, Fukuda K, et al. Оцінювання інвазії лімфоваскулярного простору при ендометріальній карциномі. Рак 1999; 86 (10): 2090-2097.
9. Peters EEM, Bartosch C, McCluggage WG, et al. Відтворюваність оцінки інвазії лімфоваскулярного простору при ендометріальній карциномі. Гістопатологія 2019 Jul; 75: 128-136.
6. Дослідницька мережа Атласу онкологічних геномів (TCGA); Кандот К., Шульц Н., Черняк А.Д. і співавтори. Інтегрована геномна характеристика ендометріальних карцином. Природа 2013; 497: 67-73.7. Муралі Р., Делер Д.Ф., Бін С.М. і співавтори. Розвиток ролі патогістологічного оцінювання і молекулярного / геномного профілювання в лікуванні ендометріального раку. JNCCN. Журнал національної загальної онкологічної мережі 2018; 16: 201-209.
11. Murali R, Delair DF, Bean SM, et al. Розвиток ролі патогістологічної оцінки і молекулярного / геномного профілювання в лікуванні ендометріального раку. Національний журнал загальної онкологічної мережі 2018; 16: 201-209.
12. Merino DM, McShane LM, Fabrizio D, et al. Складання настанови щодо гармонізації мутаційної навантаження пухлин (ТМВ): оцінка *in silico* варіативності результатів кількісної оцінки ТМВ із застосуванням різних діагностичних платформ: фаза I Проекту гармонізації ТМВ дослідницької групи Friends of Cancer Research. Журнал імунотерапії раку 2020; e000147.

ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИЧНОЇ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ^{a, 1-9}

Початкове діагностичне дослідження

- Планується лікування без збереження репродуктивної функції:
 - Розглянути доцільність діагностичної візуалізації органів грудної клітки методом оглядової рентгенографії (рентген органів грудної клітки). При виявленні патологій на рентгенограмі можна призначити комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки без контрастування
 - Розглянути доцільність призначення магнітно-резонансної томографії (МРТ) органів малого тазу для встановлення місця походження пухлини (ендоцервікальне або ендометріальне) і для оцінки ступеня локального поширення злоякісного процесу
 - Розглянути УЗД органів малого тазу перед операцією, якщо розміри матки не очевидні при огляді.
 - У випадку карцином високого ступеня злоякісності^b, розглянути можливість призначення КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу для оцінки щодо наявності метастазів.
 - Для пацієток, яким було виконано тотальну гістеректомію, в хірургічному зразку якої був виявлений інцидентальний ендометріальний рак, або яким було виконано неповне хірургічне стадіювання (також див. [ENDO-7](#)) за наявності маткових факторів ризику, слід розглянути можливість призначення КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу для оцінки щодо наявності метастазів
 - Розглянути можливість призначення позитронно-емісійної томографії / комп'ютерної томографії (ПЕТ / КТ) шиї / грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу / пахової ділянки у випадку підозри на наявність метастазів у вибраних пацієток
 - Інші види початкової діагностичної візуалізації повинні базуватися на наявній симптоматиці та клінічних підозрах щодо метастазування пухлини^d
- Планується лікування зі збереженням репродуктивної функції:
 - МРТ органів малого тазу (надається перевага), для виключення інвазії у міометрій і оцінки ступеня локального поширення захворювання. За наявності протипоказань до МРТ призначається трансвагінальне ультразвукове дослідження органів малого тазу.
 - Розглянути доцільність діагностичної візуалізації органів грудної клітки методом оглядової рентгенографії (рентген органів грудної клітки). При виявленні патологій на рентгенограмі можна призначити комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки без контрастування
 - Розглянути можливість призначення позитронно-емісійної томографії / комп'ютерної томографії (ПЕТ / КТ) шиї / грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу / пахової ділянки у випадку підозри на наявність метастазів у вибраних пацієток
 - Інші види діагностичної візуалізації повинні базуватися на наявній симптоматиці та клінічних підозрах щодо метастазування пухлини^e

Подальше спостереження / моніторинг

- Лікування без збереження репродуктивної функції
 - Діагностична візуалізація призначається залежно від симптоматики, результатів оцінки ризику і клінічних підозр щодо метастазування або рецидиву захворювання^e
- Лікування з збереженням репродуктивної функції
 - Повторити МРТ органів малого тазу (надається перевага) для пацієток з персистоючою ендометріальною карциномою через 6-9 місяців або після безуспішної медикаментозної терапії, особливо якщо розглядається можливість застосування подальших стратегій зі збереженням репродуктивної функції
 - Інші види діагностичної візуалізації повинні базуватися на наявній симптоматиці та клінічних підозрах щодо метастазування пухлини^e

Підозри на рецидив або наявність метастазів

- КТ органів черевної порожнини / малого тазу і / або грудної клітки рекомендується в залежності від симптоматики або результатів фізикального огляду;
- Розглянути можливість призначення ПЕТ / КТ всього тіла або МРТ органів черевної порожнини і малого тазу для вибраних пацієток відповідно до клінічних показань.

a. У рамках даної Настанови процедури МРТ і КТ за замовчуванням рекомендується виконувати з контрастуванням за відсутності протипоказань. Проте, контрастування не потрібне при скринінговій КТ органів грудної клітки.

- b. До ендометріальних карцином високого ступеня злоякісності відносяться наступні типи пухлин: погано диференційовані ендометріоїдні, серозні, світлоклітинні, недиференційовані карциноми і карциносаркоми.
- c. Маткові чинники ризику, виявлені після тотальної гістеректомії, включають в себе наступне: карциноми високого ступеня злоякісності (відповідно до вищенаведених критеріїв, інвазія в міометрій > 50%, поширення на строму шийки матки, лімфоваскулярна інвазія і розміри пухлини >2 см.
- d. Показання можуть включати патології, виявлені при фізикальному огляді, об'ємне новоутворення матки, вагінальне або позаматкове поширення, пізні звернення до лікаря або початок лікування, симптоми з боку органів черевної порожнини або легень.
- e. Подібні фактори можуть включати патологічні знахідки при фізикальному огляді, наприклад, пухлину піхви, виявлення утворення, що піддається пальпації або аденопатію, або нову симптоматику з боку органів малого тазу, органів черевної порожнини і легень.

ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИЧНОЇ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ БІБЛІОГРАФІЯ

1. Соланіо Р., Ханна Р., Фрімер М. і співавтори. Оновлені рекомендації щодо післятерапевтичного моніторингу та діагностики рецидивів у пацієток зі злякисними гінекологічними новоутвореннями. Рекомендації Товариства гінекологічної онкології (SGO). Гінекологічна онкологія 2017; 146: 3-10.
2. Харольдсон І.С., Сальвесен Х.Б. Який з методів передопераційної діагностичної візуалізації є оптимальним при ендометріальному раку? Сучасні онкологічні публікації. Квітень 2016 року; 18 (4): 25.
3. Еліт Л., Рід К.Дж. Рекомендації щодо подальшого лікарського спостереження за пацієнтками, яким було виконано гінекологічний рак. Акушерство і гінекологія 2015; 126: 1207-1214.
4. Варгас Х.А., Акін О., Чжень Дж. і співавтори. Цінність магнітно-резонансної томографії, коли місце походження злякисних пухлин матки є невизначеним. Радіологія. Березень 2011 року; 258 (3): 785-792.
5. Сохаїб С.А., Хофтон С.Л., Мерон Р. і співавтори. Рецидивуючий ендометріальний рак: патерни рецидивування і оцінювання прогнозів. Клінічна радіологія. Січень 2007; 62 (1): 28-34; обговорення 35-36.
6. Хенслі М.Л., Барретт Б.А., Бауманн К. і співавтори. Дослідницька група гінекологічної онкології InterGroup (GCIIG). Погоджений огляд: лейоміосаркома матки і яєчників. Міжнародний журнал гінекологічного раку. Листопад 2014; 24 (9 доповнення 3): S61-66.
7. Лахман І., Катц С.С., Голдмаг Д.А., і співавтори. Діагностична ефективність комп'ютерної томографії в рамках передопераційного стадіювання пацієток з неендометріюїдними карциномами тіла матки. Анналі хірургічної онкології. Квітень 2016 Apr; 23 (4): 1271-1278.
8. Коломбо Н., Кройтберг К., Амант Ф. і співавтори. Робоча група узгодженої конференції ESMO-ESGO-ESTRO щодо ендометріального раку. Узгоджена конференція ESMO-ESGO-ESTRO щодо ендометріального раку: діагностика, терапія та подальше спостереження. Анналі онкології. Січень 2016 року; 27 (1): 16-41.
9. Сала Е., Рокалл А.Г., Фріман С.Дж. і співавтори. Додаткова роль магнітно-резонансної томографії в стратифікації стратегій терапії для пацієток із гінекологічними злякисними новоутвореннями: що повинні знати радіологи? Радіологія 2013; 266: 717-740

ПРИНЦИПИ ОЦІНКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО СТАДІЮВАННЯ

Принципи хірургічного стадіювання ендометріального раку¹⁻¹⁵

- Тотальна гістеректомія / двобічна сальпінгоофоректомія і оцінка лімфатичних вузлів є основною стратегією первинної терапії при ендометріальних карциномах, макроскопічно обмежених тілом матки, за винятком тих випадків, коли пацієнтка наполягає на (і має показання до) стратегіях лікування зі збереженням репродуктивної функції (див. Розділ [ENDO- 8](#))¹⁻³. Вибраним пацієнткам з метастазуючою ендометріальною карциномою також показана гістеректомія. (Див. Розділ «[Принципи патогістологічного дослідження і молекулярного аналізу](#)» [\[ENDO-A\]](#)).
 - Ендометріальну карциному необхідно видаляти єдиним блоком для оптимізації результатів; інтраперитонеальної морцеляції або фрагментації пухлини слід уникати
 - Тотальна гістеректомія / двобічна сальпінгоофоректомія і стадіювання лімфатичних вузлів може виконуватися із застосуванням будь-якого доступу (тобто лапароскопічна техніка, робот-асистуюча техніка, трансвагінальний доступ, абдомінальний доступ), хоча загальноприйнятим стандартом хірургічного втручання для пацієнток з карциномами, макроскопічно обмеженими тілом матки, вважається малоінвазивна операція. Рандомізовані клінічні дослідження, систематичний огляд Кокранівської бази даних, популяційні хірургічні дослідження підтверджують, що малоінвазивним технікам надається перевага в таких обставинах у зв'язку з нижчою частотою інфекції хірургічних ран, переливання крові, венозної тромбоемболії, нижчою тривалістю госпіталізації і меншою вартістю лікування без погіршення онкологічних результатів⁴⁻⁹.
 - Оцінювання лімфатичних вузлів включає оцінку вузлових басейнів лімфатичного дренажу матки і, часто, видалення тазових лімфовузлів з або без дисекції парааортальних лімфатичних вузлів. Подібна процедура залишається важливою складовою хірургічного стадіювання для пацієнток, з ендометріальними карциномами, макроскопічно обмеженими тілом матки, оскільки така процедура дозволяє зібрати важливу прогностичну інформацію, яка може вплинути на прийняття терапевтичних рішень.
 - Тазові лімфатичні вузли, зовнішні клубові лімфатичні вузли, внутрішні клубові лімфатичні вузли, лімфатичні вузли в ділянці обтураторної ямки і загальні клубові лімфатичні вузли часто видаляються з метою стадіювання.
 - Оцінка парааортальних лімфатичних вузлів підбрижової і підниркової ділянки може також виконуватись для стадіювання пацієнток з пухлинами високого ризику, наприклад, при глибокій пухлинній інвазії, гістологічній картині високого ступеня злоякісності, при серозних карциномах, світлоклітинних карциномах або карциносаркомах.
 - Допускається розглянути можливість виконання картування сторожового лімфовузла (СЛВ) (див. [сторінки 2-6 в розділі ENDO-C](#))¹⁵.
 - Видалення підозрілих або збільшених лімфатичних вузлів в тазовій або аортальній ділянці відіграє важливу роль для виключення метастатичного ураження лімфатичних вузлів
 - Деяким пацієнткам може не бути показана дисекція лімфатичних вузлів.
 - Візуальна оцінка перитонеальних, діафрагмальних або серозних поверхонь з біопсією будь-яких підозрілих уражень відіграє важливу роль для виключення позаматкового розповсюдження захворювання.
 - Хоча результати перитонеального цитологічного дослідження не впливають на стадіювання, тим не менше FIGO і AJCC, рекомендують хірургам надалі виконувати забір зразків для цитологічного дослідження під час тотальної гістеректомії / двобічної сальпінгоофоректомії
 - Біопсія сальника часто виконується при серозних карциномах, світлоклітинних карциномах або карциносаркомах.
- У пацієнток з II стадією захворювання екстрафасціальна або радикальна гістеректомія повинна базуватись на результатах передопераційного обстеження з метою досягнення чистоти країв резекції.

ПРИНЦИПИ ОЦІНКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО СТАДІЮВАННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТЕХНІКИ КАРТУВАННЯ СТОРОЖОВОГО ЛІМФОВУЗЛА

Принципи картування сторожового лімфатичного вузла при стадіюванні ендометріального раку¹⁰⁻²⁶

Коментар робочої групи : картування сторожового лімфатичного вузла при стадіюванні раку ендометрія знаходиться в стадії імплементації в кількох онкологічних закладах України, але досі ще не є рутинною для більшості центрів . Тому на 01.07.2023 цю процедуру слід віднести до заходів, застосування яких може розглядатися при плануванні лікування. Слід розглянути можливість оцінки стану сторожового лімфатичного вузла за протоколом ультростадіювання, оскільки це підвищує рівень чутливості методу на 30%.

- Проспективні і ретроспективні дослідження продемонстрували, що у порівнянні з системною лімфаденектомією картування сторожового лімфатичного вузла з ультростадіюванням підвищує ймовірність виявлення метастазів в лімфатичні вузли при досить низькій частоті помилково негативних результатів серед пацієток з карциномами, макроскопічно обмеженими тілом матки.^{10-23,26} Якщо розглядається варіант картування сторожового лімфатичного вузла, досвід хірурга і увага до технічних деталей є критично важливими. Недавні дані вказують на те, що техніка картування сторожового лімфовузла також може застосовуватися при пухлинах із гістологічною картиною підвищеного ризику (серозна карцинома, світлоклітинна карцинома і карциносаркоми)^{24,25}
- Картування сторожового вузла можна розглядати для хірургічного стадіювання злоякісних новоутворень, макроскопічно обмежених тілом матки, в тому випадку, якщо діагностична візуалізація не виявляє ознак наявності метастазів, а огляд не виявляє явного поширення поза межі матки.
- Цервікальна ін'єкція барвника є корисною і валідованою технікою ідентифікації лімфатичних вузлів з підвищеним ризиком метастатичного ураження (тобто сторожових лімфатичних вузлів у пацієток з ендометріальним раком на ранніх стадіях¹⁰⁻¹²)
- Поверхнева (1-3 мм) і опційно глибока (1-2 см) цервікальна ін'єкція дозволяє забезпечити потрапляння барвника до основних шарів витоків лімфатичних каналів в шийці матки і в тілі матки, а саме до поверхневих субсерозних, проміжних стромальних і глибинних субмукозних лімфатичних витоків (Рисунок 1 [ENDO-C 4 з 6](#)).^{26,27}
- Ін'єкція в шийку матки забезпечує гарне проникнення барвника в ділянку маткових судин і основних маткових лімфатичних стовбурів, що концентруються в параметрії і виходять у широку звязку, а далі - до тазових і іноді до парааортальних сторожових лімфовузлів.
- Лімфатичні стовбури тіла матки часто перетинають облітеровану пупкову артерію, де тазові сторожові лімфатичні вузли найчастіше знаходяться медіально до зовнішньої клубової ділянки, вентрально до гіпогастральної ділянки або у верхній частині обтураторної ділянки (Рисунок 3 [ENDO-C 4 із 6](#))
- Більш рідкісна локалізація сторожових лімфатичних вузлів, як правило, спостерігається в тому випадку, коли лімфатичні стовбури не перетинаються над облітерованою пупковою артерією і піднімаються вгору через парауретральну сполучну тканину; в таких випадках сторожові лімфатичні вузли, як правило, виявляються в загальній клубовій передкрижовій ділянці (Рисунок 3 [ENDO-C 4 із 6](#)).
- Технецій-99m (99mTc) є найбільш поширеним радіоізотопним колоїдом, який вводиться в шийку матки; кольорові барвники також доступні в різних формах (ізосульфановий синій 1%, метиленовий синій 1%, патентований синій 2.5% натрію).
- Індокіановий зелений недавно також почав застосовуватися в якості барвника для візуалізації, та вимагає використання камери з ближнім інфрачервоним спектром для локалізації, забезпечує дуже високу частоту виявлення сторожових лімфовузлів і на сьогодні широко використовується в багатьох медичних центрах.^{20,26}
- Метастатичне ураження можна виявити тільки методом розширеного патогістологічного стадіювання, що є ще однією потенційною перевагою стадіювання на основі оцінки сторожових лімфовузлів^{10,21-23}
- Ключовою умовою успішного картування сторожових лімфовузлів є дотримання його алгоритму у випадку сторожових вузлів невеликого об'єму, що вимагає виконувати дисекцію лімфовузлів з відповідної сторони у випадку невеликого картування, а також видалення будь-яких підозрілих або макроскопічно збільшених лімфовузлів незалежно від результатів картування (Рисунок 4 [ENDO-C 5 із 6](#)).^{10-12,23,25}

У випадку невдалої спроби картування сторожового лімфовузла для прийняття рішення щодо необхідності додаткової лімфаденоектомії та визначення тактики лікування може використовуватися інтраопераційна оцінка зразків первинної пухлини.

ENDO-C

ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО СТАДІЮВАННЯ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ТЕХНІКИ КАРТУВАННЯ СТОРОЖОВОГО ЛІМФОВУЗЛА

Принципи картування сторожового лімфатичного вузла при стадіюванні ендометріального раку (продовження)¹⁰⁻²⁶

- Оцінка сторожових лімфатичних вузлів здійснюється за технікою ультрастадіювання, яка, як правило включає два компоненти: приготування зрізів сторожового лімфатичного вузла з переглядом декількох мікропрепаратів зафарбованих гематоксиліном-еозином з або без імуногістохімічного фарбування на цитокератин
 - Протоколи приготування послідовних зрізів та ультрастадіювання відрізняються серед гінекологічних патогістологів²⁹. Проте, порівняння двох різних протоколів ультрастадіювання сторожового лімфовузла при ендометріальному раку не виявило значимих відмінностей при використанні методів приготування послідовних зрізів з фарбуванням гематоксиліном-еозином і імуногістохімічного фарбування³⁰.
- Недавні дані підкреслюють потенційну важливість ультрастадіювання для виявлення метастазів малого об'єму. В цілому, картування сторожового лімфовузла сприяє поліпшенню інтраопераційної хірургічної точності виявлення лімфатичних вузлів, які з великою ймовірністю містять метастази, в той час як розширені протоколи патогістологічного дослідження доведено підвищують ефективність виявлення метастатично уражених лімфовузлів, наявність яких може вплинути на стадіювання і рекомендації щодо ад'ювантної терапії

Наявність у лімфовузлах ізольованих пухлинних клітин необхідно чітко задокументувати. При ендометріальній карциномі, якщо ізольовані пухлинні клітини виявляються за відсутності макроскопічних і мікроскопічних метастазів, лімфатичні вузли стадіюються як pN0 (i+).³¹

ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО СТАДІУВАННЯ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ТЕХНІКИ КАРТУВАННЯ СТОРОЖОВОГО ЛІМФОВУЗЛА

Рисунок 1: Типові місця цервікальної ін'єкції для картування сторожового лімфовузла при раку матки†

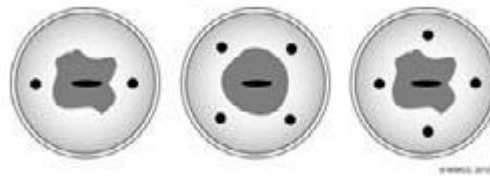


Рисунок 2: Найбільш типове місце локалізації сторожового лімфатичного вузла (стрілка, виділено синім) після цервікальної ін'єкції^a



Рисунок 3: Менш типове місце локалізації сторожових лімфатичних вузлів (стрілка, виділено зеленим), зазвичай у тому випадку, коли лімфатичні стовбури не перетинають пупкову артерію, а проходять через парауретральну сполучну тканину у напрямку до загальних клубових лімфатичних вузлів і передкрижової ділянки



- а. Рисунки 1, 2 і 3 відтворені з дозволу Меморіального онкологічного центру Слоуна-Кеттерінг. © 2013, Меморіальний онкологічний центр Слоуна-Кеттерінга.

ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО СТАДІЮВАННЯ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ТЕХНІКИ КАРТУВАННЯ СТОРОЖОВОГО ЛІМФОВУЗЛА
Рисунок 4: Алгоритм хірургічного стадіювання з картуванням сторожового лімфатичного вузла при ендометріальній карциномі^b



b. Відтворено з дозволу Барлін Дж.Н., Хорі-Колладо Ф., Кім К. Х. і співавторів (Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al). Важливість застосування алгоритму картування сторожового лімфатичного вузла при стадіюванні ендометріальних карцином: вихід за рамки видалення тільки лімфатичних вузлів, забарвлених синім. Гінекологічна онкологія 2012; 125: 531-535.

ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО СТАДІЮВАННЯ І ОЦІНЮВАННЯ БІБЛІОГРАФІЯ

1. Американська колегія акушерства і гінекології. Практичний бюлетень ACOG, клінічні рекомендації для акушерів-гінекологів, номер 65, серпень 2005: лікування ендометріального раку. Акушерство і гінекологія 2005; 106: 413-425.
2. Баккум-Намез Дж.Н., Гонзалес-Боскет Дж., Лаак М.М. і співавтори. Сучасні проблеми в лікуванні ендометріального раку. Вісник Клініки Майо. Січень 2008 року; 83: 97-112.
3. Едж С.Б., Берд Д.Р., Комптон К.К. Настанова щодо стадіювання раку Американського спільного комітету щодо раку, 7-е видання. Нью-Йорк: Springer; 2010 року.
4. Уолкер Дж.Л., П'єдмонт М.Р., Спїртос Н.М., і співавтори. Порівняння технік лапароскопії та лапаротомії для повного хірургічного стадіювання раку матки: клінічне дослідження Дослідницької групи гінекологічної онкології LAP2. Часопис клінічної онкології. Листопад 2009 року. 10; 27 (32): 5331-6.
5. Комблїт А.Б., Хуанг Х.К., Уолкер Л.Дж. і співавтори. Якість життя пацієнток з ендометріальною карциномою, яким було виконано лапароскопічні стадіювання за системою Міжнародної федерації акушерства і гінекології у порівнянні з лапаротомією: клінічне дослідження Дослідницької групи гінекологічної онкології. Часопис клінічної онкології 2009 року; 27: 5337-5342.
6. Галаал К., Бріант А., Фішер А.Д. і співавтори. Лапароскопія у порівнянні з лапаротомією для лікування ендометріального раку на ранній стадії. Кокранівська база даних систематичних оглядів 2012 Випуск 9.
7. Скалич Дж., Лофлін Б.Б., Фінан М.А. і співавтори. Тенденція до більш поширеного застосування мінімально інвазивної хірургії при ендометріальному раку. Гінекологічна онкологія: дослідження хірургічних результатів ACS NSQIP. Гінекологічна онкологія 2015; 136: 512-5.
8. Фадер А.Н., Вайсе Р.М., Мінно А.К. і співавтори. Застосування технік мінімально інвазивної хірургії при ендометріальному раку: нерівність в сфері якості та вартості лікування. Акушерство і гінекологія. Січень 2016 року; 127 (1): 91-100.
9. Маннєшрек Д., Вайсе Р.М., Доуді С.К. і співавтори. Нерівність в сфері хірургічного лікування серед пацієнток з ендометріальним раком. Акушерство і гінекологія. Вересень 2016 року; 128: 526-534.
10. Абу-Рустум Н.Р., Хорі-Колладо Ф., Пандіт-Гаскар Н. і співавтори. Картування сторожового лімфатичного вузла при ендометріальному раку ступеня злоякісності 1: чи існує відповідь на цю хірургічну дилему? Гінекологічна онкологія 2009 року; 113: 163-169.
11. Хорі-Колладо Ф., Глазер Г.Е., Зівановіч О. і співавтори. Поліпшення показників дисекції сторожового лімфатичного вузла при ендометріальному раку: як багато випадків необхідно? Гінекологічна онкологія 2009 року; 115: 453-455.
12. Хорі-Колладо Ф., Мюррей М.П., Хенслі М.Л. і співавтори. Картування сторожового лімфатичного вузла при ендометріальному раку дозволяє поліпшити показники виявлення метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах. Гінекологічна онкологія 2011 року; 122: 251-254.
13. Фрімер М., Хорі-Колладо Ф., Мюррей М.П. і співавтори. Мікроскопічні метастази ендометріальної карциноми в сторожові лімфатичні вузли: артефакт маніпуляцій з маткою? Гінекологічна онкологія 2010 року; 119: 496-499.
14. Лейтан М.М. молодший, Хорі-Колладо Ф., Гарднер Г. та співавтори. Вплив включення алгоритму, заснованого на техніці картування сторожового лімфатичного вузла під час мінімально інвазивних процедур для виявлення ендометріальної карциноми в стадії ІІС. Гінекологічна онкологія 2013; 129: 38-41.
15. Холлоуей Р.В., Абу-Рустум, Бейкс Ф.Дж. і співавтори. Картування сторожового лімфатичного вузла і стадіювання при ендометріальному раку: літературний огляд Товариства гінекологічної онкології і узгоджені рекомендації. Товариство гінекологічної онкології 2017; 146: 405-415.
16. Кім С.Х., Сослоу Р.А., Парк К.Дж. і співавтори. Патогістологічне стадіювання покращує ефективність виявлення мікроскопічних метастазів при картуванні сторожового лімфатичного вузла під час стадіювання ендометріальних карцином. Міжнародний часопис гінекологічного раку 2013; 23: 964-970.
17. Барлін Дж.Н., Хорі-Колладо Ф., Кім К. Х. і співавтори. Важливість застосування алгоритму картування сторожового лімфатичного вузла при стадіюванні ендометріальних карцином: вихід за рамки видалення тільки лімфатичних вузлів, забарвлених синім. Гінекологічна онкологія 2012; 125: 531-535 .

18. Видал Ф., Легованк П., Моттон С.Д. і співавтори. Оцінювання алгоритму картування сторожового лімфатичного вузла синім барвником при ендометріальній карциномі в умовах багатоцентрового клінічного дослідження. Міжнародний журнал гінекологічного раку 2013; 23: 1327-1243.
19. Абу-Рустум Н.Р. Зростаюча достовірність картування сторожового лімфатичного вузла при ендометріальному раку. Анналі хірургічної онкології 2013; 20: 353-354.
20. Чинно А.К., Фадер А.Н., Рош К.Л. Порівняння колориметричного і флуориметричного картування сторожового лімфатичного вузла при робот-асистуючій хірургії з приводу ендометріальної карциноми. Гінекологічна онкологія. Август 2014; 134: 281-286.
21. Холлоуей Р.В., Гупта С., Ставицький Н.М. і співавтори. Картування сторожового лімфовузла і лімфаденектомія в стадіюванні пацієток з ендометріальною карциномою підвищує ймовірність виявлення метастазів. Гінекологічна онкологія. Май 2016 року; 141 (2): 206-210.
22. Полі П., Вельйовіч Д.С., Пресс Дж.З. і співавтори. Проспективне дослідження флуоресцентної візуалізації для виявлення сторожового лімфатичного вузла при робот-асистуючому стадіюванні ендометріальної карциноми. Американський часопис акушерства та гінекології. Липень 2016 года 215 (1): 117.e1-7.
23. Сінно А.К., Пейненберг Е., Фадер А.Н. і співавтори. Зниження частоти випадків надмірно інтенсивного непотрібного лікування: порівняння стратегій оцінювання лімфатичних вузлів при ендометріальній карциномі. Гінекологічна онкологія. Вихід в друк серпень 2016 року [електронна публікація перед виходом у друк].
24. Шіавоне М.Б., Зівановіч О., Чжоу Ц. і співавтори. Виживаність пацієток з карциносаркомами матки, яким було виконано картування сторожового вузла. Анналі хірургічної онкології 2016 року; 23: 196-202.
25. Соліман П.Т., Вестін С.Н., Діюн С. і співавтори. Проспективне валідаційне дослідження техніки картування сторожового лімфатичного вузла при ендометріальному раку в групі високого ризику. Гінекологічна онкологія 2017; 146: 234- 239.
26. Россі Е.К., Ковальські Л.Д., Скалич Дж. і співавтори. Порівняння біопсії сторожового лімфатичного вузла і лімфаденектомії при стадіюванні ендометріального раку (клінічне дослідження FIRES): багатоцентрове проспективне когортне дослідження. Ланцет Онкологія 2017; 18: 384-392.
27. Россі Е.К., Ковальські Л.Д., Скаличі Дж. і співавтори. Порівняння біопсії сторожового лімфатичного вузла і лімфаденектомії при стадіюванні ендометріальної карциноми (клінічне дослідження FIRES): багатоцентрове проспективне когортне дослідження. Ланцет. Онкологія 2017; 18: 384-392.
28. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, et al. Флуоресценція в ближньому червоному спектрі для виявлення сторожового лімфовузла у жінок з раком матки і раком шийки матки (FILM): рандомізоване багатоцентрове клінічне дослідження третьої фази для підтвердження не меншої ефективності методу. Ланцет. Онкологія 2018; 19: 1394-403.
29. Корм'є Б., Розенхольц А.Т., Готліб У. і співавтори. Процедура картування сторожового лімфатичного вузла при ендометріальному раку: систематичний огляд і пропозиція щодо стандартизації майбутніх досліджень. Гінекологічна онкологія. Август 15; 138: 478-485.
30. Ойшер Е., Сью Д., Соліман П. і співавтори. Ультростадіювання сторожового лімфатичного вузла при ендометріальній карциномі за допомогою використання двох різних методів. Міжнародний журнал гінекологічної патології. Травень 2018 роки; 37: 242-251.
31. Олавійе А.Б., Матч Д.Г. Оновлення протоколу стадіювання лімфатичних вузлів в 9-му виданні Настанови щодо стадіювання раку Американського спільного комітету щодо раку. Гінекологічна онкологія 2018; 150: 7-8.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЕНДОМЕТРІАЛЬНІЙ КАРЦИНОМІ

Ад'ювантна терапія при пухлині, обмеженій тілом матки

Режими, яким надається перевага

Карбоплатин / паклітаксел

Рецидивуючий, метастазуючий рак або ендометріальна карцинома високого ступеня ризику ^{a,b}			
	<u>Режими, яким надається перевага</u>	<u>Інші рекомендовані режими</u>	<u>Режими, корисні за певних обставинах</u>
Режими системної терапії a,b	<ul style="list-style-type: none"> ● Карбоплатин / паклітаксел¹ (категорія 1 при карциносаркомі) ● Карбоплатин / паклітаксел / трастузумаб (при стадії III / IV або рецидивуючий HER2-позитивній серозній карциномі матки)² 	<ul style="list-style-type: none"> ● Карбоплатин / доцетаксел^d ● Цисплатин / доксорубіцин³ ● Цисплатин / доксорубіцин / паклітаксел^{e,f,3} ● Карбоплатин / доцетаксел / бевацизумаб^{4,f,g} ● Цисплатин ● Карбоплатин ● Доксорубіцин ● Ліпосомальний доксорубіцин ● Паклітаксел⁵ ● Паклітаксел, пов'язаний альбуміном^h ● Топотекан ● Бевацизумаб^{6,g,i} ● Темсеролімус⁷ ● Доцетаксел^d (категорія 2B); ● Іфосфамід (при карциносаркомі) ● Іфосфамід / паклітаксел (категорія 1 при карциносаркомі)⁸ ● Цисплатин / іфосфамід (при карциносаркомі) 	Немає
Системна терапія другої лінії на основі біологічних маркерів	<ul style="list-style-type: none"> ● Ленватиніб / пембролізумаб^{9,j,k} ● Пембролізумаб^l (при TMB-H-позитивних пухлинах і пухлинах, позитивних на [MSI-H] / дефіцит MMR [dMMR]^{n,12}) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Ніволумаб ● Достарлімаб-gxly^{o,13} <p>Ларотректиніб або ентректиніб при пухлинах, позитивних на злиття генів NTRK (категорія 2B)^e</p>	немає

Коментар робочої групи: Станом на 01.07.2023 в морфологічних лабораторіях України впроваджені методи імуногістохімічного дослідження експресії молекулярних маркерів, FISH, секвенування нового покоління, тому ці методи слід віднести до розряду таких, які можна розглядати при плануванні лікування.

Коментар робочої групи: Станом на 01.07.2023 в Україні лікарський засіб темсеролімус не зареєстрований. Оскільки більшість препаратів другої лінії на основі біологічних маркерів не зареєстровано в Україні, доцільно розглянути можливість включення пацієнток до клінічних досліджень, за наявності таких.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЕНДОМЕТРІАЛЬНІЙ КАРЦИНОМІ

Рецидивуючий, метастазуючий рак або ендометріальна карцинома високого ступеня ризику ^{a,b}			
	<u>Режими, яким надається перевага</u>	<u>Інші рекомендовані режими</u>	<u>Режими, корисні за певних обставин</u>
Режими гормональної терапії^p	<ul style="list-style-type: none"> ● Медроксипрогестерону ацетат / тамоксифен (схема з чередуванням препаратів); ● Мегестрола ацетат / тамоксифен (схема з чередуванням препаратів) ● Прогестагенні препарати <ul style="list-style-type: none"> ○ Медроксипрогестерону ацетат; ○ Мегестролу ацетат; ○ Внутрішньоматкова спіраль з левоноргестрелом (для вибраних пацієнок зі збереженням репродуктивної функції); ● Інгібітори ароматази; ● Тамоксифен; ● Фулвестрант. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Еверолімус / летрозол (при ендометріоїдній гістології) 	Немає

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЕНДОМЕТРІАЛЬНІЙ КАРЦИНОМІ

Примітки

- a. Цисплатин, карбоплатин, ліпосомальний доксорубіцин, паклітаксел і доцетаксел можуть викликати несприятливі медикаментозні реакції (див. [Настанову NCCN щодо раку яєчників - Лікування медикаментозних реакцій \[OV-D\]](#)).
- b. Режими хіміотерапії можуть призначатися при всіх різновидах карциноми. Карциносаркоми на сьогодні прийнято виділяти і лікувати як карциноми високого ступеня злоякісності. Проте, режими хіміотерапії на основі іфосфаміду раніше застосовувалися для лікування карциносарком.
- c. Замість трастузумаба можна використовувати схвалений FDA біологічний аналог.
- d. Доцетаксел слід розглядати для пацієток, яким протипоказаний паклітаксел.
- e. Тільки при розповсюджених і рецидивуючих пухлинах.
- f. Режим цисплатин / доксорубіцин / паклітаксел широко не застосовується з огляду на його надмірну токсичність.
- g. Біологічний аналог, схвалений (FDA), допускається призначати в рамках хіміотерапії замість бевацизумабу.
- h. Паклітаксел, зв'язаний альбуміном, вважається розумною заміною для пацієток із гіперчутливістю до паклітакселу, якщо шкірна проба на паклітаксел дає негативний результат. Якщо пацієтка демонструє позитивну шкірну реакцію на паклітаксел, це означає, що така пацієтка потребує десенсибілізації до паклітакселу. Паклітаксел, зв'язаний альбуміном, не є обгрунтованою заміною паклітакселу для пацієток з позитивною шкірною пробєю.
- i. Бевацизумаб можна розглядати для призначення пацієткам, у яких захворювання прогресувало під час попередньої цитотоксичної терапії.
- k. При рецидиві ендометріальної карциноми Робоча група NCCN рекомендує виконувати тестування на MSI-H або dMMR, якщо раніше не призначалося. Пембролізумаб показаний пацієткам з MSI-H-позитивними або dMMR-позитивними пухлинами, у яких захворювання прогресувало під час попередньої цитотоксичної хіміотерапії.
- j. При поширеній або рецидивуючій пухлині, негативній на MSI-H або dMMR у пацієток, яким протипоказана радикальна операція або променева терапія, і у яких захворювання прогресувало під час попередньої системної терапії.
- k. Див. [Настанову NCCN щодо лікування токсичних побічних ефектів імунної терапії](#).
- l. При рецидиві ендометріального раку NCCN рекомендує тестування на MSI-H або dMMR, якщо раніше не виконувалося. Пембролізумаб показаний всім пацієткам з пухлинами, позитивними на MSI-H або dMMR, які прогресували під час попередньої терапії.
- m. NCCN рекомендує призначати тестування на TMB-H, якщо раніше не виконувалося. Пембролізумаб показаний пацієткам з нерезектабельними або метастазуючими пухлинами при TMB-H [≥ 10 мутацій / мегаоснова (mut / Mb)], відповідно до результатів тесту схваленого FDA, у яких хвороба прогресувала після раніше перенесеного лікування, і для яких відсутні інші прийнятні альтернативні варіанти лікування.
- n. При рецидивуючій, метастазуючій або ризикованій ендометріальній карциномі з дефіцитом генів, відповідальних за корекцію неспарених основ (dMMR)
- o. Достарлімаб показаний пацієткам з рецидивуючою або поширеною dMMR-позитивною ендометріальною карциномою, яка прогресувала під час попередньої терапії режимами з включенням препаратів платини
- p. Гормональна терапія, як правило, призначається при ендометріоїдних пухлинах низького ступеня злоякісності, переважно у випадку пухлин невеликого розміру або з повільними темпами росту.

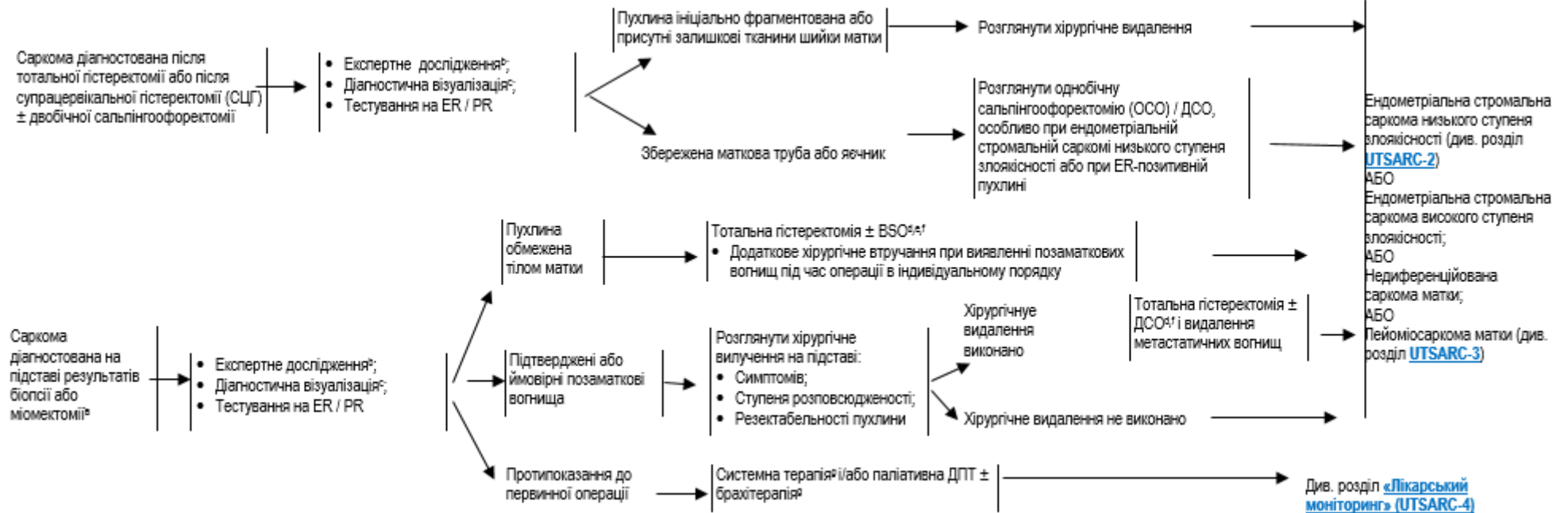
**СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ПРИ РЕЦИДИВУЮЧІЙ КАРЦИНОМІ, МЕТАСТАЗУЮЧІЙ КАРЦИНОМІ АБО КАРЦИНОМІ ПІДВИЩЕНОГО РІВНЯ РИЗИКА
(БІБЛОГРАФІЯ)**

1. Міллер Д., Філіачі В., Флемінг Г. та співавтори. Рандомізоване клінічне дослідження III фази, присвячене перевірці гіпотези найменшої ефективності хіміотерапії першого ряду при метастазуючій або рецидивуючій ендометріальній карциномі: клінічне дослідження Групи гінекологічної онкології [автореферат]. Гінекологічна онкологія 2012; 125: 771.
2. Фадер А.Н., Рок Д.М., Зігель Е. і співавтори. Рандомізоване клінічне дослідження другої фази, присвячене порівнянню режимів карбоплатин-паклітаксел і карбоплатин-паклітаксел-трастузумаб при серозній карциномі матки з надмірною експресією рецептора людського епідермального фактора росту 2 / neu. Часопис клінічної онкології 2018; 36: 2044-2051.
3. Хомслі Х.Д., Філіачі В., Гіббонс С.К. і співавтори. Рандомізоване клінічне дослідження III фази, присвячене вивченню стратегії хірургічного лікування, об'ємного терапевтичного опромінення і подальшої хіміотерапії цисплатином і доксорубіцином з або без паклітаксела: клінічне дослідження Дослідницької групи гінекологічної онкології. Гінекологічна онкологія 2009 року; 112: 543-552.
4. Роуз П.Г., Алі С., Мослемі-Кебрія М., Сімкінс Ф. Паклітаксел, карбоплатин і бевацизумаб при розповсюдженій і рецидивуючій ендометріальній карциномі. Міжнародний часопис гінекологічного раку. Березень 2017 роки; 27: 452-458.
5. Picard M, Pur L, Caiado J, et al. Стратифікація ризиків і шкірні проби для прийняття рішень про повторне введення препарату при реакціях гіперчутливості, обумовлених прийомом таксанів. Журнал алергії та клінічної імунології 2016 року; 137 (4): 1154-1164.
6. Хомслі Х.Д., Філіачі В., Маркман М. і співавтори. Клінічне дослідження третьої фази, присвячене вивченню іфосфаміду з або без паклітаксела при розповсюдженій карциносаркомі матки: клінічне дослідження Дослідницької групи гінекологічної онкології. Часопис клінічної онкології 2007; 25: 526-531.
7. Пікард М., Пур Л., Кайадо Дж. і співавтори. Стратифікація ризиків і шкірна проба як важливе джерело інформації при спробі повторного введення таксанів після раніше виниклої реакції гіперчутливості. Часопис алергії та клінічної імунології 2016 року; 137 (4): 1154-1164.
8. Агхаджян К., Сілла М.У., Дарсі К.М. і співавтори. Клінічне дослідження другої фази, присвячене вивченню бевацизумаба при рецидивуючій або персистуючій ендометріальній карциномі: клінічне дослідження Дослідницької групи гінекологічної онкології. Часопис клінічної онкології. Часопис клінічної онкології 2011 року; 29: 2259-2265.
9. Оза А.М., Еліт Л., Цао М.С. і співавтори. Клінічне дослідження II фази, присвячене вивченню темсіролімуса для пацієнок з рецидивуючою або метастазуючою ендометріальною карциномою: клінічне дослідження Групи клінічних досліджень NCIC. Часопис клінічної онкології 2011 року; 29: 3278-3285.
10. Маккер В., Раско Д., Фогельцанг Н.Дж. і співавтори. Ленватиніб плюс пембролізумаб для пацієнок з розповсюдженим ендометріальним раком: проміжний аналіз результатів багатоцентрового відкритого клінічного дослідження другої фази з одною контрольною групою. Ланцет. Онкологія. 2019; 20: 711-718.
11. Marabelle A, et al. Зв'язок між мутаційною навантаженню пухлини і наслідками серед пацієнок з солідними пухлинами на пізніх стадіях, які отримували лікування пембролізумабом: проспективний аналіз біомаркерів в рамках багатокогортного відкритого клінічного дослідження другої фази KEYNOTE-158. Ланцет. Онкологія. 2020; 21 (10): 1353-1365.
12. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Ефективність пембролізумаба для пацієнок з неколоректальним раком з високою мікросателітною нестабільністю / дефіцитом генів, відповідальних за корекцію неспарених підстав: результати другої фази клінічного дослідження KEYNOTE-158. Журнал клінічної онкології 2020; 38: 1-10.
13. Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, et al. Ніволумаб є ефективним препаратом у лікуванні неколоректального раку з дефіцитом генів, відповідальних за корекцію неспарених підстав: результати субпротокола групи Z1D-A в рамках клінічного дослідження NCI-MATCH (EAY131). Журнал клінічної онкології. 2020; 38 (3): 214-222.

ПЕРВИННІ КЛІНІЧНІ ЗНАХІДКИ

ДОДАТКОВА ОЦІНКА

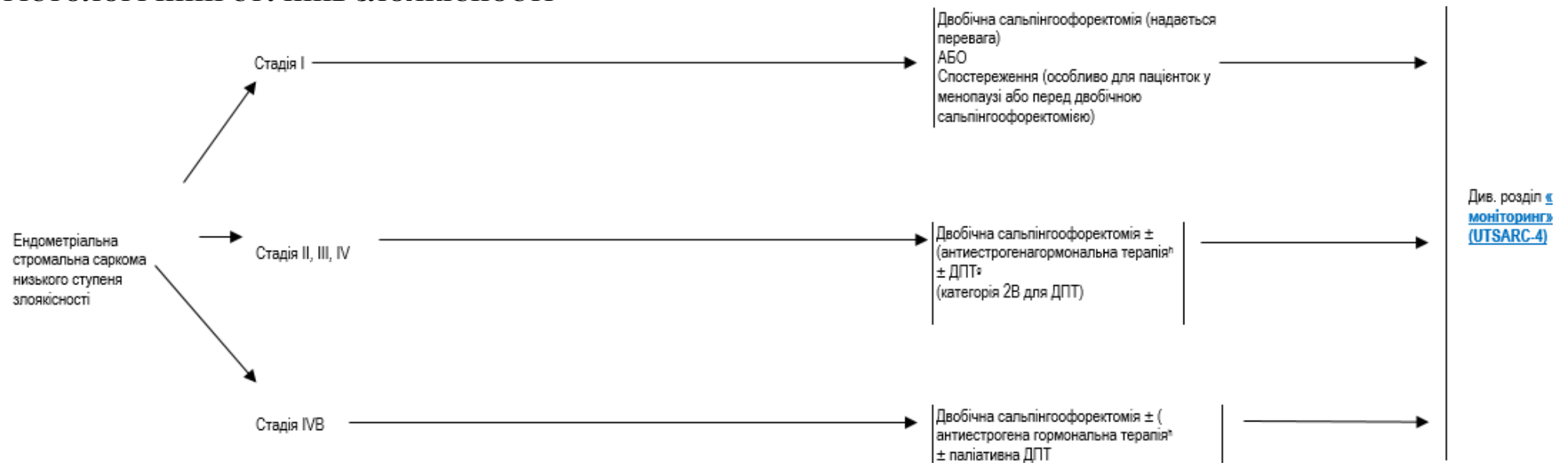
ПЕРВИННЕ ЛІКУВАННЯ



- Передопераційна діагностична візуалізація і біопсія можуть допомогти виявити саркоми матки, проте, чутливість біопсії для виявлення сарком значе нижче, ніж у випадку ендометріальної карциноми. За наявності підозр на злоякісну мезенхімальну саркому слід уникати фрагментації / морцеляції зразка
- Див. розділ [«Принципи патогістологічного дослідження» \(UTSARC-A\)](#).
- Див. розділ [«Принципи діагностичної візуалізації» \(UTSARC-B\)](#).
- Оофоректомія для пацієток репродуктивного віку виконується в індивідуальному порядку. При ER / PR-позитивних пухлинах оптимальною вважається двобічна сальпінгоофоректомія.
- Якщо саркома матки була випадково виявлена після тотальної гістеректомії / двобічної сальпінгоофоректомії, або у випадку фрагментації хірургічного зразку рекомендується діагностична візуалізація, а також слід розглянути можливість хірургічного видалення в індивідуальному порядку.
- Саркому матки слід видаляти єдиним блоком. Морцеляції необхідно уникати.
- Див. розділ [«Системна терапія» \(UTSARC-C\)](#).
- Див. розділ [«Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки» \(UN-A\)](#)

**ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ЗНАХІДКИ /
ГІСТОЛОГІЧНИЙ СТУПІНЬ ЗЛОЯКІСНОСТІ¹**

ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ



g. Див. розділ [«Системна терапія» \(UTSARC-C\)](#).

h. Див. розділ [«Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки» \(UN-A\)](#).

i. Див. розділ [«Класифікація сарком матки» \(UTSARC-D\)](#).

ЗНАХІДКИ / ГІСТОЛОГІЧНИЙ СТУПЕНЬ ЗЛОЯКІСНОСТІ¹

- Ендометріального стромальна саркома високого ступеня злоякісності;
- Недиференційована саркома матки;
- Лейоміосаркома матки;



g. Див. розділ [«Системна терапія» \(UTSARC-C\)](#).

h. Див. розділ [«Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки» \(UN-A\)](#).

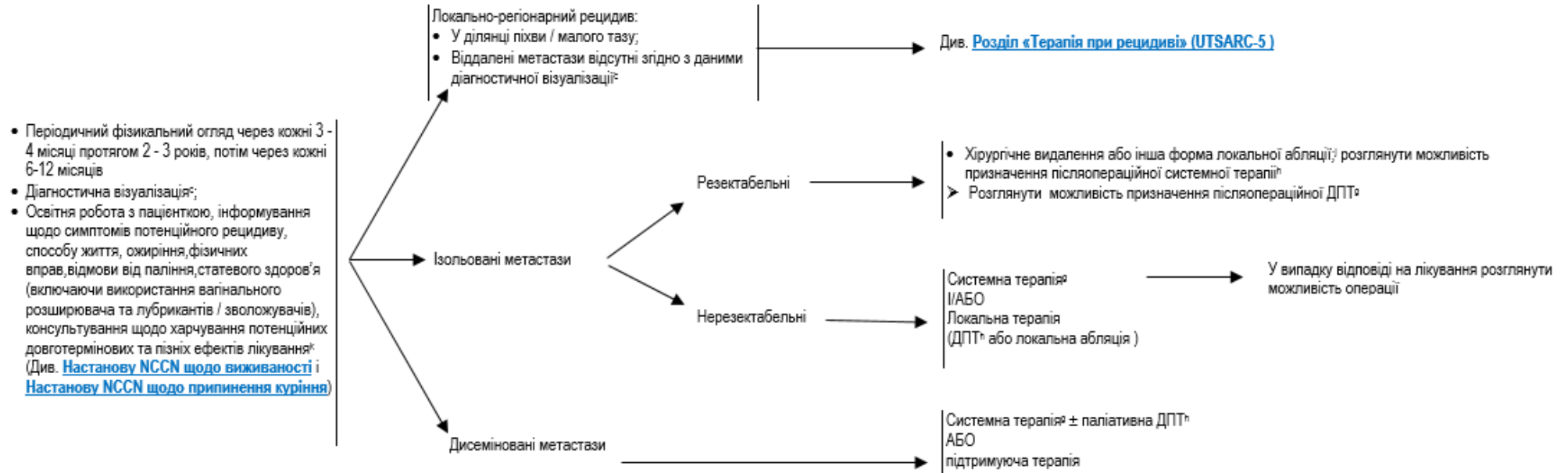
i. Див. розділ [«Принципи патогістологічного дослідження і молекулярного аналізу» \(UTSARC 2 із 5\)](#).

j. Спостереження може бути показане у вибраних випадках пацієнткам після повної циторедукції без ознак залишкових вогнищ пухлини відповідно до даних діагностичної візуалізації.

МОНІТОРИНГ

РЕЦИДИВ

ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУ



с. Див. розділ [«Принципи діагностичної візуалізації» \(UTSARC-B\)](#).

g. Див. розділ [«Системна терапія» \(UTSARC-C\)](#).

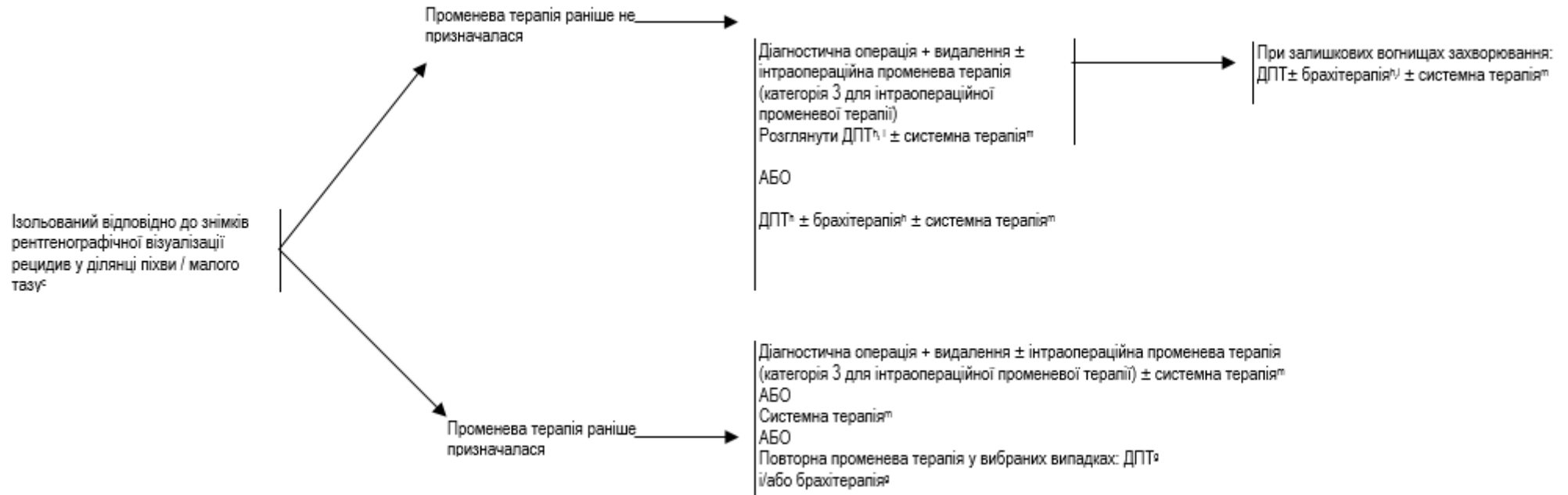
h. Див. розділ [«Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки» \(UN-A\)](#).

j. Лікарське спостереження може бути показано в окремих випадках ретельно відібраним пацієнткам після повної резекції без ознак залишкових вогнищ пухлини на знімках діагностичної візуалізації.

k. Див. [Принципи подальшого ведення пацієнток, які пережили гінекологічний рак \(UN-B\)](#).

РЕЦИДИВ

ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУ



c. Див. розділ [«Принципи діагностичної візуалізації» \(UTSARC-B\)](#).

h. Див. розділ [«Принципи променевої терапії при новоутвореннях матки» \(UN-A\)](#).

i. Застосування передопераційної променевої терапії є протипоказанням до призначення післяопераційної ДПТ.

m. При ендометріальній стромальній карциномі низького ступеня злоякісності першою лінією системної терапії зазвичай стає антиестрогена гормональна терапія. Див. розділ [«Системна терапія» \(UTSARC-C\)](#)

ПРИНЦИПИ ПАТОГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ І МОЛЕКУЛЯРНОГО АНАЛІЗУ ^{a,1,2}

Процедура:

- ТГ / ДСО: Тотальна гістеректомія + двбічна сальпінгоофоректомія;
- РГ: Радикальна гістеректомія

Дослідження при саркомах (включаючи лейоміосаркоми, аденосаркоми, ендометріальні стромальні саркоми і недиференційовані саркоми):

- Наполегливо рекомендується експертне патогістологічне дослідження.
- Матка
 - Тип гістеректомії;
 - Цілісність зразка (інтактний, відкритий, морцельований, інший);
 - Розміри пухлини;
 - Інвазія у міометрій (тільки для аденосаркоми);
 - Гістологічний тип пухлини;
 - Гістологічний ступінь злоякості (тільки для аденосаркоми);
 - Поширення на лімфоваскулярний простір
- Поширення на інші тканини / органи (маткові труби, яєчники, піхва, параметрій, очеревина, сальник, інше);
- Результати цитологічного дослідження перитонеальної / асцитичної рідини^b;
- Лімфатичні вузли (якщо видалялися)
 - Рівень поширення на лімфатичні вузли (тобто тазові лімфатичні вузли, загальні клубові лімфатичні вузли, парааортальні лімфатичні вузли);
 - Зазначити кількість метастатично уражених лімфатичних вузлів;

Молекулярний аналіз сарком

- Молекулярне профілювання є цінним джерелом інформації для точної класифікації при різних злоякісних мезенхімальних новоутвореннях ([Див. Саркома матки: мезенхімальні пухлини і змішані епітеліальні і мезенхімальні пухлини \[UTSARC-A 2 з 5\]](#)).

Коментар робочої групи: станом на 01.07.2023 в окремих закладах України існують методичні можливості генетичного профілювання сарком, тому процедура може бути віднесена до розряду таких, що можна розглянути при плануванні лікування.

- Комплексне геномне профілювання із застосуванням валідованої і / або схваленої FDA тест-системи є важливим джерелом інформації для прогнозування рідкісних пан-пухлинних таргетних терапевтичних можливостей. Таке тестування повинно включати в себе аналіз, як мінімум, на NTRK, MSI та TMB.

Примітки

a. Див. розділ [«Принципи хірургічного стадіювання і оцінки» \(ENDO-C\)](#).

b. Хоча результати цитологічного дослідження не впливають на стадіювання за системою FIGO, цитологічне дослідження все ж необхідно виконувати, оскільки його позитивний результат є несприятливим фактором ризику.

Бібліографія

1. Американська колегія акушерства і гінекології. Практичний бюлетень ACOG, клінічні рекомендації для акушерів-гінекологів, номер 65, серпень 2005: лікування ендометріального раку. Акушерство і гінекологія 2005; 106: 413-425.
2. Крішнамурті У., Мовахеді-Ланкарані С., Белл Д.А. і співавтори. Протокол гістологічного дослідження зразків тканин, взятих у пацієнток з первинної саркомою матки. Колегія американських патологів. 2018.

3. Parra-Herran C, Howitt BE. Мезенхимальные опухоли матки: Новая информация о классификации, стадировании и молекулярных особенностях. Хирургия, гистопатология, клиника 2019;12:363-396/**UTSARC-A**

ПРИНЦИПИ ПАТОГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ І МОЛЕКУЛЯРНОГО АНАЛІЗУ

Таблиця 1

Саркома матки: мезенхімальні пухлини і змішані епітеліальні і мезенхімальні пухлини					
Пухлина	Характерні особливості для гістологічного діагнозу	Характерні молекулярні особливості	Додаткові тести для підтвердження	Актуальні прогностичні особливості	Інше
Епітеліоїдна лейоміосаркома ¹	На епітеліоїдну морфологію припадає > 50% пухлин з помірною або тяжкою атипією, та ознаками пухлинного некрозу або з міотичним індексом (MI) > 4/10 в полі зору під великим збільшенням	Злиття PGR, виявлені методом FISH і / або таргетного секвенування РНК в невеликій підвибірці з рівномірною ядерною атипією і рабдоїдними ознаками.	Іммуноекспресія десміна і SMA без НМВ45 та мелану А для підтвердження.	Невідомо	Пухлини за своїми морфологічними і імуногістохімічними характеристикам схожі на злужкісними переваскулярні епілетіоїдно-клітинними новоутворення (ПЕКОми), для яких ще немає «золотого стандарту». Виявлення мутацій TSC при секвенуванні ДНК додатково свідчить на користь ПЕКОми.
Міксоїдна лейоміосаркома ^{2,3}	Інфільтративна проліферація веретеноподібних клітин з різною міксоїдною матрицею і пухлинним некрозом або будь-яким ступенем атипії чи MI ≥ 1 / 10 HPF	Злиття PLAG1, виявлені методом FISH і / або таргетного секвенування РНК у підвибірці (~25%)	Панель ІГХ на CD10, ER, рецептори прогестерону (PR), десмін, SMA, BCOR, циклін D1, пан-Trk, ALK і PLAG рекомендується для виключення морфологічної мімікрії. Аналіз на експресію десміну і / або PLAG і / або на злиття PLAG1 методом FISH і / або	Невідомо	

			таргетного секвенування РНК застосовується для підтвердження.		
--	--	--	---	--	--

Коментар робочої групи: станом на 01.07.2023 в окремих морфологічних лабораторіях України впроваджені методи імуногістохімічного дослідження молекулярних маркерів та FISH, тому ці методи слід віднести до розряду таких, які можна розглянути при плануванні лікування.

UTSARC-A

ПРИНЦИПИ ПАТОГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ І МОЛЕКУЛЯРНОГО АНАЛІЗУ

Таблиця 1 – Продовження

Саркома матки: мезенхімальні пухлини і змішані епітеліальні і мезенхімальні пухлини					
Пухлина	Характерні особливості для гістологічного діагнозу	Характерні молекулярні особливості	Додаткові тести для підтвердження	Актуальні прогностичні особливості	Інше
Ендоетріальна стромальна саркома низького ступеня зляжкності (LGESS) ⁴⁻⁶	Цитологічно непомітна проліферація веретеноподібних клітин, що нагадує проліферативну ендоеетріальну струму, з наявністю ознак інвазії у міометрій і / або з поширенням на лімфоваскулярний простір.	Найчастіше зустрічається злиття JAZF1-SUZ12 (>50%), рідше злиття JAZF1- PHF1, EPC1-PHF1 і MEAF6-PHF1; злиття MBTD1-CXorf67, BRD8-PHF1, EPC2-PHF1, і EPC1-SUZ12 спостерігаються у рідких випадках.	Потреби у допоміжних тестах зазвичай немає. Позитивний статус на CD10, на ER, на PR та/або підтвердження LGESS-асоційованого злиття генів методом FISH і / або таргетного секвенування РНК може використовуватися для підтвердження.	Найважливішим прогностичним фактором є стадія.	
Ендоетріальна стромальна саркома високого ступеня зляжкності ⁴⁻¹²	Пухлини, позитивні на злиття YWHAЕ-NUTM2, мають круглоклітинний компонент високого ступеню зляжкності при МІ ≥10/10 HPF і ознаках некрозу, що може поєднуватися з фіброзним або фіброміксоїдним компонентом веретеноподібних клітин низького ступеню зляжкності з низьким МІ. Пухлини, позитивні на злиття ZC3H7B-BCOR, мають компонент веретеноподібних клітин високого ступеня зляжкності, вбудований в міксоїдну матрицю. Пухлини, позитивні на внутрішню тандемну дуплікацію BCOR, одночасно мають ознаки, характерні як для пухлин, позитивних на злиття YWHAЕ-NUTM2, так і для пухлин, позитивних на злиття ZC3H7B-BCOR. У всіх	Найчастіше спостерігається злиття YWHAЕ-NUTM2, злиття ZC3H7B-BCOR, BCOR ITD.	Рекомендується панель ІГХ на CD10, ER, PR, циклін D1, і BCOR. Дифузна сильна експресія цикліну D1 та/або BCOR характерна для всіх підтипів. Негативний статус CD10 вказує на круглоклітинний компонент високого ступеню зляжкності підтипу пухлин, позитивного на YWHAЕ-NUTM2. У мутантних підтипів BCOR статус CD10 позитивний. Негативний статус на ER і PR вказує на круглоклітинний компонент високого ступеню зляжкності підтипу пухлин, позитивного на YWHAЕ-NUTM2. У мутантних підтипів BCOR статус ER і PR може бути позитивним.	Деяко підвищена частота ураження лімфовузлів і тенденція до погіршення клінічних результатів у порівнянні з підтипом LGESS.	

	підтипах має місце язиковидна інфільтрація і поширення на лімфоваскулярний простір.				
Недиференційована саркома матки ¹²⁻¹⁵	Інфільтративні пласти плеоморфних епітеліоїдних та/або веретеноподібних клітин. Підтип з дефіцитом SMARCA4 представлений епітеліоїдними / рабдоїдними клітинами, асоційованими з міксоїдною матрицею. Часто спостерігається залучення лімфоваскулярний простір, високий МІ і некроз.	Мутації SMARCA4 у невеликій підвбірці.	Панель ІГХ на CD10, BCOR, циклін D1, десмін, SMA, пан-СК, EMA, BRG1, INI1, пан-Trk, ALK, HMB45, мелан А, SOX10 і STAT6 рекомендується для виключення інших підтипів пухлини. Рекомендується переконатися у відсутності ESS-асоційованого злиття генів методом FISH і / або таргетного секвенування РНК. Відсутність експресії СК і втрата BRG1 (SMARCA4) та/або мутації SMARCA4, виявлені методом секвенування ДНК, підтверджують дефіцит SMARCA4 у пухлині.	Експресія ER та/або PR може корелювати з кращим прогнозом виживаності. МІ $\geq 11/\text{мм}^2$ погіршує прогноз виживаності.	

ПРИНЦИПИ ПАТОГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ І МОЛЕКУЛЯРНОГО АНАЛІЗУ

Таблиця 1 – Продовження

Саркома матки: мезенхімальні пухлини і змішані епітеліальні і мезенхімальні пухлини					
Пухлина	Характерні особливості для гістологічного діагнозу	Характерні молекулярні особливості	Додаткові тести для підтвердження	Актуальні прогностичні особливості	Інше
Пухлина матки що нагадує пухлини строми статевого тяжа яєчників ¹⁶⁻¹⁸	Незначна проліферація веретенподібних клітин з вираженою диференціацією за типом строми статевого тяжа яєчників без ендометріального стромального компоненту	Злиття ESR1 або GREB1 у підвибірці.	Імуногістохімічна експресія маркерів строми статевого тяжа яєчників (інгібін, кальретинін, SF1, FOXL2) та/або виявлення злиття GREB1 або ESR1 методом FISH і / або таргетного секвенування РНК може використовуватися для підтвердження.	Пухлини такого типу мають невизначений потенціал злякисності, де на злякисний тип припадає ~25%. Некроз і MI \geq 2/10 HPF та/або наявність злиття GREB1 вказують на ймовірно злякисну динаміку.	
Рабдоміосаркома ^{1 9-21}	Ембріональний підтип складається з невеликих примітивних клітин, які можуть формувати шар камбію у ботріюїдних пухлинах. Іноді спостерігаються джутикоподібні клітини і клітини фетального хряща. Виражена атипія вказує на плеоморфний підтип. Альвеолярний підтип представлений невеликими примітивними клітками, які ростуть по типу гнізд або альвеол.	Мутації сигнальних шляхів FGFR4/RAS/AKTу ембріональних пухлин. Мутації PIK3CA і TP53 у плеоморфних пухлинах. Злиття FOXO1 у альвеолярних пухлин. Мутації DICER1 наявні у 95% ембріональних рабдоміосарком.	ІГХ на експресію міогеніну і / або myoD1 для підтвердження. Необхідно виконати забір великого об'єм матеріалу зразків для виключення карциносаркоми або аденосаркоми з саркоматозним розростанням. Виявлення FOXO1 методом FISH і / або таргетного секвенування РНК рекомендується для підтвердження альвеолярного підтипу.	Ембріональний підтип має кращий прогноз, ніж плеоморфний або альвеолярний підтип. Вік і стадія також є важливими прогностичними факторами. Анаплазія ембріонального підтипу є негативним прогностичним фактором.	
Аденосаркома Мюллера ²²⁻²⁵	Біфазна пухлина з доброякісним, але часто метапластичним епітелієм, що	Ампліфікація 8q13 і зростання числа копій MYBL1 у підвибірці;	Потреби у допоміжних тестах зазвичай немає.	Інвазія у міометрій, ознаки високого ступеня злякисності	

	асоціюється з атипичною проліферацією веретеноподібних клітин, зазвичай, з низьким ступенем злоякісності, і має листподібний ріст і перигранулярну стромальну конденсацію. Саркоматозний ріст визначається у випадку пухлин з компонентом саркоми $\geq 25\%$.	злиття NCOA2/3 у підвибірці; зрідка мутації FGFR2, KMT2C, DICER1, ATRX, і TP53; ампліфікації MDM2/CDK4 і TERT.		і саркоматозний ріст є несприятливими прогностичними факторами.	
Карциносаркома ² 6	Біфазна пухлина з карциноматозним і саркоматозним компонентом.	Мутації TP53, PTEN, PIK3CA, PPP2R1A, FBXW7 і KRAS; сигнатура гену EMT.	Потреби у допоміжних тестах зазвичай немає.	Гетерогенна диференціація	

ПРИНЦИПИ ПАТОГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ І МОЛЕКУЛЯРНОГО АНАЛІЗУ**БІБЛІОГРАФІЯ**

1. Chiang S, Samore W, Zhang L, et al. Злиття гена PGR дозволяють виявити молекулярну подвиборку епітеліоїдних лейоміосарком з рабдоїдними ознаками. Американський журнал хірургічної патології. 2019; 43: 810-818.
2. Arias-Stella JA, 3rd, Benayed R, Oliva E, et al. Нові перестановки гена PLAG1 відрізняють подвиборку мукоїдних лейоміосарком матки від інших мукоїдних мезенхімальних пухлин. Американський журнал хірургічної патології. 2019; 43: 382-388.
3. Yoon JY, Mariño-Enriquez A, Stickle N, et al. Мукоїдна неоплазія гладких м'язів тіла матки: комплексний аналіз методом секвенування наступного покоління і гібридизації нуклеїнової кислоти. Сучасна патологія. 2019; 32: 1688-1697.
4. Lee CH, Ali RH, Rouzbahman M, et al. Циклін D1 як діагностичний імунний маркер ендометріальної саркоми з перестановками YWHAЕ-FAM22. Американський журнал хірургічної патології. 2012; 36: 1562-1570.
5. Lee CH, Mariño-Enriquez A, Ou W, et al. Клінічні і патогістологічні особливості YWHAЕ-FAM22 ендометріальних стромальних сарком: пухлини з високим гістологічним ступенем злоякісності і агресивним клінічним перебігом. Американський журнал хірургічної патології. 2012; 36: 641-653.
6. Lee CH, Ou WB, Mariño-Enriquez A, et al. Злиття онкогенів 14-3-3 у ендометріальних стромальних саркомах високого ступеня злоякісності. Праці Національної академії наук США 2012; 109: 929- 934.
7. Chiang S, Lee CH, Stewart CJR, et al. BCOR - це надійний діагностичний імуногістохімічний маркер генетично різноманітних ендометріальних стромальних сарком високого ступеня злоякісності, включаючи пухлини, які демонструють морфологічні варіанти. Сучасна патологія. 2017; 30: 1251-1261.
8. Hoang LN, Aneja A, Conlon N, et al. Новий підвид ендометріальних стромальних сарком високого ступеня злоякісності: морфологічна мімікрія під мукоїдну лейоміосаркому. Американський журнал хірургічної патології. 2017; 41: 12-24.
9. Juckett LT, Lin DI, Madison R, et al. Загальний аналіз онкологічної картини дозволяє виявити подвиборку ендометріальних стромальних і дитячих пухлин з внутрішньою тандемною дуплікацією BCOR. Онкологія 2019; 96: 101-109.
10. Lewis N, Soslow RA, Delair DF, et al. Ендометріальні саркоми високого ступеня злоякісності ZC3H7B-BCOR: звіт про 17 випадках нової відкритої пухлини. Сучасна патологія. 2018; 31: 674-684.
11. Mariño-Enriquez A, Lauria A, Przybyl J, et al. Внутрішня тандемна дуплікація BCOR при саркомах матки високого ступеня злоякісності. Американський журнал хірургічної патології. 2018; 42: 335-341.
12. Cotzia P, Benayed R, Mullaney K, et al. Недиференційовані саркоми матки - це недостатньо вивчений підвид ендометріальних стромальних сарком високого ступеня злоякісності. Американський журнал хірургічної патології. 2019; 43: 662-669
13. Binzer-Panchal A, Hardell E, Viklund B, et al. Інтегрований молекулярний аналіз недиференційованих сарком матки дозволяє виділити клінічно актуальні молекулярні підтипи. Клінічні дослідження раку 2019; 25: 2155-2165.
14. Kolin DL, Dong F, Baltay M, et al. Недиференційована саркома матки з дефіцитом SMARCA4 (злоякісна рабдоїдна пухлина матки): клініко-патологічна одиниця, відмінна від недиференційованої саркоми. Сучасна патологія. 2018; 31: 1442-1456.
15. Kolin DL, Quick CM, Dong F, et al. Саркома матки з дефіцитом SMARCA4 і недиференційована ендометріальна карцинома - це дві різні клініко-патологічних одиниці. Американський журнал хірургічної патології. 2020; 44: 263-270.
16. Dickson BC, Childs TJ, Colgan TJ, et al. Пухлина матки за типом пухлини строми статевого тяжа яєчника: окремий вид пухлини, який характеризується повторними злиттями генів NCOA2 / 3. Американський журнал хірургічної патології. 2019; 43: 178-186.
17. Goebel EA, Hernandez Bonilla S, Dong F, et al. Пухлина матки за типом пухлини строми статевого тяжа яєчника (UTROSCT): морфологічна і молекулярне дослідження 26 випадків підтверджує повторні перестановки NCOA1-3. Американський журнал хірургічної патології. 2020; 44: 30-42.
18. Lee CH, Kao YC, Lee WR, et al. Клінічна і патологічна характеристика сарком матки з перестановками GREB1 і різною диференціацією за типом статевого тяжа яєчника. Американський журнал хірургічної патології. 2019; 43: 928-942.

19. Leiner J, Le Loarer F. Сучасна картина рабдоміосарком: оновлення. *Virchows Arch* 2020; 476: 97-108.
20. Pinto A, Kahn RM, Rosenberg AE, et al. Рабдоміосаркоми матки у дорослих. *Патологія людини* 2018; 74: 122-128.
21. de Kock L, Yoon JY, Apellaniz-Ruiz M, et al. Дуже висока поширеність альтерацій DICER1 при ембріональної рабдоміосаркомі матки в порівнянні з аденосаркомою. *Сучасна патологія*. 2020; 33: 1207-1219.
22. Hodgson A, Amemiya Y, Seth A, et al. Аденосаркома Мюллера високого ступеня злоякісності: геномна і клініко-патологічна характеристика окремого новоутворення з переважанням альтерацій сигнального шляху TP53 і агресивної динамікою. *Американський журнал хірургічної патології*. 2017; 41: 1513-1522.
23. Lee JC, Lu TP, Changou CA, et al. Аналіз кількості копій всього генома при аденосаркомі Мюллеа вказує на хромосомну нестабільність в окремій агресивної підвбірці. *Сучасна патологія*. 2016 року; 29: 1070-1082.
24. Howitt BE, Sholl LM, Dal Cin P, et al. Цільовий геномної аналіз аденосаркоми Мюллера. *Журнал патології* 2015; 235: 37-49.
25. Piscuoglio S, Burke KA, Ng SKY, et al. Аденосаркоми матки - це мезенхімальні пухлини. *Журнал патології* 2016 року; 238: 381-388.
26. Cherniack AD, Shen H, Walter V, et al. Інтегрована молекулярна характеристика карциносаркоми матки. *Ракові клітини* 2017; 31: 411-423

ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИЧНОЇ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ^{а, 1-9}

Початкове діагностичне обстеження

- КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу;
- Для пацієнок, яким було виконано тотальну гістеректомію, за результатами якої діагностовано інцидентальну саркому матки, для пацієнок, яким було виконано неповну резекцію матки / придатків (тобто супрацервікальна гістеректомія (СЦГ), міомектомія, потенційна фрагментація пухлини, інтраперитонеальна морцеляція), рекомендується виконати КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу або МРТ органів черевної порожнини / малого тазу і КТ органів грудної клітки без контрастного підсилення для виявлення потенційних метастазів пухлини.
- Рекомендується розглянути можливість призначення МРТ органів малого тазу для оцінки ступеня локального поширення пухлини або наявності залишкових патологічних вогнищ у випадках, коли матка або придатки не були видалені або були видалені в неповному об'ємі (тобто супрацервікальна гістеректомія (СЦГ), міомектомія, потенційна фрагментація пухлини, інтраперитонеальна морцеляція)
- Розглянути можливість призначення ПЕТ / КТ ший / грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу / пахової ділянки для верифікації вердикту щодо неоднозначних результатів інших методів діагностичної візуалізації.
- Додаткові види діагностичної візуалізації призначаються в залежності від симптоматики і наявності клінічних підозр щодо метастазування пухлини^б.

Подальше спостереження / моніторинг

- КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу через кожні 3 - 6 місяців протягом перших 3-х років, потім через кожні 6 - 12 місяців протягом наступних 2-х років. Залежно від гістологічного ступеня злякисності і ініціальної стадії захворювання, рекомендується розглянути можливість подальшого моніторингу результатів діагностичної візуалізації раз в два роки протягом наступних 5-ти років^с.
- Опційно рекомендується розглянути можливість призначення МРТ органів черевної порожнини / малого тазу і КТ органів грудної клітки без контрастування через кожні 3 - 6 місяців протягом перших 3-х років, потім через кожні 6 - 12 місяців протягом наступних 2-х років. Залежно від гістологічного ступеня злякисності і номінальної стадії захворювання, рекомендується розглянути можливість подальшого моніторингу результатів діагностичної візуалізації раз в два роки протягом наступних 5-ти років^с.
- Розглянути можливість призначення ПЕТ / КТ ший / грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу / пахової ділянки за підозри на наявність метастатичного ураження для вибраних пацієнок.
- Додаткові види діагностичної візуалізації призначаються в залежності від симптоматики і наявності клінічних підозр щодо метастазування пухлини^б.
 - а. У рамках даної Настанови процедури МРТ і КТ за замовчуванням рекомендується виконувати з контрастуванням за відсутності протипоказань. Проте, контрастування не потрібно при скринінговій КТ органів грудної клітки.
 - б. Показання можуть включати в себе аномальні результати фізикального огляду, великі пухлини матки, піхви, позаматкове розповсюдження захворювання, пізні встановлення діагнозу або початок лікування, а також абдомінальні і пульмонологічні симптоми.
 - с. Контрольна діагностична візуалізація призначається не частіше ніж один раз на три місяці або в зв'язку зі зміною гістологічного ступеня злякисності і / або стадії пухлини.
 - д. Показання можуть включати в себе аномальні результати фізикального огляду, такі як поширення пухлини на піхву, наявність утворення, що піддається пальпації або аденопатія, нові симптоми з боку органів малого тазу, черевної порожнини і легень

Коментар робочої групи: за відсутності вільного доступу до КТ чи МРТ можливо проводити спостереження/моніторинг пацієнтів за допомогою УЗД ОМТ/ОЧП та R-графії ОГК, але це положення доцільно тільки для пацієнтів з групи низького та проміжного ризику рецидиву пухлини.

ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИЧНОЇ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ БІБЛІОГРАФІЯ

1. Соланіо Р., Ханна Р., Фрімер М. і співавтори. Оновлені рекомендації щодо післятерапевтичного моніторингу та діагностики рецидивів у пацієнток зі злякисними гінекологічними новоутвореннями. Рекомендації Товариства гінекологічної онкології (SGO). Гінекологічна онкологія 2017; 146: 3-10.
2. Харольдсон І.С., Сальвесен Х.Б. Який з методів передопераційної діагностичної візуалізації є оптимальним при ендометріальному раку? Сучасні онкологічні публікації. Квітень 2016 року; 18 (4): 25.
3. Еліт Л., Рід К.Дж. Рекомендації щодо подальшого лікарського спостереження за пацієнтками, яким було виконано гінекологічний рак. Акушерство і гінекологія 2015; 126: 1207-1214.
4. Варгас Х.А., Акін О., Чжень Дж. І співавтори. Цінність магнітно-резонансної томографії, коли місце походження злякисних пухлин матки є невизначеним. Радіологія. Березень 2011 року; 258 (3): 785-792.5. Сохаїб С.А., Хофтон С.Л., Мерон Р. і співавтори. Рецидивуючий ендометріальний рак: патерни рецидивування і оцінювання прогнозів. Клінічна радіологія. Січень 2007; 62 (1): 28-34; обговорення 35-36.
6. Хенслі М.Л., Барретт Б.А., Бауманн К. і співавтори. Дослідницька група гінекологічної онкології InterGroup (GCIG). Погоджений огляд: Лейоміосаркома матки і яєчників. Міжнародний часопис гінекологічного раку. Листопад 2014; 24 (9 доповнення 3): S61-66.
7. Лахман І., Катц С.С., Голдмаг Д.А., і співавтори. Діагностична ефективність комп'ютерної томографії в рамках передопераційного стадіювання пацієнток з неендометріюідними карциномами тіла матки. Анналі хірургічної онкології. Квітень 2016 Apr; 23 (4): 1271-1278.
8. Коломбо Н., Кройтберг К., Амант Ф. і співавтори. Робоча група узгодженої конференції ESMO-ESGO-ESTRO щодо ендометріального раку. Узгоджена конференція ESMO-ESGO-ESTRO щодо ендометріального раку: діагностика, терапія та подальше спостереження. Анналі онкології. Січень 2016 року; 27 (1): 16-41.
9. Сала Е., Рокалл А.Г., Фріман С.Дж. і співавтори. Додаткова роль магнітно-резонансної томографії в стратифікації стратегій терапії для пацієнток з гінекологічними злякисними новоутвореннями: що повинні знати радіології? Радіологія 2013; 266: 717-740.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ПРИ САРКОМІ МАТКИ¹
(Наполегливо рекомендується участь в клінічних дослідженнях)

	<u>Режими, яким надається перевага</u>	<u>Інші рекомендовані режими</u>	<u>Режими, корисні за певних обставинах</u>
Системна терапія	<ul style="list-style-type: none"> • Доксорубіцин 	<ul style="list-style-type: none"> • Доцетаксел / гемцитабін; • Доксорубіцин / іфосфамід; • Доксорубіцин / дакарбазин; • Гемцитабін / дакарбазин; • Гемцитабін / вінорелбін; • Дакарбазин; • Гемцитабін; • Епірубіцин; • Іфосфамід; • Ліпосомальний доксорубіцин; • Пазопаніб² • Темозоломід² • Трабектедін³ • Ерібулін (категорія 2B)² 	Немає
Системна терапія другої лінії на основі біологічних маркерів	Немає	Немає	<ul style="list-style-type: none"> • Пембролізумаб при ТМВ-Н-позитивних пухлинах⁴ • Ларотректиніб або ентректиніб при пухлинах, позитивних на злиття генів NTRK (категорія 2B)²

Коментар робочої групи: Станом на 01.07.2023 в Україні лікарські засоби ерібулін та трабектедін не зареєстровані.

1. Див. [Настанови NCCN щодо раку яєчників - Лікування медикаментозних реакцій \[OV-D\]](#)
2. Пазопаніб, темозоломід і ерібулін можна розглядати для призначення пацієнткам з рецидивуючим або метастазуючим захворюванням, яке прогресувало під час попереднього курсу цитотоксичної терапії.
3. При лейоміосаркомі матки, з приводу якої раніше призначався антрациклін-вмістний режим хіміотерапії.
4. Пембролізумаб показаний пацієнткам з нерезектабельними або метастазуючими пухлинами при ТМВ-Н [≥ 10 мутацій / мегаоснова (mut / Mb)], констатованим за результатами тесту, схваленого FDA, у яких хвороба прогресувала після раніше перенесеного лікування, і для яких відсутні інші прийнятні альтернативні варіанти лікування.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ПРИ САРКОМІ МАТКИ¹
(Наполегливо рекомендується участь в клінічних дослідженнях)

	<u>Режими, яким надається перевага</u>	<u>Інші рекомендовані режими</u>	<u>Режими, корисні за певних обставин</u>
Гормональна терапія при ендометріальній стромальній саркомі низького ступеня злоякісності або при гормон-рецептор-позитивній (ER / PR-позитивній) лейоміосаркомі матки⁵	<ul style="list-style-type: none"> ● Інгібітори ароматази при ендометріальній стромальній саркомі низького ступеня злоякісності; 	<ul style="list-style-type: none"> ● Інгібітори ароматази (при ER/PR-позитивній лейоміосаркомі матки); ● Фулвестрант; ● Мегестролу ацетат (категорія 2B при ER/PR-позитивній лейоміосаркомі матки); ● Медроксипрогестерону ацетат (категорія 2B при ER/PR-позитивній лейоміосаркомі матки) ● Аналоги GnRH (категорія 2B при ендометріальній стромальній саркомі низького ступеня злоякісності і ER/PR-позитивній лейоміосаркомі матки) 	Немає

1. Див. [Настанови NCCN щодо раку яєчників - Лікування медикаментозних реакцій \[OV-D\]](#)

5. Дані препарати гормональної терапії слід розглядати для пацієнок з ER / PR-позитивною лейоміосаркомою матки, переважно у випадку пухлин невеликого об'єму або з повільними темпами росту.

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ НОВОУТВОРЕННЯХ МАТКИ

Загальні принципи – новоутворення матки

- Променева терапія виконується на ділянках підтвердженого або ймовірного поширення пухлини і може включати в себе ДПТ і / або брахітерапію. Діагностична візуалізація необхідна для оцінки ступеня локально-регіонарного розповсюдження пухлини, а також для того, щоб виключити наявність метастазів у віддалені органи перед початком курсу променевої терапії. Загалом, ДПТ проводиться на ділянці малого тазу з або без захоплення парааортальної ділянки. Брахітерапія може проводитися за кількома схемами: 1) на невидаленій матці неоад'ювантно або в рамках радикальної променевої терапії; або 2) частіше на піхву після гістеректомії. У контексті даної Настанови повне терапевтичне опромінення черевної порожнини не розглядається в якості променевої терапії, спрямованої на пухлину
- Результати клінічних досліджень підтверджують доцільність використання комбінованої променевої терапії та хіміотерапії в якості ад'ювантної терапії для пацієток з позаматковим поширенням захворювання¹.

Загальна інформація щодо променевої терапії.

● Таргетні ділянки

- Променева терапія на органах малого тазу повинна бути спрямована на макроскопічні вогнища захворювання (за наявності таких), на загальні клубові лімфатичні вузли, зовнішні клубові лімфатичні вузли, внутрішні клубові лімфатичні вузли, лімфовузливобтураторної ямки, параметрії, верхній сегмент піхви / навколопіхові тканини і передкрижові лімфатичні вузли (у пацієток із поширенням злоякісного процесу на шийку матки)
- Променева терапія з профілактичним опроміненням суміжних зон (extended-field radiotherapy) повинна охоплювати малий таз, а також весь ланцюжок загальних клубових лімфатичних вузлів і ділянку парааортальних лімфатичних вузлів. Верхня межа розширеного поля опромінення залежить від клінічної ситуації, але повинна проходити на 1-2 см вище ниркових судин

Тазові тканини в зоні ризику, особливо після перенесеної гістеректомії, можуть значно відрізнятися в залежності від заповнення сечового міхура і кишечника. У такій ситуації інтегрований об'єм мішені (ITV), який охоплює діапазон руху і деформації органів, приймається за клінічний об'єм мішені (CTV) і повинен бути повністю включений в об'єм опромінення.

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ НОВОУТВОРЕННЯХ МАТКИ

Загальна інформація щодо променевої терапії (продовження)

• Запропоновані режими дозування - ДПТ

- Дози ДПТ на мікроскопічних осередках пухлини повинні складати 45 -50 Гр. Необхідно використовувати множинні конформні поля на підставі знімків КТ, виконаних в процесі планування терапії. Для мінімізації дози опромінення здорових тканин допускається використовувати техніку променевої терапії із модульованою інтенсивністю (IMRT) за умов належного забезпечення якості та інтерфракційної мобільності. Післяопераційно, за умов наявності макроскопічних залишкових вогнищ пухлини в ділянках, які неможливо достатньо точно локалізувати, можна додати прицільне опромінення до сумарної дози в 60-70 Гр з урахуванням порогів чутливості здорових тканин.
- При макроскопічному лімфовузлів розглянути бустерну дозу 60-65 Гр при дотриманні встановлених обмежень для здорових тканин.
- Для неoad'ювантної променевої терапії, як правило, використовуються дози 45-50 Гр. Крім того, допускається розглянути можливість виконання 1 - 2 фракцій з високою інтенсивністю дози (HDR) до сумарної дози 70 - 80 Гр еквіваленту низькоінтенсивної дози (LDR) з метою мінімізації ризику позитивних або близьких хірургічних країв резекції при гістеректомії.
- При рецидивуючому раку ендометрія, з приводу якого раніше не проводилася променева терапія, поля визначаються за таким же принципом, як і при ад'ювантній терапії. При повторному опроміненні в поле терапії включаються тільки макроскопічні вогнища, а доза на мішень вибирається таким чином, аби максимізувати контроль злоякісного процесу, мінімізуючи при цьому ризику для здорових тканин

• Запропоновані режими дозування - Брахітерапія

- Курс брахітерапії необхідно починати відразу ж після загоєння кукси піхви, переважно, через 6 - 8 тижнів після операції, і в будь-якому випадку початок курсу брахітерапії не рекомендується відкладати більше, ніж на 12 тижнів після операції. У випадку вагінальної брахітерапії доза опромінення доставляється на рівні поверхні піхви або на глибині 0.5 см від поверхні піхви. Величина дози залежить від застосування ДПТ. Мішень для вагінальної брахітерапії не повинна охоплювати більше верхніх двох третин піхви. Проте, в разі значного поширення на лімфоваскулярний простір допускається опромінювати більший сегмент піхви
 - Якщо пацієнтці призначена тільки післяопераційна вагінальна брахітерапія з високою інтенсивністю дози (HDR), допускається використовувати такі режими: 6 Гр x 5 фракцій з доставкою на рівні поверхні піхви або 7 Гр x 3 фракції або 5.5Гр x 4 фракції з доставкою на рівні 5 мм нижче поверхні піхви. Хоча 7 Гр x 3 фракції з доставкою на глибині 0.5 см від поверхні піхви - це режим, який часто застосовується в клінічній практиці, використання режиму поділом на дрібніші фракції слід розглядати в окремих випадках для того, щоб додатково обмежити потенційні побічні токсичні ефекти променевої терапії.
 - При призначенні брахітерапії з високою інтенсивністю дози в якості прицільного опромінення у поєднанні із променевою терапією зовнішнім пучком, найчастіше застосовуються дози по 4-6 Гр x 2 - 3 фракції, що доставляються на слизову оболонку піхви
- У випадку пацієнок зі злоякісними пухлинами матки, неоперабельними за медичними протипоказаннями, призначення тільки брахітерапії або комбінації ДПТ і брахітерапії залежить від ризику позаматкового розповсюдження пухлини. Дози брахітерапії, яка призначається в якості радикального лікування, підбираються в індивідуальному порядку в залежності від конкретної клінічної ситуації. За наявності необхідних ресурсів слід застосовувати техніку променевої терапії під контролем діагностичної візуалізації. На підставі найкращих доступних клінічних даних рекомендується застосовувати дозу EQD2 D90 не менше 48 Гр з доставкою до матки, шийки матки і верхніх 1 - 2 см піхви, якщо пацієнтці призначається тільки брахітерапія. При призначенні брахітерапії у поєднанні з дистанційною променевою терапією доза опромінення підвищується до 65 Гр. Якщо планування терапії здійснюється на підставі знімків МРТ, цільова доза для обсягу GTV повинна складати EQD2 ≥ 80 Гр.

• Інтерстиційна брахітерапія

Інтерстиційна брахітерапія - сучасний метод променевої терапії, в рамках якої кілька голків / катетерів вводиться в макроскопічне вогнище / мішень. Інтерстиційній брахітерапії надається перевага для максимізації дози і мінімізації опромінення органів групи ризику в тих випадках, коли внутрішньопорожнинну брахітерапію виконати неможливо або є сприятливі анатомічні умови саме для інтерстиційної брахітерапії. Тривимірне планування терапії дозволяє окреслити

контури мішеней і органів ризику на КТ або МРТ і скласти гістограми залежності об'єму-дозы. Дози і фракціонування залежать від дози променевої терапії, отриманої раніше об'єму мішеней і органів ризику.

ПРИНЦИПИ ПОДАЛЬШОГО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК, ЯКІ ПЕРЕЖИЛИ ГІНЕКОЛОГІЧНИЙ РАК

Фізичні ефекти

- Лікування гінекологічного раку, як правило, включає в себе хірургічне втручання, хіміотерапію, гормональну терапію, променеву терапію і / або імунну терапію. Всі ці види лікування можуть викликати як гострі короткотривалі, так і довготривалі токсичні ефекти.
- Пацієнткам можуть виконувати оперативні втручання великого об'єму, пов'язані з різними ризиками, зокрема формування злук, що може викликати боєвий синдром і призводити до непрохідності тонкого кишечника, ускладнень з боку сечостатевої або травної системи (наприклад, нетримання, діарея), дисфункції тазового дна (проявляється у вигляді різних порушень з боку сечової, статевий системи і кишечника), а також до лімфедми.
- Лікуванні гінекологічного раку застосовуються різні режими хіміотерапії, причому типові пов'язані із значним ризиком токсичного впливу на нервову систему, серце, ризиком розвитку гематологічного раку і когнітивної дисфункції.
- Довготривале зниження рівня естрогену може призводити до таких симптомів, як припливи, вагінальна сухість і втрата мінеральної щільності кісток.
- Променева терапія також пов'язана з довготерміновими ускладненнями (наприклад, фіброз, вульвовагінальна атрофія) і з підвищеним ризиком розвитку вторинного раку підшкірних тканин або органів в зоні опромінення.
- Імунна терапія є відносно новим методом лікування, і на сьогоднішні побічні ефекти імунної терапії залишаються не до кінця вивченими.

Психосоціальні ефекти

- Психосоціальні ефекти перенесеного раку діляться на психологічні (наприклад, депресія, тривожність, страх рецидиву, змінене сприйняття власного тіла), фінансові (наприклад, повернення на роботу, проблеми зі страхуванням) і міжособистісні (проблеми в стосунках, проблеми сексуального і інтимного характеру)

Клінічний підхід

- Всім пацієнткам, яким було виконано гінекологічний рак, необхідна регулярна загальна медична допомога, зосереджена на лікуванні хронічних захворювань і моніторингу кардіологічних факторів ризику. Крім того, рекомендується планова вакцинація і ведення здорового способу життя.
- Для оцінки пізніх і довготривалих ефектів гінекологічного раку лікар повинен ретельно вести документацію, проводити детальний фізикальний огляд і за необхідності призначити діагностичну візуалізацію або лабораторні аналізи. Всіх жінок незалежно від того, чи ведуть вони активне статеве життя, необхідно розпитувати про симптоми з боку сечостатевої системи, включаючи вагінальну сухість. За необхідності рекомендується направлення до профільного фахівця (фізіотерапевт, фахівець з проблем тазового дна, сексолог, психотерапевт). Оскільки більшість стратегій лікування гінекологічного раку викликає сексуальну дисфункцію, ранню менопаузу і безпліддя, необхідно приділяти особливу увагу пов'язаним з цим медичним і психологічним аспектам.
- Після променевої терапії рекомендується використання вагінальних розширювачів і зволожуючих засобів.
- Критичну роль відіграє комунікація і координація дій між усіма лікарями, задіяними в лікуванні пацієнтки, включаючи лікарів первинної практики. По завершенні лікування рекомендується подати пацієнтці виписку з описом перенесеного лікування і рекомендацій на майбутнє.

Додаткові настанови

- [Див. Настанови NCCN по лікуванню дистрес](#)
- [Див. Настанови NCCN щодо відмови від куріння](#)

[Див. Настанови NCCN по веденню пацієнток, які пережили рак](#)

● Стадіювання – Карциноми і карциносаркоми матки

Таблиця 1

Системи хірургічного стадіювання ендометріальних карцином Американського спільного комітету щодо раку (AJCC) (система TNM / пухлина, лімфатичні вузли, метастази) і Міжнародної федерації акушерства і гінекології FIGO

Визначення стадій T, N, M

T	Стадія FIGO	Первинна пухлина
TX		Первину пухлину неможливо оцінити.
T0		Ознаки первинної пухлини відсутні.
T1	I	Пухлина, обмежена тілом матки, включаючи ендocerвікальні залози
T1a	IA	Пухлина в межах ендометрія або пухлина з інвазією менше половини товщини міометрія
T1b	IB	Пухлина з інвазією більше половини товщини міометрія
T2	II	Пухлина розповсюджується на стромальну сполучну тканину шийки матки, але не виходить за межі матки. НЕ включає ендocerвікальні залози.
T3	III	Пухлина проростає в серозну оболонку, придатки, піхву або параметрій
T3a	IIIA	Пухлина проростає в серозну оболонку і / або придатки (безпосереднє поширення пухлини або метастази)
T3b	IIIB	Пухлина проростає в піхву (безпосереднє поширення пухлини або метастази) або проростає у параметрій
T4	IVA	Проростання слизової оболонки сечового міхура і / або прямої кишки (бульозний набряк не є достатньою підставою, для віднесення пухлини до стадії T4)

Матеріали використовуються з дозволу Американської колегії хірургів, м. Чикаго, штат Іллінойс. Оригінальним і первинним джерелом вищевказаного документа є Настанова щодо стадіювання ракових пухлин AJCC, восьме видання (2017 рік), опубліковане Springer International Publishing.

Таблиця 1 – Продовження

N	Стадія FIGO	Регіонарні лімфатичні вузли
NX		Оцінити стан регіонарних лімфатичних вузлів неможливо.
N0		Метастазів в регіонарні лімфатичні вузли не виявлено.
N0(i)+		Ізольовані пухлинні клітини в регіонарних лімфатичних вузлах не більше 0.2 мм
N1	IIIC1	Регіонарні метастази в тазові лімфатичні вузли
N1mi	IIIC1	Регіонарні метастази в тазові лімфатичні вузли (більше 0.2 мм, але не більше 2.0 мм в діаметрі)
N1a	IIIC1	Регіонарні метастази в тазові лімфатичні вузли (більше 2.0 мм в діаметрі)
N2	IIIC2	Регіонарні метастази в парааортальні лімфатичні вузли з або без одночасного метастазування в тазові лімфатичні вузли
N2mi	IIIC2	Регіонарні метастази в парааортальні лімфатичні вузли (більше 0.2 мм, але не більше 2.0 мм в діаметрі) з або без одночасного метастазування в тазові лімфатичні вузли
N2a	IIIC2	Регіонарні метастази в парааортальні лімфатичні вузли (більше 2.0 мм в діаметрі) з або без одночасного метастазування в тазові лімфатичні вузли

Суфікс (sn) додається до категорії N, якщо метастази виявлені тільки при біопсії сторожового лімфатичного вузла.

Таблиця 2 – Групи прогностичних стадій AJCC

	T	N	M
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія IA	T1a	N0	M0
Стадія IB	T1b	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T3	N0	M0
Стадія IIIA	T3a	N0	M0
Стадія IIIB	T3b	N0	M0
Стадія IIIC1	T1-T3	N1/N1mi/N1a	M0
Стадія IIIC2	T1-T3	N2/N2mi/N2a	M0
Стадія IVA	T4	Незалежно від N	M0
Стадія IVB	Незалежно від T	Незалежно від N	M1

M	Стадія FIGO	Віддалені метастази
M0		Віддалені метастази відсутні .
M1	IVB	Віддалені метастази (в тому числі метастази в пахові лімфатичні вузли лімфатичні вузли в межах черевної порожнини, метастази в легені, печінку і кістки (крім метастазів в тазові або парааортальні лімфатичні вузли і за винятком метастазів у піхву, в придатки матки і в серозну оболонку матки).

G	Гістологічний ступінь злоякісності
GX	Гістологічний ступінь злоякісності оцінити неможливо.
G1	Добре диференційована пухлина.
G2	Помірно диференційована пухлина.
G3	Погано диференційована або недиференційована пухлина.

Матеріали використовуються з дозволу Американської колегії хірургів, м.Чикаго, штат Іллінойс. Оригінальним і первинним джерелом вищевказаного документа є Настанова щодо стадіювання ракових пухлин AJCC, восьме видання (2017 рік), опубліковане Springer International Publishing

Стадіювання - Саркоми матки

Таблиця 2

Системи хірургічного стадіювання сарком матки (включаючи лейоміосаркоми і ендометріальну стромальну саркому) Американського спільного комітету щодо раку (AJCC) (система TNM / пухлина, лімфатичні вузли, метастази) і Міжнародної федерації акушерства і гінекології FIGO

Лейоміосаркома і ендометріальна стромальна саркома

T	Стадія FIGO	Первинна пухлина	M	Стадія FIGO	Віддалені метастази
TX		Первинну пухлину неможливо оцінити.	M0		Віддалені метастази відсутні.
T0		Ознаки первинної пухлини відсутні.	M1	IVB	Віддалені метастази (крім придатків, тканин тазу і черевної порожнини).
T1	I	Пухлина обмежена маткою	G	Гістологічний ступінь злоякісності	
T1a	IA	Розміри пухлини не більше 5 см в найбільшому вимірі	GX	Гістологічний ступінь злоякісності визначити неможливо.	
T1b	IB	Розміри пухлини більше 5 см	G1	Добре диференційована пухлина.	
T2	II	Пухлина поширюється за межі матки, але не виходить за межі тазу	G2	Помірно диференційована пухлина.	
T2a	IIA	Ураження придатків матки	G3	Погано диференційована або недиференційована пухлина.	
T2b	IIB	Ураження інших органів і тканин			
T3	III	Ураження органів черевної порожнини			
T3a	IIIA	Одне вогнище			
T3b	IIIB	Два і більше вогнищ			
T4	IV	Проростання слизової оболонки сечового міхура або прямої кишки			
N	Стадія FIGO	Регіонарні лімфатичні вузли			
NX		Оцінити стан регіонарних лімфатичних вузлів неможливо.			
N0		Метастазів в регіонарні лімфатичні вузли не виявлено.			
N0(i)+		Ізольовані пухлинні клітини в регіонарних лімфатичних вузлах не більше 0.2 мм			
N1	IIIC	Метастази в регіонарні лімфатичні вузли			

Таблиця 4 – Групи прогностичних стадій AJCC

	T	N	M
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія IA	T1a	N0	M0
Стадія IB	T1b	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія IIIA	T3a	N0	M0
Стадія IIIB	T3b	N0	M0
Стадія IIIC	T1-3	N1	M0
Стадія IVA	T4	Незалежно від N	M0
Стадія IVB	Незалежно від T	Незалежно від N	M1

Матеріали використовуються з дозволу Американської колегії хірургів, м.Чикаго, штат Іллінойс. Оригінальним і первинним джерелом вищевказаного документа є Настанова щодо стадіювання ракових пухлин AJCC, восьме видання (2017 рік), опубліковане Springer International Publishing.

Категорії наукової обґрунтованості і консенсусу NCCN	
Категорія 1	Рекомендації базуються на об'єктивних наукових даних високого ступеня достовірності, всі учасники NCCN одногосно згодні з тим, що відповідне втручання є доцільним.
Категорія 2А	Рекомендації базуються на об'єктивних наукових даних меншого ступеня достовірності, всі учасники NCCN одногосно згодні з тим, що відповідне втручання є доцільним.
Категорія 2В	Рекомендації базуються на об'єктивних наукових даних меншого ступеня достовірності, більшість учасників NCCN згодні з тим, що відповідне втручання є доцільним.
Категорія 3	Рекомендації базуються на об'єктивних наукових даних будь-якого ступеня достовірності, серед учасників NCCN є істотні розбіжності щодо доцільності відповідного втручання.

Всі рекомендації відносяться до категорії 2А, якщо окремо не зазначено інше.

Категорії переваги NCCN	
Втручання, яким надається перевага	Втручання, які відрізняються найбільшою доведеною ефективністю, безпечністю, підтверджуються найбільшим обсягом об'єктивних наукових даних і, там, де це може бути застосовано, мають найбільш прийнятну фінансову вартість.
Інші рекомендовані втручання	Інші втручання, які можуть бути дещо менш ефективними, можуть відрізнятися більш вираженими небажаними побічними ефектами, підтверджуватися меншим об'ємом достовірних наукових даних або пов'язані з куди більш значними фінансовими витратами, ніж інші втручання, при аналогічних показниках результатів лікування.
Втручання, корисні у певних обставинах	Інші втручання, які можуть застосовуватися для окремо взятих пацієнток (згідно з відповідними рекомендаціями).

Всі рекомендації вважаються належними і придатними для практичного клінічного застосування

Обговорення

Розділ відредагований в зв'язку зі змінами терапевтичного алгоритму. Дата часткового оновлення: 08.02.2019. Дата останнього повного оновлення: 25.05.2018.

Оглядова інформація

Карцинома ендометрія (також відома як ендометріальний рак або, в більш широкому сенсі, як рак матки або карцинома тіла матки) - це найбільш поширене захворювання жіночого статевого тракту на території Сполучених Штатів Америки. За приблизними оцінками, в 2018 році буде зареєстровано 63,230 нових випадків раку матки, і захворювання забере життя 11,350 жінок.¹ Стромальні або мезенхімальні саркоми є відносно малопоширеними підтипами захворювання, на які припадає приблизно 3% випадків раку матки. 2,3 Настанова NCCN щодо новоутворень матки описує злоякісні епітеліальні пухлини і саркоми матки, де кожна з цих двох великих категорій ділиться на кілька специфічних гістологічних підвидів, які вимагають застосування різних стратегій лікування (див. розділ «Первинні клінічні знахідки» в Настанові NCCN щодо новоутворень матки).

Фактори ризику розвитку новоутворень матки включають в себе підвищення рівня естрогену (як наслідок ожиріння, діабету і раціону харчування з високим вмістом жирів), раннє менархе, відсутність пологів в анамнезі, пізній вік менопаузи, синдром Лінча, похилий вік (≥ 55 років) і прийом тамоксифену.⁴⁻⁷ Таким чином, поширеність ендометріального раку зростає в міру збільшення очікуваної тривалості життя і зростання темпів поширення ожиріння. У розділі «Історія редагування Настанови» описані найновіші зміни, внесені в алгоритм і в текст Настанови (див. Настанову NCCN щодо новоутворень матки). За визначенням Настанова NCCN не може охопити всі можливі клінічні варіанти і не спрямована на те, щоб використовуватися в якості єдиної універсальної інструкції, здатної замінити собою кваліфіковані клінічні висновки лікаря або індивідуальний підхід до лікування. Винятки з правила обговорювалися членами Робочої групи NCCN в процесі складання Настанови..

Для пацієнок з відомими або ймовірними новоутвореннями матки первинна передопераційна оцінка/ діагностичне обстеження з приводу відомого або ймовірного новоутворення матки включає в себе збір анамнезу та фізикальний огляд, експертне дослідження з додатковою біопсією ендометрія відповідно до показань і діагностичною візуалізацією. За необхідності слід розглянути можливість призначення генетичного дослідження і інших генетичних тестів (див. Розділ «Первинне оцінювання» і розділ «Принципи діагностичної візуалізації» в Настанові NCCN щодо новоутворень матки).⁸ Передопераційна діагностична візуалізація і біопсія можуть допомогти виявити саркоми матки, хоча чутливість біопсії в подібних обставинах є нижчою, ніж при ендометріальному раку. Експертне дослідження дозволяє визначити, який саме тип пухлини у пацієнтки: злоякісна епітеліальна пухлина або стромальна / злоякісна мезенхімальна пухлина. Типи епітеліальних пухлин включають в себе чистий ендометріоїдний рак, серозну карциному матки, світлоклітинну карциному, карциносаркому (також відому як злоякісна змішана пухлина Мюллера), а також недиференційовану / дедиференційовану карциному. Пухлини стромального або мезенхімального типу (взаємозамінні терміни) включають в себе лейоміосаркоми матки (ЛМСм), ендометріальні стромальні саркоми (ЕСС), недиференційовані саркоми матки (НДСМ, попередня назва - недиференційовані ендометріальні саркоми високого ступеня злоякісності), аденосаркоми і периваскулярні епітеліоїдноклітинні новоутворення (РЕСом). Беручи до уваги характерну вікову групу ризику розвитку новоутворень матки (тобто ≥ 55 років) і високу ймовірність наявності супутніх захворювань у пацієнок похилого віку, для вибраних пацієнок максимально важливу роль відіграє ретельний контроль функції печінки і нирок.

Більшість ендометріальних карцином розвивається в результаті спорадичних мутацій. Проте, у 5% пацієнок ендометріальний рак виникає в результаті генетичних мутацій, при чому у таких пацієнок пухлини розвиваються в середньому на 10 - 20 років раніше, ніж у пацієнок зі спорадичними мутаціями.⁹ Скринінг на генетичні мутації (тобто синдром Лінча / спадковий неполіпозний колоректальний рак) слід розглядати для всіх пацієнок з ендометріальним (і колоректальним) раком, але особливо для пацієнок у віці молодше 50 років.^{7,9-11} Генетичне тестування і консультацію генетика слід розглядати і для пацієнок з ендометріальним раком віком молодше 50 років, а також для пацієнок із обтяженим сімейним анамнезом ендометріального і / або колоректального раку.¹²⁻¹⁴ У пацієнок, із синдромом Лінча існує значно підвищений ризик розвитку другого виду раку (наприклад, колоректального раку, раку яєчників та ін.).^{5,11,15} Крім того, існує ймовірність того, що у родичів таких пацієнок також є синдром Лінча.

Скринінг пухлин на дефіцит генів репарації помилково спарених нуклеотидів (MMR) із застосуванням методів імуногістохімічного дослідження і / або скринінг на мікросателітну нестабільність (MSI) використовується для ідентифікації пацієнок, яким показано тестування на мутації для діагностики синдрому Лінча (див. Розділ «Синдром Лінча» в Настанові NCCN щодо скринінгу на колоректальний рак).^{9,10,16-20} Також рекомендується універсальне тестування ендометріальних пухлин на дефіцит генів репарації помилково спарених нуклеотидів ДНК (наприклад, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*). При виявленні втрати *MLH1* необхідним є подальше дослідження методом метилювання промоторів для того, щоб оцінити епігенетичний процес, а не мутацію генеративної лінії.¹⁸ Генетичне консультування і

тестування рекомендуються пацієнткам з усіма іншими аномаліями генів репарації помилково спарених нуклеотидів, а також пацієнткам без аномалій генів репарації помилково спарених нуклеотидів зі значно обтяженим сімейним анамнезом ендометріального і / або колоректального раку (див. розділ «Синдром Лінча [спадковий неполіпозний колоректальний рак]» в Настанові NCCN щодо оцінювання підвищеного генетичного / спадкового ризику: колоректальний рак)

У жінок, із синдромом Лінча, існує підвищений пожиттєвий ризик (до 60%) розвитку ендометріального раку; відповідно, таким пацієнткам рекомендується ретельний моніторинг та консультування щодо можливих стратегій зниження ризику.^{10,21,22} Родичам з синдромом Лінча, але без ендометріального раку рекомендована щорічна біопсія ендометрія з метою оцінки щодо наявності пухлин.^{13,23} Подібна стратегія також дозволяє у випадку деяких, ретельно відібраних пацієнток відкласти операцію (і, відповідно, хірургічно обумовлену менопаузу) з метою збереження репродуктивної функції. Профілактична гістеректомія / двобічна сальпінгоофоректомія (ДСО) в такому випадку може виконуватися після народження дитини або раніше в залежності від побажань пацієнтки.^{24,25} Крім того, таким пацієнткам також можуть бути показані додаткові профілактичні втручання, спрямовані на зниження ризику колоректального раку (наприклад, щорічна колоноскопія).

Критерії пошуку літератури і методологія оновлення Настанови

Перед виданням оновленої версії даної Настанови NCCN® щодо раку матки був виконаний пошук літератури у електронній базі даних PubMed з метою виявлення і аналізу ключових наукових робіт, присвячених темі раку матки, які були опубліковані з моменту публікації останньої попередньої версії даної Настанови. Пошук літературних публікацій було виконано за наступним пошуковим запитом: *саркома або карцинома ендометрія або матки*. Вибір бази даних PubMed був обумовлений тим, що на сьогодні вона залишається найбільш широко використовуваним ресурсом для пошуку медичної наукової літератури, індексацію в якому проходять тільки публікації з біомедичних рецензованих журналів.

Для того щоб звузити результати пошуку, були відібрані дослідження виключно на людях, опубліковані англійською мовою. Таким чином, результати пошуку були звужені до наступних типів статей: клінічне дослідження, фаза III, клінічне дослідження, фаза IV; клінічна настанова; рандомізоване клінічне дослідження з контрольною групою; мета-аналіз; систематичний огляд і валідизуюче дослідження.

У дану версію розділу «Обговорення» були включені дані, отримані з ключових публікацій, знайдених у базі даних PubMed, які були відібрані Радою для аналізу у рамках засідання, присвяченого виданню нової версії Настанови, а також дані статей, отриманих з альтернативних додаткових джерел (наприклад, електронні публікації до виходу в друк, доповіді із зустрічей і конференцій тощо), які члени Ради визнали актуальними для складання нової версії даної Настанови. Рекомендації, щодо яких відсутній достатній масив переконливих об'єктивних наукових даних, ґрунтуються на результатах аналізу наявних доказових даних членами Ради і на їх експертній думці.

Ознайомитися з детальною інформацією щодо складання і оновлення даної Настанови NCCN можна на веб-сайті NCCN: www.NCCN.org.

Ендометріальний рак

У 2017 році у 67% пацієток з аденокарциномою ендометрія на момент встановлення діагнозу захворювання мало локалізований характер і обмежувалося тілом матки.²⁶ Регіонарні і віддалені вагнища захворювання при встановленні діагнозу були виявлені в 21% випадків і в 8% випадків відповідно.

Багато лікарів вважає, що карцинома ендометрія краще піддається лікуванню, оскільки рання симптоматика у вигляді нерегулярних вагінальних кровотеч (у популяції пацієток, яка переважно представлена жінками у постменопаузі) часто спонукає жінок звертатися за медичною допомогою в той час, коли захворювання знаходиться ще на ранній виліковній стадії. Проте, статистичні дані вказують на те, що темпи смертності від раку матки зростають швидше, ніж темпи захворюваності.²⁷ Подібна підвищена смертність може бути зумовлена зростанням розповсюдженості карцином, що були діагностовані на пізніх стадіях і гістологічних підтипів групи високого ризику (наприклад, серозних карцином), а також тенденцією до того, що захворювання почали частіше діагностувати у пацієток у більш пізньому віці. Аналіз даних бази SEER, водночас, вказує на поліпшення показників виживаності серед пацієток з карциномами матки, що були діагностовані в більш молодому віці і на більш ранніх стадіях, і особливо, якщо йдеться про пухлини низького ступеня злоякісності.²⁸ Крім гістологічного ступеня злоякісності і інвазії у міометрій, до числа інших факторів ризику, пов'язаних з менш сприятливим прогнозом при ендометріальній карциномі, прийнято відносити вік, статус лімфатичних вузлів, розміри пухлини, інвазію лімфоваскулярного простору (ЛВП) і розповсюдження пухлини на нижній сегмент матки.^{29,30} Таким чином, для оптимізації клінічних результатів у пацієток, з цими захворюваннями, лікарям необхідно якомога раніше ідентифікувати пацієток групи високого ризику і індивідуально підбирати для них лікування таким чином, аби домогтися найкращих можливих показників довготривалої виживаності. Робоча група NCCN рекомендує, вузькоспеціалізованим гінекологам-онкологам приймати участь у первинному лікуванні всіх пацієток з діагностованими ендометріальними карциномами, починаючи з найбільш ранніх етапів.

Діагностика і обстеження

Приблизно у 90% пацієток з ендометріальним раком відзначаються аномальні кровотечі з піхви, які найчастіше починаються в період постменопаузи. Загальний порядок діагностичного обстеження подібних пацієток вже був описаний вище (див. Розділ «Оглядова інформація» в цьому розділі «Обговорення»). Діагноз, як правило, встановлюється на основі біопсії ендометрія, яка виконується в амбулаторних умовах.^{31,32} Гістологічної інформації, яку вдається отримати під час дослідження зразків ендометріальної біопсії (з або без ендocerвікального вишкрібання), як правило, достатньо для планування радикального лікування. Частота хибно негативних результатів амбулаторної ендометріальної біопсії становить близько 10%. Таким чином, при негативному результаті ендометріальної біопсії пацієнткам з вираженою характерною клінічною симптоматикою, як правило, призначається додаткове дослідження в формі фракційного діагностичного вишкрібання стінок порожнини матки (D&C) під анестезією.^{31,33} Гістероскопія може бути ефективною для оцінки статусу ендометрія щодо наявності таких

утворень як поліп, якщо у пацієнтки відзначається персистуюча або рецидивуюча недиагностована кровотеча.³⁴ З іншого боку, ендометріальна біопсія не завжди є досить точною для діагностики інших видів злоякісних новоутворень матки, зокрема мезенхімальних пухлини.

Для отримання докладних рекомендацій щодо виконання діагностичної візуалізації в залежності від стадії захворювання і запланованої стратегії лікування, див. «Принципи діагностичної візуалізації» в Настанові NCCN щодо новоутворень матки. У рамках діагностики подібних пацієнток рекомендується завжди розглядати діагностичну візуалізацію органів грудної клітки (рентген грудної клітки). Інші додаткові діагностичні візуалізаційні дослідження, такі КТ, МРТ та / або ПЕТ / КТ, можуть використовуватися для визначення ступеня розповсюдження злоякісного процесу, а також для оцінки щодо наявності метастазів, і призначаються на основі клінічної симптоматики, результатів фізикального огляду та аномальних результатів лабораторних діагностичних тестів.³⁵⁻⁴⁰ У випадку пацієнток з позаматковими вогнищами пухлин аналіз на рівень СА-125 в сироватці крові є корисним інструментом для моніторингу клінічного регресу.^{41,42} Проте, рівні СА-125 в сироватці крові можуть помилково підвищуватися у жінок з перитонеальним запаленням / інфекцією і променевими ураженнями після променевої терапії, зате при цьому можуть залишатися в межах нормального діапазону у жінок з ізольованими вагінальними метастазами. Відповідно, рівень СА-125 не є достатньо достовірним предиктором рецидиву за відсутності інших клінічних ознак.⁴³⁻⁴⁵ Таким чином, на сьогодні відсутні валідовані скринінгові тести на ендометріальну карциному.^{46,47}

Стадіювання захворювання

Система FIGO (Міжнародна федерація акушерства і гінекології) найчастіше використовується при стадіюванні ендометріального раку. Оригінальні критерії стадіювання ендометріальної карциноми, розроблені в 1970-му році, базувалися виключно на інформації, зібрані у рамках передопераційного обстеження (включаючи фізикальний огляд і діагностичне фракційне вишкрібання стінок порожнини матки). У той період багато пацієнток не проходили первинну операцію в зв'язку з ожирінням і рядом інших медичних проблем. Таким чином, система стадіювання від 1970 року в сучасній медицині використовується вкрай рідко (наприклад, якщо у пацієнтки є протипоказання до операції).

Кілька досліджень показали, що клінічне стадіювання було неточним і не відображало реальний ступінь поширення захворювання у 15% - 20%.⁴⁸⁻⁵⁰ Подібне часте заниження клінічної стадії і, що ще більш важливо, можливість повного патогістологічного дослідження виявляти численні прогностичні фактори в рамках хірургічного стадіювання, призвели до внесення ряду цільових змін в систему стадіювання і класифікації пухлин. Таким чином, в 1988 році FIGO випустила нову змінену версію системи стадіювання з основним акцентом на ретельне хірургічне / патогістологічне дослідження, включаючи оцінку таких даних, як гістологічний ступінь злоякісності, інвазія у міометрій, ступінь поширення і локалізація позаматкових вогнищ (включаючи заочеревинні лімфатичні вузли).⁵¹ У 2009 році Міжнародна федерація акушерства і гінекології (FIGO) оновила і додатково допрацювала свої критерії хірургічного / патогістологічного стадіювання новоутворень матки.⁵²⁻⁵⁵ Так, відтепер доступні окремі системи стадіювання для злоякісних епітеліальних пухлин і для сарком матки (див. розділ «Стадіювання» в алгоритмі). У 2017 році було оновлено Настанову AJCC щодо стадіювання раку (яка вступила в силу в січні 2018 роки).⁵⁶

У системі стадіювання FIGO від 2009 року були впорядковані критерії стадії I та II ендометріальних карцином. Подібні поправки були внесені в зв'язку з аналогічними показниками виживаності для деяких раніше виділених підстадій.⁵⁴ До стадії IA тепер належать пухлини з інвазією в міометрій менше 50%, в той час як до стадії IB відносяться пухлини з інвазією в міометрій 50% і більше. До стадії II відносяться тільки пацієнтки з інвазією у строму шийки матки. Пацієнтки із захворюванням, обмеженим тілом матки, і залоз шийки матки (мукозальна інвазія) без інвазії строму шийки матки більш не належать до стадії II.⁵⁴ Стадія ІІС відтепер поділяється на підстадії ІІС1 і ІІС2, оскільки позитивний статус парааортальних лімфатичних вузлів пов'язаний з більш несприятливим прогнозом.⁵⁴ Хоча більшість раніше опублікованих досліджень, які обговорюються в цій Настанові NCCN, використовують більш ранню систему стадіювання FIGO від 1988 року, результати подібних досліджень були реінтерпретовані Робочою групою NCCN таким чином, аби вони узгоджувалися з новою системою стадіювання від 2009 року.

Результати перитонеального цитологічного дослідження більше не впливають на стадію відповідно до нової системи стадіювання FIGO 2009 оскільки деякі автори не виділяють злякисні клітини в зразках перитонеальної рідини в якості незалежного фактора ризику.⁵⁵ Проте, як Міжнародна федерація акушерства і гінекології (FIGO), так і Американський спільний комітет щодо раку (AJCC) продовжують рекомендувати виконувати забори зразків перитонеальних змивів для цитологічного дослідження і фіксувати результати, оскільки результат цитологічного дослідження може підвищувати значимість інших факторів ризику (див. розділ «*Принципи оцінки і хірургічного стадіювання*» в *Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми*).^{57,58}

Принципи ендометріальних карцином

Стадіювання ендометріальних карцином має здійснюватися кваліфікованою командою, яка має достатній досвід в сфері діагностичної візуалізації, і хірургії. Об'єм хірургічного стадіювання, необхідний для визначення статусу захворювання залежить від результатів передопераційної та інтраопераційної оцінки, виконаної досвідченим хірургом. При розробці нової версії Настанови від 2014 року Робоча група NCCN додала новий розділ, присвячений хірургічному стадіюванню (див. Розділ У Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми). Проте, даний розділ, присвячений хірургічному стадіюванню, застосовується тільки по відношенню до злякисних епітеліальних пухлин, і не застосовний до сарком матки. Хірургічне стадіювання з оцінкою лімфатичних вузлів при ендометріальному раку, обмеженому тілом матки, відіграє критично важливу роль для точного визначення стадії FIGO. Алгоритм стадіювання сторожового лімфовузла NCCN рекомендується застосовувати в тому випадку, якщо планується виконати картування і біопсію сторожового вузла (СЛВ).

Патогістологічне дослідження

Експертне патогістологічне дослідження дозволяє визначити конкретний гістологічний тип пухлини (тобто різні ендометріоїдні гістологічні підтипи, серозні карциноми, світлоклітинні карциноми, карциносаркоми, недиференційовані карциноми). Порядок оцінки матки і лімфатичних вузлів описаний в алгоритмі. Дослідження також має включати вивчення маткових труб, яєчників і цитологічне дослідження змивів очеревини. Якщо було виконано видалення лімфатичних вузлів, необхідно визначити рівень залучення лімфатичних вузлів і розміри метастазів у них. Див. Розділ «*Гістеректомія і дослідження*» в *Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми*. Протокол дослідження гістологічного матеріалу карцином і карциносарком ендометрія Американської колегії патологів (CAP) є ще одним корисним інформаційним ресурсом (<https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-female-reproductive-endometrium-18protocol-4100.pdf>). Тестування на рецептори естрогену рекомендується за умов наявності ендометріальної карциноми в III, IV стадії або рецидивуючої ендометріальної карциноми.

У міру зростання гістологічного ступеня злякисності пухлини скорочується точність інтраопераційної оцінки інвазії в міометрій (тобто оцінки методом макроскопічного огляду свіжих тканин). В рамках одного дослідження глибину інвазії вдалося точно визначити методом макроскопічного огляду для 87.3% вогнищ ступеня злякисності 1, 64.9% вогнищ ступеня злякисності 2 і 30.8% вогнищ ступеня злякисності 3.⁵⁹ Дослідження показують, що приблизно у 15% - 20% випадків передопераційний ступінь злякисності (визначений на основі біопсії або вишкрібання) було переглянуто в більшу сторону за результатами подальшого патогістологічного дослідження зафіксованих хірургічних зразків гістеректомії.⁶⁰

Лімфаденектомія

Раніше повна стандартна лімфаденектомія (тобто видалення і дослідження як тазових, так і парааортальних лімфовузлів) була рекомендована всім пацієнткам, однак, на сьогодні Робоча група NCCN рекомендує застосовувати більш вибірковий і індивідуалізований підхід до лімфаденектомії, який, в тому числі, може будуватися на алгоритмі картування сторожового лімфатичного вузла, для уникнення непотрібної систематичної дисекції.⁶¹ Жодне рандомізоване клінічне дослідження не вказує на доцільність виконання повної лімфаденектомії в плановому порядку,⁶² хоча деякі ретроспективні дослідження і виявили певну користь від застосування подібної техніки.⁶³⁻⁶⁵ Два рандомізовані клінічні дослідження, виконанні в Європі, продемонстрували, що планова дисекція лімфатичних вузлів не призводить до поліпшення клінічних результатів серед пацієнток з ендометріальним раком, хоча лімфаденектомія і дозволяла успішно ідентифікувати пацієнток з ураженням лімфатичних вузлів.⁶⁸⁻⁷⁰ Для того щоб уникнути неправильної інтерпретації і завищення клінічної значимості подібних результатів, дуже важливо звернути увагу на обмеження подібних рандомізованих клінічних досліджень, включаючи відбір пацієнток, ступінь дисекції лімфатичних вузлів і стандартизацію післяопераційного лікування.^{71,72} Інші недоліки таких досліджень включають в себе відсутність централізованого дослідження, різні профільні спеціалізації хірургів і недостатню статистичну силу.

Рішення про виконання лімфаденектомії і, якщо лімфаденектомію вирішено виконати, про ступінь дисекції лімфатичних вузлів (тобто тільки тазові лімфатичні вузли або тазові і парааортальні лімфатичні вузли) може прийматися на основі передопераційних та інтраопераційних знахідок. Були розроблені наступні критерії, які вказують на низький ризик наявності метастазів у лімфатичних вузлах: 1) інвазія у міометрій менше 50%; 2) розміри пухлини менше 2 см; і 3) добре диференційована або помірно диференційована гістологічна картина.^{73,74} Проте, точно визначити, чи відповідає пухлина даним критеріям до отримання остаточних результатів дослідження, складно.

Ще однією перевагою лімфаденектомії є можливість достовірної діагностики пацієнток з метастазами пухлини в лімфатичні вузли, що дозволяє краще підібрати схему ад'ювантної терапії з метою оптимізації показників виживаності і мінімізації токсичних побічних ефектів. Проте, одне з подібних клінічних досліджень не було спочатку розраховане на вивчення даного питання.⁶⁷ Таким чином, в рамках такого дослідження не була передбачена стандартизація ад'ювантної терапії після хірургічного стадіювання з лімфаденектомією. Фактично, застосування лімфаденектомії не приводило до більш широкого призначення ад'ювантної терапії, чим можна пояснити відсутність істотних відмінностей показників виживаності і частоти рецидивів між двома групами.

Питання про те, чи варто окрім дисекції тазових лімфатичних вузлів виконувати парааортальну лімфаденектомію, як і раніше залишається дискусійним. Згідно з даними попередніх досліджень отримано суперечливі результати щодо рівня ризику метастазування в парааортальні лімфатичні вузли у пацієток із метастатичним ураженням тазових лімфатичних вузлах.^{50,73,75,76} Була відзначена висока частота виявлення метастатичного ураження лімфатичних вузлів у ділянці над нижньою брижовою артерією, що вказує на необхідність системної лімфаденектомії тазових і парааортальних лімфатичних вузлів. Таким чином, парааортальну лімфаденектомію до рівня ниркових судин можна розглядати у випадку окремих, ретельно відібраних пацієток із групи підвищеного ризику, включаючи пацієток, яким було виконано тазову лімфаденектомію, і пацієток з гістологічною картиною високого ризику рецидиву. З іншого боку, у випадку ендометріального раку першого ступеня злоякісності на ранніх стадіях багато хірургів вважають за краще не виконувати повну лімфаденектомію.⁶¹

Підбиваючи підсумки, дисекція лімфатичних вузлів дозволяє виявляти пацієток, які потребують ад'ювантної терапії (тобто променевої терапії і/або системної терапії).⁷⁷ Певна категорія пацієток не потребує і не виграє від повної лімфаденектомії, однак, ідентифікація подібних пацієток в передопераційних умовах видається досить складною в зв'язку із неконтрольованими варіаціями змін гістологічного ступеня злоякісності і глибини інвазії за результатами фінального патогістологічного дослідження. Робоча група NCCN рекомендує призначити лімфаденектомію окремим пацієткам з ендометріальними карциномами, причому лімфаденектомія парааортальних лімфатичних вузлів призначається тільки відповідно до показань пацієткам групи підвищеного ризику (див. Розділ «*Принципи оцінки і хірургічного стадіювання*» в Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми).⁶ Лімфаденектомія протипоказана пацієткам з саркомою матки. Можливість виконання картування сторожового лімфатичного вузла допускається як альтернатива повної лімфаденектомії в умовах локалізованої карциноми, макроскопічно обмеженої тілом матки. Хірургічний алгоритм картування сторожового лімфатичного вузла описаний нижче.

Картування сторожового лімфовузла

Розділ, присвячений хірургічному стадіюванню (див. Розділ «*Принципи оцінки і хірургічного стадіювання*» у Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми) включає в себе рекомендації щодо картування сторожового лімфовузла. Картування сторожового лімфовузла допускається у випадку пацієток з ендометріальними карциномами, макроскопічно обмеженими тілом матки, для оцінки наявності метастазів в лімфатичних вузлах.⁷⁸⁻⁸² При картуванні сторожового лімфовузла барвник вводиться в шийку матки і досягає сторожових лімфатичних вузлів (див. Рисунок 1-3 в розділі «*Принципи оцінки і хірургічного стадіювання*» в Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми).

Хірургічний алгоритм картування сторожового лімфатичного вузла був розроблений для того, щоб знизити частоту хибнонегативних результатів (див. Рисунок 4 в розділі «*Принципи оцінки і хірургічного стадіювання*» в Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми).^{78,83} Наприклад, підозрілі або макроскопічно збільшені лімфатичні вузли необхідно видаляти незалежно від результатів картування сторожового лімфовузла. При картуванні сторожового лімфовузла вкрай важливу роль відіграють кваліфікація хірурга і увага до деталей. Завдяки застосуванню техніки картування сторожового вузла вдається уникнути ускладнень і супутніх захворювань, пов'язаних зі стандартною лімфаденектомією.^{84,85} Оскільки картування сторожового лімфовузла дозволяє визначити первинні шляхи лімфодренажу, це підвищує ефективність виявлення метастазів під час процесу картування. При невдалій спробі картування сторожового лімфовузла виконується рефлексивна дисекція лімфатичних вузлів з відповідного боку.^{78,86} Картування сторожового лімфовузла вважається найбільш доречним і ефективним для пацієток з низьким або помірним ризиком метастазування в лімфатичні вузли, а також для пацієток, які не в змозі перенести стандартну лімфаденектомію.^{82,85-91} Недавні результати досліджень також вказують на те, що індоціановому зеленому барвнику надається перевага над синіми барвниками.⁹¹⁻⁹⁵ Увага до деталей і досвід хірурга відіграють критичну роль для оптимізації результатів.

Оновлений літературний огляд і узгоджені рекомендації з картування сторожового лімфовузла при ендометріальному раку були недавно опубліковані Товариством гінекологічної онкології (SGO).⁸² Було встановлено, що суворе дотримання розробленого NCCN алгоритму картування сторожових лімфатичних вузлів дозволяє точно спрогнозувати наявність метастазів в тазових лімфатичних вузлах з частотою хибнонегативних результатів менше 5%. Крім того, нещодавно були опубліковані результати клінічного дослідження FIRES, присвяченого порівнянню картування сторожового лімфовузла і лімфаденектомії при ендометріальному раку в рамках найбільшого на сьогодні багаточетрового проспективного дослідження (n = 385).⁹¹ Картування як мінімум одного сторожового

лімфатичного вузла було успішно виконано для 86% пацієток; чутливість методу склала 97.2% (довірчий інтервал 95%, 85.0-100), негативне прогностичне значення склало 99.6% (довірчий інтервал 95%, 97.9-100).

Донедавна більшість даних на користь ефективності та доцільності картування сторожового лімфовузла було зібрано в рамках одноцентрових досліджень. Систематичний огляд результатів 17 клінічних досліджень з розміром вибірки $n > 30$ дозволив вивести частоту виявлення від 60% до 100%; частота виявлення в дослідженнях з більшою когортою ($n > 100$) склала не менше 80%. Ретроспективне застосування хірургічного алгоритму дозволило встановити чутливість у межах 95%, прогностичне значення у межах 99% і частоту хибнонегативних результатів у межах 5%.⁹⁶ Інший недавній систематичний огляд і мета-аналіз результатів 55 клінічних досліджень з $n > 10$ пацієток ($n = 4915$), дозволив встановити загальну частоту виявлення у межах 81%, і частоту двобічного виявлення тазових лімфатичних вузлів у межах 50%, а також частоту виявлення парааортальних лімфатичних вузлів у межах 17%.⁹⁵

Картування сторожового лімфовузла має виконуватися на основі онкологічних центрів, які мають достатній досвід виконання подібних процедур. Якщо у пацієтки за результатами діагностичної візуалізації та хірургічної оцінки були виявлені макроскопічні метастатичні вогнища, необхідність у видаленні лімфатичних вузлів з метою стадіювання відсутня, оскільки результати гістологічного дослідження видалених лімфовузлів ніяк не вплинуть на вибір стратегії лікування.³⁵ Основним протипоказанням до картування сторожового лімфовузла є саркома матки. Історично, картування сторожового вузла вважається суперечливим підходом у випадку пацієток із гістологічними варіантами ендометріальної карциноми групи високого ризику (наприклад, серозна, світлоклітинна карцинома, карциносаркома).^{61,97} Проте, недавно були опубліковані багатообіцяючі результати досліджень, присвячених застосуванню методу картування сторожового лімфовузла при варіантах ендометріальної карциноми групи високого ризику (наприклад, серозна, світлоклітинна карцинома, карциносаркома), на підставі яких картування СЛВ потенційно можна розглядати як альтернативу повної лімфаденектомії.^{86,98}

Ультростадіювання сторожового лімфатичного вузла

Недавні клінічні дані підтверджують потенційну значимість і важливість ультростадіювання сторожового лімфатичного вузла (тобто, виготовлення послідовних зрізів і імуногістохімічне дослідження) для підвищення точності виявлення мікроскопічних метастазів. Ультростадіювання сторожових лімфатичних вузлів дозволяє ідентифікувати метастази в лімфатичних вузлах, які неможливо виявити методом традиційного гістологічного дослідження, причому клінічні дослідження вказують на те, що ультростадіювання сторожового лімфовузла призводить до перегляду стадії пухлини в більшу сторону в від 5% до 15% випадків.^{81,84, 88,90,96}

У рамках ретроспективного аналізу на основі клінічних випадків пацієнок з ендометріальним раком на ранніх стадіях ($n = 780$), яким було виконано картування сторожового лімфатичного вузла і лімфаденектомію або тільки лімфаденектомію, картування сторожового лімфатичного вузла призвело до виявлення більшої кількості метастазів (30.3% проти 14.7%, $P < .001$), а також було пов'язане із ширшим застосуванням ад'ювантної терапії.⁹⁹ Також були опубліковані довгострокові результати проспективного багатоцентрового клінічного дослідження за участю 125 пацієнок з ендометріальною карциномою на ранніх стадіях, яким було виконано біопсію сторожового лімфатичного вузла. Пацієнткам з позитивним сторожовим лімфатичним вузлом ДПТ і хіміотерапія призначалися частіше, ніж пацієнткам із негативним сторожовим лімфатичним вузлом. Для пацієнок з виявленим сторожовим лімфатичним вузлом 50-місячна безрецидивна виживаність склала 84.7% без істотних відмінностей між підгрупами пацієнок з і без позитивного лімфатичного вузла ($P = .5$).¹⁰⁰

У когорті із 508 пацієнок, яким було виконано картування сторожового лімфатичного вузла, ультрастадіювання дозволило виявити 23 додаткові випадки мікроскопічних метастазів, які неможливо було б виявити методом стандартного фарбування гематоксиліном-еозином.¹⁰¹ Багатоцентрове клінічне дослідження за участю 24 пацієнок з ймовірно низьким або проміжним ризиком наявності метастазів в лімфатичних вузлах продемонструвало, що біопсія і ультрастадіювання сторожового лімфовузла дозволили виявити метастази в СЛВ в утричі більшої кількості пацієнок, ніж при стандартній лімфаденектомії.¹⁰²

Хоча подібні результати не свідчать про виявлення артефактів, спричинених маніпуляціями з маткою,¹⁰³ клінічне значення і оптимальне лікування мікроскопічних метастазів або ізольованих пухлинних клітин (ІПК), виявлених при ультрастадіюванні сторожового лімфатичного вузла, на сьогодні не до кінця зрозумілі.^{82,84,90,104-106} Прогностичну значимість ізольованих клітин вивчали для злоякісних пухлин молочної залози¹⁰⁷, де лімфатичні вузли з ІПК не розцінюються як позитивні відповідно до системи стадіювання AJCC. Нещодавно також розпочалися клінічні дослідження, присвячені вивченню клінічної значимості ІПК, виявлених під час картування сторожового лімфовузла на ранніх стадіях ендометріального раку.

Були опубліковані результати ретроспективного огляду на основі вибірки в складі 844 пацієнок з ендометріальним раком, яким було виконано картування сторожового лімфатичного вузла.¹⁰⁸ Більшості пацієнок з ІПК, мікроскопічними метастазами і макроскопічними метастазами призначалася ад'ювантна хіміотерапія (83%, 81% і 89% відповідно). Трирічна безрецидивна виживаність за підсумками 3 років склала 90% для пацієнок з негативними сторожовими лімфатичними вузлами, 86% для пацієнок з ізольованими пухлинними клітинами в лімфатичних вузлах і 86% для пацієнок з мікроскопічними метастазами в лімфатичних вузлах. Значне погіршення показника безрецидивної виживаності було відзначено тільки для пацієнок із макроскопічними метастазами в сторожовому лімфовузлі (71%, $P < .001$)

Недавнє проспективне обсерваційне дослідження за участю 519 пацієнок було присвячене порівнянню клінічних результатів для пацієнок з макроскопічними метастазами, мікроскопічними метастазами і ізольованими пухлинними клітинами в сторожовому лімфатичному вузлі, беручи до уваги ад'ювантну терапію.¹⁰⁹ У пацієнок з ізольованими пухлинними клітинами в сторожовому лімфатичному вузлі було зафіксовано значно кращі показники трирічної виживаності без прогресування захворювання (ВБП) в порівнянні із пацієнтками з макроскопічними метастазами в сторожовому лімфатичному вузлі (95.5% проти 58.5%), в той час як результати для пацієнок з негативними сторожовими лімфатичними вузлами, ізольованими пухлинними клітинами в сторожовому лімфатичному вузлі і мікрометастазами в сторожовому лімфатичному вузлі істотно не відрізнялися. Рецидив був зареєстрований тільки у 1 з 31 пацієнок з ізольованими пухлинними клітинами (карциносаркоми в стадії ІВ), і ад'ювантна терапія при цьому суттєво не вплинула на результати. Таким чином, на підставі подібних даних неможливо дійти до чіткого висновку про те, чи можуть пацієнтки з ізольованими пухлинними клітинами в сторожовому лімфатичному вузлі отримувати значну користь від ад'ювантної терапії. Майбутня оцінка прогнозів / результатів може знадобитися для того, щоб проспективно оцінити порогові критерії для призначення і ефективність ад'ювантної терапії для пацієнок із дисемінованими ізольованими пухлинними клітинами.

Мінімально інвазивні процедури

За останні кілька десятиліть парадигма хірургічної практики змістилася у бік мінімально інвазивних підходів до виконання тотальної гістеректомії (ТГ)/двобічної сальпінгоофоректомії і стадіювання лімфатичних вузлів для пацієнок з ендометріальним раком ранніх стадій.¹¹⁰ Хоча подібні процедури можуть виконуватися

із використанням будь-якого доступу (тобто лапароскопічна техніка, робот-асистуюча техніка, трансвагінальний доступ, абдомінальний доступ), загальноприйнятим стандартом хірургічного втручання для пацієнок з карциномами, макроскопічно обмеженими тілом матки, вважається малоінвазивна операція. Рандомізовані клінічні дослідження, систематичний огляд Кокранівської бази даних, популяційні хірургічні дослідження підтверджують, що малоінвазивні техніки є кращими за таких умов з огляду на нижчу частоту інфекцій хірургічних ран, переливання крові, венозної тромбоемболії, коротшим періодом госпіталізації і меншою вартістю лікування без погіршення онкологічних результатів.¹¹⁰⁻¹¹⁶ Проте, хоча клінічні дані і підтверджують, що мінімально інвазивні процедури пов'язані з відчутним скороченням частоти періопераційних ускладнень і вартості лікування, на сьогоднішні відзначається виражена нерівність в контексті доступу до мінімально інвазивних хірургічних технологій за расовою ознакою і за ознакою географічного регіону проживання.^{112,116}

Рандомізоване клінічне дослідження III фази було присвячене вивченню застосування техніки лапароскопії для повного хірургічного стадіювання; в клінічному дослідженні взяли участь пацієнтки (n = 2616) із захворюванням в клінічній стадії I - ІІА (GOG-LAP2).^{115,117} Пацієнтки були в довільному порядку поділені у співвідношенні 2:1 на групу лапароскопії або групу лапаротомії. Результати клінічного дослідження LAP2 продемонстрували, що у 26% випадків хірургу довелося відмовитися від запланованої лапароскопії і перейти на лапаротомію у зв'язку із недостатньою видимістю, виявленням метастазів, кровотечею, похилим віком або надто високим індексом маси тіла. Частота виявлення розповсюдженого раку між двома групами суттєво не відрізнялася. Проте, суттєві відмінності було виявлено в показниках частоти видалення тазових і парааортальних лімфатичних вузлів (8% вузлів, які не вдалося видалити в рамках лапароскопії, проти 4% вузлів, які не вдалося видалити методом лапаротомії, P < .0001).^{118,119} Водночас, в групі лапароскопії було відзначено значне зниження частоти післяопераційних небажаних явищ і скорочення тривалості періоду госпіталізації у порівнянні із групою лапаротомії. Частота рецидивів склала 11.4% в групі лапароскопії проти 10.2% в групі лапаротомії. Показник 5-річної загальної виживаності (ЗВ) склав 84.8% в обох групах клінічного дослідження LAP2.¹¹⁷ Лапароскопічне стадіювання було асоційоване із поліпшенням післяопераційної якості життя пацієнок відразу за кількома параметрами.¹¹⁴

Нещодавно були опубліковані результати клінічного дослідження LACE, присвяченого порівнянню клінічних результатів для пацієнок з ендометріальною карциномою стадії I (n = 760), які були в довільному порядку поділені на групи тотальної абдомінальної гістеректомії (ТАГ) або тотальної лапароскопічної гістеректомії.¹¹¹ За підсумками періоду подальшого спостереження тривалістю 4.5 роки, безрецидивна виживаність (БРВ) склала 81.3% в групі лапаротомії проти 81.6% в групі лапароскопії, де групи не відрізнялись істотно за показниками частоти рецидивів і ЗВ. Інше рандомізоване клінічне дослідження (n = 283), присвячене порівнянню лапароскопії та лапаротомії, виявило кращі показники тривалості госпіталізації, інтенсивності післяопераційного болю і тривалості періоду до відновлення повсякденних активностей у групі лапароскопії.¹²⁰ Проте, лапаротомія як і раніше може бути необхідною в деяких клінічних ситуаціях (наприклад, у випадку пацієнок похилого віку, пацієнок з дуже великими розмірами матки), а також у разі деяких специфічних випадків метастазування пухлини.^{115,121,122}

Робот-асистуюча хірургія є мінімально-інвазивною технологією, яка все частіше застосовується для хірургічного стадіювання ендометріальних карцином на ранніх стадіях за рахунок цілого ряду потенційних переваг у порівнянні із традиційною лапаротомією, особливо у випадку пацієток з ожирінням.¹²³⁻¹²⁷ Результати проспективного когортного дослідження і декількох ретроспективних досліджень вказують на те, що робот-асистуючі підходи мають еквівалентну ефективність у порівнянні із лапароскопією і дозволяють домогтися як мінімум співставних, а як максимум більш сприятливих періопераційних результатів.¹²⁷⁻¹³⁰ Онкологічні результати є сапівставними із результатами у випадку застосування інших хірургічних технік, хоча дослідження, націлені на оцінку довгострокових результатів, на сьогодні все ще проводяться.¹³¹⁻¹³³ У випадку пацієток з більшою масою тіла робот-асистуюча хірургія пов'язана з меншою частотою конверсії на традиційну лапаротомію у порівнянні із лапароскопічним доступом, причому робот-асистуючі техніки також є безпечними і доцільними для пацієток із підвищеними анестезіологічними ризиками.^{127,128,134}

Вартість придбання і обслуговування роботизованого хірургічного обладнання залишається досить високою.^{135,123,124,131-133,136} SGO, Американська асоціація гінекологів-лапароскопістів (AAGL) і Американський коледж акушерів-гінекологів (ACOG) опублікували свої настанови і позиційні заяви на тему робот-асистуючої хірургії.¹³⁷⁻¹³⁹ Для вивчення актуальних оглядів клінічної літератури на тему застосування робот-асистуючої хірургії при гінекологічних новоутвореннях, включаючи фінансові аспекти такого рішення, див. публікації Sinno and Fader і Gala et al.^{140,141}

Первинне лікування

Дана Настанова NCCN поділяє чисті ендометріальні карциноми на три різні категорії з відмінними стратегіями лікування: 1) локалізована пухлина, обмежена тілом матки; 2) можливе або макроскопічне поширення на шийку матки; і 3) підозри на позаматкове розповсюдження пухлини. Більшість пацієток з ендометріальним раком звертаються за медичною допомогою і їм встановлюють діагноз при захворюванні I стадії і в такому випадку всім пацієткам без медичних протипоказань до операції рекомендується хірургічне лікування (з або без ад'ювантною терапією). Відповідно до загального принципу, ендометріальні карциноми необхідно видаляти єдиним блоком, аби оптимізувати клінічні результати; інтраперитонеальної морцеляції слід уникати.¹⁴²⁻¹⁴⁵

Локалізована пухлина, обмежена тілом матки

Для стадіювання пацієток без медичних протипоказань до операції, у яких були діагностовані пухлини ендометріальної гістології, клінічно обмежені дном тіла матки, як правило, рекомендуються такі хірургічні процедури: тотальна гістеректомія / двобічна сальпінгоофоректомія з оцінкою та хірургічним стадіюванням лімфатичних вузлів (див. розділ «Гістеректомія і патогістологічне дослідження», а також розділ «Принципи оцінки і хірургічного стадіювання» в Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми, і також відповідну главу в цьому розділі «Обговорення»).⁶⁸ За наявності відповідних показань рекомендується хірургічне стадіювання для збору повних патогістологічних і прогностичних даних, на підставі яких буде прийматися рішення щодо призначення ад'ювантної терапії окремим спеціально відібраним пацієткам без медичних або технічних протипоказань до дисекції лімфатичних вузлів (див. розділ «Лімфаденектомія» і «Картування сторожового лімфатичного вузла» в даному розділі «Обговорення»). Збереження яєчників є безпечним для вибраних пацієток у пременопаузі з ендометріальною карциномою стадії I.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Мінімально інвазивна операція вважається кращим варіантом хірургічного лікування, коли це технічно доцільно. Мінімально-інвазивний доступ визнають і схвалюють SGO і Американська колегія хірургів (див. www.sgo.org/quality-outcomes-and-research/quality-indicators; www.facs.org/quality-programs/cancer/ncdb/qualitymeasures).

Під час операції необхідно виконати ретельну оцінку інтраперитонеальних структур, необхідно виконати біопсію будь-яких підозрілих ділянок. Хоча подібний фактор безпосередньо і не впливає на стадіювання, Міжнародна федерація акушерства і гінекології (FIGO) рекомендує під час операції виконувати забір зразків для перитонеального цитологічного дослідження, і реєструвати його результати. Збільшені або підозрілі лімфатичні вузли необхідно видалити, щоб підтвердити або виключити їх метастатичне ураження. Дисекція і патогістологічне дослідження заочеревинних лімфовузлів за відсутності клінічно видимої лімфаденектомії є корисними при стадіюванні за критеріями FIGO 2009 проте, доцільність планового виконання подібної процедури залишається сумнівною (див. розділ «Лімфаденектомія» в даному розділі «Обговорення»).

Пацієнткам з ендометріальними карциномами, макроскопічно обмеженими тілом матки, також може бути показане картування сторожового лімфовузла з метою двобічної оцінки статусу тазових лімфатичних вузлів, причому подібна процедура пов'язана з нижчими показниками захворюваності та частоти ускладнень, ніж повна лімфаденектомія (див. розділ «*Картування сторожового лімфатичного вузла*» в даному розділі «*Обговорення*»).

Неповне хірургічне стадіювання

Пацієнткам після неповного (тобто виконаного не досконально) хірургічного стадіювання за наявності внутрішньоматкових чинників підвищеного ризику часто рекомендується діагностична візуалізація, особливо якщо йдеться про пацієнтку з пухлинами вищого гістологічного ступеня злякисності або з глибою інвазією.^{149,150} Повторне хірургічне стадіювання, включаючи дисекцію лімфатичних вузлів, також може виконуватись за можливості і необхідності.⁷³ На підставі результатів діагностичної візуалізації і/або повторного хірургічного стадіювання вибираються рекомендовані варіанти ад'ювантної терапії відповідно до алгоритму (див. розділ «*Ад'ювантна терапія після неповного хірургічного стадіювання*» в Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми).

Лікування із збереженням репродуктивної функції

Хоча в якості первинного методу лікування при ендометріальній карциномі зазвичай виконується гістеректомія, можливість призначення безперервної прогестинвмісної терапії допускається у випадку окремих ретельно відібраних пацієнток з ендометріальними карциномами першого ступеня злякисності стадії IA (неінвазивні ендометріальні карциноми), які бажають зберегти репродуктивну функцію.¹⁵¹⁻¹⁵⁵ Аналогічним чином, подібна терапія також може призначатись пацієнткам молодого віку з ендометріальною гіперплазією, які бажають зберегти репродуктивну функцію. Дана Настанова включає в себе алгоритм лікування із збереженням репродуктивної функції для пацієнток з неінвазивною ендометріальною аденокарциномою ступеня злякисності 1 за результатами біопсії (фракційному діагностичному вишкрібанню надається перевага) (див. розділ «*Критерії відбору пацієнток для розгляду варіантів лікування зі збереженням репродуктивної функції*» в Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми). Робоча група NCCN при цьому також рекомендує направляти пацієнток на консультацію до репродуктолога. Для того, щоб у випадку конкретної пацієнтки можна було розглядати варіанти лікування зі збереженням репродуктивної функції, повинні бути дотримані всі умови, передбачені алгоритмом (у тому числі, відсутність метастазів). Вибраним пацієнткам може знадобитися консультація генетика і генетичне тестування. Також слід проінформувати пацієнтку про те, що лікування зі збереженням репродуктивної функції не є загальноприйнятим стандартом лікування ендометріальної карциноми. Тотальна гістеректомія/двобічна сальпінгоофоректомія рекомендується після народження дитини, за неефективності терапії або у випадку прогресуванні захворювання. Терапія зі збереженням репродуктивної функції не рекомендується пацієнткам групи підвищеного ризику (тобто пацієнткам з ендометріальними карциномами високого ступеня злякисності, серозними, світлоклітинними карциномами, карциносаркомама і лейоміосаркомама матки).

У рамках безперервної прогестин-вмісної терапії може призначатися мегестролу ацетат, медроксипрогестерон або левоноргестрел-вмісна внутрішньоматкова спіраль.^{151,152,156} Стійка повна ремісія досягається приблизно у 50% всіх пацієток.¹⁵¹ Можливість застосування прогестин-вмісної терапії необхідно уважно розглядати в контексті інших специфічних факторів і протипоказань, таких як рак молочної залози, гостре порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, тромбоемболія легеневої артерії, тромбоз глибоких вен, паління.

Для пацієток, які отримують прогестин-вмісну терапію, Робоча група NCCN рекомендує ретельний моніторинг із забором зразків ендометрія (біопсія або фракційне діагностичне вишкрібання) через кожні 3 - 6 місяців. Тотальна гістеректомія / двобічна сальпінгофоректомія зі стадіюванням рекомендується в наступних випадках: 1) після народження дитини; 2) якщо дослідження зразків біопсії дає підставу підозрювати прогресування захворювання; 3) якщо ендометріальний рак наявний через 6 - 12 місяців прогестин-вмісної терапії.^{155,157} Хоча деяким молодим жінкам, у яких наступна біопсія ендометрія після гормональної терапії дає негативний результат, вдається завагітніти, частота рецидивів для таких пацієток залишається вкрай високою - на рівні 35%.^{151,154,158-160} Для пацієток з персистою ендометріальною карциною після 6 місяців безуспішної гормональної терапії Робоча група NCCN рекомендує МРТ органів малого тазу для виключення ймовірності інвазії у міометрій і метастатичного ураження лімфатичних вузлів / яєчників перед тим, як продовжувати терапію зі збереженням репродуктивної функції.

Для пацієток у пременопаузі з ендометріальною карциною стадії ІА - В дані вказують на те, що збереження яєчників є безпечним і не пов'язане з підвищеним ризиком онкологічної смертності. Спостереження за пацієтками велося протягом 16 років.¹⁴⁶ Інші дослідження також вказують на те, що збереження яєчників є безпечним для жінок з ендометріальним раком на ранніх стадіях.^{147,148}

Ймовірне або макроскопічне поширення на шийку матки

Пацієткам з можливим і макроскопічними поширенням на шийку матки (пухлина з ендометріюїдною гістологічною картиною) показана біопсія шийки матки або МРТ, якщо раніше не виконувалася (див. розділ «Додаткове діагностичне обстеження» у Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми).^{149,150} Якщо біопсія і МРТ дають негативний результат, вважається, що захворювання обмежене тілом матки, і призначати лікування в такому випадку слід відповідно до вищенаведених рекомендацій (див. розділ «Первинна терапія» у Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми). Крім того, в деяких випадках досить складно відрізнити первинну карциному шийки матки від ендометріальної карциноми стадії ІІ. Таким чином, операбельним пацієткам із поширенням процесу на шийку матки рекомендується тотальна гістеректомія або радикальна гістеректомія з двобічною сальпінгофоректомією, цитологічне дослідження (перитонеальних змивів) і видалення лімфатичних вузлів за наявності відповідних показань (див. розділ «Принципи хірургічної оцінки та стадіювання», а також розділ «Гістеректомія і патогістологічна оцінка» у Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми).⁶⁸ У таких пацієток радикальна або модифікована радикальна гістеректомія дозволяє поліпшити локальний контроль захворювання і показники виживаності у порівнянні з тотальною гістеректомією.^{161,162} Альтернативно пацієтці може бути показана ДПТ і брахітерапія (категорія 2В) з подальшою тотальною гістеректомією/двобічною сальпінгофоректомією і хірургічне стадіювання. Проте, передопераційна променева терапія відноситься до рекомендацій категорії 2В, оскільки Робоча група NCCN вважає, що негайна операція є найкращим варіантом для таких пацієток.

Пацієнтки, яким не показана первинна операція

У випадку пацієток з протипоказаннями до первинної операції за наявності локалізованих пухлин, обмежених тілом матки, показана ДПТ і/або брахітерапія. Первинна системна терапія також може призначатися вибраним пацієткам з локалізованими пухлинами, обмеженими тілом матки, ендометріюїдною гістологією (тобто позитивними на рецептори естрогену і прогестерону [ER / PR-позитивні]). Пацієткам, які отримують тільки гормональну терапію, необхідний ретельний моніторинг ендометріальної біопсії (наприклад, рекомендується розглянути можливість виконання планової біопсії ендометрія через кожні 3-6 місяців).^{46,163} Прогестин-вмісна терапія зарекомендувала себе як відносно ефективний варіант зі слабо вираженими токсичними побічними ефектами для пацієток з пухлинами низького ступеня злоякісності.¹⁶⁴ Також застосовуються режими тамоксифену, чергуючи з призначенням мегестролу¹⁶⁵ і інгібіторів ароматази.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹

За наявності підозри на макроскопічне поширення процесу на шийку матки у пацієнок, яким протипоказана первинна операція, ДПТ і брахітерапія є ефективними методами лікування, здатними забезпечити достатньо якісний контроль розповсюдження захворювання в ділянці малого тазу, а також високі показники довгострокової виживаності без прогресування захворювання (див. розділ «*Принципи променевої терапії*» в Настанові NCCN щодо новоутворень матки) .¹⁷⁰⁻¹⁷³ ДПТ і брахітерапію призначають як в комбінації з, так і без додаткової системної терапії. Якщо з часом пацієнтка переходить в категорію операбельних, їй призначається локальна терапія. Попри те, що системна терапія є також допустимим варіантом (категорія 2В), тим не менше, після курсу променевої терапії повинне призначатися локальне лікування, у міру можливості у вигляді оперативного втручання (ДПТ + брахітерапія для неоперабельних пацієнок).

Підозри на позаматкові пухлинні вогнища

У випадку підозри на наявність позаматкових пухлинних вогнищ (ендометріїдної гістології), відповідно до клінічних показань рекомендується виконати діагностичну візуалізацію (див. розділ «*Додаткове діагностичне обстеження*» у Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми), а також розглянути можливість призначення аналізу на СА-125. Тестування на рецептори естрогену рекомендується у випадку ендометріїдних пухлин стадії III або IV. Пацієнткам без ознак позаматкового поширення пухлини призначається лікування відповідно до рекомендацій для пацієнок з локалізованою пухлиною, обмеженою тілом матки. Наявність асцитів або ознак поширення злоякісного процесу на сальник, лімфатичні вузли (включаючи пахові лімфатичні вузли), яєчники або очеревину вимагає хірургічного втручання з тотальною гістеректомією / двобічною сальпінгоофоректомією, забором зразків для цитологічного дослідження (перитонеальні змиви) і видаленням тазових і парааортальних лімфатичних вузлів за наявності відповідних показань. За необхідності також виконується хірургічна циторедукція. Крім того, слід розглянути можливість призначення передопераційної системної терапії. Завданням оперативного втручання є видалення всіх видимих залишкових вогнищ захворювання, хоча декілька досліджень також вказують на ефективність неповної циторедуктивної операції.^{68,174-176}

Пацієнткам з нерезектабельними позаматковими пухлинними вогнищами в ділянці малого тазу (тобто поширення злоякісного процесу на піхву, сечовий міхур, кишечник / пряму кишку, лімфатичні вузли або параметрії), як правило, показана ДПТ з (або без) додатковим курсом брахітерапії і/або системної терапії та подальшим розглядом можливості виконання індивідуальної ревізійної операції.¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ Також допускається можливість призначення в якості первинного лікування системної терапії. Залежно від регресу захворювання у відповідь на терапію, пацієнтці показане повторне обстеження для оцінки доцільності виконання хірургічного видалення і /або променевої терапії. За наявності віддалених вісцеральних метастазів (наприклад, ураження печінки) рекомендовані варіанти лікування включають в себе системну терапію і/або ДПТ і / або гормональну терапію. Також можна розглянути паліативну тотальну гістеректомію / двобічну сальпінгоофоректомію.

Ад'ювантна терапія

Локалізована пухлина, обмежена тілом матки

Ретельне хірургічне стадіювання дозволяє отримати важливу інформацію, необхідну для вибору оптимальної схеми ад'ювантної терапії з приводу ендометріальних пухлин (див. розділ «*Принципи оцінки та хірургічного стадіювання*» в Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми). Для пацієнок з ендометріальною карциномою стадії I, яким було виконано повне ретельне хірургічне стадіювання, виконується стратифікація за несприятливими факторами ризику (тобто, вік, позитивний статус на поширення на лімфоваскулярний простір, розміри пухлини, поширення на нижній сегмент матки або поверхневі залози шийки матки).^{181,182} Рекомендації щодо ад'ювантної терапії представлені в алгоритмі (див. *Настанову NCCN щодо ендометріальної карциноми*). Окремо варто звернути увагу на те, що алгоритм лікування був змінений у 2010 році на підставі оновленої системи стадіювання FIGO.⁵⁴ Проте, зі зрозумілих причин, значна частина досліджень, на підставі результатів яких було складено дану Настанову, використовували більш ранню систему стадіювання FIGO / AJCC. Таким чином, аналізуючи історичні дані, необхідно враховувати потенційні ефекти міграції стадії.

Базова концепція, що лежить в основі рекомендацій, викладених у даній Настанові NCCN, полягає в тенденції до вибору більш агресивної ад'ювантної терапії для пацієнок у міру погіршення гістологічного ступеня злоякісності пухлини і наявності міометріальної і/або цервікальної інвазії, оскільки ризику, пов'язані з такими факторами, існують в безперервному часовому континуумі.¹⁸³⁻¹⁸⁵ У випадку ендометріальної карциноми хірургічної стадії I та II існують також і додаткові, в тому числі, патогістологічні фактори, які впливають на прийняття рішення про призначення ад'ювантної терапії, включаючи поширення процесу на лімфоваскулярний простір, вік пацієнтки, об'єм пухлини, глибину інвазії і поширення процесу на нижній сегмент матки або поверхневі залози шийки матки. При призначенні ад'ювантної променевої терапії важливо починати курс ПТ відразу ж після загоєння кукси піхви, не пізніше 12 тижнів після операції.

На сьогодні існують значні суперечності в тому, що стосується того, який об'єм ад'ювантної терапії насправді необхідний пацієнткам з ендометріальною карциномою стадії I за результатами хірургічного стадіювання незалежно від внутрішньоматкових характеристик за умови, що позаматкове розповсюдження пухлини було достовірно заперечено. В рамках великого проспективного клінічного дослідження, організованого Групою гінекологічної онкології (GOG), 5-річна виживаність для пацієнок з карциномами хірургічної стадії I за відсутності інших несприятливих факторів ризику, крім гістологічного ступеня злоякісності і інвазії у міометрії (тобто за відсутності позаматкових пухлинних вогнищ, поширення процесу на шийку матки або лімфоваскулярний простір) склала 92.7%.¹⁸⁶ Практика хірургічного стадіювання призвела до обмеження призначення ад'ювантної терапії при ендометріальній карциномі стадії I, на підставі чого Робоча група NCCN додала в Настанову рекомендацію щодо спостереження для даної категорії пацієнок (див. рекомендації щодо ад'ювантної терапії в Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми).^{77,182,183,187-189} Водночас, Робоча група NCCN рекомендує вдаватися до стратегії спостереження тільки у випадку окремих, ретельно відібраних пацієнок без залишкових вогнищ захворювання в хірургічних зразках гістеректомії.

Рекомендовані післяопераційні (тобто ад'ювантні) стратегії лікування для пацієнок з ендометріальною карциномою стадії II (за результатами ретельного хірургічного стадіювання) описані в алгоритмі лікування (див. розділ «*Ад'ювантна терапія з приводу пухлин в стадії II*» в Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми). Робоча група NCCN, в цілому, сходиться в думках щодо ролі ад'ювантної терапії для пацієнок з інвазивним цервікальним компонентом, яким було виконано екстрафасціальну гістеректомію. Проте, пацієнткам із захворюванням стадії II, яким було виконано радикальну гістеректомію з негативними хірургічними краями резекції за відсутності ознак позаматкового поширення пухлини, можуть бути рекомендовані як спостереження, так і вагінальна брахітерапія. Як і у випадку із захворюванням стадії I, наявність несприятливих факторів ризику слід уважно враховувати при виборі стратегії ад'ювантної терапії.¹⁹⁰

У 2017 році Робоча група NCCN прийняла рішення виключити спостереження з переліку рекомендованих стратегій ведення в ад'ювантних умовах для пацієнок з ендометріальними карциномами стадії IA третього ступеня злоякісності за наявності додаткових факторів ризику і для пацієнок з ендометріальними

карциномами стадії ІВ третього ступеня злоякісності за відсутності несприятливих факторів ризику. З іншого боку, для пацієток з ендометріальними карциномами стадії ІА / ІВ третього ступеня злоякісності (стадія ІА за несприятливих факторів ризику і стадія ІВ без несприятливих факторів ризику) була додана рекомендація категорії 2В щодо значення системної терапії поряд з первинними рекомендаціями щодо призначення вагінальної брахітерапії і / або ДПТ. У випадку ендометріальної карциноми стадії ІВ третього ступеня злоякісності з несприятливими факторами ризику варіанти системної терапії (у доповнення до ДПТ і / або вагінальної брахітерапії) були віднесені до більш актуальної категорії рекомендацій 2А.

Ад'ювантна променева терапія

Декілька клінічних досліджень третьої фази були присвячені вивченню ад'ювантної терапії для пацієток з локалізованими пухлинами, обмеженими тілом матки. В цілому, застосування ад'ювантної променевої терапії дозволяє поліпшити контроль поширення злоякісного процесу в ділянці малого тазу для вибраних пацієток з факторами ризику рецидиву (а також поліпшити показники виживаності без прогресування), проте, ні в одному такому клінічному дослідженні променева терапія не призвела до істотного поліпшення показників загальної виживаності. З іншого боку, багато подібних клінічних досліджень мали ряд обмежень, оскільки для участі в них відбиралися пацієтки переважно групи низького ризику (тобто з патогістологічними внутрішньоматковими ознаками, характерними для низького ризику). Таким чином, подібні клінічні дослідження не мали достатньої статистичної сили для екстраполяції їх результатів на пацієток групи високого ризику. Також загально визнаним вважається те, що у випадку пацієток із локалізованою пухлиною, обмеженою тілом матки, існує цілий фактор патогістологічних внутрішньоматкових факторів. Подібні несприятливі патогістологічні внутрішньоматкові фактори ризику включають високий гістологічний ступінь злоякісності пухлини, глибоку інвазію у міометрій (і відповідно, більш пізню стадію), поширення процесу на лімфоваскулярний простір, а також карциноми серозної і світлоклітинної гістології.

Чотири клінічні дослідження були присвячені оцінці ролі ад'ювантної ДПТ органів малого тазу для пацієток з ендометріальною карциномою. У 2-х таких клінічних дослідженнях пацієтки не проходили формальне стадіювання (Проспективне дослідження променевої терапії при ендометріальній карциномі [PORTEC-1], Aalders).^{191,192} В третьому клінічному дослідженні (ASTEС / EN.5) тільки 50% пацієток пройшли ретельне стадіювання за сумісним хірургічним протоколом.^{66,193} У четвертому дослідженні, однак, формальне хірургічне стадіювання було обов'язковим для всіх пацієток (GOG 99).¹⁹⁴ Крім того, окремо варто відзначити, що всі такі клінічні дослідження використовували більш ранню систему стадіювання (тобто до 2009 року).

Результати клінічного дослідження PORTEC-1 продемонстрували, що ДПТ органів малого тазу є терапевтично ефективною для вибраних пацієток із локалізованими пухлинами, обмеженими тілом матки.^{191,195} Хоча променева терапія значно скорочує ризик локально-регіонарного рецидиву, покращення показників загальної виживаності відзначено не було.¹⁹⁶

У рамках рандомізованого клінічного дослідження Aalders було виявлено, що променева терапія дозволяє знизити ризик вагінального (тобто локально-регіонарного) рецидиву, але не знижує ризику метастазування у віддалені органи та не покращує показники загальної виживаності.¹⁹² Недавнє об'єднане рандомізоване клінічне дослідження (ASTEC / EN.5) продемонструвало, що ад'ювантна променева терапія органів малого тазу не покращує показники безрецидивної виживаності (тобто, виживаність без прогресування захворювання) або загальної виживаності у пацієнок з ендометріальною карциномою на ранніх стадіях групи проміжного або високого ризику, хоча в рамках дослідження і було відзначено незначне покращення ефективності контролю захворювання в ділянці малого тазу.¹⁹³ Проте, клінічне дослідження ASTEC / EN.5 є досить суперечливим; причому 51% пацієнок в групі спостереження ASTEC отримували вагінальну брахітерапію.^{70,197} Клінічне дослідження Keys (GOG 99) показало, що ад'ювантна променева терапія органів малого тазу призводить до поліпшення локо-регіонарного контролю і безрецидивного інтервалу (тобто безрецидивної виживаності) без помітного поліпшення показників загальної виживаності.¹⁹⁴ Як клінічне дослідження GOG 99, так і клінічне дослідження PORTEC-1 продемонстрували, що більшість рецидивів у пацієнок із захворюванням, ініціально обмеженим тілом матки, мають локалізований характер (в піхву), що призвело до більш поширеного застосування вагінальної брахітерапії як єдиного виду ад'ювантної терапії.^{194,198,199}

Для того, щоб допомогти сформувати вибірку пацієнок, яким може бути показана ад'ювантна променева терапія, автори клінічних досліджень GOG 99 і PORTEC спробували визначити фактори ризику для пацієнок з групи високого проміжного ризику рецидиву.^{191,194} Такі фактори включають вік, глибoku інвазію у міометрій, гістологічний ступінь злоякісності і поширення процесу на лімфоваскулярний простір. У рамках клінічного дослідження GOG 99 у пацієнок віком <50 років повинні бути наявні всі три інші гістологічних фактори ризику, щоб їх можна було віднести до групи високого проміжного ризику рецидиву.¹⁹⁴ Жінки у віці від 50 до 70 років відносилися до групи високого проміжного ризику за наявності хоча б двох гістологічних факторів ризику. Пацієнтки віком 70 років і старше включалися в групу високого проміжного ризику за наявності хоча б одного фактору ризику. У рамках клінічного дослідження PORTEC-1 до групи високого проміжного ризику рецидиву були включені жінки, у яких були наявні хоча б 2 з 3 факторів ризику (тобто вік >60 років, глибока інвазія у міометрій, третій гістологічний ступінь злоякісності).^{191,198}

У зв'язку із пересторогами щодо виражених потенційних токсичних побічних ефектів ДПТ органів малого тазу, активно вивчалася роль вагінальної брахітерапії як самостійного методу променевої терапії у випадку локалізованих пухлин, обмежених тілом матки. У рамках клінічного дослідження PORTEC-2 пацієнтки з локалізованими пухлинами, обмеженими тілом матки, були в довільному порядку поділені на групу ДПТ органів малого тазу і на групу тільки вагінальної брахітерапії. Клінічне дослідження PORTEC-2 продемонструвало чудові еквівалентні показники контролю розповсюдження захворювання в ділянці малого тазу і в піхву для обох методів променевої терапії незалежно від показників загальної виживаності.²⁰⁰ Беручи до уваги той факт, що вагінальна брахітерапія пов'язана зі значно менш вираженими токсичними побічними ефектами, ніж променева терапія органів малого тазу, вагінальна брахітерапія як єдина самостійна стратегія променевої терапії залишається раціональним варіантом для більшості пацієнок із локалізованими ендометріальними карциномами, обмеженими тілом матки, яким показана ад'ювантна променева терапія.¹⁹⁸⁻²⁰⁷ Техніки вагінальної брахітерапії і/або повного терапевтичного опромінення органів малого тазу повинні застосовуватися суворо в індивідуальному порядку в залежності від патогістологічної картини пухлини. Обидва клінічні дослідження PORTEC-1 і PORTEC-2 виключали з вибірки пацієнок з ендометріальними карциномами стадії IC ступеня злоякісності 3 за системою стадіювання 1998 FIGO (стадія IB ступеня злоякісності 3 за системою стадіювання 2009 FIGO);⁵⁴ таким чином, застосування самостійної ад'ювантної брахітерапії для пацієнок з групи максимального ризику на сьогодні залишається відкритим питанням.

Недавнє клінічне дослідження (GOG 249) було присвячене вивченню техніки брахітерапії на куску піхви і системної терапії на основі карбоплатину / паклітакселу (брахітерапія + хіміотерапія) у порівнянні з тільки ДПТ органів малого тазу для пацієнок з локалізованими ендометріальними карциномами, обмеженими тілом матки, групи високого ризику (n = 601). На відміну від дослідження PORTEC-2, в дослідженні GOG 249 було відзначено значне зниження показника частоти рецидивів в лімфатичних вузлах (переважно в тазових) в групі брахітерапія + хіміотерапія у порівнянні з групою ДПТ. З іншого боку, між групами не було зафіксовано істотних відмінностей за показниками частоти рецидивів в піхву і частоти віддалених рецидивів. Проте, в групі брахітерапія + хіміотерапія частіше

реєструвалися рецидиви в ділянці малого тазу поза межами піхви. За результатами періоду подальшого спостереження з медіаною тривалості 53 місяці трирічна частота безрецидивної виживаності склала 82% в обох терапевтичних групах; трирічна загальна виживаність склала 88% в когорті брахітерапія + хіміотерапія і 91% в когорті ДПТ органів малого тазу. Гострі токсичні побічні ефекти виявилися більш вираженими і частіше зустрічалися серед пацієток, які отримували брахітерапію і хіміотерапію. Будь-яких відмінностей щодо показників пізніх відтермінованих токсичних побічних ефектів зафіксовано не було.²⁰⁸

Аналіз об'єднаних даних клінічних досліджень PORTEC-1 і PORTEC-2 дозволив виконати ранжування за прогностичною потужністю декількох змінних, вивчених в рамках цього дослідження, для клінічного результату пацієтки. Вік пацієтки, ступені злоякісності пухлини і поширення на лімфоваскулярний простір мали найбільше прогностичне значення для показників ризику локально-регіонарного рецидиву (ЛРР), віддаленого рецидиву (ВР), загальної виживаності і безрецидивної виживаності, в той час як фактор призначеного лікування (тобто ДПТ проти вагінальної брахітерапії) виявився прогностичним тільки для ризику локально-регіонарного рецидиву і безрецидивної виживаності.¹⁸¹ Перевага ад'ювантної ДПТ у випадку локалізованих пухлин, обмежених тілом матки, для групи високого ризику на сьогодні залишається спірною. Більшість членів Робочої групи NCCN сходяться на думці, що пацієткам з пухлинами третього ступеня злоякісності з глибокою інвазією показана ад'ювантна терапія. Два великих ретроспективних аналізи за базами даних SEER, виконаних на вибірці пацієток з ендометріальною карциномою, продемонстрували, що ад'ювантна променева терапія сприяє підвищенню показників загальної виживаності для пацієток групи високого ризику.^{209,210} У рамках мета-аналізу результатів рандомізованих клінічних досліджень аналіз у підвбірках показав, що ад'ювантна променева терапія органів малого тазу з приводу ендометріальних карцином стадії I була асоційована з тенденцією до покращення показників виживаності в групі максимального ризику (тобто ендометріальні карциноми стадії IC третього ступеня злоякісності за системою 1988 FIGO), в той час як серед пацієток з нижчим ризиком такої тенденції не відзначалося. В інших оглядах, проте, отримано суперечливі результати.^{202,211-215}

Нещодавно були опубліковані результати дослідження з довгостроковим періодом подальшого спостереження (медіана 20.5 років) за участю 568 пацієток з ендометріальною карциномою на ранніх стадіях, які брали участь у клінічному дослідженні Aalders. Клінічне дослідження було присвячене порівнянню довгострокових результатів у пацієток, які отримували вагінальну брахітерапію плюс ДПТ у порівнянні з тільки вагінальною брахітерапією. Отримані дані свідчать про відсутність статистичних відмінностей у загальній виживаності між досліджуваними групами, і у когорті пацієтів молодше 60 років, які отримували вагінальну брахітерапію плюс ДПТ, спостерігалось підвищення частоти вторинних ракових захворювань і, як наслідок, вищі показники смертності.

Ад'ювантна системна терапія

Пацієнтки, що страждають на глибоко інвазивні ендометріальні карциноми третього ступеня злоякісності, обмежені тілом матки (стадія ІВ, 3 гістологічна ступінь злоякісності за системою 2009 FIGO [раніше стадія ІС, 3 гістологічна ступінь злоякісності за системою 1988 FIGO]), мають відносно несприятливий прогноз. Незважаючи на ад'ювантну терапію у вигляді променевої терапії на органах малого тазу, для значного числа пацієток все одно зберігається відчутний ризик розвитку віддалених метастазів.^{194,195} Таким чином, деякі практикуючі лікарі вважають, що додавання ад'ювантної системної терапії до курсу ад'ювантної променевої терапії дозволяє трохи підвищити ефективність лікування (тобто знизити ризик виникнення метастазів у віддалені органи).^{183,216} Проводилися клінічні дослідження, присвячені оцінці ролі системної терапії при локалізованій ендометріальній карциномі, обмеженій тілом матки групи високого ризику.^{216,217} Такі дослідження продемонстрували поліпшення показників виживаності без прогресування захворювання при призначенні послідовного курсу ад'ювантної хіміотерапії / променевої терапії.²¹⁶ Проте, Робоча група NCCN вважає, що ад'ювантна системна терапія в подібних обставинах є рекомендацією категорії 2В, оскільки поліпшення показників загальної виживаності так і не було продемонстровано.²¹⁶ На сьогоднішній день Робоча група NCCN очікує фінальних результатів клінічного дослідження GOG 249.

Карбоплатин / паклітаксел є найкращим режимом ад'ювантної хіміотерапії в умовах локалізованої ендометріальної карциноми, обмеженої тілом матки, групи високого ризику..²¹⁸⁻²²⁰

Захворювання на пізній стадії / позаматкові осередки

На сьогодні існує експертний консенсус на предмет того, що пацієнтки з документально підтвердженими позаматковими пухлинними вогнищами відносяться до групи підвищеного ризику рецидивування і потребують ад'ювантної терапії. Проте, оптимальний формат ад'ювантної терапії для таких пацієток на сьогодні ще не був достовірно визначений.²²¹⁻²²³ Пацієткам з позаматковими пухлинними вогнищами, обмеженими лімфатичними вузлами або придатками, може призначатися тільки променева терапія на органах малого тазу або променева терапія з розширеним полем без додаткової системної терапії²²⁴, хоча традиційно системна терапія вважається основним компонентом ад'ювантної терапії для пацієток з позаматковими пухлинними вогнищами.

При ендометріальній карциномі в стадії ІІА або ІІС рекомендовані варіанти лікування включають в себе системну терапію і / або променеву терапію системним пучком з (або без) додатковим курсом вагінальної брахітерапії. При ендометріальній карциномі в стадії ІІІА / ІІІВ системна терапія є невід'ємним базовим компонентом лікування, який може поєднуватися з променевою терапією зовнішнім пучком і / або вагінальною брахітерапією.

Раніше повне терапевтичне опромінення черевної порожнини призначалося ретельно відібраним пацієткам, віднесеним до групи підвищеного ризику перитонеального рецидиву, причому результати ретроспективних досліджень показали, що променева терапія дійсно демонструвала терапевтичну ефективність в подібних обставинах.^{225,226} Рандомізоване клінічне дослідження третьої фази ІІІ GOG (122) було присвячене оцінюванню оптимальних стратегій ад'ювантної терапії для пацієток з позаматковими осередками ендометріальної карциноми. В рамках даного дослідження пацієтки з пухлинами в стадії ІІІ і внутрішньочеревній стадії ІІІІ з мінімальними залишковими осередками були в довільному порядку поділені на групи повного терапевтичного опромінення органів черевної порожнини і малого тазу і на групу 7 циклів комбінованої хіміотерапії доксорубіцином (60 мг / м²) і цисплатином (50 мг / м²) з додатковим курсом цисплатина (режим АР). Результати даного клінічного дослідження GOG показали, що хіміотерапія в режимі АР дозволила поліпшити показники виживаності без прогресування захворювання і загальної виживаності у порівнянні з групою повного терапевтичного опромінення органів черевної порожнини і малого тазу; тим не менш, гострі токсичні побічні ефекти (наприклад, периферична нейропатія) також виявилися більш вираженими в групі хіміотерапії в режимі АР.¹⁷⁸

Клінічне дослідження GOG 122 підтвердило роль радикальної ад'ювантної комбінованої системної хіміотерапії, спрямованої на повне вилікування, для пацієток з позаматковими пухлинними вогнищами. Таким чином, в Даній Настанові NCCN системна терапія становить доведено ефективну основу ад'ювантної терапії

для пацієнок із захворюванням в стадії III або IV. Повне терапевтичне опромінення черевної порожнини в якості єдиного виду ад'ювантної терапії (за протоколом, використаним в рамках клінічного дослідження GOG 122) вважається менш ефективним, ніж хіміотерапія, і такий підхід більше не рекомендується застосовувати в клінічній практиці. У контексті цієї настанови повне терапевтичне опромінення черевної порожнини не розглядається в якості спрямованої на пухлину променевої терапії (див. Розділ «*Принципи променевої терапії*» в Настанові NCCN щодо новоутворень матки). Комбінована терапія на сьогодні є основним перспективним напрямом, який вивчається в рамках рандомізованих клінічних досліджень (наприклад, клінічні дослідження GOG 258, PORTEC-3).

В рамках клінічного дослідження GOG 122 рецидиви в ділянці малого тазу і черевної порожнини відносно часто зустрічалися в обох терапевтичних групах. Рецидиви наступили приблизно у 52% пацієнок з ендометріальною карциномою на пізніх стадіях, що вказує на гостру необхідність в поліпшенні та оптимізації стратегій терапії для даної вибірки пацієнок групи високого ризику.¹⁷⁸ Одне клінічне дослідження показало, що комбінована одночасна ад'ювантна терапія (хіміотерапія і спрямована на пухлину променева терапія) є більш ефективною, ніж послідовні курси ад'ювантної терапії (хіміотерапія, потім променева терапія і навпаки).^{180,227,228}

Контрольне клінічне дослідження було присвячене оцінюванню ролі так званої «інтенсифікації» хіміотерапії в даній вибірці пацієнок. Клінічне дослідження GOG 184 було присвячене вивченню комбінованої хіміотерапії (цисплатин і доксорубіцин з [або без] паклітакселом) і променевої терапії на обмеженому полі опромінення (опромінення тільки самих злоякісних вогнищ без захоплення тазових і парааортальних лімфатичних вузлів). Результати дослідження показали, що застосування трикомпонентного режиму не призвело до поліпшення показників загальної виживаності в порівнянні з двокомпонентним режимом за підсумками 3 років подальшого спостереження, в той час як більш інтенсивна хіміотерапія була пов'язана з більш вираженими токсичними побічними ефектами (такими як гематологічна токсичність, сенсорна нейропатія, біль у м'язах).¹⁷⁹

Різні варіанти ад'ювантної терапії також порівнювалися в рамках багатоцентрового ретроспективного аналізу на основі вибірки у кількості 265 пацієнок після оптимальної резекції ендометріальної карциноми в стадії IIIС. У порівнянні з пацієнками, які отримували ад'ювантну променеву терапію або ад'ювантну променеву терапію плюс хіміотерапія, для пацієнок, які отримували тільки ад'ювантну хіміотерапію було зафіксовано 2.2-кратне збільшення ризику рецидиву і 4.0-кратне збільшення ризику летального результату.²²³ В рамках ретроспективного огляду за участю 116 пацієнок з ендометріальною карциномою в стадії IIIС ад'ювантна променева терапія призвела до значного поліпшення показників загальної виживаності серед пацієнок з пухлинами ендометріоїдної гістології, пухлинами високого ступеня злоякісності і пухлинами, що вражають парааортальні лімфатичні вузли. З іншого боку, для пацієнок з пухлинами низького ступеня злоякісності і пухлинами не ендометріоїдної гістології, які отримували променеву терапію, показники загальної виживаності істотно не відрізнялися від контрольної групи пацієнок, які променеву терапію НЕ отримували.²²⁹ В рамках багатоцентрового ретроспективного огляду за участю 73 пацієнок з ендометріальною карциномою в стадії IIIА, операція з подальшою комбінованою променевою терапією і хіміотерапією дозволила добитися найвищих показників 5-річної виживаності.²³⁰

Проспективне клінічне дослідження за участю 122 пацієток, яким було виконано повну резекцію локально розповсюдженої ендометріальної карциноми, також продемонструвало потенційну перевагу ад'ювантної хіміопроменевої терапії з подальшим курсом хіміотерапії, де розрахункова п'ятирічна виживаність без прогресування захворювання і загальна виживаність склали 73% і 84% відповідно.²³¹ В цілому, роль ад'ювантної променевої терапії в поєднанні з системною терапією для лікування ендометріальної карциноми групи високого ризику на сьогодні залишається предметом активних досліджень (наприклад, клінічні дослідження GOG 258, PORTEC-3).

Принципи променевої терапії

Променева терапія є широко поширеним методом лікування для пацієток з ендометріальною карциномою ефективність якої для поліпшення локально-регіонарного контролю очевидно доведена. Під терміном «Спрямована на пухлину променева терапія» мається на увазі променева терапія, безпосередньо спрямована на підтверджені або ймовірні пухлинні вогнища. Така променева терапія може виконуватися в форматі ДПТ і / або в форматі вагінальної брахітерапії.¹⁸⁴ Принципи променевої терапії, включаючи зони мішені і дози для променевої терапії на органах малого тазу та брахітерапії, докладно описані в алгоритмі (див. Розділ «Принципи променевої терапії» в Настанові NCCN щодо новоутворень матки).

Хоча ад'ювантна променева терапія, як правило, не супроводжується високими показниками вираженої захворюваності,²³² було організовано низку клінічних досліджень, спрямованих на вивчення некритичних несприятливих ефектів променевої терапії на якість життя (наприклад, діарея, симптоми з боку кишечника), які потребують подальшої наукової роботи для пошуку стратегій їх мінімізації.^{203,205,233} Так, в рамках клінічного дослідження PORTEC-2, вагінальна брахітерапія була пов'язана з поліпшенням якості життя у порівнянні з променевою терапією зовнішнім пучком за рахунок значного зменшення клінічних результатів.²⁰³ Таким чином, багатьом пацієткам, яким раніше призначалася б ДПТ, зараз з успіхом призначається вагінальна брахітерапія, і ця рекомендація відображена в даній Настанові NCCN. Пацієтки, яким було виконано променеву терапію, більш схильні до вагінального стенозу, що несприятливо позначається на сексуальній функції. Жінки можуть використовувати вагінальні розширювачі для профілактики або лікування вагінального стенозу. Використання вагінальних розширювачів можна починати через 2 - 4 тижні після завершення променевої терапії, після чого вагінальні розширювачі можуть використовуватися необмежену кількість часу (для інформації див. <http://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/resources/improving-your-vaginal-health-after-radiation-therapy>).

Післятерапевтичний моніторинг

Рекомендований протокол післятерапевтичного моніторингу при ендометріальній карциномі описаний в алгоритмі (див. Розділ «Лікарський моніторинг» у Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми)³⁵. Подібні рекомендації підкреслюють, що важливість інтенсивного моніторингу при даному захворюванні не підтверджена даними клінічних досліджень, а отже застосування додаткових діагностичних тестів не рекомендується.^{234,235}

Для пацієток з ендометріальною карциномою в клінічній стадії I та II частота рецидивів складає приблизно 15%;²³⁵⁻²³⁸ причому у від 50% до 70% таких пацієток рецидив проявляється характерною симптоматикою. У випадку більшості пацієток захворювання рецидивує в перші 3 роки після початкової терапії. Оскільки більшість рецидивів супроводжуються характерними симптомами, всім пацієткам необхідно надати письмову і усну інформацію щодо симптомів рецидиву захворювання.²³⁵ При першій появі таких тривожних симптомів, як кровотечі (кров'янисті виділення з піхви, кров у сечі або у калі), зниження апетиту, втрата маси тіла, біль (в ділянці малого тазу, черевної порожнини, біль у спині або в тазостегновому суглобі), кашель, задишка або набряки (живота або ніг) пацієнтці слід негайно звернутися до лікаря, не чекаючи наступного планового контрольного огляду.

Діагностична візуалізація відповідно до клінічних показань відіграє важливу роль для діагностики рецидивів. Робоча група NCCN рекомендує призначати діагностичну візуалізацію в залежності від наявних симптомів і клінічних побоювань щодо метастазування захворювання. Пацієткам, яким було виконано лікування з приводу ендометріальної карциноми в стадії III / IV, опційно рекомендується КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу кожні 6 місяців протягом перших трьох років лікарського моніторингу, і потім кожні 6 - 12 місяців протягом ще 2-х років.

У версію даної Настанови за 2017 рік було додано кілька нових рекомендацій щодо лікарського моніторингу на предмет рецидивів або метастазів ендометріальної карциноми за наявності відповідних підозр. КТ органів черевної порожнини / малого тазу і / або КТ органів грудної клітки рекомендується в залежності від симптомів або результатів фізикального огляду, які дають підстави підозрювати розвиток рецидиву або появу метастазів. Додаткові рекомендації щодо діагностичної візуалізації включають в себе ПЕТ / КТ всього тіла для окремих пацієток, яким може бути показана хірургічна операція / локально-регіонарна терапія, і / або МРТ органів малого тазу для пацієток, яким не була видалена матка.

Навіть за відсутності рецидивів післятерапевтичний лікарський моніторинг необхідний для того, щоб знизити рівень психосоціального стресу і поліпшити якість життя пацієток та їхніх родичів. Схема лікарського спостереження і моніторингу також передбачає собою планові профілактичні заходи (наприклад, вимірювання кров'яного тиску, огляд молочної залози, мамографія відповідно до клінічних показань, гваякова проба калу на приховану кров, імунізації). З пацієтками повинна вестися просвітницька та консультативна робота щодо здорового способу життя, контролю маси тіла, фізичних навантажень, відмови від паління, сексуального здоров'я, раціону харчування, а також потенційних пізніх і довгострокових побічних ефектів терапії (див. Настанову NCCN щодо ведення пацієток в стійкій ремісії, Настанову NCCN щодо відмови від паління і ресурс <http://www.cancer.org/treatment/survivorshipduringandaftertreatment/index>).^{233,239-241} В рамках лікарського моніторингу та спостереження також необхідно контролювати статус інших супутніх захворювань, які часто супроводжують пацієток, які страждають на ендометріальний рак..

Беручи до уваги відсутність проспективних клінічних досліджень, присвячених визначенню оптимальної частоти контрольних оглядів в рамках післятерапевтичного лікарського моніторингу, Робоча група NCCN вважає, що схема лікарського моніторингу, запропонована в алгоритмі лікування видається цілком доцільною. Застосування цитологічних мазків з піхви для пацієток без вираженої симптоматики більше не рекомендується відповідно до настанови SGO.^{234,235,238,242} У випадку пацієток, які проходили лікування з приводу ендометріальної карциноми в стадії I, ризик безсимптомного рецидиву в піхву є досить низьким (2.6%), особливо після ад'ювантної брахітерапії, і цитологічні вагінальні мазки, як такі, не є ефективним інструментом для діагностики рецидивів серед даної категорії пацієток.^{234,243} Недавній багатоцентровий огляд був присвячений вивченню корисності різних методів лікарського моніторингу на підставі вибірки в складі 254 пацієток з ендометріальними карциномами високого ступеня злоякісності. Результати вищевказаного огляду показали, що найчастіше рецидиви діагностували на підставі симптомів (56%) і рідше на підставі результатів фізикального огляду (18%), знімків контрольної КТ (15%), аналізу на СА-125 (10%) і цитологічного дослідження мазків з піхви (1%).²⁴⁴

Замісна гормональна терапія при гіпоестрогенемії

Після двобічної сальпінгоофоректомії, гіпоестрогенемія зазвичай супроводжується припливами, перепадами настрою, вагінальною сухістю, атрофією м'яких тканин малого тазу, остеопорозом і підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. У випадку жінок в постменопаузі вважається, що естрогенна замісна терапія здатна полегшувати або повністю усувати деякі симптоми і прояви гіпоестрогенемії. Проте, пацієнткам, яким було виконано двобічну сальпінгоофоректомію з приводу ендометріальної аденокарциноми, естрогенну замісну терапію, як правило, не призначають, виходячи з описів підвищеного ризику рецидиву, так як ендометріальну карциному традиційно прийнято вважати злоякісним новоутворенням, так чи інакше чутливим до естрогену.^{245,246} Таким чином, питання щодо естрогенної замісної терапії для таких пацієток на сьогодні залишається суперечливим.

Проте, на сьогодні так і не було доведено, що показники частоти рецидивів підвищуються серед пацієток з ендометріальною карциномою, які отримують естрогенну замісну терапію після гістеректомії. Кілька ретроспективних клінічних досліджень, присвячених вивченню естрогенної замісної терапії після лікування ендометріальної карциноми на ранніх стадіях не виявили збільшення показників частоти рецидивування пухлини або онкологічної смертності.²⁴⁷⁻²⁴⁹ Що стосується пацієток з ендометріальними карциномами в стадії I або II, яким було виконано гістеректомію, рандомізоване клінічне дослідження естрогенної замісної терапії з контрольною групою на плацебо за підсумками періоду подальшого спостереження тривалістю 35.7 місяці не виявило підвищення частоти рецидивів або розвитку нових онкологічних захворювань.²⁵⁰ Проте, з іншого боку, клінічні дослідження естрогенної замісної терапії серед жінок в постменопаузі, які раніше не страждали онкологічними захворюваннями, виявили значне підвищення ризику розвитку раку молочної залози.²⁵¹

Спочатку, результати клінічного дослідження самостійної естрогенної терапії Ініціативи жіночого здоров'я (WHI) за участю пацієток після гістеректомії (n = 10,739) продемонстрували підвищення ризику розвитку раку молочної залози і серцево-судинних захворювань (наприклад, інсульту), основною причиною яких вважалася естрогенна замісна терапія, в зв'язку з чим дослідження було достроково припинене.²⁵² Проте, зібрані на сьогодні дані довгострокового спостереження за пацієнтками, які встигли взяти участь в даному клінічному дослідженні, показали, що ризик, пов'язаний із самостійною естрогенною терапією (без прогестерона) для жінок більш молодого віку (<60 років), яким було виконано гістеректомію, потенційно є на порядок нижчим, ніж було отримано на підставі вихідних даних.²⁵³

Робоча група NCCN сходиться на тому, що естрогенна замісна терапія представляється раціональним варіантом для пацієток з пухлинами групи низького ризику рецидиву, проте, рішення щодо призначення подібної терапії повинно прийматися суто в індивідуальному порядку за результатами детального обговорення з пацієнткою.^{254,255} Якщо проводиться ад'ювантне лікування, перед початком гормональної терапії має бути період очікування від 6 до 12 місяців, причому робоча група NCCN наполегливо рекомендує пацієнткам, які бажають отримувати гормональну замісну терапію, брати участь в клінічних дослідженнях. Селективні модулятори рецепторів естрогену (SERM) видаються досить привабливим варіантом гормональної замісної терапії.^{256,257} Проте, на сьогодні необхідно отримати дані довгострокових порівняльних досліджень кон'югованих естрогенів і селективних модуляторів рецепторів естрогена в якості гормональної замісної терапії. Варіанти негормональної терапії слід розглядати у випадку пацієток, яким гормональна замісна терапія не рекомендується в зв'язку з різними факторами ризику (куріння, рак молочної залози в анамнезі, множинні перенесені інсульти).^{258,259}

Лікування рецидивуючої або метастазуючої карциноми

Локалізована пухлина

Пацієнткам з локальним або регіонарним рецидивом ендометріальної карциноми показано обстеження, на підставі результатів якого приймається рішення щодо подальшого лікування (див. розділ «Клінічні прояви» у Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми). У випадку рецидиву, обмеженого виключно піхвою або областю малого тазу) існує досить ефективна терапія другого ряду (як правило, променева терапія і / або операція або системна терапія). У випадку пацієток, які раніше не отримували променеву терапію на ділянку рецидиву, а також у випадку пацієток, які раніше отримували тільки брахітерапію, Робоча група NCCN

рекомендує призначати променеву терапію плюс брахітерапію або операцію. Променева терапія при ізольованих рецидивах в піхву дозволяє домогтися гарних показників локального контролю, причому п'ятирічна виживаність становить від 50% до 70%.²⁶⁰⁻²⁶² Прогноз для пацієнтки на порядок погіршується за наявності злоякісних вогнищ за межами піхви або при залученні тазових лімфатичних вузлів.²⁶¹ Серед пацієнток, яким було виконано променеву терапію, рецидиви, обмежені ділянкою малого тазу, зустрічаються досить рідко, і порядок лікування подібних пацієнток залишається неоднозначним. Для пацієнток, які раніше перенесли тільки брахітерапію в ділянці рецидиву, рекомендується хірургічна резекція з або без інтраопераційної променевої терапії (ІОПТ) (категорія 3 для інтраопераційної променевої терапії). Для пацієнток, які раніше отримували променеву терапію зовнішнім пучком на ділянці рецидиву, рекомендовані варіанти терапії з приводу ізольованого рецидиву включають в себе: 1) хірургічне лікування з (або без) додаткової інтраопераційної променевої терапії (категорія 3 для інтраопераційної променевої терапії); і / або 2) системна терапія з (або без) паліативної променевої терапії. Відомі випадки, коли деяким, ретельно відібраним пацієнткам виконувалася радикальна операція (тазова екзентерація), після якої п'ятирічна виживаність становила приблизно 20%.²⁶³⁻²⁶⁶

Порядок лікування при залученні парааортальних або загальних клубових лімфовузлів, а також при рецидивах в очеревині і у верхньому відділі черевної порожнини описаний в алгоритмі (див. розділ «*Додаткова терапія*» в Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми). Проте, за наявності великих макроскопічних залишкових злоякісних вогнищ у верхньому відділі очеревини рекомендується більш агресивне лікування рецидиву відповідно до рекомендацій щодо лікування розсіяних метастазів, представленим в розділі «*Терапія при рецидиві*» Настанови NCCN щодо ендометріальної карциноми. При резектабельних ізольованих метастазах рекомендується розглянути можливість хірургічної резекції та / або променевої терапії або абляційної терапії. Лікуючий лікар також може розглянути варіант призначення системної терапії (категорія 2В). Наступні рецидиви або злоякісні осередки, що не піддаються локальній терапії, необхідно лікувати як розсіяні метастази. У лікуванні пацієнток з системним розповсюдженням захворювання також слід розглянути паліативні заходи (див. Настанову NCCN щодо паліативної терапії і ресурс <http://emedicine.medscape.com/article/270646-overview>).

Системне розповсюдження

У випадку пацієнток з безсимптомними, гормон-рецептор-позитивними розсіяними метастатичними осередками низького ступеня злоякісності рекомендовані варіанти лікування включають в себе гормональну терапію з подальшим початком системної хіміотерапії при прогресуванні захворювання. При симптоматичних метастатичних пухлинах високого ступеня злоякісності або великого обсягу показана системна терапія з (або без) паліативної променевої терапії. При персистуючому прогресуванні розсіяних метастазів рекомендується найкраща підтримуюча терапія або участь в клінічних дослідженнях.

Гормональна терапія

Роль гормональної терапії при рецидивуючих або метастазуючих злоякісних новоутвореннях переважно вивчалася для пацієток з пухлинами виключно ендометріюїдної гістології. Гормональна терапія також може бути показана окремим пацієткам з ендометріальною стромальною саркомою (див. розділ «Саркома матки» в даному розділі «Обговорення»). Гормональні препарати, які застосовуються для лікування метастазуючої карциноми, включають в себе мегестрол з чергуванням тамоксифена, тільки прогестагенні препарати, інгібітори ароматази, тільки тамоксифен або фулвестрант.^{165-167,267-269} На сьогодні не було виділено жодних конкретних препаратів, дозувань або схем, які доведено були б більш ефективними, ніж інші. До числа основних предикторів відповіді на гормональну терапію при метастазуючих пухлинах відносять хорошу ступінь диференціації, експресію рецепторів ER / PR, тривалий період часу до настання рецидиву, а також локалізацію і обсяг метастазів за межами ділянки малого тазу (особливо в легенях).

При безсимптомних розсіяних метастазах або розсіяних метастазах низького гістологічного ступеня злоякісності гормональна терапія на основі прогестагенних препаратів зазвичай викликає помітний регрес захворювання, особливо у пацієток з карциномами, позитивними на ER / PR.^{169,270-272} Частота відповіді на тамоксифен досягає 20% для пухлин, що не відповідають на стандартну терапію на основі прогестерона.^{273,274} Тамоксифен іноді також призначають в поєднанні з прогестагенними препаратами, однак, було зафіксовано кілька випадків, коли подібна комбінація призводила до настання небажаних тромбоемболічних явищ четвертого ступеня тяжкості.^{165,267,275} У випадку деяких пацієток прогестагенні препарати або тамоксифен можна замінювати на інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол).^{168,169,272,276}

Інші види гормональної терапії досконально не вивчалися, і ад'ювантна терапія гормональними препаратами практично не порівнювалася з цитотоксичною хіміотерапією.^{169,277} При прогресуванні захворювання після гормональної терапії рекомендується розглянути можливість призначення цитотоксичної хіміотерапії. Проте, участь в клінічних дослідженнях або найкраща підтримуюча терапія (див. *Настанову NCCN щодо паліативної терапії*) також є доречними варіантами для пацієток з дисемінованими рецидивуючими метастазами, які дають слабку відповідь на гормональну терапію і хіміотерапію.

Системна терапія

Хіміотерапія при ендометріальній карциномі була і залишається предметом численних клінічних досліджень.^{278,279} На підставі клінічних даних, доступних на сьогодні, можна зробити висновок про те, що комбінованим режимам хіміотерапії надається перевага при метастазуючій карциномі, рецидивуючій карциномі і карциномі високого рівня ризику, за умови що такі режими задовільно переносяться пацієткою. Також допускається призначати і режими цитотоксичної монотерапії (див. Розділ «Системна терапія при метастазуючій карциномі, рецидивуючій карциномі і карциномі високого рівня ризику» у Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми). Рекомендовані режими комбінованої хіміотерапії включають в себе карбоплатин / паклітаксел, цисплатин / доксорубіцин, цисплатин / доксорубіцин / паклітаксел, карбоплатин / доцетаксел, карбоплатин / паклітаксел / бевацизумаб, іфосфамід / паклітаксел (категорія 1 при карциносаркомі), цисплатин / іфосфамід (при карциносаркомі), карбоплатин / паклітаксел / трастузумаб (при HER2-позитивній серозній карциномі і еверолімус / летрозол (при пухлинах з ендометріюїдною гістологією). Див. розділ «Системна терапія при метастазуючій карциномі, рецидивуючій карциномі і карциномі високого рівня ризику» в Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми.

Рандомізоване клінічне дослідження третьої фази (GOG 177) було присвячене порівнянню двох різних комбінованих режимів хіміотерапії для пацієток з поширеною / метастазуючою або рецидивуючою ендометріальною карциномою. В рамках цього дослідження 273 пацієтки були в довільному порядку поділені на наступні групи: 1) цисплатин, доксорубіцин і паклітаксел; або 2) цисплатин і доксорубіцин. Трипрепаратний режим був пов'язаний з поліпшенням показників виживаності (15 місяців проти 12 місяців, P <.04), однак, при цьому супроводжувався значно більш вираженими токсичними побічними ефектами (тобто, периферична невротія), в зв'язку з чим, даний режим застосовується досить рідко.^{280,281} В даній версії Настанови NCCN ці режими віднесені до категорії 2A, оскільки більшість членів Робочої групи NCCN сходяться на тому, що режим карбоплатин / паклітаксел є менш токсичним режимом (див. розділ «Системна терапія при метастазуючій карциномі, рецидивуючій карциномі і карциномі високого рівня ризику» в Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми).

Частота відповіді на інші режими комбінованої хіміотерапії відрізняється від 31% до 81%, однак, регрес пухлини при цьому триває відносно недовго. Медіана виживаності для пацієток в клінічних дослідженнях подібних режимів склала приблизно 1 рік.^{278,279}

Карбоплатин і паклітаксел все частіше і частіше призначаються при розповсюдженій / метастазуючій або рецидивуючій ендометріальній карциномі, де частота відповіді на терапію становить близько 40% - 62%, а загальна виживаність становить від 13 до 29%.²⁸²⁻²⁸⁵ Клінічне дослідження другої фази (GOG 209) порівнювало карбоплатин і паклітаксел з цисплатином, доксорубіцином, паклітакселом і філграстимом (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор).²⁸² Дані клінічного дослідження, представлені на національному з'їзді, показали, що онкологічні результати суттєво не відрізняються, проте, профіль токсичності і переносимості схиляється у бік карбоплатина / паклітаксела. Таким чином, на сьогоднішній день режим карбоплатин / паклітаксел є найкращим підходом для багатьох пацієток. У випадку пацієток, яким протипоказаний паклітаксел, в комбінації з карбоплатином допускається призначати доцетаксел.²⁸⁶

Одне клінічне дослідження II фази було спочатку присвячене вивченню ефективності додавання бевацизумаба до карбоплатина і паклітаксела. У дослідженні взяли участь 15 пацієток з розповсюдженою або рецидивуючою ендометріальною карциномою.²⁸⁷ Хоча дане дослідження було достроково закрито в зв'язку з початком клінічного дослідження на національному рівні, за його результатами було виконано ретроспективний аналіз, до вибірки якого увійшли дані по ще 27 пацієткам, які отримували карбоплатин / паклітаксел / бевацизумаб з приводу розповсюдженого або рецидивуючого ендометріального раку.²⁸⁸ Колективна медіана виживаності без прогресування захворювання склала 2 0 місяців при медіані загальної виживаності в 50 місяців. Була виведена загальна частота відповіді на терапію в 82.8%, причому у підвибірці в складі 8 пацієток, які отримували цей трипрепаратний режим в якості терапії другого ряду після карбоплатина / паклітаксела частота відповіді на терапію склала 87.5%.²⁸⁸

На даний момент ведеться дослідження комбінації еверолімуса і летрозола для лікування рецидивуючої ендометріальної карциноми, причому попередні результати для пухлин ендометріальної гістології представляються досить багатообіцяючими. Згідно з представленими результатами, частота клінічного поліпшення і частота об'єктивної відповіді для вибірки в 35 пацієток склали 40% і 32% відповідно.²⁸⁹

Для пацієток, яким протипоказані комбіновані режими хіміотерапії, варіанти монотерапії включають в себе паклітаксел, паклітаксел, пов'язаний альбуміном, цисплатин, карбоплатин, доксорубіцин, ліпосомальний доксорубіцин, топотекан і доцетаксел (категорія 2В для доцетаксела) (див. розділ «Системна терапія при метастазуючій карциномі, рецидивуючій карциномі і карциномі високого рівня ризику» у Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми).^{169,290-292} Коли режими на основі одного препарату використовуються в якості терапії першого ряду, частота відповіді різниться від 21% до 36%.^{272,293} Коли препарати монотерапії призначаються в якості терапії другого ряду, частота відповіді різниться від 4% до 27%, причому паклітаксел має найбільшу терапевтичну активність в даних обставинах.²⁹³

Деякі онкологи вважають за краще використовувати ліпосомальний доксорубіцин, оскільки даний препарат є менш токсичним, ніж звичайний доксорубіцин; частота відповіді на ліпосомальний доксорубіцин склала 9.5% .²⁹⁴ Доцетаксел також рекомендований для призначення в якості препарату монотерапії, однак, подібна рекомендація відноситься до категорії 2B, оскільки деякі члени Робочої групи вважають застосування доцетаксел недоцільним у зв'язку з його менш вираженою терапевтичною активністю (частота відповіді 7.7 %), ніж у інших препаратів.^{164,295}

У когорті поширеної ендометріальної карциноми (n = 24) в рамках фази Ib клінічного дослідження KEYNOTE-028 стійкі протипухлинні ефекти були відзначені в невеликій підвбірці пацієток з пухлинами, позитивними на ліганду програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1) (3 випадки часткового регресу, 3 випадку стабільного перебігу захворювання).²⁹⁶ Клінічні дослідження також показали, що пухлини з дефіцитом генів репарації помилково спарених нуклеотидів (dMMR-позитивні пухлини) також чутливі до блокади рецептора ліганд програмованої клітинної смерті-1 (PD-1).²⁹⁷⁻²⁹⁹ Нещодавно були опубліковані результати дослідження за участю пацієток, які страждають на dMMR-позитивні пухлини різної локалізації. Серед пацієток з dMMR-позитивною ендометріальною карциномою, які отримували пембролізумаб (n = 15), частота об'єктивного регресу пухлини склала 52%, а частота контролю захворювання склала 73% (3 випадки повного регресу, 5 випадків часткового регресу і 3 випадки стабільного перебігу захворювання).²⁹⁷ Управління США з нагляду в сфері продуктів харчування та лікарських препаратів (FDA) в 2017 році розширило зареєстровані показання до лікування пембролізумабом, які відтепер включають в себе будь-які нерезектабельні або метастазуючі солідні пухлини з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом генів репарації помилково спарених нуклеотидів, для яких відсутні інші задовільні варіанти лікування.²⁹⁹ Члени Робочої групи NCCN проголосували за те, щоб включити пембролізумаб в якості допустимого варіанту лікування при MSI-H / dMMR-позитивних ендометріальних пухлинах і при рецидиві ендометріальною карциноми рекомендують виконувати тестування на MSI-H або dMMR.

На сьогодні ведуться клінічні дослідження, присвячені оцінці нових біологічних і молекулярних препаратів для лікування рецидивуючої або метастазуючої ендометріальної карциноми.^{164,300} Отже, для бевацизумаба частота відповіді на терапію склала 13.5%, а загальна виживаність склала 10,5 місяців в рамках другої фази клінічного дослідження за участю пацієток, які страждають на персистоючу або рецидивуючу ендометріальну карциному.³⁰¹ Темсіролімус застосовувався в якості препарату першого ряду або другого ряду при рецидивуючій або метастазуючій ендометріальній карциномі, і частота часткової відповіді на препарат склала 4% в умовах терапії другого ряду.³⁰² На підставі результатів подібних досліджень Робоча група NCCN рекомендує розглядати бевацизумаб або темсіролімус як доречні варіанти біологічної монотерапії для пацієток, у яких захворювання прогресувало під час попередньої цитотоксичної хіміотерапії.³⁰⁰⁻³⁰³

Серозні карциноми, світлоклітинні карциноми і карциносаркоми матки

Оглядова інформація

Серозні карциноми матки, світлоклітинні карциноми матки, карциносаркоми і недиференційовані / дедиференційовані карциноми вважаються більш агресивними гістологічними варіантами злякисних епітеліальних пухлин, які пов'язані з більш високим ризиком виявлення позаматкових вогнищ при початковому встановленні діагнозу.³⁰⁴⁻³¹¹ Карциносаркоми - це агресивні пухлини, які стадіюються як ендометріальний рак високого ступеня злякисності.^{312,313} Серозні карциноми матки, світлоклітинні карциноми матки, карциносаркоми і недиференційовані / дедиференційовані карциноми вважаються гістологічними варіантами групи підвищеного ризику і високого ступеня злякисності за замовчуванням, хоча дані пухлини і стадіюються на підставі тієї ж системи стадіювання FIGO / AJCC, що і проста ендометріальна карцинома FIGO / AJCC (див. Таблицю 1).⁵⁶

На сьогодні гістопатологи вважають, що карциносаркоми (також відомі як злякисні змішані мезодермальні пухлини Мюллера) представляють собою саме метапластичні карциноми, а не саркоми матки. Таким чином, карциносаркоми були віднесені до розділу даної Настанови NCCN, присвяченому злякисним епітеліальним пухлинам групи високого ризику (див. розділ «Серозна карцинома, світлоклітинна карцинома або карциносаркома» в Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми).^{308,311,314,315} Навіть у пацієток з пухлиною, яка, в цілому, справляє враження ранньої стадії, можуть виявлятися віддалені метастази.

Отже, даній категорії пацієнок не рекомендується лікування зі збереженням репродуктивної функції у зв'язку з більш агресивним характером пухлини. Якщо вирішено застосовувати техніку картування сторожового лімфатичного вузла, це необхідно робити з особливою обережністю.

Пацієнтки, які страждають на серозну карциному матки, світлоклітинну карциному матки, карциносаркому або недиференційовану / дедиференційовану карциному, можуть поступати в онкологічні центри з недиагностованим новоутворенням малого тазу, аномальним патологічним результатами мазка шийки матки і асцитом, крім характерного симптому кровотеч після менопаузи. Як Робоча група NCCN, так і SGO рекомендують призначати аналіз на СА-125 і МРТ або КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу перед операцією, щоб визначити наявність або відсутність позаматкових вогнищ. Для цих цілей також може застосовуватися і ПЕТ.³⁰⁴ Характер розповсюдження рецидивування захворювання часто нагадує рак яєчників.

Терапія

При подібних агресивних патогістологічних варіантах пухлини, як правило, рекомендується комбінована мультимодальна терапія. Тотальна гістеректомія / двобічна сальпінгоофоректомія з хірургічним стадіюванням, взяттям зразків перитонеальних змивів для цитологічного дослідження, біопсією сальника і очеревини. При макроскопічних осередках також слід розглянути можливість максимальної циторедукції пухлини (див. розділ «Принципи хірургічного стадіювання і оцінювання» у Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми)³¹⁶ Мінімально інвазивні хірургічні техніки представляються кращими там, де це доцільно.³¹⁷⁻³²¹

Ад'ювантна терапія призначається в дуже індивідуалізованому порядку.³²²⁻³²⁹ Для пацієнок із захворюванням в стадії ІА без міометріальної інвазії рекомендовані варіанти лікування включають в себе наступне: 1) хіміотерапія з (або без) вагінальної брахітерапії (підхід, якому надається перевага); 2) медичне спостереження за відсутності залишкових вогнищ серозної карциноми або світлоклітинної карциноми в хірургічних зразках гістеректомії; або 3) ДПТ з (або без) додаткової вагінальної брахітерапії.^{330,331} Для всіх інших пацієнок з більш пізніми стадіями пухлини варіантом лікування, якому надається перевага є системна терапія з (або без) додаткового курсу спрямованої на пухлину променевої терапії.^{306,323,327,332} Ад'ювантна терапія на основі препаратів платини / таксанів, очевидно, призводить до поліпшення показників виживаності серед пацієнок з серозною карциномою матки і світлоклітинною карциномою матки, в той час як іфосфамід / паклітаксел (категорія 1) рекомендований при карциносаркомахи (див. розділ «Серозні карциноми, світлоклітинні карциноми і карциносаркоми матки» в даному розділі Обговорення та див. розділ «Системна терапія при метастазуючій карциномі, рецидивуючій карциномі і карциномі високого рівня ризику» в Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми)^{304-306,333-335}

Повне терапевтичне опромінення органів черевної порожнини і малого тазу з (або без) додатковим курсом брахітерапії більше не рекомендується в якості варіанту первинної терапії для пацієнок із захворюванням на пізніх стадіях, оскільки Робоча група NCCN більше не вважає планове застосування методу повного терапевтичного опромінення органів черевної порожнини доречним і доцільним.^{178,332,336}

Хіміотерапія з додатковим курсом променевої терапії (або без нього) вважається більш ефективною, ніж самостійна променева терапія.³²³ На сьогодні є спірні дані щодо частоти абдомінальних рецидивів в даній вибірці пацієнток.^{332,337-341} Повне терапевтичне опромінення черевної порожнини не розглядається в якості спрямованої на пухлину променевої терапії (див. розділ «*Принципи променевої терапії*» у Настанові NCCN щодо новоутворень матки). Як вже говорилося раніше, під терміном «*Спрямована на пухлину променева терапія*» мається на увазі променева терапія, безпосередньо спрямована на підтвердження або ймовірні пухлинні вогнища. Така променева терапія може виконуватися у форматі ДПТ і / або у форматі вагінальної брахітерапії. В цілому, спрямована на пухлину ДПТ виконується на ділянку малого тазу із захопленням або без захоплення парааортальної ділянки .

Кілька клінічних досліджень були присвячені вивченню парадигми лікування серозних або світлоклітинних карцином. Недавнє клінічне дослідження другої фази продемонструвало сприятливі наслідки для пацієнток з папілярними серозними карциномами при одночасній променевій терапії на органах малого тазу та хіміотерапії паклітакселом з подальшим додатковим курсом ад'ювантної хіміотерапії паклітакселом,³⁴² що дозволяє зробити висновок про потенційну ефективність комбінованої терапії в подібних обставинах. Також було виконано ретроспективний аналіз даних для 279 пацієнток з серозними або світлоклітинними карциномами, які проходили лікування на основі великих онкологічних центрів. Ад'ювантна терапія (променева терапія, системна терапія або хіміопроменева терапія) була пов'язана з поліпшенням показників загальної виживаності при захворюванні в стадіях ІВ-ІІ, але не в стадії ІА (співвідношення ризиків 0.14; довірчий інтервал 95%, 0.02- 0.78; P = .026).³¹⁷ Крім того, результати щодо виживаності істотно не відрізнялися в залежності від хірургічної техніки, що використовувалася (робот-асистуюча, лапароскопія або лапаротомія).

Два багатоцентрових ретроспективних огляди були присвячені вивченню впливу ад'ювантної терапії (вагінальна брахітерапія, n = 103; ад'ювантна променева терапія на органи малого тазу або хіміотерапія, n = 115) для пацієнток з папілярними серозними карциномами матки в стадії ІА. В обох когортах показники виживаності без прогресування захворювання і загальної виживаності виявилися кращими для пацієнток, яким було виконано хірургічне стадіювання / лімфаденектомію, ніж для пацієнток, які не проходили стадіювання.^{343,344} Вагінальна брахітерапія дозволила добитися зниження частоти вагінальних рецидивів, однак, не призвела до поліпшення показників виживаності без прогресування захворювання і загальної виживаності.³⁴³ Серед пацієнток, які не проходили стадіювання, хіміотерапія або променева терапія на органи малого тазу була пов'язана з поліпшенням показників виживаності без прогресування захворювання і загальної виживаності, однак, подібних поліпшень щодо виживаності серед пацієнток після хірургічного стадіювання зафіксовано не було.³⁴⁴

Недавнє рандомізоване клінічне дослідження другої фази було присвячене вивченню додавання трастузумаба до режиму карбоплатин / паклітаксел для пацієнток з розповсюдженою або рецидивуючою серозною карциномою матки, позитивною на рецептор епідермальний фактор росту 2 (HER2) / псу.³⁴⁵ Серед пацієнток із захворюванням в стадії ІІІ / ІV, яким було виконано первинну терапію (n = 41), медіана виживаності без прогресування захворювання склала 17.9 місяці проти 9.3 місяці в експериментальній і в контрольній групі відповідно (P = 0.013). Виживаність без прогресування захворювання при рецидивуючій пухлині (n = 17) склала 9.2 місяці проти 6.0 місяці (P = 0.003). Додавання трастузумаба дозволило поліпшити виживаність без прогресування захворювання, не призводячи при цьому до підвищення загальної токсичності.

Для лікування карциносаркоми іфосфамід історично вважається найбільш ефективним препаратом для монотерапії.^{334,346,347} Клінічне дослідження третьої фази, присвячене вивченню розповсюдженої карциносаркоми, показало, що комбінація іфосфаміду і паклітаксела дозволяє підвищити показники виживаності і є менш токсичною, ніж раніше застосовуваний режим цисплатин / іфосфамід.^{334,348} Загальна виживаність склала 13.5 місяці в групі іфосфаміда / паклітаксела проти 8.4 місяці в групі тільки іфосфаміда. Таким чином, режим іфосфамід / паклітаксел є рекомендацією категорії І у цій Настанові NCCN (див. розділ «*Системна терапія при метастазуючій карциномі, рецидивуючій карциномі і карциномі високого рівня ризику*» у Настанові NCCN щодо ендометріальної карциноми).^{334,336} Проте, токсичність іфосфаміда призвела до початку клінічних досліджень, присвячених пошуку режимів, що краще переносяться. Клінічне дослідження другої фази показало, що режим паклітаксел / карбоплатин також є ефективним при карциносаркомі (частота відповіді 54%).³⁴⁹ На сьогодні ведеться клінічне дослідження

GOG, яке присвячене оцінюванню режиму іфосфамід / паклітаксел порівняно з режимом карбоплатин / паклітаксел.³¹² Робоча група NCCN розглядає режим карбоплатин / паклітаксел як більш ефективний режим ад'ювантної терапії при локалізованих ендометріальних карциномах, обмежених тілом матки, включаючи карциносаркоми.

Дані щодо карциносаркоми вказують на те, що ад'ювантна променева терапія на органи малого тазу дозволяє знизити частоту локальних рецидивів у порівнянні з виключно хірургічним лікуванням.³⁵⁰⁻³⁵⁵ Подібне поліпшення показників локального контролю в деяких дослідженнях на основі серії клінічних випадків корелювало з поліпшенням показників виживаності, хоча інші дані і вказують на те, що лімфаденектомія пов'язана з більшою клінічною користю.³⁵⁴⁻³⁵⁷ Клінічне дослідження третьої фази (GOG 150) за участю пацієток, у яких були діагностовані карциносаркоми матки, дозволило виявити тенденцію до скорочення смертності для пацієток, які отримували цисплатин / іфосфамід у порівнянні з повним терапевтичним опроміненням черевної порожнини ($P = .085$), хоча в рамках даного клінічного дослідження, яке не має достатньої статистичної потужності, подібні розходження і не перетнули поріг статистичної значущості.^{336,341} Недавнє когортне дослідження за участю пацієток, у яких були діагностовані злоякісні змішані мезодермальні пухлини Мюллера на ранніх стадіях, показало, що післяопераційна хімотерапія дозволяє поліпшити показник виживаності без прогресування захворювання у порівнянні з променевою терапією або лікарським спостереженням.³¹²

Саркоми матки

Оглядова інформація

У 2017 році за приблизними оцінками очікується приблизно 4910 нових випадків саркоми матки.³⁵⁸ Саркоми матки - це злоякісні мезенхімальні пухлини, до яких належить ендометріальна стромальна саркома, недиференційована саркома матки і лейоміосаркома матки (див. розділ «Класифікація сарком матки» у Настанові NCCN щодо саркоми матки). За результатами виконаного в 2012 році систематичного огляду даних за період з 1970 по 2011 рік, лейоміосаркома матки виявилася найбільш поширеним підтипом (63%), на другому місці опинилася епітеліальна стромальна саркома (21%), а далі - підтипи, що зустрічаються рідше, такі як недиференційована саркома матки.³⁵⁹ У матці можуть розвиватися також досить рідкісні підтипи злоякісних мезенхімальних пухлин, включаючи аденосаркому, рабдоміосаркому (РМС) і ПЕКому.³⁶⁰ Карциносаркоми раніше класифікувалися як саркоми матки і відносилися до відповідного алгоритму лікування аж до середини 2000-х років, однак, зараз подібні пухлини відносяться до епітеліальних пухлин високого ступеня злоякісності (карцинома).³⁰⁸ Скринінг на синдром Лінча пацієнткам зі злоякісними мезенхімальними пухлинами, як правило, не проводиться.

Ендометріальні стромальні саркоми складаються з клітин, що нагадують ендометріальну строму в проліферативній фазі.^{360,361} Ендометріальні стромальні саркоми характеризуються різномірною сумішню морфологічних і генетичних ознак.

Значна частина таких пухлин (аж до половини) містить злиття генів JAZF1-SUZ12 (раніше JAZF1-JJAZ1) і представлена новоутвореннями низького ступеня злоякісності і ранньої стадії.³⁶²⁻³⁶⁵ Відносно недавно також було виділено більш агресивний варіант ендометріальної стромальної саркоми високого ступеня злоякісності з унікальною перестановкою генів YWHAЕ -FAM22A / В, також відомих як YWHAЕ-NUTM2A / В.^{366,367} На підставі подібних результатів ендометріальні стромальні саркоми були поділені на підтип низького ступеня злоякісності і високого ступеня злоякісності на основі патогістологічних характеристик, клінічної картини і результатів лікування. У світлі такої нової інформації Всесвітня організація здоров'я (ВООЗ) опублікувала оновлене (4-е) видання Класифікації пухлин жіночих репродуктивних органів ВООЗ. Оновлене видання від 2014 року виділяє ендометріальну стромальну саркому низького ступеня злоякісності і ендометріальну стромальну саркому високої патогістологічної злоякісності як два окремі патогістологічні варіанти.³⁶⁸

Недавній науковий прогрес в цьому напрямі також дозволив поглибити уявлення про молекулярні характеристики подібних пухлин, що призвело до ідентифікації генетичних сигнатур, які характеризують деякі підтипи саркоми матки. Станом на сьогодні мезенхімальні пухлини переважно діагностуються на підставі патогістологічних критеріїв, і результати молекулярних досліджень не використовуються в рамках планового патогістологічного дослідження. Проте, молекулярний аналіз (наприклад, ідентифікація характерних транслокацій) може допомогти в класифікації складних випадків і в пошуку подальших терапевтичних мішеней.

Стадіювання і лікування

В обстеженні пацієток з підозрою на саркому матки біопсія є корисним діагностичним інструментом, хоча чутливість біопсії в подібних обставинах дещо нижча, ніж у випадку ендометріальної карциноми. Ендометріальні стромальні саркоми і лейоміосаркоми матки зазвичай діагностуються за результатами гістеректомії. Попередня версія системи стадіювання FIGO / AJCC для ендометріальних карцином була ефективною для стадіювання ендометріальної стромальної саркоми і лейоміосаркоми матки, і стадія захворювання зазвичай підвищувалася у випадку використання більш ранньої системи стадіювання AJCC.³⁶⁹ Нова система стадіювання ендометріальних стромальних сарком і лейоміосарком матки, розроблена FIGO / AJCC, яка вступила в силу в 2009 році, відтепер враховує характерні відмінності між саркомами матки і ендометріальними карциномами.^{56,370}

Підтвердження типу злоякісної мезенхімальної пухлини на основі результатів експертного патогістологічного дослідження має критичне значення. Крім того, первинне діагностичне обстеження також має включати в себе діагностичну візуалізацію на основі КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу або комбінованої МРТ / КТ. На етапі діагностичного обстеження також важливо визначити, чи обмежується саркома тілом матки, чи у пацієтки наявні позаматкові пухлинні вогнища. МРТ органів малого тазу можна виконувати для оцінки ступеня розповсюдження локальної пухлини і пошуку залишкових злоякісних вогнищ у випадку, якщо матка або придатки не видалалися, а також в разі неповного видалення (тобто супрацервікальна гістеректомія, міомектомія, потенційна фрагментація пухлини, інтраперитонеальна морцеляція). ПЕТ / КТ всього тіла призначається для верифікації неоднозначних результатів. Для пацієток без протипоказань до операції гістеректомія з або без двобічної сальпінгоофоректомії вважається кращим первинним методом лікування у випадку саркоми матки (див. розділ «Первинна терапія» в Настанові NCCN щодо саркоми матки)³⁷¹

Робоча група NCCN рекомендує виконувати тестування пухлини на ER / PR для отримання необхідної інформації для прийняття рішення щодо подальшого втручання на яєчниках, особливо у випадку жінок молодого віку в пременопаузі. В цілому, двобічна сальпінгоофоректомія вважається найкращим варіантом при ендометріальній стромальній саркомі низького ступеня злоякісності і при пухлинах, що експресують ER / PR, хоча у випадку жінок репродуктивного віку необхідність втручання на яєчниках визначається в індивідуальному порядку.

Саркому матки необхідно видаляти єдиним блоком для оптимізації результатів. Інтраперитонеальна морцеляція протипоказана.¹⁴²⁻¹⁴⁵ При інцидентальних саркомах матки, діагностованих після гістеректомії, в разі фрагментації хірургічного зразка рекомендується діагностична візуалізація, а також слід розглянути можливість повторної діагностичної операції. Збереження яєчників допускається у випадку окремих пацієток з лейоміосаркомою на ранніх стадіях, які бажають

зберегти гормональну функцію.³⁷² Додаткове хірургічне видалення повинне в індивідуальному порядку призначатися в залежності від клінічної картини і інтраопераційних знахідок. Питання лімфаденектомії залишається дискусійним.^{2,360,372-375} Саркоми матки високого ступеня злоякісності, як правило, супроводжуються наявністю гематогенних метастазів у легені, в той час як метастази в лімфатичні вузли при даному типі пухлини зустрічаються доволі рідко.

Для пацієнок із саркомами, неоперабельними за медичними протипоказаннями, варіанти лікування включають наступне: ДПТ органів малого тазу з або без додаткового курсу брахітерапії і / або системної терапії.

Ендометріальна стромальна саркома низького ступеня злоякісності

У випадку ендометріальної стромальної саркоми стадії I за відсутності ознак залишкових пухлинних вогнищ після первинної операції (тотальна гістеректомія / двобічна сальпінгоофоректомія) пацієнці може бути рекомендовано спостереження (див. розділ «Додаткова терапія» у Настанові NCCN щодо саркоми матки).^{373,374} Рекомендовані варіанти ад'ювантної терапії при ендометріальній стромальній саркомі стадії I включають спостереження (особливо для пацієнок в менопаузі або перед двобічною сальпінгоофоректомією) або терапію, спрямовану на блокування рецепторів естрогену (категорія 2B). Післяопераційна терапія, спрямована на блокування рецепторів естрогену, рекомендована при ендометріальній стромальній саркомі в стадіях з II по IV. Ад'ювантна ДПТ може додатково призначатися при захворюванні стадії II-IVA (категорія 2B). Паліативна променева терапія може призначатися як доповнення до терапії, спрямованої на блокування рецепторів естрогену, для пацієнок із захворюванням стадії IVB.^{360,376,377} Зазвичай у межах гормональної терапії застосовуються інгібітори ароматази (надається перевага), мегестролу ацетат або медроксипрогестерону ацетат. Аналоги гонадотропін-релізінг-гормону [GnRH] (категорія 2B) є ще одним допустимим варіантом.^{360,372,378} У 2014 році було прийнято рішення видалити рекомендації щодо тамоксифену з Настанови NCCN щодо ендометріальної стромальної саркоми, оскільки даний препарат протипоказаний жінкам, у яких була діагностована ендометріальна стромальна саркома або ER / PR-позитивна лейоміосаркома матки.^{372,377-379} Терапія, спрямована на блокування рецепторів естрогену, також рекомендована при рецидивуючих або нерезектабельних ендометріальних стромальних пухлинах (див. розділ «Терапія при рецидиві» у Настанові NCCN щодо саркоми матки).³⁷⁸

Дослідження методом серії клінічних випадків за участю пацієнок з ендометріальними стромальними саркомами виявило тривалі безрецидивні інтервали навіть за відсутності специфічної терапії, що поставило питання про доцільність застосування ад'ювантної променевої терапії.³⁸⁰ Ад'ювантна променева терапія при ендометріальній стромальній саркомі доведено знижує частоту локально-регіонарних рецидивів, але має обмежений вплив на показники виживаності.^{381,382} Виходячи із пересторог, пов'язаних із занадто частим радіаційним опроміненням, часта планова діагностична візуалізація в рамках моніторингу більше не рекомендується молодим пацієнткам без вираженої симптоматики після первинної терапії з приводу ендометріальної стромальної саркоми.³⁸³

Хоча при ендометріальній стромальній саркомі низького ступеня злоякісності рекомендована гормональна терапія, актуальні клінічні дослідження так і не визначили оптимальний підхід до терапії ендометріальних стромальних сарком високого ступеня злоякісності. Проте, у зв'язку з більш агресивним характером подібних пухлин (тобто пухлин з перестановкою YWHAЕ-FAM22), Робоча група NCCN рекомендує лікувати ендометріальні стромальні карциноми високого ступеня злоякісності відповідно до алгоритму для лейоміосарком матки і недиференційованих сарком матки.

Ендометріальна стромальна саркома високого ступеня злоякісності, лейоміосаркома і недиференційована саркома матки

Роль ад'ювантної променевої терапії при захворюванні без метастазів залишається суперечливою. Більшість доступних даних, зібраних з даного питання, носять ретроспективний характер, за винятком одного рандомізованого клінічного дослідження третьої фази.³⁵⁰ Більшість ретроспективних досліджень, присвячених вивченню ад'ювантної променевої терапії, вказують на поліпшення показників локального контролю розповсюдження захворювання в ділянці малого тазу без відчутного або послідовного поліпшення показників загальної виживаності, особливо беручи до уваги той факт, що як перші, так і подальші рецидиви захворювання – це найчастіше позаматкові метастатичні пухлини.³⁸⁴⁻³⁸⁷ В рамках багатьох досліджень на основі серії клінічних випадків ад'ювантна променева терапія призначалася пацієнткам, для яких ймовірно існували чинники підвищеного ризику рецидиву (наприклад, більші розміри пухлини, глибша інвазія у міометрій тощо), у зв'язку з чим дані щодо неефективності ад'ювантної променевої терапії є статистично необ'єктивними. Проте, рандомізоване клінічне дослідження третьої фази за участю пацієнок із саркомою матки стадії I і II, продемонструвало, що післяопераційна променева терапія ділянки малого тазу не призводить до покращення показників загальної виживаності при лейоміосаркомі матки у порівнянні зі стратегією спостереження.³⁵⁰ Таким чином, планова післяопераційна променева терапія не рекомендується пацієнткам з лейоміосаркомами матки і (недиференційованими) ендометріальними саркомами в стадії I.³⁷⁶ Якщо променева терапія призначається у випадку пухлин на більш пізніх стадіях, схему ад'ювантної променевої терапії необхідно ретельно підбирати в індивідуальному порядку за результатами ретельного аналізу хірургічних патогістологічних характеристик пухлини.

Роль ад'ювантної системної терапії при даних різновидах пухлин також вивчена дуже мало. Проте, ад'ювантна системна терапія традиційно призначається в зв'язку з високим ризиком системного рецидиву. Беручи до уваги певну невизначеність, яка існує щодо будь-яких стратегій ад'ювантної терапії при лейоміосаркомі матки і (недиференційованих) ендометріальних саркомах високого ступеня злоякісності стадії I, варіанти ад'ювантної терапії після повного видалення включають в себе наступне: 1) медичне спостереження; 2) системна терапія (категорія 2B); або 3) блокада естрогену в разі ER-позитивного статусу пухлини. У зв'язку із підвищеним профілем ризиків для пацієнок після повного видалення лейоміосаркоми матки і (недиференційованої) ендометріальної саркоми високого ступеня злоякісності стадії II і III, Робоча група NCCN рекомендує розглянути можливість призначення ад'ювантної системної терапії та / або ДПТ (див. розділ «Додаткова терапія» у Настанові NCCN щодо саркоми матки).³⁸⁸ Пацієнткам після неповного видалення, а також пацієнткам з метастазуючими пухлинами, як правило, рекомендується системна терапія з або без додаткового курсу паліативної ДПТ.

Поточне рандомізоване клінічне дослідження третьої фази (GOG 277) оцінює роль післяопераційної ад'ювантної хіміотерапії (тобто гемцитабін / доцетаксел, потім доксорубіцин) у порівнянні з режимом спостереження для пацієнок з лейоміосаркомою матки високого ступеня злоякісності в стадії I та II.³⁸⁹

Якщо для лікування саркоми матки високого ступеня злоякісності призначається системна терапія, схеми, яким надається перевага, включають в себе монотерапію доксорубіцином і комбіновану терапію в режимі гемцитабін / доцетаксел³⁸⁹⁻³⁹⁴ (див. розділ «Системна терапія» у Настанові NCCN щодо саркоми матки).^{360,361,395} Доксорубіцин вважається активним препаратом монотерапії при лейоміосаркомі матки і має менш виражені токсичні побічні ефектами, ніж комбіновані режими.^{360,395}

До інших рекомендованих режимів відносяться доксорубіцин / іфосфамід, доксорубіцин / дакарбазін, гемцитабін / дакарбазін і гемцитабін / вінорелбін.^{347,391,396-398} Інші варіанти монотерапії (категорія 2A, якщо окремо не зазначено інше), які можуть розглядатися при розповсюдженій або метастазуючій пухлині, включають дакарбазін, гемцитабін, епірубіцин, іфосфамід, ліпосомальний доксорубіцин, пазопаніб, темозоломід, трабектедин (при лейоміосаркомі матки, з приводу якої

раніше призначалися режими на основі антрацикліну), ерібулін (категорія 2В), вінорелбін (категорія 2В) і доцетаксел (категорія 3).^{360,361,390,396,397,399-415} Інгібітори ароматази можна розглянути при лейоміосаркомі матки, що експресує ER/PG рецептори.⁴¹⁶ Дакарбазін був перенесений в більш високу категорію 2А (з категорії 2В) в 2014 році, оскільки даний препарат застосовувався в групі стандартної терапії в декількох клінічних дослідженнях другої фази.³⁹⁶ У 2016 році трабектедин і ерібулін були включені в рекомендації Настанови.

Клінічні дані вказують на те, що трабектедин може бути показаний пацієнткам, які вичерпали всі доступні варіанти стандартної хімотерапії.⁴¹⁷⁻⁴²⁰ Попередні результати клінічного дослідження третьої фази продемонстрували покращення показника виживаності без прогресування захворювання на 2.7 місяці в порівнянні з дакарбазіном в умовах метастазуючої ліпосаркоми або лейоміосаркоми, яка прогресувала після хімотерапії на основі антрацикліну.⁴²¹ Подальший аналіз підгрупи пацієток з лейоміосаркомою матки (n = 232) продемонстрував, що безрецидивна виживаність склала 4.0 місяці в групі трабактеніба у порівнянні з 1.5 місяці в групі дакарбазіну (співвідношення ризиків 0.57; довірчий інтервал 95%, 0.41-0.81; P = .0012).⁴²² Проте, загальна виживаність істотно не відрізнялася між обома терапевтичними групами (13.4 місяці для трабактенібу проти 12.9 місяців для дакарбазіну; співвідношення ризиків 0.89; довірчий інтервал 95%, 0.65-1.24; P = .51). Після цього, в жовтні 2015 року, FDA зареєструвало трабактеніб, і препарат був доданий в дану Настанову в якості допустимого варіанту лікування при нерезектабельній або метастазуючій лейоміосаркомі матки, з приводу якої раніше призначалися антрациклін-вмісні режими.

Ерібулін був доданий в рекомендації Настанови на підставі результатів клінічного дослідження III фази, присвяченого порівнянню показників виживаності при призначенні ерібуліну і при призначенні дакарбазіну, за участю 452 пацієток з розповсюдженою лейоміосаркомою або адипоцитною саркомою.⁴²³ Медіана загальної виживаності склала 13.5 місяці і 11.5 місяці в групі ерібуліну і дакарбазіну відповідно (співвідношення ризиків 0.77; довірчий інтервал 95%, 0.62-0.95; P = .017). За підсумками розгляду даних вищевказаного клінічного дослідження Робоча група NCCN прийняла рішення віднести ерібулін до рекомендацій категорії 2В.

Коментар робочої групи: станом на 01.02.2022 в Україні лікарські засоби трабектедин і ерібулін не зареєстровані.

Моніторинг після завершення лікування

Рекомендований протокол моніторингу після завершення лікування при саркомі матки описаний в алгоритмі (див. розділ «Моніторинг» у Настанові NCCN щодо саркоми матки). Збір анамнезу і фізикальний огляд рекомендується проводити кожні 3 - 4 місяці протягом перших 2 - 3 років, потім через кожні 6 - 12 місяців.

Програма контрольної діагностичної візуалізації повинна включати в себе КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу через кожні 3 - 6 місяців в перші три роки, потім через 6 - 12 місяців протягом ще 2-х років. Залежно від гістологічного ступеня злоякісності та ініціальної стадії захворювання, рекомендується розглянути можливість подальшого моніторингу результатів діагностичної візуалізації раз в два роки протягом наступних 5 років. МРТ черевної порожнини / малого тазу і КТ грудної клітки також слід розглянути в рамках програми контрольної діагностичної візуалізації. ПЕТ / КТ та інші візуалізаційні дослідження призначаються відповідно до показань для верифікації неоднозначних результатів або при появі клінічних підозр на появу метастазів.

Пацієнток необхідно інформувати про симптоми рецидиву захворювання. При появі таких тривожних симптомів, як кровотечі (кров'янисті виділення з піхви, кров у сечі або калі), зниження апетиту, втрата маси тіла, біль (в ділянці малого тазу, черевної порожнини, біль в спині або в кульшовому суглобі), кашель, задишка або набряки (живота або ніг) пацієнтці слід негайно звернутися до лікаря, не чекаючи наступного планового контрольного огляду. Діагностична візуалізація відповідно до клінічних показань відіграє важливу роль для діагностики рецидивів. З пацієнтками повинна проводитися просвітницька та консультативна робота з питань ведення здорового способу життя, контролю маси тіла, фізичних навантажень, відмови від паління, сексуального здоров'я, раціону харчування, а також потенційних пізніх і довгострокових побічних ефектів терапії (див. Настанову NCCN щодо ведення пацієнток в стійкій ремісії, Настанову NCCN щодо відмови від паління і ресурс <http://www.cancer.org/treatment/survivorshipduringandaftertreatment/index>).²³⁹⁻²⁴¹ Робоча група NCCN також рекомендує консультувати пацієнток з питань сексуального здоров'я, використання вагінальних розширювачів, вагінальних лубрикантів і зволожувачів.

Лікування рецидивуючого і метастазуючого захворювання

Частота рецидивів при лейоміосаркомі матки залишається досить високою (50%-70%).² Дана Настанова містить рекомендації щодо лікування рецидивів в залежності від статусу резектабельності пухлини і об'єму попередньо отриманої променевої терапії (Див. «*Терапія при рецидиві*» у Настанові NCCN щодо саркоми матки). Терапевтичні рекомендації розроблені з огляду на локалізацію та характер рецидиву.

Локальними рецидивами вважаються рецидиви в піхву / ділянку малого тазу, якщо відповідно до даних діагностичної візуалізації відсутні віддалені метастази. У такому випадку передбачена хірургічна і променева стратегія лікування. Хірургічна стратегія лікування локальних рецидивів у пацієнток, які раніше не отримували променеву терапію, включає в себе інтраопераційну променеву терапію (категорія 3 для інтраопераційної променевої терапії). Також допускається розглянути варіанти передопераційної ДПТ і / або системної терапії. У випадку, якщо пацієнтка не отримувала передопераційну променеву терапію, і після операції збереглися залишкові пухлинні вогнища, слід розглянути можливість призначення курсу ДПТ з або без брахітерапії і / або системної терапії. Первинна променева терапія - це альтернативний варіант лікування локалізованих рецидивів у пацієнток, які раніше не отримували терапевтичного опромінення. ДПТ призначається поряд із додатковими опційними варіантами брахітерапії і системної терапії. Як після первинного хірургічного втручання, так і після первинної променевої терапії рекомендується розглянути можливість призначення додаткового курсу ад'ювантної системної терапії.

Пацієнткам із локальними рецидивами, які раніше отримували променеву терапію, можуть призначатися такі схеми лікування: 1) хірургічне втручання і опційна інтраопераційна променева терапія і / або системна терапія (категорія 3 для інтраопераційної променевої терапії); 2) системна терапія; або 3) у вибраних випадках повторне опромінення у режимі ДПТ і / або брахітерапії. Недавній ретроспективний аналіз, виконаний для вибірки пацієнток з ендометріальними стромальними саркомами, показав, що циторедуктивне оперативне втручання дозволяє покращити показники загальної виживаності серед пацієнток з рецидивом пухлини.⁴²⁴

При метастазуванні захворювання рекомендується системна терапія з або без паліативної ДПТ або найкраща підтримуюча терапія.³⁹⁵ Пацієнткам із ізольованими метастазами може бути показана хірургічне видалення або інша форма абляційної терапії (наприклад, радіочастотна абляція (стереотаксична променева терапія).

Пацієнтки з рецидивом лейоміосаркоми матки, діагностованим через тривалий час після первинної терапії, мають більш сприятливий прогноз після видалення метастазів.⁴²⁵ Слід розглянути можливість призначення післяопераційної ДПТ і / або системної терапії. Системна терапія і / або локальна терапія (ДПТ, спрямована на пухлину або локальна абляційна терапія) вважаються раціональними варіантами для пацієнток з нерезектабельними ізольованими метастазами

(див. розділ «Терапія при рецидиві» у Настанові NCCN щодо саркоми матки)^{411,426-428} При рецидиві ендометріальної стромальної саркоми низького ступеня злоякісності системною терапією першої лінії є терапія, спрямована на блокування рецепторів естрогену.

Медикаментозні реакції

Практично всі хіміотерапевтичні агенти здатні викликати у пацієнток несприятливі реакції (інфузійні реакції і алергічні реакції) під час або після інфузії.⁴²⁹ У гінекологічній онкології несприятливі реакції найчастіше розвиваються у відповідь на введення таких препаратів: карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, ліпосомальний доксорубіцин, оксаліплатин і паклітаксел. Медикаментозні реакції можуть розвиватися як при внутрішньовенному, так і при інтраперитонеальному введенні вищезгаданих препаратів. Більшість подібних медикаментозних реакцій припадає на легкі інфузійні реакції (тобто шкірні реакції, серцево-судинні реакції, респіраторні реакції, відчуття стиснення в горлі і т.д.), проте, можуть розвиватися і важчі алергічні реакції (тобто анафілаксія із загрозою для життя пацієнтки).⁴³⁰⁻⁴³² Інфузійні реакції найчастіше зустрічаються при введенні паклітакселу⁴³³. Алергічні реакції (тобто справжні медикаментозні реакції) частіше розвиваються у відповідь на цисплатин.^{433,434}

Лікування медикаментозних реакцій обговорюється у Настанові NCCN щодо раку яєчників⁴³³. Що найважливіше, у випадку тяжких реакцій або реакцій, що несуть загрозу для життя, препарат, який викликав таку реакцію, категорично не рекомендується вводити повторно без спостереження фахівця-алерголога або попереднього курсу десенсибілізації. При підозрах на слабку алергічну реакцію, і якщо препарат необхідно вводити повторно, режим десенсибілізації необхідно застосовувати навіть в тому випадку, якщо симптоми зникли самостійно.⁴³⁵⁻⁴³⁷ Пацієнтки, у яких раніше розвивалися реакції на препарат, повинні проходити десенсибілізацію перед кожним наступним сеансом внутрішньовенної інфузії. Дані вказують на те, що десенсибілізації успішно піддається більшість пацієнток (близько 90%).⁴²⁹ Для того, щоб максимізувати безпеку, десенсибілізація повинна виконуватися в умовах відділення інтенсивної терапії.⁴²⁹

Список літератури

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949>.
2. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010;116:131-139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19853898>.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998>.
4. Van den Bosch T, Coosemans A, Morina M, et al. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078749>.
5. Kitchener HC, Trimble EL. Endometrial cancer state of the science meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:134-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19258955>.
6. Dinkelspiel HE, Wright JD, Lewin SN, Herzog TJ. Contemporary clinical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int* 2013;2013:583891. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23864861>.
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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20533284>.
8. Katz VL. Diagnostic procedures. Imaging, endometrial sampling, endoscopy: indications and contraindications, complications. In: Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, eds. *Comprehensive Gynecology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Mosby; 2007:chap 11.
9. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375789>.
10. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB, et al. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2011;29:2247-2252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537049>.
11. Win AK, Lindor NM, Winship I, et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:274-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385444>.
12. Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2007;107:159-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950381>.
13. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control* 2009;16:14-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19078925>.
14. Bonnet D, Selves J, Toulas C, et al. Simplified identification of Lynch syndrome: a prospective, multicenter study. *Dig Liver Dis* 2012;44:515-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480969>.
15. Walsh CS, Blum A, Walts A, et al. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecol Oncol* 2010;116:516-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034658>.
16. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323032>.
17. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25081409>.
18. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552419>.
19. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27556954>.
 20. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25229768>.
 21. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261986>.
 22. Crispens MA. Endometrial and ovarian cancer in lynch syndrome. *Clin Colon Rectal Surg* 2012;25:97-102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23730224>.
 23. Manchanda R, Saridogan E, Abdelraheim A, et al. Annual outpatient hysteroscopy and endometrial sampling (OHES) in HNPCC/Lynch syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:1555-1562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865035>.
 24. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720893>.
 25. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421367>.
 26. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>.
 27. 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 e211-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226630>.
 28. Chan JK, Sherman AE, Kapp DS, et al. Influence of gynecologic oncologists on the survival of patients with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:832-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263082>.
 29. 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 e361-363 e310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24361787>.
 30. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183734>.
 31. McCluggage WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *J Clin Pathol* 2006;59:801-812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873562>.
 32. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19098463>.
 33. Leitao MM, Jr., Kehoe S, Barakat RR, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;113:105-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167049>.
 34. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3348309>.
 35. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606818>.

36. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17537566>.
37. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707673>.
38. Kitajima K, Suzuki K, Senda M, et al. Preoperative nodal staging of uterine cancer: is contrast-enhanced PET/CT more accurate than nonenhanced PET/CT or enhanced CT alone? *Ann Nucl Med* 2011;25:511- 519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670955>.
39. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200916>.
40. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26823564>.
41. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3465243>.
42. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2648225>.
43. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2309825>.
44. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8008305>.
45. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9576294>.
46. Leslie KK, Thiel KW, Goodheart MJ, et al. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:255-268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640714>.
47. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23378235>.
48. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6728365>.
49. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4022500>.
50. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3652025>.
51. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11041682>.
52. Wright JD, Barrena Medel NI, Sehoul J, et al. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet* 2012;379:1352-1360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22444602>.

53. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367689>.
54. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345353>.
55. Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:110-111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19285672>.
56. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. New York: Springer; 2017.
57. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632708>.
58. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520142>.
59. Goff BA, Rice LW. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;38:46-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2354826>.
60. Daniel AG, Peters WA, 3rd. Accuracy of office and operating room curettage in the grading of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;71:612-614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3353053>.
61. Soliman PT, Frumovitz M, Spannuth W, et al. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 2010;119:291-294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20708226>.
62. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747331>.
63. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7821843>.
64. Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:689-695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126261>.
65. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20188410>.
66. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070889>.
67. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19033573>.
68. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:413-425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16055605>.
69. Seamon LG, Fowler JM, Cohn DE. Lymphadenectomy for endometrial cancer: the controversy. *Gynecol Oncol* 2010;117:6-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110120>.
70. Creasman WT, Mutch DE, Herzog TJ. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid? *Gynecol Oncol* 2010;116:293-294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19897230>.
71. Uccella S, Podratz KC, Aletti GD, Mariani A. Lymphadenectomy in endometrial cancer. *Lancet* 2009;373:1170; author reply 1170-1171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345823>.

72. Uccella S, Podratz KC, Aletti 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509367>.
73. Milam MR, Java J, Walker JL, et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:286-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22270280>.
74. Neubauer NL, Lurain JR. The role of lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:814649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312525>.
75. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304622>.
76. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209518>.
77. Frederick PJ, Straughn JM, Jr. The role of comprehensive surgical staging in patients with endometrial cancer. *Cancer Control* 2009;16:23-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19078926>.
78. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366409>.
79. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20804553>.
80. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910695>.
81. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570109>.
82. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28566221>.
83. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23839245>.
84. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24099838>.
85. Group SGOCECW, Burke WM, Orr J, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol* 2014;134:385-392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24905773>.
86. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28528918>.
87. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232699>.
88. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21489874>.

89. Press JZ, Gotlieb WH. Controversies in the treatment of early stage endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:578490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22685466>.
90. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891803>.
91. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28159465>.
92. Paley PJ, Veljovich DS, Press JZ, et al. A prospective investigation of fluorescence imaging to detect sentinel lymph nodes at robotic-assisted endometrial cancer staging. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:117 e111-117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26743505>.
93. Sinno AK, Fader AN, Roche KL, et al. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134:281-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882555>.
94. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160526>.
95. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27871836>.
96. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26047592>.
97. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449312>.
98. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25994210>.
99. Holloway RW, Gupta S, Stavitzski 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905211>.
100. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25450151>.
101. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23694985>.
102. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24642092>.
103. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888626>.
104. Touboul C, Bentivegna E, Uzan C, et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer: a review. *Curr Oncol Rep* 2013;15:559-565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190831>.
105. Amezcua 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16803526>.

106. Todo Y, Kato H, Okamoto K, et al. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in stage I to II endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925293>.
107. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888818>.
108. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26714954>.
109. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28577885>.
110. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25462206>.
111. Janda M, Gebiski 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28350928>.
112. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646127>.
113. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972096>.
114. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805678>.
115. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805679>.
116. Mannschreck D, Matsuno RK, Moriarty JP, et al. Disparities in Surgical Care Among Women With Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2016;128:526-534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27500330>.
117. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291074>.
118. King LP, Miller DS. Recent progress: gynecologic oncology group trials in uterine corpus tumors. *Rev Recent Clin Trials* 2009;4:70-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19463102>.
119. Vergote I, Amant F, Neven P. Is it safe to treat endometrial carcinoma endoscopically? *J Clin Oncol* 2009;27:5305-5307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805666>.
120. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638901>.
121. He H, Zeng D, Ou H, et al. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:413-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23506718>.

122. Wang HL, Ren YF, Yang J, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for endometrial cancer: a metaanalysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:2515-2519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725166>.
123. Mori KM, Neubauer NL. Minimally invasive surgery in gynecologic oncology. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;2013:312982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997959>.
124. Krill LS, Bristow RE. Robotic surgery: gynecologic oncology. *Cancer J* 2013;19:167-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23528726>.
125. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036203>.
126. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363212>.
127. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22819573>.
128. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19168206>.
129. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829091>.
130. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20144471>.
131. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153590>.
132. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22387522>.
133. Fleming ND, Ramirez PT. Robotic surgery in gynecologic oncology. *Curr Opin Oncol* 2012;24:547-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581356>.
134. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23454499>.
135. van Dam P, Hauspy J, Verkinderen L, et al. Are costs of robotassisted surgery warranted for gynecological procedures? *Obstet Gynecol Int* 2011;2011:973830. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21941556>.
136. Weinberg L, Rao S, Escobar PF. Robotic surgery in gynecology: an updated systematic review. *Obstet Gynecol Int* 2011;2011:852061. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22190948>.
137. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079679>.
138. AAGL. Guidelines for privileging for robotic-assisted gynecologic laparoscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:157-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509290>.

139. 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/NewsReleases/2013/Statement-on-Robotic-Surgery>. Accessed 140.
140. Sinno AK, Fader AN. Robotic-assisted surgery in gynecologic oncology. *Fertil Steril* 2014;102:922-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25274485>.
141. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295923>.
142. SGO Position Statement: Morcellation. Society of Gynecologic Oncology; 2013. Available at: <https://www.sgo.org/newsroom/positionstatements-2/morcellation/>. Accessed September 30, 2014.
143. 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.
144. U.S. Department of Health and Human Services. FDA discourages use of laparoscopic power morcellation for removal of uterus or uterine fibroids Food and Drug Administration; 2014. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm393689.htm>. Accessed September 30, 2014.
145. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25462199>.
146. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171707>.
147. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959452>.
148. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23994534>.
149. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15031434>.
150. Akin O, Mironov S, Pandit-Taskar N, Hann LE. Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45:167-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17157628>.
151. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245711>.
152. Baker J, Obermair A, Gebiski 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196499>.
153. Gracia CR, Jeruss JS. Lives in the balance: women with cancer and the right to fertility care. *J Clin Oncol* 2013;31:668-669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341520>.
154. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602085>.

155. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812449>.
156. Trimble CL, Method M, Leitao M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012;120:1160-1175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090535>.
157. Mehasseb MK, Latimer JA. Controversies in the management of endometrial carcinoma: an update. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:676032. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22518164>.
158. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820370>.
159. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23072814>.
160. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23262938>.
161. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8112639>.
162. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11906545>.
163. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16436330>.
164. Mountzios G, Pectasides D, Bournakis E, et al. Developments in the systemic treatment of endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;79:278-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20833559>.
165. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751131>.
166. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742486>.
167. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19301987>.
168. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926805>.
169. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:964-978. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17442022>.
170. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8626131>.
171. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258388>.

172. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099598>.
173. 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. Available at: 174.
174. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010;118:14-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434198>.
175. Landrum LM, Moore KN, Myers TK, et al. Stage IVB endometrial cancer: does applying an ovarian cancer treatment paradigm result in similar outcomes? A case-control analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:337-341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19041126>.
176. Lambrou NC, Gomez-Marin O, Mirhashemi R, et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 2004;93:653-658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196860>.
177. Smith SC, Koh WJ. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:265-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358401>.
178. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:36-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330675>.
179. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009;112:543-552. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19108877>.
180. Secord AA, Havrilesky LJ, O'Malley DM, et al. A multicenter evaluation of sequential multimodality therapy and clinical outcome for the treatment of advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:442-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560193>.
181. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25680597>.
182. Group SGOPECW, Burke WM, Orr J, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol* 2014;134:393-402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24929052>.
183. Creutzberg CL, Nout RA. The role of radiotherapy in endometrial cancer: current evidence and trends. *Curr Oncol Rep* 2011;13:472-478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21845420>.
184. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766678>.
185. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26150442>.
186. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1989916>.

187. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144394>.
188. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8641624>.
189. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738013>.
190. Elshaikh 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511158>.
191. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10791524>.
192. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6999399>.
193. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070891>.
194. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984936>.
195. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051771>.
196. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15927414>.
197. Hockel M, Dornhofer N. Treatment of early endometrial carcinoma: is less more? *Lancet* 2009;373:97-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070890>.
198. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640520>.
199. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850910>.
200. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206777>.
201. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265439>.

202. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019546>.
203. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22176868>.
204. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17884152>.
205. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3547- 3556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19546404>.
206. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19944453>.
207. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24657301>.
208. Randall ME, Filiaci 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, EarlyStage Endometrial Cancer: A Gynecology Oncology Group Study [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017. Available at: https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Meetings_and_Education/ASTRO_Meetings/2017/Annual_Meeting/Content_Pieces/LatebreakingAbstracts.pdf.
209. Chino JP, Jones E, Berchuck A, et al. The Influence of Radiation Modality and Lymph Node Dissection on Survival in Early-stage Endometrial Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640502>.
210. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434629>.
211. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17803718>.
212. Kong A, Johnson N, Cornes P, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443533>.
213. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22962693>.
214. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104209>.
215. Park HJ, Nam EJ, Kim S, et al. The benefit of adjuvant chemotherapy combined with postoperative radiotherapy for endometrial cancer: a metaanalysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:39-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810000>.
216. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46:2422-2431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619634>.

217. Johnson N, Bryant A, Miles T, et al. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD003175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975736>.
218. Mustea A, Koensgen D, Belau A, et al. Adjuvant sequential chemoradiation therapy in high-risk endometrial cancer: results of a prospective, multicenter phase-II study of the NOGGO (North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology). *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72:975-983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23995698>.
219. Jutzi L, Hoskins P, Lim P, et al. The importance of adjuvant chemotherapy and pelvic radiotherapy in high-risk early stage endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2013;131:581-585. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055614>.
220. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1114-1126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27397040>.
221. Hogberg T. Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma: overview of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:463-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467080>.
222. Koh WJ, Tran AB, Douglas JG, Stelzer KJ. Radiation therapy in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:417-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11476563>.
223. Secord AA, Geller MA, Broadwater G, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128:65-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23085460>.
224. Greven KM, Lanciano RM, Corn B, et al. Pathologic stage III endometrial carcinoma. Prognostic factors and patterns of recurrence. *Cancer* 1993;71:3697-3702. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8490920>.
225. Gibbons S, Martinez A, Schray M, et al. Adjuvant whole abdominopelvic irradiation for high risk endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1019-1025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1917597>.
226. Greer BE, Hamberger AD. Treatment of intraperitoneal metastatic adenocarcinoma of the endometrium by the whole-abdomen moving-strip technique and pelvic boost irradiation. *Gynecol Oncol* 1983;16:365-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6654180>.
227. Abaid LN, Rettenmaier MA, Brown JV, 3rd, et al. Sequential chemotherapy and radiotherapy as sandwich therapy for the treatment of high risk endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2012;23:22-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355463>.
228. Geller MA, Ivy JJ, Ghebre R, et al. A phase II trial of carboplatin and docetaxel followed by radiotherapy given in a "Sandwich" method for stage III, IV, and recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:112-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239048>.
229. Brown AP, Gaffney DK, Dodson MK, et al. Survival analysis of endometrial cancer patients with positive lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:861-868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598890>.
230. Lum MM, Belnap TW, Frandsen J, et al. Survival Analysis of Cancer Patients With FIGO Stage IIIA Endometrial Cancer. *Am J Clin Oncol* 2015;38:283-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774072>.
231. Ren Y, Huang X, Shan B, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation followed by chemotherapy for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016;140:58-63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26607778>.
232. Le T, Menard C, Samant R, et al. Longitudinal assessments of quality of life in endometrial cancer patients: effect of surgical approach and adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:795-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250764>.
233. de Boer SM, Nout RA, Jurgenliemk-Schulz IM, et al. Long-Term Impact of Endometrial Cancer Diagnosis and Treatment on Health-Related Quality of Life and Cancer Survivorship: Results From

- the Randomized PORTEC-2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:797-809. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530748>.
234. Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372871>.
235. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;101:520-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556457>.
236. Lajer H, Elnegaard S, Christensen RD, et al. Survival after stage IA endometrial cancer; can follow-up be altered? A prospective nationwide Danish survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:976-982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22548255>.
237. Greer BE, Goff BA, Koh WJ. Endometrial carcinoma. In: Johnson FE, Virgo KS, eds. *Cancer Patient Follow-up*. St. Louis: Mosby; 1997:357-377.
238. Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, et al. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol* 2006;103:709-713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797686>.
239. Cowens-Alvarado R, Sharpe K, Pratt-Chapman M, et al. Advancing survivorship care through the National Cancer Survivorship Resource Center: developing American Cancer Society guidelines for primary care providers. *CA Cancer J Clin* 2013;63:147-150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23512728>.
240. McCabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC, et al. American Society of Clinical Oncology statement: achieving high-quality cancer survivorship care. *J Clin Oncol* 2013;31:631-640. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295805>.
241. Smith WA, Nolan VG, Robison LL, et al. Physical activity among cancer survivors and those with no history of cancer- a report from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. *Am J Transl Res* 2011;3:342-350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904654>.
242. Cooper AL, Dornfeld-Finke JM, Banks HW, et al. Is cytologic screening an effective surveillance method for detection of vaginal recurrence of uterine cancer? *Obstet Gynecol* 2006;107:71-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394042>.
243. Salani R, Nagel CI, Drennen E, Bristow RE. Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011;123:205-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820709>.
244. Hunn J, Tenney ME, Tergas AI, et al. Patterns and utility of routine surveillance in high grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:485-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25838164>.
245. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975;293:1164-1167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1186789>.
246. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975;293:1167-1170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/171569>.
247. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986;67:326-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3003636>.
248. Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;36:189-191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2298408>.
249. Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1195-1200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8942487>.
250. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology

- Group Study. J Clin Oncol 2006;24:587-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446331>.
251. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003;289:3243-3253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824205>.
252. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1701-1712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082697>.
253. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. JAMA 2011;305:1305-1314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21467283>.
254. Pachman DR, Jones JM, Loprinzi CL. Management of menopause-associated vasomotor symptoms: Current treatment options, challenges and future directions. Int J Womens Health 2010;2:123-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21072305>.
255. Morrow PK, Mattair DN, Hortobagyi GN. Hot flashes: a review of pathophysiology and treatment modalities. Oncologist 2011;16:1658-1664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042786>.
256. Levine JP. Treating menopausal symptoms with a tissue-selective estrogen complex. Gend Med 2011;8:57-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536225>.
257. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, et al. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. Menopause 2009;16:1116-1124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19546826>.
258. Loprinzi CL, Barton DL, Qin R. Nonestrogenic management of hot flashes. J Clin Oncol 2011;29:3842-3846. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911722>.
259. Sideras K, Loprinzi CL. Nonhormonal management of hot flashes for women on risk reduction therapy. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:1171-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20971841>.
260. Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:1366-1372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873682>.
261. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. Gynecol Oncol 2003;89:201-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713981>.
262. Lin LL, Grigsby PW, Powell MA, Mutch DG. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:500-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168841>.
263. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol 1999;75:99-102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10502433>.
264. Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW, et al. Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. J Surg Oncol 2007;95:476-484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192947>.
265. Dowdy SC, Mariani A, Cliby WA, et al. Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: technique and analysis of outcomes. Gynecol Oncol 2006;101:280-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16321431>.
266. Tran PT, Su Z, Hara W, et al. Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:504-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560736>.
267. Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2004;92:4-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751130>.

268. Herzog TJ. What is the clinical value of adding tamoxifen to progestins in the treatment [correction for treatment] of advanced or recurrent endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2004;92:1-3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751129>.
269. Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2007;106:325-333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532033>.
270. Kauppila A. Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A review of the literature. *Acta Oncol* 1989;28:561-566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2675940>.
271. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1736-1744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561210>.
272. Dellinger TH, Monk BJ. Systemic therapy for recurrent endometrial cancer: a review of North American trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:905-916. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589030>.
273. Quinn MA, Campbell JJ. Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;32:1-3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2909443>.
274. Thigpen T, Brady MF, Homesley HD, et al. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001;19:364-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208827>.
275. Pandya KJ, Yeap BY, Weiner LM, et al. Megestrol and tamoxifen in patients with advanced endometrial cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E4882). *Am J Clin Oncol* 2001;24:43-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11232948>.
276. McMeekin DS, Gordon A, Fowler J, et al. A phase II trial of arzoxifene, a selective estrogen response modulator, in patients with recurrent or advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:64-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12821343>.
277. Quinn MA. Hormonal treatment of endometrial cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:163-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080075>.
278. Ray M, Fleming G. Management of advanced-stage and recurrent endometrial cancer. *Semin Oncol* 2009;36:145-154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332249>.
279. Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol* 2007;18:409-420. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17150999>.
280. Cella D, Huang H, Homesley HD, et al. Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer: Results from GOG 184. *Gynecol Oncol* 2010;119:538-542. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20863554>.
281. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22:2159-2166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169803>.
282. Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study [abstract]. *Gynecologic Oncology* 2012;125:771. Available at: [http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(12\)00228-4/abstract](http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(12)00228-4/abstract).
283. Sovak MA, Dupont J, Hensley ML, et al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: a large retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:197-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17291253>.
284. Pectasides D, Xiros N, Papaxoinis G, et al. Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008;109:250-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18299146>.

285. Sorbe B, Andersson H, Boman K, et al. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:803-808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17944917>.
286. Nomura H, Aoki D, Takahashi F, et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). *Ann Oncol* 2011;22:636-642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696677>.
287. Simpkins F, Drake R, Escobar PF, et al. A phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma (EMCA). *Gynecol Oncol* 2015;136:240-245. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25485782>.
288. Rose PG, Ali S, Moslemi-Kebria M, Simpkins F. Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Advanced and Recurrent Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:452-458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28187088>.
289. Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:930-936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624430>.
290. Wadler S, Levy DE, Lincoln ST, et al. Topotecan is an active agent in the first-line treatment of metastatic or recurrent endometrial carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3E93. *J Clin Oncol* 2003;21:2110-2114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12775736>.
291. Traina TA, Sabbatini P, Aghajanian C, Dupont J. Weekly topotecan for recurrent endometrial cancer: a case series and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004;95:235-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385138>.
292. Miller DS, Blessing JA, Lentz SS, Waggoner SE. A phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2002;87:247-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468321>.
293. Moxley KM, McMeekin DS. Endometrial carcinoma: a review of chemotherapy, drug resistance, and the search for new agents. *Oncologist* 2010;15:1026-1033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20930101>.
294. Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:2360-2364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981008>.
295. Garcia AA, Blessing JA, Nolte S, Mannel RS. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2008;111:22-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18675446>.
296. Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1- Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017;35:2535-2541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28489510>.
297. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.
298. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.
299. Prescribing Information: Pembrolizumab 2017. Available at: <http://bit.ly/2cTmItE>. Accessed Jul 25, 2017.
300. Alvarez EA, Brady WE, Walker JL, et al. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;129:22-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23262204>.

301. Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2011;29:2259-2265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537039>.
302. Oza AM, Elit L, Tsao MS, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2011;29:3278-3285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788564>.
303. Fleming GF, Filiaci VL, Marzullo B, et al. Temsirolimus with or without megestrol acetate and tamoxifen for endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2014;132:585-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24456823>.
304. Boruta DM, 2nd, Gehrig PA, Fader AN, Olawaiye AB. Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009;115:142-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19592079>.
305. Olawaiye AB, Boruta DM, 2nd. Management of women with clear cell endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009;113:277-283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19251307>.
306. Mendivil A, Schuler KM, Gehrig PA. Non-endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus: a review of selected histological subtypes. *Cancer Control* 2009;16:46-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19078929>.
307. Varughese J, Hui P, Lu L, et al. Clear cell cancer of the uterine corpus: the association of clinicopathologic parameters and treatment on disease progression. *J Oncol* 2011;2011:628084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187554>.
308. Kernochan LE, Garcia RL. Carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumor) of the uterus: advances in elucidation of biologic and clinical characteristics. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:550-556; quiz 557. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19460280>.
309. Cirisano FD, Jr., Robboy SJ, Dodge RK, et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:55-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10739691>.
310. Hendrickson MR, Longacre TA, Kempson RL. Uterine papillary serous carcinoma revisited. *Gynecol Oncol* 1994;54:261-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8088601>.
311. McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:687-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445244>.
312. Cantrell LA, Havrilesky L, Moore DT, et al. A multi-institutional cohort study of adjuvant therapy in stage I-II uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2012;127:22-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727985>.
313. Kanthan R, Senger JL. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumours): a review with special emphasis on the controversies in management. *Obstet Gynecol Int* 2011;2011:470795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22007228>.
314. D'Angelo E, Prat J. Pathology of mixed Mullerian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:705-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742560>.
315. de Jong RA, Nijman HW, Wijbrandi TF, et al. Molecular markers and clinical behavior of uterine carcinosarcomas: focus on the epithelial tumor component. *Mod Pathol* 2011;24:1368-1379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21572397>.
316. Vorgias G, Fotiou S. The role of lymphadenectomy in uterine carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumours): a critical literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:659-664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20721670>.
317. Vogel TJ, Knickerbocker A, Shah CA, et al. An analysis of current treatment practice in uterine papillary serous and clear cell carcinoma at two high volume cancer centers. *J Gynecol Oncol* 2015;26:25-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25376917>.

318. Monterossi G, Ghezzi F, Vizza E, et al. Minimally Invasive Approach in Type II Endometrial Cancer: Is It Wise and Safe? *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:438-445. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28065812>.
319. Fader AN, Seamon LG, Escobar PF, et al. Minimally invasive surgery versus laparotomy in women with high grade endometrial cancer: a multisite study performed at high volume cancer centers. *Gynecol Oncol* 2012;126:180-185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555102>.
320. Koskas M, Jozwiak M, Fournier M, et al. Long-term oncological safety of minimally invasive surgery in high-risk endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2016;65:185-191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27505629>.
321. Salehi S, Avall-Lundqvist E, Legerstam B, et al. Robot-assisted laparoscopy versus laparotomy for infrarenal paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: A randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2017;79:81-89. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28463759>.
322. Fader AN, Drake RD, O'Malley DM, et al. Platinum/taxane-based chemotherapy with or without radiation therapy favorably impacts survival outcomes in stage I uterine papillary serous carcinoma. *Cancer* 2009;115:2119-2127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19306417>.
323. Fader AN, Nagel C, Axtell AE, et al. Stage II uterine papillary serous carcinoma: Carboplatin/paclitaxel chemotherapy improves recurrence and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2009;112:558-562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118888>.
324. Vandenput I, Trovik J, Vergote I, et al. The role of adjuvant chemotherapy in surgical stages I-II serous and clear cell carcinomas and carcinosarcoma of the endometrium: A collaborative study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:332-336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270614>.
325. Kelly MG, O'Malley DM, Hui P, et al. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2005;98:353-359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005947>.
326. Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, et al. Role of systematic lymphadenectomy and adjuvant therapy in stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;107:186-189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688926>.
327. Goldberg H, Miller RC, Abdah-Bortnyak R, et al. Outcome after combined modality treatment for uterine papillary serous carcinoma: a study by the Rare Cancer Network (RCN). *Gynecol Oncol* 2008;108:298-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18096209>.
328. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, et al. The effect of adjuvant chemotherapy versus whole abdominopelvic radiation on the survival of patients with advanced stage uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;103:679-683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16793126>.
329. Grice J, Ek M, Greer B, et al. Uterine papillary serous carcinoma: evaluation of long-term survival in surgically staged patients. *Gynecol Oncol* 1998;69:69-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9571001>.
330. Havrilesky LJ, Secord AA, Bae-Jump V, et al. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:677-682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17355889>.
331. Velker V, D'Souza D, Prefontaine M, et al. Role of Adjuvant Therapy for Stage IA Serous and Clear Cell Uterine Cancer: Is Observation a Valid Strategy? *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:491-496. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26825823>.
332. Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN, et al. Adjuvant whole abdominal irradiation in clinical stages I and II papillary serous or clear cell carcinoma of the endometrium: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2006;100:349-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16213007>.

333. Fader AN, Boruta D, Olawaiye AB, Gehrig PA. Uterine papillary serous carcinoma: epidemiology, pathogenesis and management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:21-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952744>.
334. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:526-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290061>.
335. Einstein MH, Frimer M, Kuo DY, et al. Phase II trial of adjuvant pelvic radiation "sandwiched" between combination paclitaxel and carboplatin in women with uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012;124:21-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035806>.
336. Galaal K, van der Heijden E, Godfrey K, et al. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD006812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450572>.
337. Wang W, Do V, Hogg R, et al. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of failure and survival. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:419-425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19694700>.
338. Mehta N, Yamada SD, Rotmensch J, Mundt AJ. Outcome and pattern of failure in pathologic stage I-II papillary serous carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1004-1009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14575831>.
339. Murphy KT, Rotmensch J, Yamada SD, Mundt AJ. Outcome and patterns of failure in pathologic stages I-IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1272-1276. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654437>.
340. Sood BM, Jones J, Gupta S, et al. Patterns of failure after the multimodality treatment of uterine papillary serous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:208-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12909235>.
341. Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, et al. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol* 2007;107:177-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17822748>.
342. Jhingran A, Ramondetta LM, Bodurka DC, et al. A prospective phase II study of chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy for FIGO stage I-IIIa (1988) uterine papillary serous carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2013;129:304-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385150>.
343. Mahdi H, Rose PG, Elshaikh MA, et al. Adjuvant vaginal brachytherapy decreases the risk of vaginal recurrence in patients with stage I non-invasive uterine papillary serous carcinoma. A multiinstitutional study. *Gynecol Oncol* 2015;136:529-533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25575483>.
344. Mahdi H, Elshaikh MA, DeBenardo R, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and pelvic radiation on pattern of recurrence and outcome in stage I non-invasive uterine papillary serous carcinoma. A multiinstitution study. *Gynecol Oncol* 2015;137:239-244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25641568>.
345. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018;JCO2017765966. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29584549>.
346. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, et al. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2000;79:147-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11063636>.
347. Hensley ML. Role of chemotherapy and biomolecular therapy in the treatment of uterine sarcomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:773-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21752717>.

348. Sutton G, Kauderer J, Carson LF, et al. Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;96:630-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721404>.
349. Powell MA, Filiaci VL, Rose PG, et al. Phase II evaluation of paclitaxel and carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2010;28:2727- 2731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421537>.
350. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008;44:808-818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378136>.
351. Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A, et al. Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:786- 796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14967435>.
352. Chi DS, Mychalczak B, Saigo PE, et al. The role of whole-pelvic irradiation in the treatment of early-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 1997;65:493-498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9190981>.
353. Knocke TH, Weitmann HD, Kucera H, et al. Results of primary and adjuvant radiotherapy in the treatment of mixed Müllerian tumors of the corpus uteri. *Gynecol Oncol* 1999;73:389-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10366465>.
354. Larson B, Silfverswärd C, Nilsson B, Pettersson F. Mixed müllerian tumours of the uterus--prognostic factors: a clinical and histopathologic study of 147 cases. *Radiother Oncol* 1990;17:123-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2157241>.
355. Gerszten K, Faul C, Kounelis S, et al. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 1998;68:8- 13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9454652>.
356. Dusenbery KE, Potish RA, Argenta PA, Judson PL. On the apparent failure of adjuvant pelvic radiotherapy to improve survival for women with uterine sarcomas confined to the uterus. *Am J Clin Oncol* 2005;28:295- 300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15923804>.
357. Nemani D, Mitra N, Guo M, Lin L. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2008;111:82-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18674808>.
358. Cancer Facts and Figures 2017. Atlanta, GA: American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-factsstatistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>.
359. Trope CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol* 2012;51:694-705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22793037>.
360. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009;10:1188-1198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959075>.
361. Novetsky AP, Powell MA. Management of sarcomas of the uterus. *Curr Opin Oncol* 2013;25:546-552. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942299>.
362. Lax SF. Molecular genetic changes in epithelial, stromal and mixed neoplasms of the endometrium. *Pathology* 2007;39:46-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17365822>.
363. Huang HY, Ladanyi M, Soslow RA. Molecular detection of JAZF1- JJAZ1 gene fusion in endometrial stromal neoplasms with classic and variant histology: evidence for genetic heterogeneity. *Am J Surg Pathol* 2004;28:224-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15043312>.
364. Leath CA, 3rd, Huh WK, Hyde J, Jr., et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:630-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320937>.

365. Koontz JI, Soreng AL, Nucci M, et al. Frequent fusion of the JAZF1 and JJAZ1 genes in endometrial stromal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6348-6353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371647>.
366. Lee CH, Marino-Enriquez A, Ou W, et al. The clinicopathologic features of YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *Am J Surg Pathol* 2012;36:641-653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456610>.
367. Sciallis AP, Bedroske PP, Schoolmeester JK, et al. High-grade endometrial stromal sarcomas: a clinicopathologic study of a group of tumors with heterogenous morphologic and genetic features. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1161-1172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25133706>.
368. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. Vol. 6: World Health Organization; 2014.
369. Zivanovic O, Leitao MM, Iasonos A, et al. Stage-specific outcomes of patients with uterine leiomyosarcoma: a comparison of the international Federation of gynecology and obstetrics and american joint committee on cancer staging systems. *J Clin Oncol* 2009;27:2066-2072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255317>.
370. Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:177-178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135669>.
371. Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2013;122:676-683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921879>.
372. Group EESNW. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii92-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997462>.
373. Barney B, Tward JD, Skidmore T, Gaffney DK. Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma? *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1232-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823060>.
374. Shah JP, Bryant CS, Kumar S, et al. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 2008;112:1102-1108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978112>.
375. Signorelli M, Fruscio R, Dell'Anna T, et al. Lymphadenectomy in uterine low-grade endometrial stromal sarcoma: an analysis of 19 cases and a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1363-1366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21051978>.
376. Reichardt P. The treatment of uterine sarcomas. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x151-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987952>.
377. Thanopoulou E, Judson I. Hormonal therapy in gynecological sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12:885-894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22845404>.
378. Pink D, Lindner T, Mrozek A, et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006;101:464-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368128>.
379. Reich O, Regauer S. Estrogen replacement therapy and tamoxifen are contraindicated in patients with endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2006;102:413-414; author reply 414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16712906>.
380. Mansi JL, Ramachandra S, Wiltshaw E, Fisher C. Endometrial stromal sarcomas. *Gynecol Oncol* 1990;36:113-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2295442>.
381. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, et al. Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1990;36:60-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2295453>.
382. Weitmann HD, Knocke TH, Kucera H, Pötter R. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:739-748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172957>.
383. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046031>.

384. Sampath S, Schultheiss TE, Ryu JK, Wong JY. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:728-734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19700247>.
385. Mahdavi A, Monk BJ, Ragazzo J, et al. Pelvic radiation improves local control after hysterectomy for uterine leiomyosarcoma: a 20-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1080-1084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820372>.
386. Giuntoli RL, 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:460-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798712>.
387. Dusenbery KE, Potish RA, Judson P. Limitations of adjuvant radiotherapy for uterine sarcomas spread beyond the uterus. *Gynecol Oncol* 2004;94:191-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262141>.
388. Ricci S, Giuntoli RL, 2nd, Eisenhauer E, et al. Does adjuvant chemotherapy improve survival for women with early-stage uterine leiomyosarcoma? *Gynecol Oncol* 2013;131:629-633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24016408>.
389. Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, et al. Adjuvant therapy for highgrade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer* 2013;119:1555-1561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335221>.
390. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007;25:2755-2763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602081>.
391. Davis EJ, Chugh R, Zhao L, et al. A randomised, open-label, phase II study of neo/adjuvant doxorubicin and ifosfamide versus gemcitabine and docetaxel in patients with localised, high-risk, soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2015;51:1794-1802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066736>.
392. Hensley ML, Ishill N, Soslow R, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol* 2009;112:563-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135708>.
393. Hensley ML, Miller A, O'Malley DM, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2015;33:1180-1185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713428>.
394. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2824-2831. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065559>.
395. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, et al. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer* 2008;112:1585-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18278813>.
396. Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011;29:2528-2533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606430>.
397. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:1879-1886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595799>.
398. Mancari R, Signorelli M, Gadducci A, et al. Adjuvant chemotherapy in stage I-II uterine leiomyosarcoma: a multicentric retrospective study of 140 patients. *Gynecol Oncol* 2014;133:531-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631454>.

399. Gottlieb JA, Benjamin RS, Baker LH, et al. Role of DTIC (NSC45388) in the chemotherapy of sarcomas. *Cancer Treat Rep* 1976;60:199-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/769974>.
400. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009;27:3126-3132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451427>.
401. Somaiah N, von Mehren M. New drugs and combinations for the treatment of soft-tissue sarcoma: a review. *Cancer Manag Res* 2012;4:397-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23226072>.
402. Rajendra R, Jones RL, Pollack SM. Targeted treatment for advanced soft tissue sarcoma: profile of pazopanib. *Oncotargets Ther* 2013;6:217-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23524973>.
403. Pautier P, Floquet A, Penel N, et al. Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). *Oncologist* 2012;17:1213-1220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22907974>.
404. van Hoesel QG, Verweij J, Catimel G, et al. Phase II study with docetaxel (Taxotere) in advanced soft tissue sarcomas of the adult. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol* 1994;5:539-542. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7918126>.
405. Edmonson JH, Ebbert LP, Nascimento AG, et al. Phase II study of docetaxel in advanced soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1996;19:574-576. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931674>.
406. Ridolfi C, Pasini G, Drudi F, et al. Long lasting clinical response to chemotherapy for advanced uterine leiomyosarcoma: a case report. *J Med Case Rep* 2013;7:29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347560>.
407. Ferriss JS, Atkins KA, Lachance JA, et al. Temozolomide in advanced and recurrent uterine leiomyosarcoma and correlation with o6- methylguanine DNA methyltransferase expression: a case series. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:120-125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130512>.
408. Anderson S, Aghajanian C. Temozolomide in uterine leiomyosarcomas. *Gynecol Oncol* 2005;98:99-103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15916799>.
409. Talbot SM, Keohan ML, Hesdorffer M, et al. A phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer* 2003;98:1942-1946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14584078>.
410. Oosten AW, Seynaeve C, Schmitz PI, et al. Outcomes of first-line chemotherapy in patients with advanced or metastatic leiomyosarcoma of uterine and non-uterine origin. *Sarcoma* 2009;2009:348910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20066161>.
411. Bernstein-Molho R, Grisaro D, Soyfer V, et al. Metastatic uterine leiomyosarcomas: a single-institution experience. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:255-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20134269>.
412. Look KY, Sandler A, Blessing JA, et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 2004;92:644-647. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766260>.
413. Judson I, Radford JA, Harris M, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001;37:870-877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313175>.
414. Sutton G, Blessing J, Hanjani P, Kramer P. Phase II evaluation of liposomal doxorubicin (Doxil) in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;96:749-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721421>.

415. Gallup DG, Blessing JA, Andersen W, Morgan MA. Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2003;89:48-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12694653>.
416. George S, Feng Y, Manola J, et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer* 2014;120:738-743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24222211>.
417. Gajdos C, Elias A. Trabectedin: safety and efficacy in the treatment of advanced sarcoma. *Clin Med Insights Oncol* 2011;5:35-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499557>.
418. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009;27:4188-4196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652065>.
419. Fayette J, Boyle H, Chabaud S, et al. Efficacy of trabectedin for advanced sarcomas in clinical trials versus compassionate use programs: analysis of 92 patients treated in a single institution. *Anticancer Drugs* 2010;21:113-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887935>.
420. Pautier P, Floquet A, Chevreau C, et al. Trabectedin in combination with doxorubicin for first-line treatment of advanced uterine or soft-tissue leiomyosarcoma (LMS-02): a non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:457-464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795402>.
421. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371143>.
422. Hensley ML, Patel SR, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced uterine leiomyosarcoma after failure of anthracycline-based chemotherapy: Subgroup analysis of a phase 3, randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 2017;146:531-537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28651804>.
423. Schoffski P, Maki RG, Italiano A, et al. Randomized, open-label, multicenter, phase III study of eribulin versus dacarbazine in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) and adipocytic sarcoma (ADI) [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:LBA10502. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/18_suppl/LBA10502.
424. Yoon A, Park JY, Park JY, et al. Prognostic factors and outcomes in endometrial stromal sarcoma with the 2009 FIGO staging system: a multicenter review of 114 cases. *Gynecol Oncol* 2014;132:70-75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24184602>.
425. Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2002;87:287-294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468327>.
426. Sharma S, Takyar S, Manson SC, et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions in second- or later-line treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma: a systematic review. *BMC Cancer* 2013;13:385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23937858>.
427. Dhakal S, Corbin KS, Milano MT, et al. Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases from soft-tissue sarcomas: excellent local lesion control and improved patient survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:940-945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277105>.
428. Mehta N, Selch M, Wang PC, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy in the treatment of pulmonary metastases from high grade sarcoma. *Sarcoma* 2013;2013:360214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24198717>.
429. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502492>.

430. Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol* 2002;84:378-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11855873>.
431. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47:373-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546624>.
432. Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. *Int J Emerg Med* 2009;2:3-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390910>.
433. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12:601-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522249>.
434. Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-4614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673050>.
435. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054201>.
436. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95:370-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491759>.
437. Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions: carboplatin-hypersensitivity reactions. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:25-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14564516>.