

**ПЕРЕВОД ИЗ THE NEW ENGLAND
JOURNAL OF MEDICINE**

**РАК
ЭНДОМЕТРИЯ**

CANCER CHAMELEON

HSO_TALKS

**ПЕРЕВОД ИЗ THE NEW ENGLAND
JOURNAL OF MEDICINE**

**РАК
ЭНДОМЕТРИЯ**

© Cancer Chameleon, 2020

Редакторы:

Кушнарев Владимир
Яценко Антон
Исаев Андрей

Перевод:

Никита Пахомов
Артемий Корнеев
Юля Митина
Юрий Артёмов
Владислав Евсеев
Никита Кондауров
Валерия Кузнецова
Алина Валитова
Алина Чинова
Сергей Баранников
Николай Амиров

В отличие от большинства онкологических заболеваний в США, уровень заболеваемости и смертности от рака эндометрия продолжает расти (рис. 1)¹. Исследования показывают тесную связь данной опухоли с ожирением, и так как частота встречаемости ожирения увеличивается, то увеличивается и число случаев рака эндометрия. Однако за последние несколько лет хирургическое лечение рака эндометрия достигло серьезных успехов: сейчас оно включает в себя картирование сторожевых лимфатических узлов и стандартизированное минимально инвазивное удаление матки, маточных труб и яичников.

Кроме того результаты исследований проекта «Атлас генома опухолей» (TCGA) расширили наше понимание биологической гетерогенности рака эндометрия⁴⁻⁶. Вышеупомянутые достижения позволили разработать и проводить для пациентов таргетную терапию рецидивирующего рака эндометрия. На данный момент не изучены механизмы неоднородности смертности от рака эндометрия у лиц разной национальности. И, поскольку заболеваемость ожирением в США продолжает расти, а значит увеличивает и число случаев карциномы эндометрия, необходимы новые подходы для его профилактики и лечения для снижения заболеваемости и смертности.

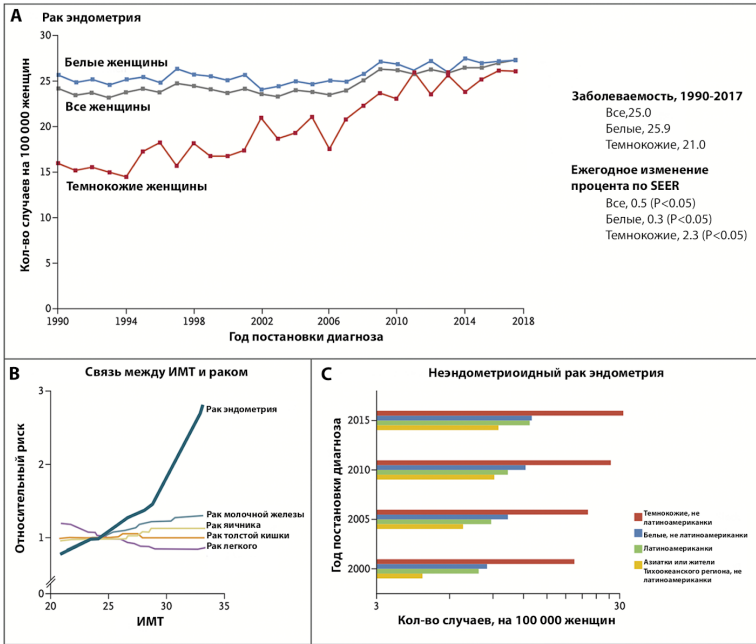


Рисунок 1. Связь рака эндометрия с расой и индексом массы тела

График А показывает скорректированную в отношении возраста заболеваемость раком эндометрия среди темнокожих женщин и женщин европейцев на основании данных Программы по эпиднадзору, эпидемиологии и конечным результатам (SEER) в период с 1990 по 2017 гг. Заболеваемость (количество случаев на 100 000 женщин) была рассчитана при помощи SEER*Stat software, версии 8.3.8, для данных о заболеваемости. Заболеваемость относится к случаям эндометриоидного и неэндометриоидного рака эндометрия в скорректированной в отношении возраста средней популяции США в 2000 г. (19 возрастных групп); саркомы исключены.

График В показывает связь ожирения с раком. Более высокий индекс массы тела (ИМТ - вес в кг, деленный на рост в м²) ассоциирован с повышенным риском рака эндометрия². Среди прочих раковых опухолей рак эндометрия наиболее сильно ассоциирован с ожирением. График С показывает скорректированную в отношении возраста и гистерэктомии заболеваемость неэндометриоидным раком эндометрия в зависимости от расовой принадлежности³. Хотя заболеваемость этим гистологически более агрессивным раком повышается среди всех рас, повышение наиболее заметно среди белых женщин.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Ожирение и состояния, ассоциированные с метаболическим синдромом, включая сахарный диабет и синдром поликистозных яичников, являются факторами риска развития рака эндометрия⁷⁻⁹. Кроме того, состояния у женщин, при которых наблюдается избыток эстрогенов, включая эстроген-продуцирующие опухоли и заместительную терапию чистым эстрогеном (т.е. терапия эстрогеном без прогестерона), предрасполагают к раку эндометрия^{10,11}. Тамоксифен, проявляющий антиэстрогенные эффекты в молочной железе и проэстрогенные эффекты в матке, увеличивает риск как эндометриодных, так и неэндометриодных типов рака эндометрия примерно в 2 раза и до 4 раз при его применении более 5 лет^{12,13}. К факторам, защищающим от эндометриального рака, относятся роды (с обратной зависимостью между родами и риском рака эндометрия) и использование оральных контрацептивов¹⁴.

Применение оральных контрацептивов снижает риск рака эндометрия на 30-40%. При длительном применении риск снижается еще больше, при этом защита может сохраняться даже несколько десятилетий после отмены¹¹.

В США 57% случаев рака эндометрия связаны с ожирением¹⁶. По сравнению с другими злокачественными новообразованиями рак эндометрия больше всех связан с ним. Женщины с нормальным индексом массы тела (ИМТ) имеют 3% риска развития рака эндометрия за всё время жизни, а повышение ИМТ на каждые 5 единиц повышает риск более чем на 50%^{2,17}. Рак эндометрия в большом количестве диагностируется у молодых женщин с ожирением. Хотя средний возраст во время

диагностики заболевания — 63 года, данные из программы SEER database с 1990 года по настоящее время показали рост случаев среди женщин до 50 лет.

Тучные пациентки детородного возраста, у которых диагностируется рак эндометрия, часто желают сохранить возможность иметь детей. У многих из этих женщин отсутствует овуляция, что вызывает избыточную стимуляцию эндометрия из-за избытка эстрогенов и недостатка гестагенов. В результате развивается предрак — комплексная атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) и ранний рак эндометрия. Консервативная альтернатива гистерэктомии для этих женщин — применение оральных гестагенов или применение гестаген-содержащих внутриматочных спиралей (ВМС)¹⁸. В мета-анализе, который включал женщин, использующих преимущественно оральные гестагены, полный ответ на терапию был увиден у 65.8% женщин с АГЭ и 48.2% женщин с раком эндометрия¹⁹. Однако частоты рецидивов составляли 23.2% и 35.4% соответственно. Последнее проспективное исследование применения гестаген-содержащих ВМС показало, что 91% женщин с АГЭ и 54% женщин с раком эндометрия имели полный ответ на лечение за 12 месяцев²⁰. Женщинам с низкодифференцированными опухолями или с инвазией миометрий (по данным МРТ) не подходит консервативная терапия. Стандарт лечения для таких пациенток это гистерэктомия.

У женщин с синдромом Линча, диагностированном на основании генеративной мутации в генах, отвечающих за репарацию, MLH1 или MSH2, риск рака эндометрия составляет от 40 до 60%, средний возраст дебюта заболевания — 48 лет, что существенно раньше по сравнению с общей популяцией (63 года)²¹⁻²². Женщины с герминативной мутацией MSH6 имеют похожий высокий риск рака эндометрия, но средний возраст дебюта уже 53 года²³⁻²⁴. Синдром Линча составляет приблизительно 3% всех случаев рака эндометрия и 9% случаев рака эндометрия у женщин старше 50 лет.

Идентификация синдрома Линча у пациенток с раком эндометрия является важной, так как блокирование иммунных контрольных точек было одобрено в качестве лечения поздних стадий заболевания с микросателлитной нестабильностью (*MSI, microsatellite instability*). Еще одним фактором в пользу выявления пациентов с синдромом Линча является то, что они имеют высокий риск развития рака толстой кишки. Прогностическое генетическое исследование для членов семьи, следующее за скринингом и профилактическими мерами, в случае положительного ответа позволяет «экстраполировать» эту информацию за пределы пробанда на его родственников..

Гистерэктомия - обоснованная профилактическая мера для женщин с синдромом Линча, решение и сроки операции определяются индивидуально для каждой пациентке²⁵. Как и при раке толстой кишки многие группы рекомендуют скрининг всех пациентов с раком эндометрия, а именно иммуногистохимические тесты для MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2 или полимеразную цепную реакцию, основанную на анализе MSI, или оба типа тестирования одновременно (Рис. 2)²⁶⁻²⁷.

Темпы прогрессирования рака эндометрия и связанной с ним смертности растут среди женщин с любым анамнезом, но в течение последнего десятилетия темпы роста этих показателей резко возросли среди темнокожих женщин²⁸⁻³⁰. Так как у темнокожих женщин выше частота гистерэктомий, чем у белых женщин, то и частота рака эндометрия, основанная на данных гистерэктомий, подчеркивает непропорциональное повышение распространенности. Более высокая частота роста опухолей с агрессивными, неэндометриоидными гистологическими признаками среди темнокожих женщин вызывает особую тревожность. Причина этого повышения неясна. Несмотря на наличие нескольких исследований, биологические различия между эндометриальными раками в зависимости от этнической принадлежности остаются неясными. В связи с этим

требуется проведения дополнительных исследований, направленных на поиск причин более частой встречаемости неэндометриоидных опухолей у темнокожих женщин.

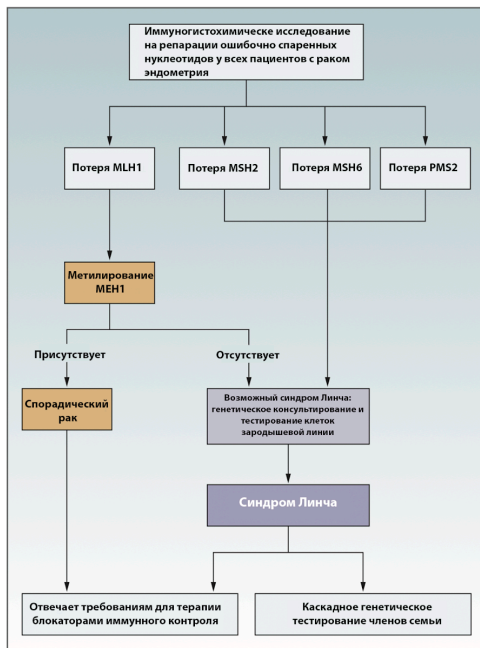


Рисунок 2. Использование анализа репарации ошибочно спаренных нуклеотидов в отношении рака эндометрия в принятии решений о лечении, предотвращении и скрининге.

Результаты анализа репарации ошибочно спаренных нуклеотидов могут иметь более глубокое применение в последующей канцеропревенции и скрининге пациентов и их семей в случаях выявления синдрома Линча. Если пациент имеет рак эндометрия на поздней стадии либо рецидивирующий рак эндометрия, то дефекты репарации ошибочно спаренных нуклеотидов являются целью лечения ингибиторами иммунного контроля, утвержденными (FDA).

Смертность среди темнокожих женщин остается самой высокой по сравнению с европейками с аналогичными стадиями и гистологическими характеристиками³¹⁻³². В этих различиях также играет роль доступность качественной медицинской помощи³³⁻³⁴. Хотя темнокожие

худые женщины старшего возраста часто поступают с серьезными карциномами тела матки, данные анализа в общей популяции показали, что темнокожие женщины моложе 50 лет по сравнению с белыми того же возраста более вероятно поступали как с более высокой стадией неэндометриоидного рака, так и с опухолями последней стадии³⁵. После сопоставления стадий и гистологических характеристик молодые темнокожие женщины с опухолями ранней стадии имели 24% вероятности летальности по сравнению с женщинами европейцами с аналогичной клинической ситуацией.

Необходимо уделить пристальное внимание и разобраться с этими отличиями в типах и течении заболевания.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ

Рак эндометрия развивается из клеток слизистой оболочки матки, и обычно его разделяют на два типа: эндометриоидная карцинома (встречается примерно в 80% случаев) и неэндометриоидная карцинома (примерно 20% случаев).

Эндометриоидные опухоли как правило развиваются из предраковых эпителиальных клеток с выраженной атипией, как у больных в пременопаузе, так и в постменопаузе. Относительный избыток эстрогена, например, в связи с ожирением, из-за приема эстрогена при заместительной гормональной терапии или из-за эстроген-продуцирующих опухолей (например гранулезоклеточные опухоли яичников), является фактором, предрасполагающим к развитию эндометриоидной карциномы матки. Неэндометриоидные опухоли, напротив, имеют гормонально независимый патогенез и не имеют известных предшествующих стадий. Обычно они встречаются у пожилых пациентов в период постменопаузы.

Эндометриоидные карциномы классифицируют согласно системе Международной Федерации Гинекологии и Акушерства (FIGO) по шкале от 1 до 3, в соответствии с относительными пропорциями железистых и солидных опухолевых компонентов, в которой опухоли 1 степени содержат менее 6% солидно-опухолевого компонента³⁶; 2 степени - от 6 до 50%³⁷; и 3 степени - более 50%. Опухоли 1 и 2 стадии считаются низкой степени злокачественности, и обычно имеют хороший прогноз, тогда как опухоли 3 стадии связаны с прогнозом от среднего до плохого.

Неэндометриоидные карциномы эндометрия включают в себя серозную карциному эндометрия, светлоклеточную карциному и карциносаркому.

Наиболее распространенной из неэндометриоидных опухолей является серозная карцинома эндометрия, обычно имеющая неблагоприятный прогноз и вызывающая внематочные поражения у 37% пациентов без признаков инвазии эндометрия или инвазии миометрия³⁸. В целом, прогноз у светлоклеточной карциномы хуже, чем у серозной карциномы эндометрия, однако в некоторых исследованиях говорилось о подгруппах женщин со светлоклеточной карциномой³, которые имели большую продолжительность жизни с данной патологией³⁹. Карциносаркомы (или Мюллеровские злокачественные смешанные опухоли) содержат злокачественные эпителиальные (карциноматозные)⁴⁰ и злокачественные мезенхимальные (саркоматозные) компоненты. Патологи считают карциносаркому метапластической карциномой высокой степени злокачественности. Паттерны рецидивирования и метастазирования скорее похожи на характер карциномы, чем саркомы, а исследования особенностей клональности и мутаций показали, что карциноматозный и саркоматозный компоненты происходят из одного и того же предшественника⁴¹⁻⁴⁴. Карциносаркома обычно имеет более неблагоприятные последствия, чем эндометриоидная, светлоклеточная и серозная карциномы^{45,46}.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Атлас генома опухолей (*The Cancer Genome Atlas, TCGA*) — проект Национального института рака по созданию классификации различных типов рака на геномном уровне. Данные атласа систематизированы при помощи использования технологий полноэкзомного секвенирования нового поколения, определения паттернов метилирования, профилей микроРНК, анализа экспрессии генов, а также методов обратно-фазовых микрочипов с целью измерения уровней экспрессии белков в клетках. В Атласе представлены молекулярные характеристики морфологических типов рака эндометрия, таких как эндометриоидная карцинома, папиллярный серозный рак, и, в меньшей степени, мезенхимальные опухоли (Рис. 3)⁴.

Данные подтверждают, что при эндометриоидном типе опухолей выявляется высокая встречаемость мутаций генов *PI3K-AKT* сигнального пути, а также генов *CTNNB1*, *KRAS* и *POLE*. Опухоли, обусловленные мутациями в гене *POLE*, представляющие наименьшее подмножество, характеризуются большим количеством мутаций (ультрамутированные) и значительно более продолжительной выживаемостью. Несмотря на то, что эндометриоидные карциномы относятся к группе опухолей с высокой частотой мутаций и микросателлитной нестабильности (MSI), данный тип карцином нельзя отнести к группе «ультрамутированных». На долю опухолей с низким общим уровнем мутаций (*copy-number-low group*) приходится наибольшее количество случаев, которые в основном представлены микросателлитно-стабильными эндометриоидными карциномами⁴.

Серозный рак эндометрия характеризуется мутациями в гене *TP53*, в среднем низким общим уровнем мутаций и

высокой частотой хромосомных aberrаций (*copy-number-high group*)⁴. В меньшей же степени известно о молекулярных механизмах возникновения светлоклеточных раков. Одно из исследований, которое включало полноэкзомное секвенирование генома в 16 случаях показало, что светлоклеточные карциномы генетически гетерогенны: часть опухолей молекулярно схожи с эндометриоидной карциномой, другая часть с серозной, также выделяют группу опухолей, имеющих молекулярные признаки обоих морфологических типов, и группу светлоклеточных раков, генетически отличных от других⁴⁷.

Выявляя генетическое и клиническое разнообразие морфологических типов рака эндометрия, данные Атласа опухолевого генома позволили опровергнуть традиционное убеждение о том, что молодые женщины с избыточной массой тела страдают только гормонзависимым раком эндометрия, имеющим благоприятное течение. Несмотря на то, что такие пациенты действительно имеют убедительно лучший прогноз, чем пациенты с серозным раком, некоторые из них имеют эстрогеннезависимый рак, вызванный активацией *WNT-b-catenin* сигнального пути. Распространенные формы эндометриоидного рака высокой степени злокачественности достаточно неоднородны. Эндометриоидные опухоли с низкой степенью дифференцировки и высокой иммуногенностью имеют лучший прогноз⁵.

Эндометриоидный

- Ульгратуация
- Гипермутация
- Малое число копий
- Большое число копий

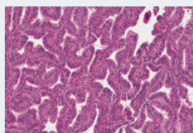


График 1

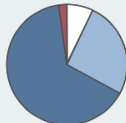


График 2

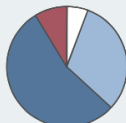
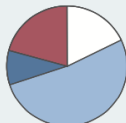


График 3



Молекулярные изменения (потенциальное клиническое применение)

PTEN мутация или потеря белка (лечение)

PI3KCA мутация (лечение)

PI3KR11 мутация (лечение)

ARID1A мутация (лечение)

KRAS мутация (лечение)

POLE мутация (прогноз)

CTNNB1 мутация (лечение и прогноз)

TP53 мутация (лечение и прогноз)

Потеря белка репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (диагностика, прогноз и лечение)

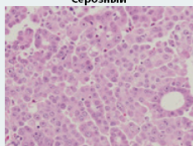
LICAM сверхэкспрессия (прогноз)

ER экспрессия (диагноз и лечение)

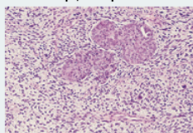
PR экспрессия (диагноз и лечение)

Неэндометриоидный

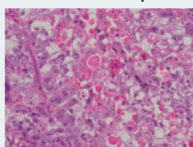
Серозный



Карциносаркома



Светлоклеточная саркома



Не проведено

HER2 сверхэкспрессия (лечение: серозный)

ARID1A мутация (лечение: чистоклеточная саркома)

TP53 мутация (диагноз)

Рисунок 3. Сложное взаимодействие среди типов рака эндометрия (эндометриодный или неэндометриодный), стадии эндометриодной опухоли и молекулярных изменений в опухоли.

Показаны молекулярные перестройки при эндометриодном и неэндометриодном раке. Некоторые молекулярные изменения, особенно перестройки в фосфатидилинозитол-3-киназном пути, являются общими для всех эндометриодных опухолей и могут быть найдены в некоторых неэндометриодных случаях. Другие молекулярные перестройки, такие как мутация CTNNB1 и потеря MLH1 вследствие метилирования гена MLH1, наиболее часто определяются при эндометриодных карциномах. Мутации TP53 специфически обогащены в неэндометриодных карциномах, а также являются группой эндометриодных опухолей 3 степени. Хотя проект Атлас Генома Рака и другие геномные исследования привели к усовершенствованию молекулярной классификации данных опухолей, внедрение в клиническую практику отстаёт от этих усилий. В гистологических изображениях была использована окраска гематоксилин-эозином.

С целью индивидуального подхода к лечению пациентов в клинической лаборатории невозможно выполнить полный анализ генома каждого морфологического типа рака эндометрия. Существует возможность применения более упрощенных схем. Например, иммуногистохимически подтверждено что, в случае эндометриоидных карцином низкая выживаемость обусловлена дефектами репарации молекул ДНК, наличием мутаций генов *CTNNB1* (экзон 3), *TP53* и гиперэкспрессией белка *p53*, а также подавлением экспрессии генов. Результат выживаемости при данных мутациях эндометриоидных опухолей зависит от некоторых особенностей. Так, изменения гена *TP53* чаще всего ассоциированы с более агрессивными опухолевыми фенотипами и сопровождаются худшей выживаемостью. Следовательно, вероятно, что пациенты с низкодифференцированными опухолями, носители *TP53* мутации, будут иметь низкие показатели выживаемости, чем пациенты с высокодифференцированными опухолями, обусловленными *CTNNB1* мутацией или нарушением механизмов репарации молекул ДНК. Мутация в гене *POLE* сопровождается более высокой выживаемостью⁴⁸⁻⁵³.

Таким образом, основная задача заключается в применении данных прогностических индикаторов в рутинной практике лечения пациентов. В настоящее время в рамках проспективного клинического исследования послеоперационной лучевой терапии рака эндометрия 4a (PORTEC-4a) оценивается возможность применения упрощенных тестов определения биомаркеров при проведении адъювантного лечения в группе интравагинальной брахитерапии и в группе лечения опухолей на основании их молекулярного профиля⁵⁴.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И СТАДИРОВАНИЕ

Хирургия является основным методом первоначального лечения пациентов с раком эндометрия, а стадирование основано на патоморфологическом исследовании послеоперационного материала. Особое значение имеют инновационные способы хирургического лечения, так как многие пациенты с раком эндометрия страдают ожирением и клинически значимыми сопутствующими состояниями. Для большинства женщин с раком эндометрия, современные хирургические методы включают лапароскопическое или робот-ассистированное удаление матки, шейки матки, маточных труб, яичников, а также исследование сигнальных лимфатических узлов. Два рандомизированных исследования показали, что минимально инвазивный доступ в сравнении с традиционным открытым доступом ассоциирован со значительно меньшим количеством послеоперационных осложнений и с улучшением краткосрочного качества жизни^{55,56}. Более длительное наблюдение за пациентами в обоих исследованиях, однако, не показало значимой разницы в общей выживаемости в зависимости от хирургического доступа^{57,58}.

Многие годы стандартная лимфаденэктомия тазовых и парааортальных лимфатических узлов осуществлялась в рамках первичного хирургического вмешательства, с последующим развитием лимфедемы более чем в 30% случаев и с краткосрочными рисками, включающими в себя увеличение времени хирургического вмешательства и увеличение кровопотери⁵⁹. В последнее десятилетие была разработана и усовершенствована

стратегия исследования сигнальных лимфатических узлов. Краситель индоцианиновый зеленый вводят с помощью инъекции в шейку матки, с последующим определением и удалением сигнальных лимфатических узлов с двух сторон (если же определить сигнальный лимфатический узел не удается проводят лимфаденэктомию на стороне поражения) (Рисунок 4)^{59,60}. С целью определения возможности пропуска пораженных лимфатических узлов методом удаления сигнальных лимфатических узлов было проведено мультицентровое проспективное когортное исследование, в котором после определения сигнальных узлов выполнялась полная лимфаденэктомия. Среди 385 женщин, у 86% был определен хотя бы один сигнальный лимфатический узел, а частота ложноотрицательных результатов составила 2,8%⁶¹. В похожем исследовании, которое было сосредоточено на пациентах высокого риска, включая опухоли низкой степени дифференцировки (grade 3) и серозный гистологический подтип, у 89% был успешно определен хотя бы один сигнальный лимфатический узел, а частота ложноотрицательных результатов составила 4,3%⁶².

После оперативного вмешательства определение стадии рака эндометрия осуществляется с помощью системы FIGO 2009 (Рис. 4). Система TNM от Объединённого американского комитета по раку (AJCC) может применяться совместно с системой стадирования по FIGO. С учетом всё более широкого применения метода определения сигнальных узлов метастазы в лимфатические узлы рекомендуется классифицировать по размеру: изолированные клетки опухоли — $\leq 0,2$ мм; микрометастазы — 0,2–2,0 мм; макрометастазы — 2,0 мм.

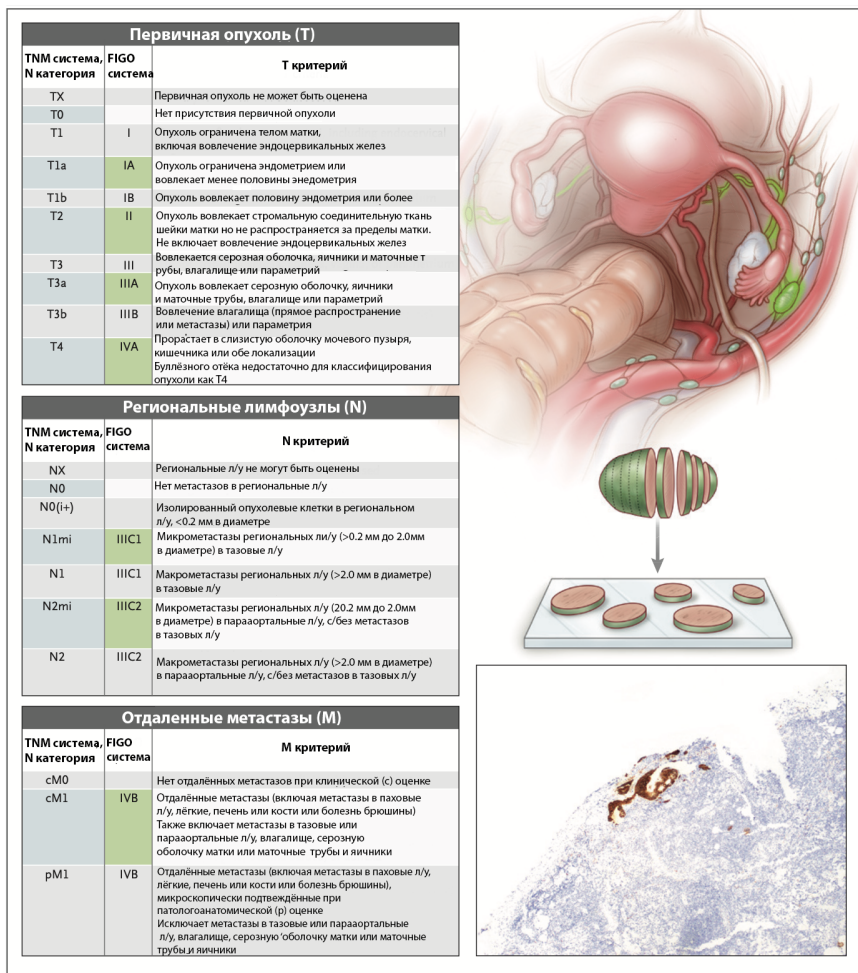


Рисунок 4. Системы стадирования рака эндометрия.

Стадирование осуществляется с использованием системы Международной Федерации Гинекологии и Акушерства (FIGO) и системы опухоль-узел-метастазы (TNM). Стратегия сторожевого узла при раке эндометрия включает в себя: введение краски в шейку матки; билатеральное картирование узлов (верхнее изображение), сторона-специфичную лимфаденэктомию, если сторожевой узел не был идентифицирован; серийную нарезку сторожевого узла вдоль его длинной оси (среднее изображение), и микроскопическую оценку с иммуногистохимической окраской на цитокератин в целях идентификации малых скоплений раковых клеток (нижнее изображение).

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ РАННЕЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Около 75% пациентов с раком эндометрия имеют I стадию по FIGO, и их 5-летняя общая выживаемость превышает 90%⁶³. Многочисленные проспективные исследования пытались определить женщин с ранней стадией заболевания, имеющих высокий риск рецидива, и разработать на основе этого эффективную адъювантную терапию. Однако, на сегодняшний день ни одна из подобных стратегий не показала улучшения общей выживаемости.

Женщины с I стадией эндометриоидной аденокарциномы grade 1-2 и с инвазией в миометрий менее чем на 50% толщины характеризуются 97%-ой общей выживаемостью и не нуждаются в адъювантной терапии²⁶. Оставшиеся пациенты с I стадией заболевания могут быть разделены на подгруппы пациентов с низким промежуточным риском, высоким промежуточным риском и с высоким риском на основании возраста, степени злокачественности, гистологических особенностей, степени инвазии в миометрий и наличия или отсутствия лимфоваскулярной инвазии, хотя единодушия по специфическим критериям для определения подгрупп еще нет^{64,65}. Поскольку многочисленные исследования не показали улучшения выживаемости при адъювантной терапии в подгруппе высокого и промежуточного риска, важным достижением стала деэскалация лечения и переход от лучевой терапии всего таза к вагинальной брахитерапии или наблюдению⁶⁶.

Пациенты с ранней стадией, но высоким риском (3 стадия опухоли и инвазия в миометрий более 1/2 от

толщины миометрия вне зависимости от лимфоваскулярной инвазии) имеют повышенный риск рецидива и традиционно подвергались лучевой терапии органов малого таза. 2 крупных проспективных исследования, исследование Гинекологической онкологической группы (GOG-249) и PORTEC-3 (Послеоперационная лучевая терапия при раке эндометрия) включили в себя пациентов с высоким риском на ранней стадии, но ни 1 из них не показало преимущества в выживаемости различных стратегий над облучением таза⁶⁷.

Дальнейшее ограничение адъювантной терапии брахитерапией с вагинальной манжетой находится в стадии изучения, особенно для пациентов из группы высокого риска на ранней стадии, которым была проведено хирургическое стадирование.

Важную подгруппу пациенток с ранней стадией рака эндометрия составляют пациентки с серозной аденокарциномой эндометрия. Пациентки с такими опухолями имеют высокий риск отдаленного метастазирования, даже когда сам опухолевый процесс ограничен эндометрием³⁸⁻⁶⁸. Кроме того, пациентки с I стадией заболевания имеют повышенный риск вне тазового рецидива, и в таких случаях адъювантная терапия, включающая в себя системную химиотерапию (карбоплатин и паклитаксел) и вагинальную брахитерапию обычно рекомендована, хотя и нет проспективных рандомизированных исследований, подтверждающих улучшение выживаемости⁶⁹⁻⁷⁰. Эти режимы также используются у пациенток с редкими, агрессивными подтипами опухолей, такими как карциносаркома⁷¹.

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Пациенты со злокачественным поражением тазовых и парааортальных лимфатических узлов имеют высокий риск как локального, так и отдаленного рецидива, однако вопрос о лучшем адъювантном лечении для таких пациентов остается противоречивым.

Исследование PORTEC-3 показало, что пациенты с третьей стадией рака, которые получали химиолучевую терапию с последующими 4 циклами химиотерапии карбоплатином и паклитакселом имели лучшие показатели общей и 5-летней выживаемости без рецидивов, чем пациенты прошедшие только лучевую терапию^{72,73}.

Исследование GOG-258 не показало существенной разницы в выживаемости без рецидивов между пациентами, получающими химиолучевую терапию с последующими 4 циклами карбоплатина и паклитаксела и теми, кто получает лишь химиотерапию из 6 циклов карбоплатина и паклитаксела⁷⁴.

Консенсуса по вопросу лучшего лечения метастазов в лимфоузлах достигнуто не было, хотя последующий анализ данных из исследования PORTEC-3 указывает на то, что молекулярное субтипирование может определять будущие стратегии лечения. Пациенты, участвовавшие в исследовании PORTEC-3, были классифицированы в соответствии с TCGA; пациенты с аномалиями гена TP53, которые получили химиолучевую терапию вместе с химиотерапией имели преимущество в безрецидивной выживаемости по сравнению с теми, кто получил только

лучевую терапию (59% против 36%, $P = 0.02$), и это дает серьезные основания полагать, что пациенты с мутациями в гене TP53 получают преимущество от дополнительной химиотерапии. В то же время, у пациентов с мутациями в гене POLE имели место весьма благоприятные исходы в обеих группах (100% и 97%, соответственно), что подразумевает необходимость более тщательного рассмотрения показаний для адъювантной терапии⁷⁵.

В заключение, с исследованием сторожевых лимфатических узлов, возникли новые вопросы касательно адъювантной терапии, в том числе о том, как лечить заболевания, связанные с изолированными опухолевыми клетками, микро- и макрометастазами.

ТЕРАПИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ

Молекулярные характеристики опухолей эндометрия становятся критически важным компонентом в принятии решений о лечении распространенных и рецидивных форм болезни. Оценка статуса рецепторов эстрогена и прогестерона, анализ микросателлитной нестабильности опухоли и определение HER2-рецептора при серозном раке тела матки стали такими же стандартными исследованиями, как и гистологическое исследование. Проведение секвенирования следующего поколения (NGS) для определения соматических мутаций может позволить части пациентов быть включенными в клинические исследования. Для пациентов с серозным раком тела матки и высокой экспрессией HER2, добавление трастузумаба к карбоплатину и паклитакселу продемонстрировало увеличение безрегрессивной выживаемости. Эффективность этой тройной комбинации была выше у пациенток с серозным раком тела матки, проходящих первичное лечение, чем у тех, кому это лечение было назначено по поводу рецидива заболевания⁷⁶.

В настоящий момент для всех остальных видов рака эндометрия, комбинация карбоплатина и паклитаксела считается стандартом лечения, позволяющим добиться медианы безрегрессивной выживаемости длиной 13 месяцев и медианы общей выживаемости длиной 37 месяцев⁷⁷. Исследования не продемонстрировали пользы от добавления к этой схеме бевацизумаба и других таргетных препаратов^{78,79}. Первой линией лечения пациенток с распространенными и рецидивными карциносаркомами тела матки также является

комбинация карбоплатина и паклитаксела. Для пациенток с высоко- и умереннодифференцированным рецидивным эндометриоидным раком телом матки, при позитивной экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, возможно назначение гормональной терапии, например использование прогестерона было впервые описано Kelley и Baker еще в 1961 году⁸⁰.

К сожалению нет рандомизированных исследований, сравнивающих химиотерапию и гормонотерапию в качестве первой линии лечения. Химиотерапия может быть использована в качестве первой линии лечения распространенного или рецидивного рака тела матки, а гормонотерапия для лечения женщин при низком соматическом статусе или для 2-й или 3-й линии лечения. Несмотря на то, что возможно применять монотерапию прогестинами, обычно медроксипрогестероном или мегестролом ацетатом, результаты исследований демонстрируют большую эффективность комбинированной терапии.

Последовательное назначение мегестрол ацетата и тамоксифена приводит к частоте объективных ответов на уровне 27%, при этом длительность ответа составляет более 20 месяцев у 53% пациенток⁸¹. В последнее время новые комбинации гормональных и таргетных препаратов продемонстрировали свою эффективность и также могут быть использованы в качестве 2-й или 3-й линии лечения эндометриоидного рака тела матки.

В исследовании комбинации эверолимуса с летрозолом общая частота ответов достигла 32%⁸². При наблюдении за группой пациентов, которым к комбинации эверолимуса и летрозолола был добавлен метформин, объективная частота ответов составила 28%, а среди пациенток с позитивной экспрессией прогестероновых рецепторов, частота ответов была 45%⁸³. При этом среди пациентов с позитивной экспрессией рецепторов прогестерона Предварительные данные рандомизированного исследования, сравнивающего эверолимус и летрозол с более старой

комбинацией тамоксифена с мегестрол ацетатом, применение эверолимуса и летрозоло продемонстрировало аналогичную эффективность, но значительно меньший риск возникновения тромбозов⁸⁴. Монотерапия ингибиторами ароматазы, фулвестрантом и тамоксифеном также может быть рассмотрена у пациенток с раком тела матки, но монотерапия этими препаратами демонстрирует меньшую частоту ответов, чем комбинированная терапия.

Определение дефицита системы репарации ДНК в опухоли с помощью выявления микросателлитной нестабильности помогает выбрать терапию 2-й и 3-й линии лечения. FDA одобрило ингибитор контрольных точек пембролизумаб в качестве терапии любых опухолей с высокой микросателлитной нестабильностью. В том числе он показал свою эффективность в качестве 2-й линии лечения у женщин с раком тела матки с высокой микросателлитной нестабильностью.

В исследовании KEYNOTE-158 при применении монотерапии пембролизумабом, общая частота ответа среди пациенток с эндометриодным раком и высокой микросателлитной нестабильностью составила 57%, при этом полный ответ был зафиксирован у 16% пациенток, а частичный – у 41%⁸⁵. Схожие предварительные исследования других исследований ингибиторов контрольных точек подтверждают необходимость определения MSI-статуса у всех пациенток с рецидивирующим раком тела матки.

Для пациентов с низкодифференцированными опухолями без микросателлитной нестабильности новая комбинация перорального таргетного препарата – мульткиназного ингибитора ленватиниба и пембролизумаба недавно получила ускоренное одобрение FDA. В исследовании II фазы было показано, что при применении этой схемы частота объективных ответов составила 40% среди не отобранных пациентов с рецидивирующим раком тела матки, при этом длительность ответа была не менее 12 месяцев у 64,5% ответивших

пациентов⁸⁶. Ответы на лечение были зафиксированы и среди пациентов без высокой микросателлитной нестабильности и среди пациентов с серозным раком тела матки. Только небольшое количество пациентов с микросателлитной нестабильностью было включено в это исследование.

При этом важно помнить, что ленватиниб может вызывать серьезные побочные явления, поэтому пристальное наблюдение за пациентами и редукция дозы препарата при необходимости являются обязательным компонентом лечения. У пациентов в хорошем общем статусе при прогрессировании после 2-й и 3-й линий лечения, стандартными опциями являются бевацизумаб, паклитаксел или доксорубицин²⁶. Проведение NGS для обнаружения редких соматических мутаций может выявить потенциально таргетируемые мутации, необходимые для включения в клинические исследования, например мутации в пути PI3K (которые часто обнаруживаются при эндометриодном раке) или в системе гомологичной рекомбинации (которые часто выявляются при низкодифференцированных или серозных опухолях).

ПЕРСПЕКТИВЫ

Между ожирением и раком эндометрия хоть и есть тесная связь, но рак эндометрия развивается не у всех женщин с ожирением и наоборот — не все женщины с раком эндометрия страдают ожирением. Тем самым, определение дополнительных факторов риска имеет решающее значение. Поскольку среди молодых женщин растет заболеваемость раком эндометрия и ожирением, кроме прогестинсодержащих ВМС необходимы новые подходы к профилактике заболевания и сохранению фертильности.

Даже обычное просвещение женщин о симптомах рака эндометрия и его связью с ожирением может решить проблему отсутствия знаний у общественности^{87,88}. Связь между ожирением и раком эндометрия подтверждается частыми случаями клинически агрессивных опухолей высокой степени злокачественности среди женщин с ожирением. Ранее эту связь приписывали проэстрогенному гормональному дисбалансу, ассоциированному с ожирением, однако все гораздо сложнее. Расширение исследований (типа TCGA), изучающих взаимосвязь между эндометриальным раком и ожирением, может привести к лучшему толкованию биологии заболевания. Например, это важно для понимания того, почему темнокожие женщины более предрасположены к агрессивным, высокой степени злокачественности неэндометриоидным опухолям.

Наконец, молекулярная диагностика нужна для выбора лечения рака эндометрия. В случае прогрессирующего и рецидивирующего заболевания FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) подчеркнули важность использования новых терапевтических агентов, направленных на гистологические особенности опухоли,

ее биомаркеры. Разработка адъювантной терапии рака на ранней стадии заболевания остается по-прежнему сложной задачей, однако сейчас тестируются молекулярные методы оценки риска.

Для решения проблемы роста заболеваемости раком эндометрия и связанной с ним смертностью, важно расширять границы понимания биологии этого заболевания, разрабатывать подходы к его профилактике и рациональную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Henley SJ, Ward EM, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer. I. National cancer statistics. *Cancer* 2020;126:2225-49.
2. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014; 384:755-65.
3. Cirisano FD Jr, Robboy SJ, Dodge RK, et al. Epidemiologic and surgicopathologic findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;74:385-94.
4. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73.
5. Liu Y, Patel L, Mills GB, et al. Clinical significance of CTNNB1 mutation and Wnt pathway activation in endometrioid endometrial carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(9):dju245.
6. Cherniack AD, Shen H, Walter V, et al. Integrated molecular characterization of uterine carcinosarcoma. *Cancer Cell* 2017; 31:411-23.
7. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer — viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794-8.
8. Saed L, Varse F, Baradaran HR, et al. The effect of diabetes on the risk of endometrial cancer: an updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19:527.
9. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:748-58.
10. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-13.
11. Evans AT III, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980;55:231-8.
12. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1654-62.
13. Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:375-84.
14. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1317-25.
15. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015;16:1061-70.
16. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579-91.
17. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
18. Pal N, Broadus RR, Urbauer DL, et al. Treatment of low-risk endometrial cancer and complex atypical hyperplasia with the levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Obstet Gynecol* 2018;131:109-16.

19. 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;125:477-82.
20. Westin SN, Fellman B, Sun CC, et al. Prospective phase II trial of levonorgestrel intrauterine device: nonsurgical approach for complex atypical hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2020 August 15 (Epub ahead of print).
21. Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67:1306-16.
22. Ryan NAJ, Morris J, Green K, et al. Association of mismatch repair mutation with age at cancer onset in Lynch syndrome: implications for stratified surveillance strategies. *JAMA Oncol* 2017;3:1702-6.
23. Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 2006;66:7810-7.
24. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, et al. Prospective determination of prevalence of Lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5158-64.
25. Schmeler KM, Lynch HT, Chen L, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261-9.
26. National Comprehensive Cancer Network. Uterine neoplasms, version 1. 2020 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf).
27. Committee on Practice Bulletins-Gynecology, Society of Gynecologic Oncology. ACOG practice bulletin no. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol* 2014; 124:1042-54.
28. Cote ML, Ruterbusch JJ, Olson SH, Lu K, Ali-Fehmi R. The growing burden of endometrial cancer: a major racial disparity affecting black women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1407-15.
29. Clarke MA, Devesa SS, Harvey SV, Wentzensen N. Hysterectomy-corrected uterine corpus cancer incidence trends and differences in relative survival reveal racial disparities and rising rates of non-endometrioid cancers. *J Clin Oncol* 2019; 37:1895-908.
30. Doll KM, Winn AN. Assessing endometrial cancer risk among US women: long-term trends using hysterectomy-adjusted analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(4):318.e1-318.e9.
31. Dubil EA, Tian C, Wang G, et al. Racial disparities in molecular subtypes of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2018; 149:106-16.
32. Rocconi RP, Lankes HA, Brady WE, et al. The role of racial genetic admixture with endometrial cancer outcomes: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2016;140:264-9.
33. Bregar AJ, Alejandro Rauh-Hain J, Spencer R, et al. Disparities in receipt of care for high-grade endometrial cancer: a National Cancer Data Base analysis. *Gynecol Oncol* 2017;145:114-21.
34. Sud S, Holmes J, Eblan M, Chen R, Jones E. Clinical characteristics associated with racial disparities in endometrial cancer outcomes: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *Gynecol Oncol* 2018;148:349-56.
35. Mukerji B, Baptiste C, Chen L, et al. Racial disparities in young women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2018; 148:527-34.
36. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1995;75:81-6.
37. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon, France: IARC Press, 2003.
38. Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol* 2003;91:463-9.

39. Malpica A, Tornos C, Burke TW, Silva EG. Low-stage clear-cell carcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 1995;19: 769-74.
40. Sreenan JJ, Hart WR. Carcinosarcomas of the female genital tract: a pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19:666-74.
41. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas): evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1996;20:277-85.
42. Costa MJ, Vogelsan J, Young LJ. p53 Gene mutation in female genital tract carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumors): a clinicopathologic study of 74 cases. *Mod Pathol* 1994;7:619-27.
43. Abeln EC, Smit VT, Wessels JW, de Leeuw WJ, Cornelisse CJ, Fleuren GJ. Molecular genetic evidence for the conversion hypothesis of the origin of malignant mixed Müllerian tumours. *J Pathol* 1997;183:424-31.
44. Kounelis S, Jones MW, Papadaki H, Bakker A, Swalsky P, Finkelstein SD. Carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumors) of the female genital tract: comparative molecular analysis of epithelial and mesenchymal components. *Hum Pathol* 1998;29:82-7.
45. George E, Lillemo E, Twigg LB, Perrone T. Malignant mixed müllerian tumor versus high-grade endometrial carcinoma and aggressive variants of endometrial carcinoma: a comparative analysis of survival. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14:39- 44.
46. Vaidya AP, Horowitz NS, Oliva E, Halpern EF, Duska LR. Uterine malignant mixed müllerian tumors should not be included in studies of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;103:684-7.
47. Le Gallo M, Rudd ML, Urlick ME, et al. Somatic mutation profiles of clear cell endometrial tumors revealed by whole exome and targeted gene sequencing. *Cancer* 2017;123:3261-8.
48. Kurnit KC, Kim GN, Fellman BM, et al. CTNNB1 (beta-catenin) mutation identifies low grade, early stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence. *Mod Pathol* 2017;30:1032-41.
49. Costigan DC, Dong F, Nucci MR, Howitt BE. Clinicopathologic and immunohistochemical correlates of CTNNB1 mutated endometrial endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2020;39:119- 27.
50. Moroney MR, Davies KD, Wilberger AC, et al. Molecular markers in recurrent stage I, grade 1 endometrioid endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 2019;153:517-20.
51. Myers A, Barry WT, Hirsch MS, Matulonis U, Lee L. β -Catenin mutations in recurrent FIGO IA grade I endometrioid endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 2014; 134:426-7.
52. Yano M, Ito K, Yabuno A, et al. Impact of TP53 immunohistochemistry on the histological grading system for endometrial endometrioid carcinoma. *Mod Pathol* 2019;32:1023-31.
53. He Y, Wang T, Li N, Yang B, Hu Y. Clinicopathological characteristics and prognostic value of POLE mutations in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(8):e19281.
54. Wortman BG, Bosse T, Nout RA, et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol Oncol* 2018;151:69-75.
55. Walker JL, Piedmonte MR, Spiratos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27:5331-6.
56. Janda M, Gebski V, Brand A, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:772-80.
57. Walker JL, Piedmonte MR, Spiratos 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.

58. Janda M, GebSKI 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;317:1224-33.
59. Carlson JW, Kauderer J, Hutson A, et al. GOG 244 — the lymphedema and gynecologic cancer (LEG) study: incidence and risk factors in newly diagnosed patients. *Gynecol Oncol* 2020;156:467-74.
60. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1394-403.
61. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multi-centre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384-92.
62. 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: 234-9.
63. Kosary C. Cancer of the cervix uteri. In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, eds. *Cancer survival among adults: US SEER program, 1988-2001, patient and tumor characteristics*. SEER survival monograph. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007. (NIH publication no. 07-6215.)
64. 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; 92:744-51.
65. 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. *Lancet* 2000; 355:1404-11.
66. Nout RA, Smit VTHBM, 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; 375:816-23.
67. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:1810-8.
68. Fader AN, Starks D, Gehrig PA, et al. An updated clinicopathologic study of early-stage uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Gynecol Oncol* 2009;115:244-8.
69. 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;98:353-9.
70. Dietrich CS III, Modesitt SC, DePriest PD, et al. The efficacy of adjuvant platinum-based chemotherapy in stage I uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Gynecol Oncol* 2005;99:557-63.
71. Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, et al. A randomized phase 3 trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) versus paclitaxel plus ifosfamide (I) in chemotherapy-naive patients with stage I-IV, persistent or recurrent carcinosarcoma of the uterus or ovary: an NRG Oncology trial. *J Clin Oncol* 2019;37:5500. abstract.
72. de Boer SM, Powell ME, Mileshekin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:295-309.
73. de Boer SM, Powell ME, Mileshekin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1273-85.
74. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2019;380:2317-26.

75. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2020; 38:3388-97.

76. 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; 36:2044-51.

77. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020 September 29 (Epub ahead of print).

78. Aghajanian C, Filiaci V, Dizon DS, et al. A phase II study of frontline paclitaxel/ carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/ carboplatin/temsirolimus, or ixabepilone/ carboplatin/ bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2018; 150:274-81.

79. Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 — a randomized phase II trial. *Gynecol Oncol* 2019;155:406-12.

80. Kelley RM, Baker WH. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. *N Engl J Med* 1961;264: 216-22.

81. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:10-4.

82. 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;33:930-6.

83. Soliman PT, Westin SN, Iglesias DA, et al. Everolimus, letrozole, and metformin in women with advanced or recurrent endometrioid endometrial cancer: a multi-center, single arm, phase II study. *Clin Cancer Res* 2020;26:581-7.

84. Slomovitz BM, Filiaci VL, Coleman RL, et al. GOG 3007, a randomized phase II (RP2) trial of everolimus and letrozole (EL) or hormonal therapy (medroxyprogesterone acetate/ tamoxifen, PT) in women with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma (EC): a GOG Foundation study. *Gynecol Oncol* 2018;149:2. abstract.

85. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.

86. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:711-8.

87. Soliman PT, Bassett RL Jr, Wilson EB, et al. Limited public knowledge of obesity and endometrial cancer risk: what women know. *Obstet Gynecol* 2008;112:835-42.

88. Washington CR, Haggerty A, Ronner W, Neff PM, Ko EM. Knowledge of endometrial cancer risk factors in a general gynecologic population. *Gynecol Oncol* 2020; 158:137-42.

88. Washington CR, Haggerty A, Ronner W, Neff PM, Ko EM. Knowledge of endometrial cancer risk factors in a general gynecologic population. *Gynecol Oncol* 2020; 158:137-42.