

РАК ТЕЛА МАТКИ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак эндометрия, или рак тела матки, — одно из наиболее распространённых заболеваний женской половой сферы. В течение последних 3 десятилетий во всех экономически развитых странах отмечен неуклонный рост заболеваемости раком эндометрия.

Так, в России в 1970 г. заболеваемость раком тела матки составила 6,4 на 100 000 женского населения, а в 1980 г. — 9,8, т.е. за 10 лет заболеваемость раком тела матки возросла на 53% [1–4]. Ещё в 1988 г. В.Т. Ткешелашвили и соавт. [10] на основании математических расчётов пришли к выводу, что к 2000 г. заболеваемость раком эндометрия должна возрасти по сравнению с серединой 80-х годов XX века на 25%. Реальный прирост заболеваемости превзошёл все прогнозы. В настоящее время она составляет 19,5 на 100 000 женского населения, т.е. за последние 30 лет заболеваемость раком тела матки возросла в 3 раза [5, 6, 8, 9, 22]. В США рак эндометрия занимает 1-е место среди онкологических заболеваний женской половой сферы. В 2004 г. там было зарегистрировано 40 320 новых случаев болезни и 7090 смертельных исходов от неё [14], из них $\frac{1}{6}$ погибают в год обнаружения болезни.

В нашей стране рак эндометрия занимает 2-е место среди онкологических болезней женщин, уступая лишь раку молочной железы, и 1-е место среди опухолей женской половой сферы.

Наблюдается неуклонное увеличение числа женщин молодого возраста среди заболевших раком эндометрия [6, 7, 9, 12].

Количество женщин, заболевших раком эндометрия в репродуктивном и перименопаузальном возрасте, составляет почти 40% общего числа больных [6, 46]. Анализ по возрастной заболеваемости раком эндометрия проводится с 1989 г., так как ранее эта нозологическая форма не была включена в отчётные материалы официальной онкологической статистики. Значительный рост заболеваемости раком эндометрия отмечается в возрасте 40–49 (29,24%) и 50–59 лет (34,9%). В последние годы наибольший прирост заболеваемости отмечают среди женщин до 29 лет — за 10 лет на 50% [6, 7, 9].

Рак тела матки относится к гормонально-зависимым опухолям, так как эндометрий, являясь тканью-мишенью для половых гормонов, чрезвычайно чувствителен к действию эстрогенов. Последние, вызывающие в норме пролиферативные изменения эндометрия, при отсутствии физиологического влияния прогестерона вызывают в нём гиперпластические изменения. Однако причина возникновения предрака и рака на этом фоне остаётся и до настоящего времени не совсем ясна.

ФАКТОРЫ РИСКА

Увеличение заболеваемости гормонально-зависимыми опухолями определяется не одним, а суммой факторов — генетических, метаболических, гормональных и некоторых других, создающих фон, благоприятствующий развитию опухолей. Сопоставление ряда клинических признаков у больных с патологией тела матки и выявление корреляций между ними позволяют выделить факторы риска, имеющие патогенетическое значение и, следовательно, являющиеся важными для разработки мероприятий по профилактике и лечению предрака и рака эндометрия.

Факторы риска развития рака эндометрия

Факторы риска	Риск повышен	Риск снижен
<i>Относительный риск > 4,0</i>		
Возраст	60–65 лет	<40 лет
Место проживания	Европа, Северная Америка	Азия, Африка
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)	Да	Нет
<i>Относительный риск 2,1–4,0</i>		
Масса тела	Ожирение	Худые
Роды	Отсутствовали	≥ 4
Возраст наступления менопаузы	≥ 55 лет	< 40 лет
Комбинированные оральные контрацептивы	Нет	≥ 4 лет
Медоксипрогестерон	Нет	Да
Тамоксифен	Да	Нет

Главная причина повышения частоты гиперпластических процессов связывают с нарастанием в женской популяции таких бо-

лезней, как хроническая гиперэстрогения на фоне недостаточности прогестина, ановуляция, эндокринное бесплодие [32, 40], СПКЯ, генетическая предрасположенность, возможный приём тамоксифена, предшествующая атипичная гиперплазия эндометрия, а также удлинение репродуктивного периода за счет раннего менархе и поздней менопаузы, ожирение, сахарный диабет [21, 47, 50]. Указанные факторы риска определяют эндокринную зависимость и гормональную чувствительность атипичной гиперплазии эндометрия и рака эндометрия.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Патоморфологи, онкологи и гинекологи руководствуются Международной гистологической классификации опухолей матки (2-е издание, 1994, R.E. Scully et al.) [28, 41, 51].

В соответствии с последней выделены следующие **морфологические формы рака эндометрия**:

- аденокарцинома;
- светлоклеточная (мезонефроидная) аденокарцинома;
- плоскоклеточный рак;
- железисто-плоскоклеточный рак;
- недифференцированный рак.

В соответствии с анатомическим строением роста опухолей выделяют экзофитную, встречающуюся наиболее часто (95%), эндофитную (5%) и смешанную. Различные анатомические формы опухоли отражают динамику её роста: экзофитные опухоли в процессе своего развития переходят в смешанные и эндофитные. Частота лимфогенного метастазирования при экзофитных опухолях вдвое ниже, чем при смешанных и эндофитных.

Важный прогностический фактор в определении прогноза заболевания — степень дифференцировки новообразования.

По **степени дифференцировки** аденокарциному эндометрия разделяют на 3 основных варианта:

- G1 — высокодифференцированная аденокарцинома: 95% опухоли представлено железистыми структурами, 5% и менее — солидными участками;
- G2 — умереннодифференцированная аденокарцинома: не менее 50% опухоли представлено железистыми структурами, 6–50% — солидными;
- G3 — солидная (недифференцированная) аденокарцинома: более 50% солидных структур, но определяются и железистые.

Степень дифференцировки	Выявляемость, %	Способность к инвазивному росту	Способность к лимфогенному метастазированию	Пятилетняя выживаемость, %
G1	66	Низкая	Низкая	85–90
G2	20	Умеренная	Умеренная	65–70
G3	9	Высокая	Высокая	45–50

Анализируя данные 5-летней выживаемости пациенток с неоплазиями разной степени дифференцировки, необходимо отметить, что чем ниже степень дифференцировки, тем хуже прогноз заболевания и тем более агрессивную терапию необходимо назначать.

Тщательная морфологическая оценка рака эндометрия имеет большое значение при выборе метода лечения и суждении о прогнозе у данной конкретной больной. Кроме степени дифференцировки, большую роль играет стадия распространения опухолевого процесса.

Классификация рака тела матки по стадиям позволяет объективно оценить эффективность различных методов лечения.

Клиницисты-онкологи всё чаще в своей практике используют классификацию хирургического стадирования Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO, 1988) [17, 23, 43].

Стадия	Характеристика
Стадия IA G 1, 2, 3	Опухоль ограничена эндометрием
Стадия IB G 1, 2, 3	Инвазия до $1/2$ миометрия
Стадия IC G 1, 2, 3	Инвазия $1/2$ миометрия и глубже, до серозной оболочки матки
Стадия IIA G 1, 2, 3	Вовлечение только эндоцервикальных желёз
Стадия IIB G 1, 2, 3	Инвазия в строму цервикального канала
Стадия IIIA G 1, 2, 3	Опухоль прорастает серозную оболочку матки, и/или поражает придатки, и/или имеются положительные цитологические смывы из брюшной полости
Стадия IIIB G 1, 2, 3	Имеются метастазы во влагалище
Стадия IIIC G 1, 2, 3	Имеются метастазы в тазовые и/или парааортальные лимфатические узлы
Стадия IVA G 1, 2, 3	Истинное прорастание опухоли в мочевой пузырь и/или прямую кишку
Стадия IVB G 1, 2, 3	Наличие отдалённых метастазов, включая интраабдоминальные и/или паховые лимфатические узлы

В настоящее время в онкологии широко применяют две классификации: FIGO и по системе TNM, в которой распространённость поражения регистрируют на основании клинического исследования, включающего все виды диагностики.

Классификация рака тела матки – TNM и FIGO

TNM-категории	FIGO-стадии	Характеристика
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома (карцинома in situ)
T1	I	Опухоль ограничена телом матки
T1a	IA	Опухоль ограничена эндометрием
T1b	IB	Опухоль распространяется не менее чем на половину миометрия
T1c	IC	Опухоль распространяется более чем на половину миометрия
T2	II	Опухоль распространяется на шейку, но не за пределы матки
T2a	IIA	Вовлечены только эндоцервикальные железы
T2b	IIB	Инвазия стромы шейки
T3 и/или N1	III	Местное и/или регионарное распространение как в T3a, b, N1 и FIGO IIIA, B, C ниже
T3a	IIIA	Опухоль вовлекает серозную оболочку и/или яичник (прямое распространение или метастазы) и/или раковые клетки в асцитической жидкости или промывных водах
T3b	IIIB	Опухоль распространяется на влагалище (прямое или метастазы)
N1	IIIC	Метастазы в тазовые и/или парааортальные лимфатические узлы
T4	IVA	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря и/или толстой кишки
M1	IVB	Отдалённые метастазы (исключая метастазы во влагалище, серозную оболочку таза и яичник, включая метастазы во внутриабдоминальные лимфатические узлы, кроме парааортальных и/или паховых)

Примечание. Присутствие буллёзного отёка недостаточно для отнесения опухоли к стадии T4.

ДИАГНОСТИКА

Наиболее часто встречающийся симптом — маточное кровотечение — непатогномоничен для рака эндометрия, поскольку характерен также для многих гинекологических заболеваний, особенно у женщин в репродуктивном и перименопаузальном периодах. Больные детородного возраста чаще обращаются за помощью в женскую консультацию и длительное время наблюдаются и лечатся у гинекологов по поводу дисфункциональных нарушений гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что является частой ошибкой в диагностике рака эндометрия у молодых ввиду отсутствия онкологической настороженности врачей поликлинического звена.

Основными клиническими симптомами, по поводу которых молодые женщины обращаются к врачу, являются первичное бесплодие, ациклические маточные кровотечения, дисфункция яичников.

Только для женщин в постменопаузальном периоде симптом кровотечения является классическим, который побуждает врача провести целенаправленное обследование. Однако большинство больных обращаются к врачу с опозданием, т.е. когда уже имеются признаки распространённости опухолевого процесса, что связано с низким уровнем медико-просветительной работы и отсутствием профилактических осмотров населения. Поэтому только массовый или селективный скрининг в группах риска может по-настоящему решить проблему ранней диагностики.

Важное значение имеет разработка относительно простых, независимых, но достаточно информативных методов исследования, которые можно было бы использовать в качестве скрининга при массовых обследованиях населения, а также для контроля за эффективностью проводимого лечения по поводу атипической гиперплазии или рака эндометрия.

Цитологический метод диагностики рака эндометрия

При скрининговом обследовании женщин, а также для контроля за результатами лечения широко используют цитологический метод исследования мазков (ПАП-тест) и содержимого матки, полученного путем аспирации [33]. Следует отметить, что ПАП-тест не стал методом скрининга в диагностике рака тела матки [19, 39].

Цитологическое исследование эндометрия (микрочюретаж)

- С помощью этого исследования можно определить состояние эндометрия, например при дисфункциональных маточных кровотечениях.

- Исследование легко выполнить даже в учреждениях первичной медицинской помощи. Информативность его возрастает в сочетании с трансвагинальным УЗИ^А.

Показания

- Постменопаузальное кровотечение у больной с нечётким анамнезом заболевания («коричневые выделения в небольшом количестве»). При наличии у женщины явного маточного кровотечения рекомендуют провести кюретаж полости матки.
- Единственный эпизод незначительного дисфункционального маточного кровотечения у женщины до 40 лет.
- Кровотечение у женщины, принимающей прогестинсодержащие таблетки или использующей внутриматочные средства, содержащие гормоны.
- Оценка состояния эндометрия при длительной заместительной гормональной терапии.

Техника

Используют как одноразовые, так и многоразовые канюли. Необходимости в проведении анестезии нет.

- Для определения положения матки проводят влагалищное исследование.
- При необходимости обрабатывают свод влагалища и шейку матки раствором хлоргексидина.
- Шейку матки берут на пулевые щипцы и мягко тянут на себя таким образом, чтобы выпрямить угол между шейкой и телом матки для облегчения введения зонда.
- Вводят зонд в полость матки и измеряют её длину.
- Затем вводят канюлю для взятия материала в полость матки и, совершая ею круговые движения внутри полости, одновременно набирают в 20-миллилитровый шприц аспират, после чего шприц освобождают от канюли во избежание попадания клеток эндометрия в полученный материал.
- Полученный материал помещают в контейнер с формалином для гистологического исследования.

При наличии скудного материала или по желанию патолога материал для цитологического исследования можно поместить в контейнер с этанолом.

Дополнительные сведения

Письменное извещение больной и напоминание врачом общей практики увеличивают частоту исследования по Папаниколау^А.

Оценка совокупности анамнестических, клинических и цитологических данных помогает при формировании вероятностного диагноза. Но, к сожалению, этот метод не даёт чёткого представления

о характере гиперпластического процесса, так как отсутствуют специфические цитологические критерии как для атипичной гиперплазии эндометрия, так и для рака. Дело в том, что аспирационный метод позволяет получать для цитологического исследования лишь клетки поверхностного слоя эндометрия. Кроме того, сопутствующее воспаление само по себе вызывает значительные изменения клеточных структур. Ретроспективный анализ показал, что информативность аспирационной биопсии эндометрия при распространенных формах рака достигает свыше 90%, а при начальных не превышает 36,1%. Кратность исследования увеличивала ценность метода до 54%, что, конечно, не могло удовлетворять требованиям скрининг-теста.

На ранних стадиях развития рака не происходит увеличения матки, поэтому пальпаторное бимануальное исследование оказывается малоэффективным.

Ультразвуковая диагностика рака эндометрия

С появлением ультразвуковой биолокации возможности выявления заболеваний женской половой сферы, в том числе опухолей тела матки, заметно расширились. УЗИ обладает достаточно высокой информативностью, относительной быстротой исследования и простотой использования, а также безвредностью и безболезненностью, что обеспечивает возможность его многократного применения. Все перечисленные достоинства сонографии позволяют применять её практически без ограничений независимо от возраста и при наличии сопутствующих заболеваний в качестве метода отбора больных с факторами риска рака эндометрия [24].

Высокая информативность данного метода при опухолях эндометрия, подслизистой миоме матки, внутреннем эндометриозе, внематочной беременности, опухолях яичников и динамической оценке фолликулогенеза делают его основным в диагностике гинекологической патологии. Диагностическая ценность трансвагинальной эхографии при определении патологии (гиперплазии) эндометрия колеблется от 78 до 100% [24].

Стандартные показатели эффективности (чувствительность, специфичность, точность) при трансабдоминальной эхографии составили 79, 76 и 78,6%, а при трансвагинальной – 91, 66,7 и 87,8% соответственно. Преимущества трансвагинальной эхографии особенно проявляются на ранних стадиях болезни, при размере опухоли до 2 см и поверхностной инвазии до 0,5 см. По мере увеличения размера опухоли и нарастания глубины инвазии возможности обоих методов эхографии сближаются.

На основании сравнительной характеристики эхографии и МРТ пришли к выводу, что, учитывая простоту, неинвазивность, широкую доступность и низкую стоимость трансабдоминальной и трансвагинальной эхографии при её высокой информативности, эти методы следует использовать в целях как скрининга, так и углублённой диагностики рака эндометрия (оценка объёма поражения полости матки и глубины инвазии). При подозрении на параметральную инвазию (метастатическое поражение подвздошных лимфатических узлов и смежных органов), а также при сопутствующей миоме матки, затрудняющей визуализацию полости матки при трансвагинальной эхографии, методом выбора становится МРТ.

При подозрении на рак матки особое значение придают размерам срединного маточного эха (М-эхо), учитывая наибольшую прогностическую ценность данного критерия при патологической трансформации эндометрия. Для различных возрастных групп величина М-эха различна. В репродуктивном периоде максимальное значение неизменённого М-эха варьирует в пределах 10–16 мм, а в постменопаузе не должно превышать 3–4 мм. Толщину М-эха до 5 мм в перименопаузе следует рассматривать как нормальную и рекомендовать в такой ситуации ежегодное УЗИ. Подозрительным следует считать размер М-эха 6–7 мм, при этом показаны динамическое наблюдение с интервалом 3–6 мес и дополнительное обследование, включая цветовой доплеровское картирование [44]. Существенную помощь в диагностике раннего РЭ оказывает ультразвуковое сканирование с использованием цветового доплеровского картирования (ЦДК) с измерением кровотока в сосудах матки. Этот метод, допускающий визуализацию мельчайших сосудов, помогает более точно установить и диаметр опухоли, и глубину инвазии в мышечную стенку — один из главных прогностических факторов в лечении рака тела матки. Однако данный метод применяется пока лишь в крупных лечебно-диагностических центрах.

Гистероскопия с прицельной биопсией

Большое достижение в диагностике патологии эндометрия — внедрение в гинекологическую практику гистероскопии с прицельной биопсией.

Гистероскопия позволяет последовательно осмотреть всю полость матки, уточнить топографию и распространение процесса; у больных с ациклическими кровотечениями дифференцировать атрофию, атипичную гиперплазию и рак; произвести прицельную биопсию и избежать многочисленных выскабливаний полости матки. Точность гистероскопии, по данным разных авторов, приближается к 100%.

Гистероскопия почти всегда в гинекологии сопровождается **раздельным диагностическим выскабливанием матки**.

Заключительный и решающий этап диагностики рака эндометрия — гистологическое исследование полного его соскоба, позволяющее определить характер морфоструктурных изменений. Во всех случаях при подозрении на рак эндометрия необходимо производить раздельное выскабливание цервикального канала и полости матки. Эффективность выскабливания во многом зависит от тщательности выполнения. Частая ошибка — нарушение его поэтапного выполнения, в результате которого не происходит дифференцированной оценки слизистой оболочки эндоцервикса, что принципиально важно при планировании лечения. Отсутствие морфологической верификации не исключает наличия неоплазии. Информативность первичного выскабливания при начальных стадиях рака, когда отмечается ограниченное поражение, локализованное преимущественно в верхнем сегменте матки (дно, трубные углы), составляет 78%, а при распространённом опухолевом процессе достигает 100%.

Все вышеперечисленные методы должны быть представлены в комплексе, последовательность их применения зависит от информативности предыдущего.

Таким образом, оптимальное сочетание необходимых диагностических мероприятий при раке эндометрия — ультразвуковое сканирование с цветным доплеровским картированием, аспирационная биопсия эндометрия, цервикогистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием, морфологическая верификация соскобов из цервикального канала, полости матки. Для более точной оценки распространённости процесса проводят КТ и МРТ.

Все методы обследования направлены на выявление опухоли на ранних стадиях развития, что даёт возможность прогнозирования и патогенетического подхода к терапии.

Диагностика предрака и начального рака эндометрия достаточно трудна, индивидуальна и требует подключения многих видов обследования, т.е. комплексного подхода, для того чтобы на дооперационном этапе определить распространение опухоли по полости, глубину инвазии её в мышечную ткань и составить план оптимального лечения в зависимости от факторов прогноза.

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

При раке эндометрия течение заболевания у большинства больных осложняется сопутствующей патологией. Кроме того, у мно-

гих пациенток имеются возрастные и эндокринно-обменные нарушения: 7,9% больных старше 70 лет, 59,2% страдают артериальной гипертензией (нередко суб- или декомпенсированная), 23,2% — клинически выраженным инсулинонезависимым сахарным диабетом, трудно поддающимся коррекции после операции, 28,7% — ожирением III или IV степени. Следовательно, выбор метода лечения у больных раком тела матки — сложная и ответственная задача.

Методы лечения рака эндометрия

В настоящее время в России в основном лечение рака эндометрия комплексное (от 60 до 73%), включающее хирургический, лучевой и лекарственный методы. Последовательность и интенсивность каждого из них определяются степенью распространения заболевания и биологическими особенностями опухолевого процесса. Известны преимущества хирургического, комбинированного и комплексного лечения рака тела матки, при которых достигаются высокие показатели 5-летней выживаемости (80–90%), что на 20–25% выше, чем при лучевой терапии.

Один из важных прогностических факторов, влияющих на тактику лечения, — состояние регионарных лимфатических узлов.

Пути метастазирования рака эндометрия

Выделяют 3 основных пути метастазирования рака тела матки: лимфогенный, гематогенный и имплантационный.

Наиболее часто встречающийся **лимфогенный путь** метастазирования включает лимфатические узлы таза (наружные, обшечные, внутренние подвздошные и obturatorные) и зависит от распространённости первичного очага (какой сегмент матки поражён, есть ли переход на цервикальный канал), дифференцировки опухоли, глубины инвазии.

Вероятность возникновения лимфогенных метастазов при расположении первичного очага в верхней трети матки во многом определяется глубиной инвазии опухоли и степенью её дифференцировки. Если опухоль располагается в дне, в пределах слизистой оболочки матки и по структуре соответствует G1 (высокодифференцированная аденокарцинома) или G2 (умереннодифференцированная аденокарцинома), то частота метастазирования составляет 0–1%. Если имеется поверхностная инвазия, т.е. менее $\frac{1}{3}$ мышечной стенки матки, и по структуре опухоль соответствует G1 (высокодифференцированная аденокарцинома) или G2 (умереннодифференцированная аденокарцинома), частота метастазирования

составляет 4,5–6%. Если опухоль занимает большую площадь поражения с глубиной инвазии более $\frac{1}{3}$ мышечной стенки или переходит на цервикальный канал, то частота метастазирования резко увеличивается – до 15–25%, а по некоторым данным, до 30% [48, 49]. Наибольшая частота метастатического поражения тазовых лимфатических узлов характерна при переходе опухоли на канал шейки матки. Подвздошные лимфатические узлы чаще поражаются при локализации опухоли в нижнем сегменте матки, а парааортальные – при локализации процесса в дне и средневерхнем сегменте матки [34, 37]. При распространённости опухоли на шейку матки вступают в силу закономерности лимфогенного метастазирования, характерные для рака шейки матки.

Гематогенный путь чаще всего сочетается с поражением лимфатических узлов и включает лёгкие, печень, кости.

При **имплантационном пути** в процесс вовлекается париетальная и висцеральная брюшина при прорастании опухоли миометрия, париметрия и серозной оболочки матки; при прохождении клеток опухоли через маточные трубы в брюшную полость поражаются маточные трубы и яичники, что часто приводит к метастазированию в большой сальник, особенно при низкодифференцированных опухолях.

Прогностические факторы течения рака эндометрия

Прогностические факторы определяют целесообразность тех или иных лечебных воздействий.

Прогностические факторы	Благоприятные	Неблагоприятные
Стадия заболевания	I	III–IV
Гистологическая структура рака	Эндометриальный вариант АДК	Светлоклеточная АДК, железисто-плоскоклеточный серозный, муцинозный рак
Дифференцировка опухоли	G1	G2, G3
Глубина инвазии в миометрий	$\leq \frac{1}{3}$ миометрия	$> \frac{1}{3}$ миометрия
Опухолевая эмболия	Нет	Наличие раковых эмболов в сосудах
Площадь поражения	Ограниченное поражение (дно, трубные углы)	Распространённое поражение, $> 50\%$ переход на шейечный канал

Прогностические факторы определяют индивидуальность лечения. Выраженность неблагоприятных факторов требует более агрессивной терапии.

В настоящее время при лечении рака эндометрия используют хирургический, лучевой, лекарственный, комбинированный и комплексный методы или их комбинации.

Хирургический метод

Хирургический метод – ведущий в комплексном и комбинированном лечении. Объём лапаротомии зависит от наличия определённых прогностических факторов и планируется заранее на основании данных диагностического поиска. Сегодня при благоприятных прогностических факторах выполняют экстирпацию матки с придатками, а при неблагоприятных – расширенную экстирпацию матки с придатками, однако при наличии у больной тяжёлой экстрагенитальной патологии (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия) ограничиваются простой экстирпацией матки с придатками с тазовой лимфаденэктомией. При этом общие и наружные подвздошные, запирательные и внутренние подвздошные узлы иссекают единым блоком. Дискутабельным остаётся вопрос о парааортальной лимфаденэктомии, не входящей в стандартный план лечения при раке эндометрия. В случае обнаружения при ревизии увеличенных парааортальных лимфатических узлов их следует пунктировать и только при получении результатов срочного цитологического исследования с указанием на поражение последних – удалять.

Лучевая терапия

Второй компонент комбинированного лечения при распространённых формах рака тела матки – лучевая терапия. Большинство эпителиальных опухолей высокочувствительны к воздействиям ионизирующего излучения. Адьювантная лучевая терапия предусматривает обработку области малого таза, влагалищной трубки и зон регионарного метастазирования после лапаротомии, зависит от прогностических факторов и назначается индивидуально.

Показания к адьювантной лучевой терапии

- Показания к дистанционной лучевой терапии:
 - ◇ инвазия в миометрий на $\frac{1}{3}$ и более;
 - ◇ локализация опухоли в верхнесреднем сегменте матки;
 - ◇ высокая или умеренная степень дифференцировки опухоли (G1–G2).

■ Показания к сочетанной лучевой терапии (при повышенном риске рецидивов и метастазирования):

- ◇ локализация опухоли в нижнем сегменте матки с переходом на цервикальный канал;
- ◇ глубокая инвазия в миометрий;
- ◇ низкая степень дифференцировки неоплазии (G3).

Лучевая терапия как самостоятельный этап — метод выбора у больных раком тела матки с тяжёлыми соматическими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение II—III степени, гипертоническая болезнь III стадии, атеросклероз, сердечная недостаточность), являющимся противопоказаниями для выполнения лапаротомии, а также у больных преклонного возраста и при III стадии заболевания (распространение опухоли на влагалище, поражение параметральной клетчатки и связочного аппарата).

Химиотерапия

Химиотерапия при раке эндометрия в целом остаётся нерешённой проблемой и требует дальнейшего многопланового изучения и проведения совместных исследований с хирургами, химиотерапевтами и радиологами для разработки чётких критериев применения, новых программ и методов лечения. В настоящее время наиболее часто используемые лекарственные препараты — доксорубин и цисплатин. Новые лекарственные средства находятся в процессе исследования. В настоящий момент не доказано положительного влияния химиотерапии на выживаемость и качество жизни. Наиболее распространённая схема ПХТ для лечения рака тела матки — САР. Химиотерапия входит в состав комплексного лечения III стадии.

Гормонотерапия

С применением синтетических прогестагенов появилась возможность патогенетической терапии рака эндометрия. Опыт первых исследователей показал способность гормонов «нормализовать» опухолево-изменённые клетки эндометрия.

Была доказана возможность улучшения отдалённых результатов комплексного лечения при использовании прогестагенов и увеличения длительности ремиссий при рецидивах [1, 4, 5]. Таким образом, гормонотерапию при раке эндометрия в основном применяют как этап в комбинированном лечении. Адъювантная гормонотерапия больным с начальными формами высокодифференцированной аденокарциномы не показана. В послеоперационном периоде гормональное лечение рекомендуют больным с неблагоприятными

прогностическими факторами и проводят медроксипрогестероном в течение 2–3 лет. В течение 1-го года после операции больные получают медроксипрогестерон по схеме: 3 мес по 500 мг 3 раза в неделю, затем 6 мес по 500 мг 2 раза в неделю и оставшиеся 3 мес по 500 мг 1 раз в неделю, таким образом, в течение 1-го года пациентка получает около 50 г (можно до 70 г, что зависит от суммы прогностических факторов) прогестагена. В последующие 2 и 3-й годы наблюдения больные получают поддерживающую гормональную терапию по схеме: 6 мес по 500 мг медроксипрогестерона 1 раз в неделю и 6 мес по 250 мг медроксипрогестерона 1 раз в неделю и т.д. При длительной адъювантной гормонотерапии необходимы тщательное наблюдение за показателями гомеостаза и при необходимости их коррекция. Перед решением вопроса о целесообразности адъювантной гормонотерапии необходимо убедиться в чувствительности опухоли к прогестагенам, обращая внимание на степень дифференцировки опухоли, содержание рецепторов эстрогенов и прогестеронов и патогенетический тип заболевания. В настоящее время после длительного перерыва вновь начал дискутироваться вопрос о целесообразности адъювантной гормональной терапии больных раком эндометрия. Единого мнения по этому вопросу пока нет [4, 11].

Гормонотерапия как самостоятельный метод лечения рака эндометрия

У ограниченного числа больных раком эндометрия гормональное лечение применяют как самостоятельный метод при противопоказаниях как к хирургическому, так и лучевому лечению (чаще всего это касается пациенток преклонного возраста с тяжёлой сопутствующей патологией) или у молодых женщин с целью сохранения репродуктивной функции.

Проведение самостоятельной гормонотерапии атипичной гиперплазии эндометрия и начального рака эндометрия у женщин в репродуктивном периоде во многом зависит от медицинских и социальных критериев отбора. Лечение следует начинать после получения информированного согласия больной на предложенный курс терапии.

Самостоятельную гормонотерапию можно проводить гестагенами, антиэстрогенами, их сочетанием, а также на определённых этапах комбинированными эстроген-гестагенными препаратами, включая коррекцию имеющихся метаболических нарушений.

Опыт лечения больных атипичной гиперплазией эндометрия и раком эндометрия в МНИОИ им. П.А. Герцена позволяет рекомендовать результативную двухэтапную схему терапии.

На первом этапе больным молодого возраста с атипичной гиперплазией эндометрия вводят 12,5% раствор 17-оксипрогестерона капроната по 500 мг в/м 3 раза в неделю в течение 2 мес (так называемая доза достижения эффекта) — 14–15 г препарата. Затем производят забор материала эндометрия во время гистероскопии для оценки чувствительности опухоли по степени гормонального патоморфоза (полученный биоптат сравнивают с исходным до лечения). Если степень патоморфоза достаточно выражена, считают, что опухоль гормоночувствительна и лечение прогностически эффективно. Следующие 2 мес больная получает по 500 мг 12,5% раствора 17-оксипрогестерона капроната в/м 2 раза в неделю. Данный этап лечения завершают последующим ещё двухмесячным введением 12,5% раствора 17-оксипрогестерона капроната по 500 мг в/м уже 1 раз в неделю. Всего на курс лечения больная получает 23–28 г 17-оксипрогестерона капроната (с учётом дозы достижения эффекта).

В качестве лекарственных препаратов может быть использован не только 12,5% раствор 17-оксипрогестерона капроната, но и медроксипрогестерон. Наиболее удобны в применении таблетированные формы медроксипрогестерона. Одна таблетка этого средства содержит 500 мг медроксипрогестерона ацетата, таким образом, дозы в схемах лечения остаются теми же.

Первый этап лечения заканчивается излечением онкологического заболевания, что должно быть подтверждено проведением гистероскопии и получением атрофии эндометрия в морфологическом заключении соскоба матки.

Следующий этап направлен на восстановление нормальных овуляторных менструальных циклов. В течение 6 мес искусственно создают менструальный цикл при помощи комбинированных гормональных препаратов I и II поколения, что позволяет восстановить функциональную активность эндометрия. В дальнейшем возможна реабилитация яичниковой функции по индивидуальной программе.

У ряда больных овуляторные менструальные циклы восстанавливаются без медикаментозной терапии, иногда необходима индукция овуляции. При наличии синдрома склерокистозных яичников, подтверждённого эндоскопически, выполняют клиновидную резекцию яичников (лапаротомическим или лапароскопическим доступом).

Схема лечения больных с начальными формами рака эндометрия отличается более интенсивным режимом. Первый этап лечения длится около года. Больные ежедневно в течение 2 мес по-

лучают по 500 мг 12,5% раствора 17-оксипрогестерона капроната в/м (доза достижения эффекта – 25–30 г), после чего оценивают чувствительность опухоли по морфологическим критериям и определяют прогноз гормонального лечения. Затем лечение оксипрогестерона капронатом продолжают по 500 мг в/м через день в течение 2 мес до достижения суммарной дозы 40–45 г (с учётом ранее полученной дозы достижения эффекта). После этого интенсивность гормонотерапии постепенно снижают таким образом, чтобы курсовая доза за год лечения составила 60–70 г оксипрогестерона капроната.

Второй этап гормонотерапии при раке эндометрия проводят по той же схеме, что и при атипичной гиперплазии эндометрия у лиц репродуктивного возраста.

В ходе органосохраняющего лечения опухолей любой локализации проводят тщательное динамическое наблюдение. Пациенток, которые закончили оба этапа лечения по поводу атипичной гиперплазии эндометрия или начального рака эндометрия, необходимо оставлять под постоянным наблюдением лечащего врача онкологического учреждения совместно с гинекологом-эндокринологом. Полноценность гормональной реабилитации подтверждают у таких больных восстановлением фертильности или наступлением овуляторных менструальных циклов. Ведение беременности и родов обеспечивают акушеры-гинекологи в соответствии с акушерской ситуацией.

СТАНДАРТЫ В ЛЕЧЕНИИ

Рекомендуемые стандарты в лечении рака тела матки в зависимости от стадии заболевания и дифференцировки опухоли (A. Bremond, C. Bailly, L. Thomas, B. Fervers British standart Cancer, 2001).

I стадия [13, 17, 18, 20, 26, 27, 31, 36, 37, 45]

Стадия Ia G1 или G2:

- стандарт – экстирпация матки с придатками;
- вариант при Ia G3 – внутриматочная лучевая терапия (при локализации опухоли в нижнем сегменте матки, вблизи внутреннего зева или площади поражения более 50%).

Стадия Ib G1 или G2:

- стандарт – экстирпация матки с придатками;
- вариант – внутриматочная лучевая терапия.

Стадия Ib G3, стадия Ic любая G:

- стандарт — расширенная экстирпация матки с придатками или экстирпация матки с придатками с тазовой лимфаденэктомией;
- варианты:
 - ◇ сочетанная лучевая терапия;
 - ◇ внутриполостная лучевая терапия на культю влагалища.

II стадия

- Стандарты:
 - ◇ расширенная экстирпация матки с придатками;
 - ◇ тазовая лимфаденэктомия.
- Варианты:
 - ◇ парааортальная лимфаденэктомия;
 - ◇ сочетанная лучевая терапия + тотальная гистерэктомия с придатками.

Адьювантное лечение (если не проводилась предоперационная лучевая терапия)

IIA стадия

- Стандарты:
 - ◇ инвазия миометрия < 50% G1и G2 — внутриполостная лучевая терапия;
 - ◇ инвазия миометрия >50% G3 — сочетанная лучевая терапия.

IIIB стадия

- Стандарт — сочетанная лучевая терапия.
При III стадии заболевания, помимо оперативного вмешательства, лучевой, гормональной терапии, показано проведение химиотерапии.

III стадия [15, 25]

Хирургическое лечение

- Стандарт — экстирпация матки с придатками и лимфаденэктомией.
- Варианты:
 - ◇ оментэктомия;
 - ◇ парааортальная лимфаденэктомия;
 - ◇ при невозможности радикального лечения циторедуктивная операция или гистерэктомия.

Адьювантное лечение

Стадия IIIA:

- Варианты:
 - ◇ дистанционная лучевая терапия;

- ◇ дистанционная лучевая терапия на малый таз и парааортальную область;
 - ◇ химиотерапия.
 - Стадия IIIВ:
 - Стандарт – сочетанная лучевая терапия.
 - Стадия IIIС с вовлечением тазовых узлов:
 - Стандарт – сочетанная лучевая терапия.
 - Варианты:
 - ◇ дистанционная лучевая терапия на малый таз и парааортальную область;
 - ◇ сочетанная лучевая терапия (тазовая и парааортальная).
 - Стадия IIIС с вовлечением парааортальных узлов:
 - Стандарт – сочетанная лучевая терапия (тазовая и парааортальная).
- При IV стадии заболевания проводят симптоматическое лечение, возможна паллиативная лучевая и гормональная терапия.

IV стадия [16, 29, 35, 42]

- Стандарт – тазовая экзентерация с лимфаденэктомией.
- Варианты:
 - ◇ сочетанная лучевая терапия;
 - ◇ парааортальная лимфаденэктомия;
 - ◇ попытка гормоно- или химиотерапии.

Выполнение экзентерации тазовых органов проблематично из-за высокой травматичности вмешательства, приводящего к крайней степени инвалидности. Операция сопряжена с многочисленными осложнениями и обуславливает высокую летальность.

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

При отсутствии специфических симптомов рецидива показано общее и гинекологическое обследование. Достаточным считают обследование 1-й год 1 раз в 4 мес, на 2-й год 1 раз в 6 мес, в последующие годы 1 раз в год (стандарт). Рентгенологический контроль органов грудной клетки следует проводить не реже 1 раза в год. В качестве рутинного метода обследования определение СА125 не рекомендуется.

РЕЦИДИВЫ

Эффективность лечения оценивают по числу случаев рецидивирования и прогрессирования заболевания. Наиболее часто (75%) рецидивы рака эндометрия выявляют в течение первых 3 лет после

окончания первичного лечения. В более поздние сроки частота их резко снижается (10–15%). Рецидивы преимущественно локализируются во влагалище (42%), лимфатических узлах таза (30%), отдалённых органах (28%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Пятилетняя выживаемость больных раком тела матки после комбинированного лечения достигает высоких цифр, что связано с совершенствованием методов терапии, соблюдением принципов дифференциального подхода к выбору данного лечения. Степень распространённости опухолевого процесса и его дифференцировка — одни из основных прогностических факторов. Улучшение результатов лечения достигают в основном за счёт увеличения продолжительности жизни больных раком I и II стадии, в то время как данный показатель при III и IV стадии остаётся стабильным. Пятилетняя выживаемость больных раком тела матки I стадии составляет 86–98% , II стадии — 70–71%, III стадии — 32,1%, IV стадии — 5,3%.

Литература

1. *Бохман Я.В.* Лекции по онкогинекологии. — Ташкент : Медицина, 1985. — 304 с.
2. *Бохман Я.В., Арсенова Л.В., Никонов А.А.* Гормональное лечение больных атипической гиперплазией эндометрия // Гормонотерапия рака эндометрия / под ред. Я.В. Бохмана, Я. Бонтэ, А.С. Вишневого и др. — СПб. : Гиппократ, 1992. — С. 50–57.
3. *Бохман Я.В., Лоскутова Г.П., Сафронникова Н.Р. и др.* Системный подход к скринингу опухолей репродуктивной системы // Тезисы Все-союзного симпозиума “Скрининг в раннем выявлении опухолей репродуктивной системы и проведение органосохраняющего лечения”, Кострома, 5–6 июня 1991. — Л., 1991. — С. 7–8.
4. *Бохман Я.В., Бонте Я., Вишневский А.С. и др.* Гормонотерапия рака эндометрия. — СПб., 1992.
5. *Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями* / под ред. В.И. Чиссова. — М. : Медицина, 1989.
6. *Новикова Е.Г., Ременник Л.В., Чулкова О.В. и др.* Заболеваемость злокачественными образованиями женских половых органов в Российской Федерации и ряде ее территорий и состояние специализированной онкологической помощи // Сборник статистических материалов. — М., 1995. — С. 102–118.
7. *Новикова Е.Г., Чиссов В.И., Чулкова О.В. и др.* Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. — М. : ВИДАР-М, 2000. — 108 с.

8. *Рыбников В.И.* Эпидемиология рака женских половых органов в Западной Сибири. — Томск : Изд-во Томск. ун-та, 1987. — 199 с.
9. *Состояние* онкологической помощи населению России в 2001 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. — М., 2002. — 176 с.
10. *Ткешелашвили В.Т., Гвамичава Д.А., Чачанидзе Н.И. и др.* Карцинома эндометрия. — Тбилиси, 1988. — С. 19–21.
11. *Урманчеева А.Ф.* Лекарственная терапия рака эндометрия // *Практ. онкол.* — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 41–51.
12. *Чиссов В.И., Новикова Е.Г., Антошечкина М.А., Чулкова О.В.* Возможность сохранения репродуктивной функции после излечения начальных форм рака шейки матки, эндометрия и яичников // *Вопр. онкол.* — 1996. — Т. 42, № 2. — С. 107–111.
13. *Aalders J., Abeler V., Kolstad P. et al.* Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients // *Obstet. Gynecol.* — 1980. — Vol. 56, N 4. — P. 419–427.
14. *American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2004.* — Atlanta: American Cancer Society, 2004.
15. *Axelrod J.H.* Gynecologic Oncology Group: Phase II Study of Whole-Abdominal Radiotherapy in Patients with Papillary Serous Carcinoma and Clear Cell Carcinoma of the Endometrium or with Maximally Debulked Advanced Endometrial Carcinoma (Summary Last Modified 05/91), GOG-94, Clinical trial, Closed.
16. *Ball H.G., Blessing J.A., Lentz S.S. et al.* A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 1996. — Vol. 62, N 2. — P. 278–281.
17. *Corpus uteri* // *American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual.* — 5th ed. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. — P. 195–200.
18. *Creutzberg C.L., van Putten W.L., Koper P.C. et al.* Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355, N 9213. — P. 1404–1411.
19. *Eddy D.* ACS report on the cancer-related health check-up // *CA Cancer J. Clin.* — 1980. — Vol. 30, N 4. — P. 193–240.
20. *Eltabbakh G.H., Piver M.S., Hempling R.E. et al.* Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 38, N 2. — P. 373–380.
21. *Enriori C.L., Reforzo-Membrives J.* Peripheral aromatization as a risk factor for breast and endometrial cancer in postmenopausal women: a review // *Gynecol. Oncol.* — 1984. — Vol. 17, N 1. — P. 1–21.

22. *Fernandez P.R., Ramos P.G., Garcia A.S. et al.* Evaluation de diversos antigenos tumorales an la patologia del aparate genital feminina // *Gine-dips.* — 1990. — Vol. 21, N 3. — P. 150–157.
23. *FIGO staging for corpus cancer* // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1992. — Vol. 99, N 5. — P. 440.
24. *Fleischer A.C., Wheeler J.E., Lindsay I. et al.* An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 184, N 2. — P. 70–75.
25. *Greven K.M., Curran W.J.Jr., Whittington R. et al.* Analysis of failure patterns in stage III endometrial carcinoma and therapeutic implications // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1989. — Vol. 17, N 1. — P. 35–39.
26. *Greven K.M., Lanciano R.M., Herbert S.H. et al.* Analysis of complications in patients with endometrial carcinoma receiving adjuvant irradiation // *Ibid.* — 1991. — Vol. 21, N 4. — P. 919–923.
27. *Grigsby P.W., Kuske R.R., Perez C.A. et al.* Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone // *Ibid.* — 1987. — Vol. 13, N 4. — P. 483–488.
28. *Gusberg S.B.* Virulence factors in endometrial cancer // *Cancer.* — 1993. — Vol. 71, N 4. — P. 1464–1466.
29. *Hancock K.C., Freedman R.S., Edwards C.L. et al.* Use of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide to treat advanced and recurrent adenocarcinoma of the endometrium // *Cancer Treat. Rep.* — 1986. — Vol. 70, N 6. — P. 789–791.
30. *Hendrickson M., Ross J., Eifel P.J. et al.* Adenocarcinoma of the endometrium: analysis of 256 cases with carcinoma limited to the uterine corpus. Pathology review and analysis of prognostic variables // *Gynecol. Oncol.* — 1982. — Vol. 13, N 3. — P. 373–392.
31. *Homesley H.D., Kadar N., Barrett R.J. et al.* Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 167, N 5. — P. 1225–1230.
32. *Kalandidi A., Tzonou A., Lipworth L. et al.* A case-control study of endometrial cancer in relation to reproductive, somatometric, and life-style variables // *Oncology.* — 1996. — Vol. 53, N 5. — P. 354–359.
33. *Koss L.G., Schreiber K., Oberlander S.G. et al.* Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women // *Obstet. Gynecol.* — 1984. — Vol. 64, N 1. — P. 1–11.
34. *Lanciano R.M., Corn B.W., Schultz D.J. et al.* The justification for a surgical staging system in endometrial carcinoma // *Radiother. Oncol.* — 1993. — Vol. 28, N 3. — P. 189–196.
35. *Lentz S.S.* Advanced and recurrent endometrial carcinoma: hormonal therapy // *Semin. Oncol.* — 1994. — Vol. 21, N 1. — P. 100–106.

36. *Marchetti D.L., Caglar H., Driscoll D.L. et al.* Pelvic radiation in stage I endometrial adenocarcinoma with high-risk attributes // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — Vol. 37, N 1. — P. 51–54.
37. *Morrow C.P., Bundy B.N., Kurman R.J. 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. — Vol. 40, N 1. — P. 55–65.
38. *Nori D., Hilaris B.S., Tome M. et al.* Combined surgery and radiation in endometrial carcinoma: an analysis of prognostic factors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1987. — Vol. 13, N 4. — P. 489–497.
39. *Pritchard K.I.* Screening for endometrial cancer: is it effective? // *Ann. Intern. Med.* — 1989. — Vol. 110, N 3. — P. 177–179.
40. *Salazar-Martinez E., Lazcano-Ponce E.C., Gonzalez Lira-Lira G. et al.* Reproductive factors of ovarian and endometrial cancer risk in a high fertility population in Mexico // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59, N 15. — P. 3658–3662.
41. *Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J. et al.* World Health Organization-Histologic typing of tumors of the female genital tract. — Heidelberg : Springer-Verlag, 1994. — P. 26–28.
42. *Seski J.C., Edwards C.L., Herson J. et al.* Cisplatin chemotherapy for disseminated endometrial cancer // *Obstet. Gynecol.* — 1982. — Vol. 59, N 2. — P. 225–228.
43. *Shepherd J.H.* Revised FIGO staging for gynaecological cancer // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1989. — Vol. 96, N 8. — P. 889–892.
44. *Smith-Bindman R., Kerlikowske K., Feldstein V.A. et al.* Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities // *JAMA.* — 1998. — Vol. 280, N 17. — P. 1510–1517.
45. *Stokes S., Bedwinek J., Kao M.S. et al.* Treatment of stage I adenocarcinoma of the endometrium by hysterectomy and adjuvant irradiation: a retrospective analysis of 304 patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1986. — Vol. 12, N 3. — P. 339–344.
46. *Sturgeon S.R., Sherman M.E., Kurman R.J. et al.* Analysis of histopathological features of endometrioid uterine carcinomas and epidemiologic risk factors // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 1998. — Vol. 7, N 3. — P. 231–235.
47. *Swanson C.A., Potischman N., Wilbanks G.D. et al.* Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body fat distribution // *Ibid.* — 1993. — Vol. 2, N 4. — P. 321–327.
48. *Takeshima N., Hirai Y., Tanaka N. et al.* Pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer with no myometrial invasion // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 88, N 2. — P. 280–282.
49. *Tornos C., Silva E.G., el-Naggar A. et al.* Aggressive stage I grade 1 endometrial carcinoma // *Cancer.* — 1992. — Vol. 70, N 4. — P. 790–798.

50. *Weiderpass E., Persson I., Adami H.O. et al.* Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden) // *Cancer Causes Control.* — 2000. — Vol. 11, N 2. — P. 185–192.

51. *Zaino R.J., Kurman R., Herbold D. et al.* The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study // *Cancer.* — 1991. — Vol. 68, N 10. — P. 2293–2302.

Для индивидуального
использования,
© «ГЭОТАР-Медиа»