

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫБОРА АДЪЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ I СТАДИИ

А.Л. Чернышова^{1,2}, Ж.А. Старцева^{1,2}, А.А. Затолокина¹

*Томский НИИ онкологии¹
Национальный исследовательский Томский политехнический университет²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: alacher@list.ru¹*

Несмотря на большое число проведенных исследований, в том числе рандомизированных, показания к адъювантной лучевой терапии при раке тела матки ранних стадий остаются предметом дискуссий. Представлен обзор литературы и результаты собственных исследований, посвященные анализу эффективности новых прогностических критериев при раке тела матки. Внедрение этих маркеров в клиническую практику позволит персонализировать объем комбинированного лечения у больных раком эндометрия I стадии.

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

OPTIMIZATION OF THE CHOICE OF ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH UTERINE CORPUS CANCER

A.L. Chernyshova^{1,2}, Zh.A. Startseva^{1,2}, A.A. Zatolokina¹

*Tomsk Cancer Research Institute¹
National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: alacher@list.ru¹*

Despite the large number of studies, including randomized, the role of adjuvant radiotherapy for early-stage uterine corpus cancer remains a matter of debate. We present our results and literature review devoted to the analysis of the effectiveness of new prognostic criteria for cancer of the corpus uteri. The introduction of these markers into routine clinical practice will allow a personalized treatment for patients with stage I uterine corpus cancer.

Key words: uterine corpus cancer, combined modality treatment, adjuvant therapy, radiation therapy.

Рак тела матки (РТМ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди злокачественных опухолей женских половых органов и остается одной из самых актуальных проблем в онкогинекологии. За период с 2005 по 2011 г. в РФ абсолютное число вновь выявленных больных РТМ увеличилось на 16,5 %. При этом в структуре заболеваемости женщин ЗНО его доля составила 7,3 %, занимая 2-е место в возрастной группе 55–69 лет (9,7 %) и 3-е место в возрастной группе 40–54 года (8,9 %) [6, 10, 11]. Более чем у 70 % больных РТМ диагностируется в I клинической стадии, когда процесс ограничен телом матки. Распространение на шейку матки (II стадия) обнаруживается у 18 % больных, а внеорганный распространение – у 12 % пациенток с III–IV стадиями [5, 6]. Изучение особенностей развития, а также анализ причин рецидивов и метастазов рака эндометрия показали, что результаты лечения могут широко варьировать даже в пределах одной клинической стадии заболевания в зависимости от факторов риска. Данное обстоятельство определило агрессивность лечебной тактики у больных раком тела матки I стадии: расширение хирургического вмешательства на

лимфатических путях, а также использование различных вариантов лучевой терапии в адъювантном режиме [3, 4].

По данным литературы, хирургический метод является основным методом лечения РТМ. В то же время мнения об объеме вмешательства неоднозначны, до сих пор нет единой точки зрения на то, в каких случаях можно ограничиться простой экстирпацией матки с придатками, а в каких необходимо расширение объема на лимфатических путях до выполнения тазовой и поясничной лимфодиссекции [4, 6]. В случае расширения объема операции онкогинекологам приходится решать два аспекта проблемы: целесообразность удаления лимфатического коллектора и техническая возможность осуществления расширенного вмешательства у соматически ослабленных больных РТМ. При этом большинству больных проводят адъювантную терапию. По данным Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), выбор варианта адъювантного лечения определяется различными клинико-морфологическими факторами и объемом выполненной операции. В этой связи остается неизученным вопрос о прогностических критериях

рака тела матки [8]. Анализируя данные о частоте местных рецидивов (10–15 %), регионарных и отдаленных метастазов (12–27 %), которые являются основными причинами летальности при РТМ, необходимо констатировать, что возможности лучевой терапии при этой патологии не полностью реализованы [6].

Больные раком тела матки I стадии представляют весьма разнородную группу, отличающуюся по морфологической структуре, глубине инвазии в миометрий, форме роста, потенции к лимфогенному и гематогенному метастазированию и, соответственно, прогнозу заболевания. В связи с этим целесообразно деление больных РТМ I стадии по прогностическим критериям на группы низкого, промежуточного и высокого риска. В ряде исследований [6, 21] была выявлена зависимость частоты и характера рецидивов, а также показателей выживаемости у больных РТМ от группы риска. Авторами показано, что у больных РТМ в группе с низким риском рецидивов не наблюдалось, в то время как в группах с промежуточным и высоким риском они возникали в 6,1 % и 16,3 % соответственно. Аналогичная тенденция наблюдалась и при анализе показателей общей выживаемости. Таким образом, объем комбинированного лечения должен зависеть от группы риска, что вызывает необходимость индивидуализации адьювантного лечения и уточнения стадии заболевания.

В настоящее время опубликован ряд рекомендаций ведущих онкологических сообществ по проведению адьювантного лечения РТМ I стадии. Адьювантной лучевой терапии при РТМ посвящен целый ряд рандомизированных исследований [11, 14, 16]. Несмотря на это, рекомендации по ее проведению основаны преимущественно на клиническом опыте, а не на доступной доказательной базе. Так, в рекомендациях NCCN (2012) четко определено, что адьювантная дистанционная лучевая терапия на область малого таза может проводиться при умеренно-дифференцированных формах РТМ IA стадии. Сочетанная адьювантная лучевая терапия с облучением поясничных лимфатических узлов и химиотерапией может проводиться при РТМ I–II стадий низкой степени дифференцировки без инвазии миометрия [16].

По данным ESMO (2013), при раке тела матки IA G1–G2 достаточно оперативного вмешательства, и в дальнейшем необходимо осуществлять

наблюдение больной. При РТМ IA G3 может быть рекомендовано либо наблюдение в динамике, либо курс внутрисполостной лучевой терапии. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область малого таза или адьювантная химиотерапия (АХТ) могут быть назначены при наличии неблагоприятных факторов прогноза заболевания. При раке тела матки IB G1–2 рекомендуется наблюдение или курс внутрисполостной лучевой терапии (при неблагоприятных факторах прогноза – ДЛТ малого таза и/или АХТ). При РТМ IB G3 – дистанционная лучевая терапия на область малого таза (при неблагоприятных факторах – АХТ) [16].

Анализ данных различных исследований (PORTEC-1, GOG 99 и ASTEC/EN.5) за последние 10 лет показал, что у больных раком тела матки I стадии после хирургического лечения в объеме простой экстирпации матки с придатками при проведении адьювантной лучевой терапии на область малого таза отмечается снижение числа местнораспространенных рецидивов и регионарных метастазов на 10 %, однако это не оказывает влияния на продолжительность жизни пролеченных больных. При этом статистически значимо повышалась частота осложнений лечения (25 %) по сравнению с больными, которым лучевая терапия не проводилась [14]. Также была отмечена тенденция к снижению общей 5-летней выживаемости у больных, получавших дистанционное облучение малого таза, с высоким и промежуточным риском (85 % vs 81 %), тогда как 10-летняя выживаемость в этой группе была значимо выше (73 % vs 66 %) [17].

Аналогичные результаты были получены и в исследованиях MRC ASTEC (A study in the Treatment of Endometrial Cancer), ASTEC/EN 5, посвященных анализу влияния увеличения объема операции до тазовой лимфаденэктомии с адьювантной дистанционной лучевой терапией на выживаемость больных РТМ. Авторы не выявили статистически значимых различий 5-летней общей (84 % в обеих группах) и безрецидивной (85,3 % vs 84,7 %) выживаемости у больных РТМ с адьювантной лучевой терапией и без нее. При этом доказано увеличение количества как ранних (на 30 %), так и поздних (на 16 %) лучевых осложнений. Кроме того, было показано, что выживаемость не зависела ни от группы риска прогрессирования, ни от объема хирургического вмешательства [13].

Результаты метаанализа 7 рандомизированных исследований, которые были завершены в 2007 г., показали, что дистанционное облучение малого таза в адъювантном режиме при РТМ снижает выживаемость больных с низким риском прогрессирования (ОР – 0,71; 95 %), не влияя на общую выживаемость больных при промежуточном риске (ОР – 0,97; 95 %), тогда как при высоком риске прогрессирования отмечается статистически значимое увеличение общей 5-летней выживаемости (ОР – 1,76; 95 %) [13]. Помимо этого, дистанционная лучевая терапия области малого таза меняет характер прогрессирования РТМ, значимо повышая риск отдаленных метастазов (ОР – 1,58; 95 %) [15].

Самое продолжительное исследование было посвящено анализу результатов 21-летнего наблюдения за больными РТМ, получившими комбинированное лечение. При этом не было выявлено статистически значимых различий общей (ОР – 1,12, 95 %) и безрецидивной (ОР – 0,88, 95 %) выживаемости между группами сочетанной и внутриволостной ЛТ. Тем не менее дистанционное облучение малого таза статистически значимо снижало риск рецидива и региональных метастазов (ОР – 1; 95 %) и повышало риск смертности (ОР – 1,36; 95 %) [15].

По данным В.М. Нечушкиной и др. [4], анализ результатов комбинированного лечения пациенток с РТМ I стадии, получавших послеоперационную лучевую терапию (дистанционную или сочетанную с внутриволостным компонентом), и больных с РТМ I стадии, получавших адъювантную лучевую терапию, показал, что общая 10-летняя выживаемость была ниже, чем у больных без нее ($45,5 \pm 15,0$ % и $87,4 \pm 2,5$ % соответственно). Статистически значимое повышение выживаемости получено у больных после адъювантной лучевой терапии при РТМ I стадии – $70,0 \pm 4,2$ % и $54,3 \pm 9,1$ % ($p=0,035$).

Результаты представленных выше исследований показали необходимость поиска новых критериев прогноза течения РТМ, а также создания математических моделей для определения степени риска рецидивирования и прогнозирования течения заболевания, особенно для больных ранних стадий. В литературе имеются многочисленные данные о возможных критериях прогноза течения рака эндометрия [7, 9, 20]. При этом отсутствует систематизация и единый алгоритм определения объема адъювантного лечения у больных РТМ I стадии.

При рассмотрении вопросов гормонального канцерогенеза, эндокринного контроля стимуляции и торможения роста новообразований можно с уверенностью констатировать, что для понимания механизмов канцерогенеза необходимо изучение особенностей функционирования местной эндокринной системы, особенностей взаимодействия и взаимопревращения биогенных аминов и пептидных гормонов с гормонами стероидного ряда и энергетического обмена. Понимание этих механизмов способствует расширению спектра факторов, определяющих прогноз заболевания после комбинированного лечения. В этом плане наибольший интерес представляет изучение клинических, гормональных и морфологических критериев [1, 2]. Учитывая то, что рак эндометрия является опухолью со сложным механизмом злокачественной трансформации эпителия матки, в возникновении которого играют роль эндокринно-обменные нарушения, обусловленные поражением нейрогуморальных систем, ответственных за корреляцию между различными органами репродуктивной и эндокринной систем, безусловно, актуальным является изучение различных гормонально-метаболических факторов [9].

В ранее проведенных исследованиях было доказано, что такие клиничко-гормональные критерии, как раннее менархе, нарушение овуляции, хроническая гиперэстрогемия, бесплодие, поздний возраст менопаузы, миома матки в сочетании с метаболическими нарушениями (ожирение, гиперлипидемия, гиперинсулинемия, сахарный диабет), значительно ухудшают прогноз течения РТМ после лечения. Метаболические нарушения существенно повышают риск рецидивов и смертности у больных РТМ, что связано с угнетением иммунологической реактивности, противоопухолевой резистентности, влиянием на процессы ангиогенеза и метастазирования, а также индукцию дополнительной, ассоциированной с нарушением углеводного и липидного обменов, коморбидности, включая сердечно-сосудистую и почечную патологию [2]. Это связано со способностью эндокринной системы оказывать влияние на процессы инвазии и метастазирования (как в виде стимуляции, так и в виде ограничения).

Значимыми критериями в оценке онкологического прогноза при РТМ являются данные морфологического исследования операционного

материала. К ним относятся степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии в миометрий, наличие распространения опухоли на цервикальный канал, наличие метастазов в подвздошно-тазовые лимфатические узлы. Не менее важным моментом в изучении механизмов злокачественной трансформации клеток и биологического поведения уже возникшей опухоли становится ряд иммуногистохимических маркеров [9]. Ввиду того, что матка – гормональнозависимый орган и клетки эндометрия имеют рецепторы, посредством которых реализуется гормональное воздействие, актуальным является изучение рецепторного аппарата к эстрогену и прогестерону.

Одним из показателей агрессивности опухолевого процесса выступает клеточная пролиферация, которая может быть оценена с помощью митотического индекса и процентного содержания Ki-67-позитивных ядер. Баланс пролиферативных процессов, дифференциации и апоптоза является ключевым в нормальном функционировании клеток. В основе злокачественной трансформации клеток лежит активация единичных или множественных клеточных онкогенов или генов-супрессоров [8]. Bcl-2 является достаточно мощным антиапоптотическим белком, локализующимся в митохондриях [7]. Функциональным антагонистом белка bcl-2 является p53. Повреждения гена p53, который является продуктом гена-супрессора, регулирующего прохождение клетки по клеточному циклу, играют ключевую роль в канцерогенезе; при необходимости репарации ДНК p53 тормозит пролиферацию клеток. Ген-супрессор p53 кодирует ядерный белок, модулирующий экспрессию генов, отвечающих за репарацию ДНК, деление клеток и апоптоз. Мутации p53 и экспрессия bcl-2 имеют большое значение при патогенезе опухолевого роста, ассоциированы с агрессивностью клинического течения заболевания и с устойчивостью опухоли к химио- и лучевой терапии [9]. По данным ряда исследований выявлено, что мутантный белок p53 накапливается в ядрах и чаще всего выявляется при серозных аденокарциномах эндометрия [10], а при раке I типа (эндометриоидные карциномы) выявляется достаточно редко [1].

Основными проявлениями злокачественного роста являются неограниченный инвазивный рост и метастазирование. Кроме того, важнейшим

патогенетическим звеном, поддерживающим эти свойства опухолей, является процесс неоангиогенеза [10]. Результаты изучения плотности микрососудов CD31 показывают, что у больных РТМ этот показатель зависит от степени дифференцировки опухоли, от стадии опухолевого процесса, от распространенности и глубины инвазии опухоли. При этом, по мере увеличения размеров опухоли и снижения дифференцировки аденокарциномы, уровень плотности микрососудов, как правило, увеличивается. Определить риск возникновения рецидива, развития метастазов и исход онкологического заболевания возможно по степени развития кровеносных сосудов в опухоли, что, бесспорно, является одним из важнейших прогностических факторов.

Известно, что мутации онкосупрессорного гена PTEN и микросателлитные нестабильности – часто встречающиеся генетические события при РТМ. Они относятся к наиболее ранним генетическим повреждениям при эндометриальной карциноме, но типичны преимущественно для эндометриоидных карцином [9, 19]. У больных РТМ частота встречаемости экспрессии PTEN зависит от степени дифференцировки опухоли, от стадии опухолевого процесса, от распространенности и глубины инвазии опухоли, причем зависимость экспрессии PTEN от глубины инвазии и стадии заболевания, как правило, коррелирует с наличием метаболических нарушений.

Таким образом, несмотря на многочисленные публикации по данной проблеме, не решены вопросы относительно адекватного объема лечения РТМ I стадии, в том числе – роли адьювантной лучевой терапии. В настоящее время весьма сложной и до конца не решенной задачей остаются отбор больных для проведения послеоперационной лучевой терапии и выбор оптимального объема облучения у больных РТМ. Показания к проведению и выбору объема послеоперационной лучевой терапии, несомненно, должны быть составлены с учетом факторов прогноза течения РТМ, что в итоге обеспечивает адекватный объем лечения. Стремясь к максимальному контролю над опухолью и достижению высоких показателей выживаемости, необходимо учитывать риск возможных лучевых осложнений, а также показатели качества жизни пациенток после облучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки в патогенезе рака эндометрия // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 3. С. 86–93.
2. Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И., Слонимская Е.М. Показания к выбору объема адьювантной лучевой терапии при радикальной мастэктоми у больных раком молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 3–10.
3. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака матки // Практическая онкология. 2004. Т. 5, № 1. С. 33–40.
4. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Адьювантная лучевая терапия при раке тела матки ранних стадий // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2012. Т. 23, № 4. С. 33–40.
5. Спирина Л.В., Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Шашова Е.Е., Коваль В.Д., Чернышова А.Л., Асадчикова О.Н. Регуляция инсулиноподобных факторов роста и NF-κ в протеасомной системе при раке эндометрия // Молекулярная биология. 2012. Т. 46, № 3. С. 452–460.
6. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Коломиец Л.А., Винтизенко С.И., Бочкарева Н.В., Чернышова А.Л. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрии // Российский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 23–25.
7. Мусабаева Л.И., Гарбуков Е.Ю., Усова А.В., Фролова И.Г., Старцева Ж.А., Великая В.В., Кучерова Т.Я. Лучевая реакция молочной железы после органосохраняющей операции, интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012. Т. 57, № 2. С. 78–82.
8. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Асадчикова О.Н. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 5. С. 68–74.
9. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Крицкая Н.Г., Суходоло И.В. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия // Российский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 22–25.
10. Чойнзонев Е.Л., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В., Бояркина А.П., Одинцова И.Н., Мартынова Н.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в регионе Сибири и Дальнего Востока. Состояние онкологической службы и пути ее улучшения // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2004. № 2. С. 41–47.
11. Чойнзонев Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуикова Л.Д. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004–2009 гг. Оценка качества диагностики // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 3. С. 29–34.
12. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P., Swart A.M., Orton J., Kitchen H., Whelan T., Lukka H., Eisenhauer E., Bacon M., Tu D., Parmar M.K., Amos C., Murray C., Qian W. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC-ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis // Lancet. 2009. Vol. 373 (9658). P. 137–146. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61767-5.
13. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P., Quinn M.A., Beller U., Benedet J.L., Heintz A.P., Ngan H.Y., Pecorelli S. Carcinoma of the Corpus Uteri FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006. Vol. 95. Suppl. 1. S. 105–144.
14. Johnson N., Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis // BJOG. 2007. Vol. 114 (11). P. 1313–1320.
15. Keys H.M., Roberts J.A., Brunetto V.L., Zaino R.J., Spirtos N.M., Bloss J.D., Pearlman A., Maiman M.A., Bell J.G. 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. Vol. 92 (3). P. 744–751.
16. Lindemann K., Onsrud M., Tropé C.G., Kristensen G.B. Long-term survival after radiation therapy for early stage endometrial carcinoma: the Oslo study revisited // Int. J. Gynecol. Cancer. 2012. Vol. 22 (8). Suppl. 3. E. 111.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology Uterine Neoplasms. Version 3.2012 [Электронный ресурс] URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (дата обращения: 01.10.12).
18. Nout R.A., Smit V., Putter H., Jürgenliemk-Schulz I.M., Jobsen J.J., Lutgens L.C., van der Steen-Banasik E.M., Mens J.W., Slot A., Kroese M.C., van Bunnigen B.N., Ansink A.C., van Putten W.L., Creutzberg C.L. 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. Vol. 375 (9717). P. 816–823. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62163-2.
19. Spirina L.V., Yumusova N.V., Kondakova I.V., Koval V.D., Chernyshova A.L., Scpileva O.V. Association of growth factors, HIF-1 and NF-κB expression with proteasomes in endometrial cancer // Mol. Biol. Rep. 2012. C. 8655-8662. doi: 10.1007/s11033-012-1720-y.
20. Straughn J.M., Huh W.K., Orr J.W. Jr., Kelly F.J., Roland P.Y., Gold M.A., Powell M., Mutch D.G., Partridge E.E., Kilgore L.C., Barnes M.N., Austin J.M. Jr., Alvarez R.D. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy // Gynecol. Oncol. 2003. Vol. 89 (2). P. 295–300.

Поступила 30.05.14

REFERENCES

1. Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomic L.A., Chernyshova A.L. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in pathogenesis of endometrial cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2008. № 3. P. 86–93. [in Russian]
2. Zhogina Zh.A., Musabaeva L.I., Slonimskaja E.M. Indications for the choice of adjuvant radiotherapy extent for patients with breast cancer after radical mastectomy // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2005. № 3. P. 3–10. [in Russian]
3. Krikunova L.I. Radiation therapy for uterine cancer // Prakticheskaja onkologija. 2004. Vol. 5 (1). P. 33–40. [in Russian]
4. Nechushkina V.M., Morhov K.Ju., Kuznecov V.V. Adjuvant therapy for early-stage endometrial cancer // Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN. 2012. Vol. 23 (4). P. 33–40. [in Russian]
5. Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomic L.A., Shashova E.E., Koval' V.D., Chernyshova A.L., Asadchikova O.N. Regulation of insulin-like growth factors and NF-κ by proteasome system in endometrial cancer // Molekuljarnaja biologija. 2012. Vol. 46 (3). P. 452–460. [in Russian]
6. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Kolomic L.A., Vintizenko S.I., Bochkareva N.V., Chernyshova A.L. Proteasome activity and growth factor expression in bladder, kidney and endometrial cancers // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2010. № 1. P. 23–25 [in Russian]
7. Musabaeva L.I., Garbukov E.Ju., Usova A.V., Frolova I.G., Starceva Zh.A., Velikaja V.V., Kucheroва T.Ja. Acute Radiation Reaction in Breast Cancer Patients Treated with Organ-Preserving Surgery, Intraoperative Electron Beam Therapy and External Beam Radiation Therapy // Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'. 2012. Vol. 57 (2). P. 78–82. [in Russian]
8. Chernyshova A.L., Kolomic L.A., Bochkareva N.V., Asadchikova O.N. Metabolic syndrome, interraction with endometrial carcinogenesis // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2008. № 5. P. 68–74. [in Russian]
9. Chernyshova A.L., Kolomic L.A., Krickaja N.G., Suhodolo I.V. Prognostic criteria of cancer risk in proliferative diseases of the endometrium // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2005. № 3. P. 22–25. [in Russian]
10. Chojnzonov E.L., Pisareva L.F., Cherdynceva N.V., Bojarkina A.P., Odincova I.N., Martynova N.A. Cancer incidence in Siberia and Russian Far East. Cancer care service and ways of its improvement // Bjulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2004. № 2. P. 41–47. [in Russian]

11. Chojnzonov E.L., Pisareva L.F., Zhujkova L.D. Cancer incidence in the Tomsk region during the period 2004–2009. Assessment of diagnostic quality // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011. № 3. P. 29–34. [in Russian]
12. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P., Swart A.M., Orton J., Kitchener H., Whelan T., Lukka H., Eisenhauer E., Bacon M., Tu D., Parmar M.K., Amos C., Murray C., Qian W. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRCASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis // *Lancet*. 2009. Vol. 373 (9658). P. 137–146. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61767-5.
13. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P., Quinn M.A., Beller U., Benedet J.L., Heintz A.P., Ngan H.Y., Pecorelli S. Carcinoma of the Corpus Uteri FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2006. Vol. 95. Suppl. 1. S. 105–144.
14. Johnson N., Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis // *BJOG*. 2007. Vol. 114 (11). P. 1313–1320.
15. Keys H.M., Roberts J.A., Brunetto V.L., Zaino R.J., Spirtos N.M., Bloss J.D., Pearlman A., Maiman M.A., Bell J.G. 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. Vol. 92 (3). P. 744–751.
16. Lindemann K., Onsrud M., Tropé C.G., Kristensen G.B. Long-term survival after radiation therapy for early stage endometrial carcinoma: the Oslo study revisited // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2012. Vol. 22 (8). Suppl. 3. E. 111.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology Uterine Neoplasms. Version 3.2012 [Электронный ресурс] URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (дата обращения: 01.10.12).
18. Nout R.A., Smit V., Putter H., Jürgenliemk-Schulz I.M., Jobsen J.J., Lutgens L.C., van der Steen-Banasik E.M., Mens J.W., Slot A., Kroese M.C., van Bunningen B.N., Ansink A.C., van Putten W.L., Creutzberg C.L. 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. Vol. 375 (9717). P. 816–823. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62163-2.
19. Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Koval V.D., Chernyshova A.L., Scpileva O.V. Association of growth factors, HIF-1 and NF-kB expression with proteasomes in endometrial cancer // *Mol. Biol. Rep.* 2012. C. 8655-8662. doi: 10.1007/s11033-012-1720-y.
20. Straughn J.M., Huh W.K., Orr J.W. Jr., Kelly F.J., Roland P.Y., Gold M.A., Powell M., Mutch D.G., Partridge E.E., Kilgore L.C., Barnes M.N., Austin J.M. Jr., Alvarez R.D. Stage 1C adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy // *Gynecol. Oncol.* 2003. Vol. 89 (2). P. 295–300.