

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Коллектив авторов: Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Новикова Е.Г., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-203-217

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека

Рак шейки матки (РШМ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у женщин в мире. Причиной РШМ является ВПЧ. Онкогенные подтипы ВПЧ 16/18 обнаруживаются у большинства больных РШМ. Основным методом скрининга РШМ является цитологическое исследование мазков по Папаниколау. В настоящее время в развитых странах широко используется тестирование ДНК ВПЧ.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Диагноз РШМ устанавливается только на основании результатов гистологического исследования. Для определения стадии РШМ возможно использование любых методов визуализации и/или данных морфологического исследования. В регионах с ограниченными ресурсами возможно установление стадии на основании клинических данных. Стадия РШМ устанавливается до начала специальной терапии, что необходимо для выбора метода и составления плана лечения. Стадия РШМ не изменяется после начала специального лечения. В случаях, когда есть затруднения в точном определении стадии, следует устанавливать более раннюю. Морфологические находки у больных, подвергнутых хирургическому лечению, должны быть отмечены отдельно. Для этой цели подходит номенклатура TNM. (буквенной аббревиатурой перед TNM необходимо указывать, на основании каких данных определен статус первичной опухоли (Т), лимфатических узлов (N) и отдаленных метастазов (M) — клинические данные (сTNM), данные лучевых методов обследования (iTNM), данные послеоперационного морфологического исследования (pTNM)). Определение стадии производится на основании классификации FIGO (2009 г.) и TNM (8-е издание, 2016 г.)

Цитирование: Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Новикова Е.Г. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 203–217.

Таблица 1. Классификация РШМ по стадиям (FIGO) и распространенности опухолевого процесса (TNM)

TNM	FIGO	
TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли	
T0	Первичная опухоль не определяется	
Tis ¹	Рак insitu, преинвазивный рак (эти случаи не входят в статистику заболеваемости раком шейки матки)	
T1	Стадия I ²	Опухоль ограничена маткой (распространение на тело матки не учитывается)
T1a	IA	Диагноз ставится только при гистологическом исследовании
T1a1	IA1	Глубина инвазии не более 3 мм (микроинвазивный рак). Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм, в противном случае опухоль следует относить к стадии IB
T1a2	IA2	Глубина инвазии более 3 мм, но не более 5 мм (измеряется от базальной мембраны поверхностного или железистого эпителия). Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм, в противном случае опухоль следует относить к стадии IB
T1b	IB	Глубина инвазии более 5 мм
T1b1	IB1	Размеры опухоли не более 4 см
T1b ²	IB2	Размеры опухоли более 4 см
T2	Стадия II ³	Опухоль, распространившаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища
T2a	IIA	Без вовлечения параметрия
T2a1	IIA1	Размеры опухоли не более 4 см
T2a ²	IIA2	Размеры опухоли более 4 см
T2b	IIB	С вовлечением параметрия
T3	Стадия III ⁴	Опухоль, вовлекающая стенки таза (при ректальном исследовании отсутствует пространство между опухолью и стенкой таза) или нижнюю треть влагалища, а также все случаи РШМ с гидронефрозом и нефункционирующей почкой
T3a	IIIA	Вовлечение нижней трети влагалища
T3b	IIIB	Распространение на стенку таза или гидронефроз и нефункционирующая почка
	Стадия IV	Опухоль, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV)
T4	IVA ⁵	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки
M1	IVB	Отдаленные метастазы

Состояние регионарных лимфатических узлов		Отдаленные метастазы	
NX	Недостаточно данных для оценки	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
N0	Признаков поражения регионарных лимфатических узлов нет	M1 ⁶	Имеются отдаленные метастазы
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах		

¹ В классификации FIGO стадию 0 (Tis) не применяют.

² Стадии IA1 и IA2 диагностируют на основании результатов гистологического исследования операционных препаратов преимущественно после конизации шейки матки. При конизации должна быть удалена вся измененная влагалищная часть шейки матки. Если опухоль определяется макроскопически, то следует относить ее к стадии T1b. Глубина инвазии определяется от базальной мембраны, независимо от того, исходит опухоль из поверхностного эпителия или из железистого. Выявление опухолевых эмболов в сосудах не меняет стадию, но должно быть отражено в заключении гистологического исследования, поскольку может повлиять на тактику лечения. Распространение на тело матки не учитывается, поскольку переход опухоли на тело матки до операции выявить очень трудно.

³ При вовлечении параметрия стадия III диагностируется тогда, когда инфильтрат в параметрии имеет узловую форму и доходит до стенки таза. В остальных случаях диагностируется стадия IIb. Следует подчеркнуть, что при гинекологическом исследовании судить о природе инфильтрата (воспалительный или опухолевый) невозможно

⁴ При гидронефрозе и нефункционирующей почке, обусловленных сдавлением мочеточника опухолью, диагностируют стадию III

⁵ Инвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии

⁶ Включая метастазы в паховых, поясничных лимфатических узлах, а также на брюшине, за исключением серозных оболочек органов малого таза. Исключены метастазы во влагалище, серозные оболочки малого таза и придатки

Регионарными лимфатическими узлами при РШМ считаются наружные, внутренние, общие подвздошные, параметральные, запирательные и крестцовые лимфатические узлы.

У 70–80% больных инвазивным РШМ диагностируется плоскоклеточный рак, у 10–20% — аденокарцинома и у 10% — низкодифференцированный рак. Другие гистологические типы злокачественных опухолей шейки матки составляют не более 1%.

Таблица 2. Морфологическая классификация злокачественных опухолей шейки матки (ВОЗ, 2014 г.)

ОПУХОЛИ ИЗ ПЛОСКОГО ЭПИТЕЛИЯ:

- плоскоклеточные интраэпителиальные поражения
 - LSIL — легкая дисплазия
 - HSIL — тяжелая дисплазия
- плоскоклеточный рак с началом инвазии (микроинвазивный)
- плоскоклеточный рак:
 - ороговевающий
 - неороговевающий и др.

ОПУХОЛИ ИЗ ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ:

- аденокарцинома с началом инвазии (микроинвазивный)
- аденокарцинома:
 - серозная
 - эндоцервикального типа
 - муцинозная
 - эндометриоидная
 - светлоклеточная и др.

СМЕШАННЫЕ ОПУХОЛИ

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ:

- высокодифференцированные
 - карциноид
- атипичный карциноид
- низкодифференцированные
 - мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома
 - крупноклеточная нейроэндокринная карцинома

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК

2. ДИАГНОСТИКА

- Физикальное исследование, включающее гинекологический осмотр и ректовагинальное исследование
- Цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, кольпоскопия, биопсия всех подозрительных участков шейки матки, при необходимости-конизация
- Клинический анализ крови, биохимический анализ крови (показатели функции печени и почек), коагулограмма, общий анализ мочи, ЭКГ
- R-графия органов грудной клетки
- Цистоскопия (по показаниям)
- Ректороманоскопия (по показаниям)
- Экскреторная урография, ренография (по показаниям)
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, паховых и шейно-надключичных лимфоузлов (при наличии метастазов в забрюшинных лимфоузлах)
- Определение уровня SCC в сыворотке (при плоскоклеточном раке)

- МРТ органов малого таза (МРТ информативнее КТ при оценке глубины инвазии и перехода опухоли на параметрий и смежные органы)
- КТ малого таза и забрюшинного пространства (при выявлении метастазов в лимфатических узлах информативность КТ и МРТ одинакова)
- ПЭТ/КТ (наиболее информативна для выявления поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов)
- Колоноскопия (по показаниям)
- Рентгенография или сцинтиграфия костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей)
- МРТ/КТ головного мозга с в/в контрастированием (при подозрении на метастатическое поражение головного мозга)
- КТ/МРТ органов брюшной полости (по показаниям)
- КТ/МРТ органов грудной клетки (по показаниям)

3. ЛЕЧЕНИЕ

В табл. 3 представлены две классификации типов хирургических вмешательств при РШМ по Piver M.S., Rutledge F. (1974 г.) и Querleu D., Morrow C.P. (2008 г.).

Таблица 3. Классификация типов хирургических вмешательств при РШМ

Классификация Piver M.S, Rutledge F. (1974 г.)			
I тип	Экстрафасциальная экстирпация матки		
II тип	Модифицированная расширенная экстирпация матки подразумевает удаление медиальной трети кардинальных, пузырно-маточных и крестцово-маточных связок, верхней трети влагалища и тазовую лимфаденэктомию. Мочеточники туннелируются, но не мобилизуются по нижнелатеральной полуокружности. Маточные сосуды пересекаются на уровне мочеточника		
III тип	Расширенная экстирпация матки по Мейгсу подразумевает полное удаление кардинальных и крестцово-маточных связок от стенок таза, пузырно-маточной связки — от стенки мочевого пузыря, верхней трети влагалища и тазовую лимфаденэктомию. Мочеточники мобилизуются полностью до места впадения в мочевой пузырь. Маточные сосуды пересекаются у места отхождения от внутренних подвздошных сосудов		
IV тип	Расширенная экстирпация матки включает пересечение верхней пузырной артерии, удаление периуретеральной клетчатки и до 3/4 влагалища		
V тип	Комбинированная расширенная экстирпация матки подразумевает удаление дистальных отделов мочеточников и резекцию мочевого пузыря		
Классификация Querleu D., Morrow C.P. (2008 г.)			
Тип	Латеральный параметрий	Передний параметрий	Задний параметрий
A	Середина расстояния между шейкой матки и мочеточником (мочеточник не мобилизуется)	Минимально	Минимально
B1	На уровне мочеточника (мочеточник мобилизуется от латерального параметрия)	Частичное удаление	Частичное удаление

B2	B1 + парацервикальные лимфоузлы	B1	B1
C1	Верхняя часть до стенки таза (латерально) и до уровня глубокой маточной вены (вертикально)	Верхняя часть (над мочеточником) на уровне мочевого пузыря	Верхняя часть до уровня прямой кишки (гипогастральные нервы сохраняются)
C2	Полностью до стенки таза	Полностью до мочевого пузыря	Полностью до крестца
D1	Удаление внутренних подвздошных сосудов и клетчатки за ними	C2	C2
D2	Резекция примыкающих фасциальных и мышечных структур стенки таза	C2	C2

Выбор метода лечения РШМ определяется индивидуально и зависит от распространенности опухолевого процесса и тяжести сопутствующей соматической патологии.

3.1. IA1 стадия (инвазия ≤ 3 мм; горизонтальное распространение ≤ 7 мм).

Адекватным объемом хирургического вмешательства при РШМ IA1 стадии в отсутствие эмболов в лимфатических щелях является конизация шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала и, по показаниям, полости матки. При отсутствии опухоли в крае резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала выполнение экстирпации матки нецелесообразно.

При обнаружении в краях резекции шейки матки или в соскобе из оставшейся части цервикального канала дисплазии (CIN III) или клеток рака необходимо провести повторную конизацию. Если реконизация невозможна, проводится лечение как при IB1 стадии.

При наличии лимфоваскулярной инвазии показано выполнить конизацию шейки матки с выскабливаем оставшейся части цервикального канала или экстирпацию матки (операция I типа) и тазовую лимфодиссекцию.

У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

3.2. IA2 стадия (инвазия > 3 мм и ≤ 5 мм; горизонтальное распространение ≤ 7 мм)

Стандартным хирургическим доступом является лапаротомия. В случае выполнения расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом пациентка должна быть ознакомлена с результатами проспективного рандомизированного исследования, свидетельствующими о статистически более низкой общей и безрецидивной выживаемости больных, оперированных лапароскопическим доступом.

Показано выполнение модифицированной расширенной экстирпации матки (тип II/V). У молодых пациенток (до 45 лет) возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

Молодым пациенткам, желающим сохранить фертильность, независимо от лимфоваскулярной инвазии и при отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах, может быть предложена расширенная трахелэктомия (тип II/V).

При отсутствии опухолевых эмболов у молодых больных, желающих сохранить фертильность, возможно выполнение ультраконсервативного лечения в объеме ампутации шейки матки, выскабливания оставшейся части цервикального канала (отсутствие опухоли в крае резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала) и тазовой лимфодиссекции.

При противопоказаниях к хирургическому лечению проводится внутриполостная ЛТ.

3.3. IB1 и IIA1 стадии (опухоль ≤ 4 см)

Комбинация хирургического лечения с ЛТ крайне нежелательна, так как существенно увеличивает частоту осложнений.

При IB1 (опухоль ≤ 4 см) стандартным хирургическим доступом является лапаротомия. В случае выполнения расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом пациентка должна быть ознакомлена с результатами проспективного рандомизированного исследования, свидетельствующими о статистически более низкой общей и безрецидивной выживаемости больных, оперированных лапароскопическим доступом.

При IB1 и IIA1 стадии (опухоль ≤ 2 см) рекомендована модифицированная расширенная экстирпация матки (тип II или V/C1). У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

У больных РШМ IB1 (опухоль ≤ 2 см), глубине инвазии менее 1 см без лимфоваскулярной инвазии и отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах возможно выполнение ультраконсервативного лечения в объеме экстирпации матки (тип I) и тазовой лимфодиссекции.

При IB1 и IIA1 стадии (опухоль > 2 см) рекомендована расширенная экстирпация матки (тип III/C2).

При IB1 и IIA1 стадии (опухоль < 4 см) при наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах рекомендовано выполнение парааортальной лимфодиссекции. При этом удаление матки с первичной опухолью не обязательно (прерванная гистерэктомия) ввиду необходимости проведения послеоперационной ХЛТ.

При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах с одной стороны и отсутствии метастатического поражения поясничных лимфатических узлов возможно выполнение расширенной параметрэктомии (тип D1) на стороне поражения. При выполнении расширенной параметрэктомии адъювантная

ЛТ не показана. Возможно проведение адъювантной ХТ (табл. 4, «Химиотерапия I линии»).

При невозможности хирургического лечения по медицинским показаниям или в связи с отказом пациентки рекомендуется ЛТ или ХЛТ по радикальной программе. Адъювантная гистерэктомия после ЛТ или ХЛТ по радикальной программе не рекомендуется. Адъювантное лечение проводится в зависимости от наличия факторов риска прогрессирования.

Группа высокого риска прогрессирования

При наличии как минимум одного из факторов высокого риска прогрессирования после расширенной экстирпации матки (метастазы в лимфатических узлах, поражение параметриев) показана адъювантная ХЛТ (дистанционная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м² на протяжении ЛТ). При наличии опухоли в краях резекции влагалища показана адъювантная ХЛТ (сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м² на протяжении дистанционной ЛТ). При наличии опухоли в краях резекции влагалища показана адъювантная ХЛТ (сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м² на протяжении дистанционной ЛТ). При метастазах в поясничных лимфоузлах проводится облучение расширенным полем.

При выполнении расширенной экстирпации матки (тип III/C2) в случае обнаружения метастазов в тазовых лимфатических узлах или при поражении параметриев в качестве адъювантного лечения возможно проведение 6 курсов адъювантной ХТ (табл. 4, «Химиотерапия I линии»).

Группа промежуточного риска прогрессирования

При отсутствии факторов высокого риска прогрессирования, но при наличии как минимум двух из трех факторов промежуточного риска (инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки, лимфоваскулярная инвазия; размер первичной опухоли ≥ 4 см) в случае расширенной экстирпации матки (тип II или V/C1) показана адъювантная дистанционная ЛТ. После расширенной экстирпации матки (тип III/C2) по факторам промежуточного риска адъювантная дистанционная ЛТ не показана.

Группа низкого риска прогрессирования

В случае радикальной экстирпации матки (типа II или тип V/C1) при отсутствии факторов высокого риска прогрессирования и при наличии одного из трех факторов промежуточного риска (инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки или лимфоваскулярная инвазия или размер первичной опухоли ≥ 4 см) адъювантное лечение не показано.

При IB1 и IIA1 стадии (опухоль < 4 см) при выполнении расширенной экстирпации матки (тип III/C2) в случае выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах или поражении параметриев по данным планового гистологического

исследования в качестве адъювантного лечения возможно проведение адъювантной ХТ (табл. 4, «Химиотерапия I линии»).

При необходимости сохранить детородную функцию у больных РШМ IB1 стадии (опухоль < 2 см) возможно выполнить расширенную трахелэктомию (тип II/V или C1). При необходимости сохранить детородную функцию у больных РШМ IB1 стадии при опухолях < 2 см, глубине инвазии опухоли < 1 см без лимфоваскулярной инвазии и отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах возможно выполнение ультраконсервативного лечения: ампутации шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала (отсутствие опухоли в крае резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала) и тазовой лимфодиссекции.

3.4. IB2 и IIA2 стадии (опухоль < 4 см)

Комбинация хирургического лечения с ЛТ крайне нежелательна, так как существенно увеличивает частоту осложнений. Возможны несколько вариантов лечения.

Расширенная экстирпация матки (тип III/C2). При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах обязательно выполнение поясничной лимфодиссекции. При этом удаление матки с первичной опухолью не обязательно («прерванная гистерэктомия») ввиду необходимости проведения послеоперационной ХЛТ. Риск рецидива в случае ХЛТ выше при размере первичной опухоли более 4 см по сравнению с опухолями менее 4 см. При выполнении расширенной экстирпации матки (тип III/C2) в случае выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах или поражении параметров по данным планового гистологического исследования в качестве адъювантного лечения возможно проведение адъювантной ХТ.

- Адъювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при IB1 и IIA1 стадиях РШМ (см. раздел 3.3.).
- ХЛТ (сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м² на протяжении дистанционной ЛТ). Выполнение адъювантной гистерэктомии после ХЛТ не рекомендуется.
- Неoadъювантная ХТ с последующей расширенной экстирпацией матки (тип III/C2). Адъювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при IB1 и IIA1 стадиях РШМ (см. раздел 3.3.). У молодых пациенток (до 45 лет) возможно выполнение транспозиции яичников с целью сохранения их функции.

3.5. IIB–IVA стадии

Стандартом является сочетанная ХЛТ (сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м² на протяжении дистанционной ЛТ). Ряд авторов при РШМ IIB стадии допускают возможность хирургического вмешательства

на первом этапе или после неоадъювантной ХТ (2–3 цикла). Это позволяет избежать поздних осложнений ЛТ и ХЛТ у пациенток без факторов высокого риска прогрессирования (см. раздел 3.3) по данным послеоперационного гистологического исследования. У молодых пациенток (до 45 лет) при стадии \leq IVB возможно сохранение функции яичников путем их транспозиции из зоны последующего облучения. Недостатками выполнения операции на первом этапе является риск осложнений, связанный с комбинированным или комплексным лечением.

При метастатическом поражении тазовых и/или поясничных лимфатических узлов возможно выполнение лимфаденэктомии с последующей ХЛТ по радикальной программе. При поражении поясничных лимфатических узлов облучение проводится расширенным полем.

ХЛТ по радикальной программе должна проводиться не более 7–8 нед. в СОД 85–90 Гр на точку А и 55–60 Гр — на точку В. Увеличение продолжительности ХЛТ снижает выживаемость больных. Целесообразность адъювантной ХТ после ХЛТ по радикальной программе сомнительна.

У части больных РШМ IVA стадии без перехода опухоли на стенку таза альтернативой ХЛТ может служить экзентерация малого таза (особенно при наличии свищей). Чаще выполняется тотальная экзентерация малого таза (включающая удаление мочевого пузыря, матки и прямой кишки).

3.6. IVB стадия

Рекомендуется системная ХТ (см. раздел 3.8.). Вопрос о ЛТ отдельных метастатических очагов или облучении малого таза (при ответе на ХТ) рассматривается индивидуально. При метастазах в парааортальных лимфоузлах возможно проведение сочетанной ХЛТ.

3.7. Прогрессирование РШМ

У пациенток с рецидивом в малом тазу (без отдаленных метастазов), которым ранее проводилась ЛТ, возможны следующие варианты лечения:

- экзентерация малого таза (вопрос об экзентерации малого таза должен решаться до проведения ХТ);
- ХТ;
- симптоматическая терапия.

У пациенток с рецидивом в малом тазу (без отдаленных метастазов), которым ранее не проводилась ЛТ, возможны следующие варианты лечения:

- ХЛТ
- экзентерация малого таза.

При прогрессировании РШМ после ХЛТ следует отдать предпочтение комбинированным химиотерапевтическим режимам как более эффективным (см. раздел 3.8.).

3.8. Химиотерапия РШМ

Доказаны преимущества комбинированных режимов по сравнению с монокимиотерапией (табл. 4). Рекомендуется проведение 6 циклов либо лечение до прогрессирования или непереносимой токсичности. С неоадьювантной целью рекомендуется проводить 2–3 курса ХТ.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы химиотерапии рака шейки матки

Химиолучевая терапия
<ul style="list-style-type: none"> Цисплатин 40 мг/м² в/в еженедельно на фоне дистанционной ЛТ, 6 введений
Неоадьювантная химиотерапия
<ul style="list-style-type: none"> Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно+ карбоплатин AUC 2 в/в еженедельно, 6 введений Ифосфамид 5000 мг/м² в/в в 24-часовая инфузия (+ месна 5000 мг/м²)¹ в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + ифосфамид 5000 мг/м² в/в в 24-часовая инфузия (+ месна 5000 мг/м²) в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Химиотерапия I линии
<ul style="list-style-type: none"> Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день + бевацизумаб² 15 мг/кг в 1-й день, каждые 3 нед. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день + бевацизумаб² 15 мг/кг в 1-й день, каждые 3 нед. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + топотекан 0,75 мг/м² в/в в 1–3-й дни + бевацизумаб² 15 мг/кг в 1-й день, каждые 3 нед. Паклитаксел³ 175 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин³ 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Паклитаксел³ 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин³ AUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Ифосфамид 5000 мг/м² в/в в 24-часовая инфузия (+ месна 5000 мг/м²) в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед. Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + топотекан 0,75 мг/м² в/в в 1–3-й дни, каждые 3 нед. Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Химиотерапия II линии ⁴
<ul style="list-style-type: none"> Митомоцин 7,5 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 6 нед. Иринотекан 125 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни, каждые 4 нед. Гемцитабин 800–1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни, каждые 3 нед. Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Капецитабин 2500 мг/м² внутрь в 1–14-й дни, каждые 3 нед. Бевацизумаб 7,5–15 мг/кг в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Топотекан 1,5 мг/м² в/в в 1–5-й дни, каждые 3–4 нед. Ифосфамид 1200–1500 мг/м² в/в в 1–5-й дни (+ месна 1200–1500 мг/м² в 1–5-й дни)¹, каждые 3 нед. Винорелбин 30 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед. Цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. (при рецидиве в сроки >6 мес. от окончания предшествующего лечения, включавшего производные платины) Карбоплатин 400 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. (при рецидиве в сроки >6 мес. от окончания предшествующего лечения, включавшего производные платины) Пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день, каждые 3 нед. — при экспрессии PDL1 > 1% или MSI-H/dMMR в опухоли

¹ Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100% от дозы ифосфамида и разделенной на три введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида, через 4 и через 8 часов после начала его инфузии.

² Добавление бевацизумаба к ХТ рекомендуется пациенткам в удовлетворительном общем состоянии, с низким риском желудочно-кишечной и мочеполовой токсичности.

³ При наличии в анамнезе ЛТ области малого таза начальные дозы паклитаксела, цисплатина и карбоплатина могут быть редуцированы на 20%; при удовлетворительной переносимости возможна эскалация доз до стандартных.

⁴ При поздних рецидивах (>6 мес. от окончания первичного лечения) возможно повторение ХТ I линии.

3.9. Лучевая терапия РШМ

ЛТ может проводиться в послеоперационном периоде (адьювантно) и самостоятельно по радикальной программе. В послеоперационном периоде ЛТ выполняется через 21–28 дней после операции. Продолжительность курса лечения не должна превышать 7–8 нед. Прерывание курса ЛТ не допускается. Оценка эффекта ЛТ/ХЛТ производится не ранее, чем через 3 мес. после окончания лечения, желательно с помощью МРТ.

3.9.1. Дистанционная лучевая терапия

При проведении дистанционной ЛТ предпочтительным является использование 3D конформного облучения или IMRT, которая представляет собой более конформное дозовое распределение в объеме с минимальным воздействием на окружающие нормальные органы.

Дистанционное облучение малого таза проводится одновременно с введением цисплатина в дозе 40 мг/м² до суммарной очаговой дозы 45–50 Гр (разовая доза в России составляет 2 Гр за фракцию, в мировой практике — 1,8 Гр за фракцию в режиме облучения 5 раз в неделю). При противопоказаниях к введению цисплатина, альтернативой является введение карбоплатина или 5-фторурацила. Возможно самостоятельное дистанционное облучение при противопоказаниях к ХТ.

При конформной дистанционной ЛТ (4-х польное облучение, IMRT) учитываются объемы облучения:

- GTV (первичная опухоль): cCTV-T включает локальную микроскопическую опухолевую инфильтрацию в первичном очаге, матке (в случаях хирургического лечения – ложе удаленной опухоли, культя влагалища), параметрии, верхней трети влагалища, крестцово-маточных связках);
- CTV-N: региональные лимфатические узлы (запирательные внутренние, наружные и общие подвздошные и верхние пресакральные);
- CTV-PTV границы отступа составляют для CTV-T — 15–20 мм, для CTV-N — 7–10 мм.

При IMRT рекомендуется ежедневный контроль визуализации за объемом мишени, учет неопределенностей в отношении движения органов (движение матки в зависимости от степени наполнения мочевого пузыря), а также умень-

шение дозовой нагрузки на органы риска. Органами риска являются мочевого пузырь, прямая, толстая и тонкая кишки, почки, головки бедренных костей.

Расширенные поля облучения включают парааортальную область как область высокого риска прогрессирования при метастатическом поражении тазовых лимфатических узлов до уровня почечных сосудов (обычно включает L2). В случаях метастатического поражения парааортальных лимфатических узлов верхняя граница поля облучения должна находиться как минимум на уровне почечных сосудов или, по крайней мере, на 3 см выше пораженного парааортального лимфатического узла. Облучение проводится до суммарных доз 45–50 Гр одновременно с облучением малого таза. При поражении регионарных лимфатических узлов возможно увеличение суммарной дозы на эту область до 55–60 Гр в виде интегрированного или последовательного буста IMRT.

Сокращение объема облучения малого таза за счет исключения общих подвздошных лимфатических узлов показано при T1b1 стадии РШМ и факторах промежуточного риска прогрессирования.

Продолжительность курса дистанционной ЛТ не должна превышать 5–6 нед. Однако, конформное облучение (такое как IMRT, стереотаксическое облучение) не заменяет применение брахитерапии в рутинной клинической практике лечения больных распространенных форм рака шейки матки.

Проведение IGRT рекомендуется как оптимальный вариант IMRT облучения, требует тщательного подхода в деталях оконтуривания всех клинических объемов, органов риска, укладки пациента на столе, учитывается движение органов во время дыхания, возможная деформация мягких тканей вследствие распространения опухолевого процесса в малом тазу, а также тщательное дозиметрическое планирование квалифицированным медицинским физиком. Применение IGRT обеспечивает точную воспроизводимость запланированного распределения дозы, нивелирования погрешностей, связанных с подвижностью «мишени» и окружающих нормальных тканей, что в свою очередь, позволяет уменьшить отступы при планировании объема облучения и снизить лучевую нагрузку на органы риска.

3.9.2. Внутриполостная ЛТ (брахитерапия)

Занимает определяющий и обязательный этап лечения, при котором заданный локальный объем облучения получает максимальную дозу воздействия практически эквивалентно равную общей дозе, достигнутой от дистанционного этапа облучения. Таким образом, проведение контактного облучения является основным прогностическим фактором в локальном контроле РШМ

Рекомендуется проводить брахитерапию под визуальным контролем, предпочтительно — с использованием МРТ. Альтернативными методами визуального контроля могут быть КТ и УЗИ. Брахитерапия проводится в конце (на 4–5-й неделе при малых объемах опухоли) или после ХЛТ (при больших объемах опухоли).

При брахитерапии учитываются объемы для мишени: резидуальный (остаточный) объем опухоли шейки матки GTV-TRES (после этапа ХЛТ), адаптивный клинический объем опухоли высокого риска CTV-THR (включает всю шейку матки и остаточную опухолевую инфильтрацию), а также клинический объем промежуточного риска CTV-TIR.

Внутриполостная и комбинированная внутриполостная/внутрирктаневая брахитерапия проводится под общей анестезией.

При выявлении на момент проведения брахитерапии остаточной опухолевой инфильтрации в параметрии, а также распространения опухоли за пределы шейки матки, например, влагалище, тело матки, или прилегающий орган, эти мишени включаются в CTV-THR.

Суммарные дозы брахитерапии составляют 40–45 Гр (EQD2), таким образом, суммарные дозы полного курса ЛТ, включающего дистанционную ЛТ и брахитерапию, составляют 85–90 Гр (EQD90) на CTV-THR (при суммарных дозах 45 Гр от дистанционного облучения), ≥ 60 Гр (D98) — на CTV-TIR, ≥ 90 Гр (D98) — на GTV-TRES.

Рекомендуемые объемы 3D и точки 2D для прямой кишки, мочевого пузыря, влагалища, сигмовидной кишки должны основываться на опубликованных клинических рекомендациях.

Точка А должна являться отправной точкой для оптимизации плана облучения, хотя точка А трансформировалась в отчетность значений распределения дозы по объемам. Курс брахитерапии проводится за 3–4 фракции. Дистанционная ЛТ с целью подведения локальных бустов на шейку матки, параметрии по объемам GTV-TRES, CTV-THR, CTV-TIR не рекомендуется даже в случаях использования стереотаксических технологий. Применение центрального блока для параметрального буста при дистанционной конформной ЛТ не рекомендуется.

3.9.3. Адювантная лучевая или химиолучевая терапия

Адювантная ЛТ или ХЛТ проводится по аналогичным принципам планирования объемов облучения и фракционирования, применяющимся в самостоятельных программах. Адювантная (дополнительная) брахитерапия рекомендуется в случаях высокого риска рецидива во влагалище, параметрии и проводится с учетом принципов планирования брахитерапии под визуальным контролем.

3.9.4. 3D конформная лучевая терапия и 2D брахитерапия

При отсутствии технической возможности использования технологии IMRT с визуальным контролем возможно проведение самостоятельной 3D конформной дистанционной ЛТ или ХЛТ (с применением цисплатина) \pm облучение парааортальной области в сочетании с 2D брахитерапией. Следует придерживаться тех же принципов выделения клинических объемов, фракционирования, продолжительности курса ЛТ. Для локального буста на область

лимфатических тазовых узлов рекомендуется применять последовательный буст после окончания курса 3D конформной ЛТ.

Для 2D брахитерапии контроль расчета дозы остается по точке А. Суммарная доза в точке А должна быть ≥ 75 Гр (EQD2) при малых объемах $CTV-T_{HR}$ (≤ 3 см) и выше — при $CTV-T_{HR}$ (> 4 см). В отчетности необходимо отмечать максимальный размер $CTV-T_{HR}$. Рекомендуемые точки ограничения для 2D брахитерапии и объемы 3D для прямой кишки, мочевого пузыря, влагалища, сигмовидной кишки должны основываться на опубликованных клинических рекомендациях.

4. РАК ШЕЙКИ МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

При выявлении РШМ во время беременности необходимо направлять пациенток в специализированные центры, имеющие опыт лечения данной категории больных.

5. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Физикальное обследование, в том числе гинекологический осмотр — каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, каждые 6 мес. — в течение 3-го и 4-го года, затем — ежегодно.
- Цитологическое исследование мазков со слизистой культи влагалища — каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, каждые 6 мес. — в течение 3-го и 4-го года, затем — ежегодно. В случае подозрения на рецидив рекомендована биопсия с гистологическим исследованием.
- УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства и определение уровня SCC (при плоскоклеточном раке) — каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, каждые 6 мес. — в течение 3-го и 4-го года, затем — ежегодно.
- R-графия органов грудной клетки — ежегодно.
- КТ/МРТ — по показаниям.