



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке шейки матки

C. Haie-Meder¹, P. Morice² & M. Castiglione³

¹Department of Radiation Oncology;

²Department of Gynecologic Surgery Institute Gustave Roussy, Villejuif, France;

³RGT, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Заболееваемость

- В странах Европейского союза средний показатель ежегодной заболеваемости раком шейки матки составляет 13,2 случаев на 100 тыс. женщин, а смертности — 5,9 случаев на 100 тыс. женщин в год. Ежегодно в мире выявляется около 500 тыс. новых случаев рака шейки матки, приводящих к 274000 смертей. В структуре смертности от всех опухолей среди женщин рак шейки матки занимает третье место. В связи с недоступностью скрининга и лечебных программ смертность в развивающихся странах в 10 раз выше (80% всех новых случаев) по сравнению с развитыми странами. В странах европейского союза отмечается достаточный объем скрининговых программ. Для развивающихся стран недавно выявленными факторами риска развития рака шейки матки явились раннее начало половой жизни и ранние беременности.
- Вирус папилломы человека (HPV) с высоким уровнем передачи половым путем ответственен практически за все случаи развития рака шейки матки. HPV-16 и HPV-18 типы вирусов имеют наивысший онкогенный потенциал. В дополнение к стандартным методам скрининга, включающим тест Папаниколау и выявление ДНК HPV, в настоящее время доступной первичной профилактикой рака шейки матки является вакцинация от HPV. Высокая эффективность вакцин может существенно снизить частоту развития рака шейки матки, предотвратив до 70% новых случаев. Однако стоимость вакцины препятствует широкому ее применению.

Диагноз

- Морфологический диагноз рака шейки матки должен быть верифицирован в соответствии с классификацией ВОЗ, основанной на данных биопсии опухоли.

Стадирование и оценка риска

- Наиболее широко используемой классификацией является классификация FIGO. Эта классификация основывается на определении распространенности опухолевого процесса, выявляемого в ходе клинического обследования, учитываемая размеры опухоли, вовлечение в патологический процесс влагалища и/или параметрия, мочевого пузыря и прямой кишки (таблица №1). После недавнего пересмотра классификации FIGO в нее была добавлена подгруппа IA, основанная на клинической оценке размеров опухоли. К дополнительным методам обследования относятся рентгенография легких и внутривенная рентгенопельнограмма, показатели которых также учитываются в данной классификации.
- В настоящее время магнитно-резонансная томография (МРТ) рассматривается как дополнительный метод обследования, превосходящий КТ-исследование в оценке распространенности опухоли, но в оценке поражения лимфатических узлов оба метода равнозначны. Магнитно-резонансная томография должна быть предпочтительнее в сравнении с компьютерной томографией, и должна включать исследование таза и брюшной полости. Чувствительность МРТ

значительно улучшается при использовании в качестве контрастного препарата ультра маленьких частиц оксида железа (USPIO). В настоящее время Гинекологическая Онкологическая Группа проводит исследования по использованию USPIO. Сообщается о 100% чувствительности и 9% специфичности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). В настоящее время продолжается изучение значимости ПЭТ, ее сравнивают с хирургическим стадированием тазовых и парааортальных лимфоузлов. Компьютерная томография может быть использована для выявления метастатического поражения органов грудной клетки.

- Хирургическое стадирование тазовых и парааортальных лимфоузлов является необязательным. Необходимость определения сторожевого лимфатического узла при ранних стадиях рака шейки матки находится на этапе изучения. Данная техника представляется выполнимой для оценки сторожевого лимфатического узла с высокой частотой выявления и низким уровнем ложноотрицательных результатов. Кроме того определение сторожевого лимфатического узла представляет собой более чувствительный метод, чем тазовая лимфаденэктомия.
- Оценка факторов риска включает размеры опухоли, стадию заболевания, вовлечение лимфатических узлов, сосудистую инвазию и гистологический подтип.
- Самым частым гистологическим типом является плоскоклеточный рак, который встречается в 80-90% случаев. Аденокарцинома наблюдается в 10-20% случаев рака шейки матки, с ростом встречаемости среди близких родственников в развитых странах по сравнению с плоскоклеточным раком. Аденокарцинома сопровождается значительно более низким уровнем выживаемости в сравнении с плоскоклеточным раком.

Таблица №1. Стадирование рака шейки матки (FIGO)

0	Рак <i>in situ</i> (преинвазивная карцинома)
I	Инвазивный рак, поражающий только шейку матки, диагностируется микроскопически
IA	Все макроскопически видимые поражения относятся к стадии IB
IA1	Инвазия ≤ 3 мм в глубину и ≤ 7 мм в ширину
IA2	Инвазия в глубину от 3 до 5 мм и ≥ 7 мм в ширину
IB	Клинически проявляемый рак шейки матки
IB1	Опухоль ≤ 4 см в диаметре
IB2	Опухоль ≥ 4 см в диаметре
II	Опухоль распространяется на матку, но не на стенки таза и не на нижнюю треть влагалища
IIA	Параметрий не вовлечен
IIA1	Опухоль ≤ 4 см в диаметре
IIA2	Опухоль ≥ 4 см в диаметре
IIB	Опухолевое поражение параметрия
III	Опухоль распространяется на стенки таза и/или нижнюю треть влагалища и/или гидронефроз или нефункционирующая почка
IIIA	Вовлечение нижней трети влагалища, нет распространения на стенки таза
IIIB	Распространение на стенки таза и/или гидронефроз или нефункционирующая почка
IVA	Распространение на прямую кишку и/или мочевого пузыря
IVB	Отдаленные метастазы

Лечение

- Необходимо проведение комплексного лечения, основанного на размере опухоли и распространенности опухолевого процесса.

Стадия IA1 по FIGO

- Стандартом лечения является конизация шейки матки в пределах интактных краев или обычная гистерэктомия (в зависимости от возраста пациентки). В случае вовлечения в патологический процесс кровеносных и лимфатических сосудов рекомендуется выполнять тазовую лимфаденэктомию. Для пациенток с наличием, по крайней мере, двух факторов риска (глубокая стромальная инвазия, сосудистая инвазия, большой размер опухоли) необходимо обсуждать вопрос о возможной послеоперационной лучевой терапии области таза с/без сопутствующей химиотерапией. Пациентам с вовлеченными краями резекции, вовлечением параметрия или тазовых лимфатических узлов стандартом лечения является дополнительная химиолучевая терапия.

Стадия IA2 по FIGO

- Хирургический метод лечения является стандартом. Вариантами выбора являются конизация или ампутация шейки матки у молодых пациентов и простая или расширенная гистерэктомия у пациенток старшего возраста. Обязательным этапом является тазовая лимфаденэктомию. Пациентам с вовлеченными краями резекции, вовлечением параметрия или тазовых лимфатических узлов стандартом лечения является дополнительная химиолучевая терапия.

Стадия IB1 по FIGO

- Для этой стадии заболевания стандарта лечения не существует. Вариантами выбора являются хирургический метод лечения, наружное облучение в сочетании с брахитерапией или комбинированный радиохирургический метод. Стандарт хирургического лечения представлен радикальной гистерэктомией, двусторонней овариэктомией и тазовой лимфаденэктомией. Органосохраняющая хирургия (радикальная ампутация шейки матки) может применяться при опухолях с благоприятными прогностическими факторами. Потенциальными кандидатами для органосохраняющих операций являются пациенты с опухолями, имеющими наибольший диаметр <20 мм, без сосудистой инвазии и без поражения лимфатических узлов. В литературном обзоре, включавшем 548 пациентов, подвергшихся радикальной ампутации шейки матки и лимфаденэктомии, сообщалось о частоте рецидивов равной ~5%, после выполнения стандартной кольпогистерэктомии. Беременность у этих женщин развивалась в 41-78% случаев. Тем не менее, эти данные не представлены на I уровень доказательной медицины.
- Комбинированная радиохирurgia обычно состоит из предоперационной брахитерапии и последующего оперативного лечения через 6-8 недель. Для пациентов, которым проводилось хирургическое лечение или предоперационная брахитерапия по поводу пораженных тазовых лимфоузлов, стандарт лечения состоит из дополнительной одновременной химиолучевой терапии.

Стадия IB2–IVA по FIGO

- Стандартом лечения является одновременная химиолучевая терапия. Этот метод превосходит лучевую терапию в отношении локального контроля, частоты метастазирования, безрецидивной и общей выживаемости. Недавно был проведен мета-анализ, основанный на 18 исследованиях с включением 3452 пациенток. У 85% пациенток применялись цисплатинсодержащие режимы хи-

миотерапии. Результаты показали, что применение химиолучевого лечения улучшает 5-летнюю выживаемость на 6% (с 60 до 66%), а 5-летнюю безрецидивную выживаемость на 8%. Значительное преимущество было продемонстрировано в двух исследованиях, в которых химиотерапия применялась после химиолучевого лечения, улучшив 5-летнюю выживаемость на 19%. Пациенты с установленными IB2-IIA/B стадиями могут получить больший эффект от химиолучевой терапии, чем пациенты с III или IVA стадиями, 5-летняя выживаемость при этом улучшается на 10% при IB-IIA стадиях заболевания, на 7% — при IIB и на 3% — при IIIB-IVA стадиях.

- Для проведения химиолучевой терапии используются режимы, как платиносодержащие, так и безплатиновые, показывающие схожую эффективность. Тем не менее наиболее распространенным режимом является еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² в монотерапии. Совместная химиолучевая терапия увеличивает риск развития острой токсичности, особенно гастроинтестинальной и гематологической. Отсроченная токсичность, вызываемая применением данного комбинированного подхода, активно не изучалась.
- Наружное облучение комбинируется с брахитерапией, при этом общая продолжительность лечения не должна превышать 55 дней. Брахитерапия, основанная на 3-D МРТ, улучшает местный контроль болезни. Роль дополнительной экстрафасциальной гистерэктомии после лучевой терапии оценивалась в ходе рандомизированного исследования. Не было получено различий в выживаемости в обеих исследуемых группах. Для пациентов с персистирующим течением болезни может быть рассмотрено дополнительное хирургическое лечение.
- Роль адъювантной химиотерапии после химиолучевой терапии остается неясной, что требует ее изучения в последующих исследованиях. В недавно проведенном рандомизированном исследовании была показана эффективность адъювантной химиотерапии режимом цисплатин — гемцитабин после химиолучевой терапии.
- Вопрос о назначении неоадъювантной химиотерапии остается спорным, в настоящее время роль ее изучается в исследовании EORTC (55994). Данные мета-анализа демонстрируют преимущество неоадъювантной химиотерапии с последующей операцией над лучевой терапией в отношении показателя общей выживаемости. Несмотря на эти результаты неоадъювантная терапия не является стандартом лечения по двум причинам: первая — несовершенная контрольная группа (только лучевая терапия) сравнивалась с существующим стандартом химиолучевой терапии, и вторая — результаты исследования GOG 141, не показавшие преимущества неоадъювантной химиотерапии винкристином и цисплатином с последующей радикальной гистерэктомией и тазовой и парааортальной лимфаденэктомией при распространенной IB стадии.
- Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина для увеличения уровня гемоглобина в качестве сопутствующей терапии при химиолучевом лечении в одном из рандомизированных исследований потерпело неудачу в связи с высокой частотой развития тромбоэмболических осложнений. В исследование было включено менее 25% от запланированного количества участников, при этом статистически значимых различий в частоте развития тромбоэмболий получено не было.

Стадия IVB по FIGO

- Выбор режима химиотерапии должен основываться на существующих сопутствующих заболеваниях у каждого конкретного пациента и потенциальной токсичности от проводимого лечения.
- Платиносодержащие комбинации химиотерапии потенциально более эффективны. В рандомизированном исследовании, проведенном GOG, сравниваю-

щем эффективность комбинации цисплатина с топотеканом и монотерапию цисплатином, было показано статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости, медианы безрецидивной выживаемости и общего ответа на лечение в группе комбинированной химиотерапии. В другом рандомизированном исследовании, организованном GOG, сравнивались четыре цисплатин содержащие дуплета. Наибольшую эффективность показала комбинация цисплатина с паклитакселом, однако, без статистически значимых различий.

Местные и отдаленные рецидивы

- Стандартным методом лечения для большинства пациентов является паллиативная химиотерапия. В случаях развития рецидива в полости таза вариантом лечения может быть хирургия на органах таза (экзентерация таза в большинстве случаев). Лучевая терапия может назначаться тем пациентам с рецидивом в полости таза, которые прежде ее не получали.

Наблюдение

- В настоящее время не существует стандартного алгоритма оптимального наблюдения. Клиническое и гинекологическое обследование, включая исследование мазка по Папаниколау, выполняются каждые 3 месяца в течение первых 2-х лет, каждые 6 месяцев в течение следующих 3 лет, и ежегодно в дальнейшем.
- Исследование уровня маркера SCC при плоскоклеточном раке может быть применимо для наблюдения пациентов с изначально повышенным его уровнем. ПЭТ/КТ могут сыграть роль в выявлении локального рецидива и метастатической болезни на начальных этапах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. 2002; *CA Cancer J Clin* 2005(55): 74–108.
2. Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 15: 2649–2658.
3. Louie KS, de Sanjose S, Diaz M et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer* 2009; 100: 1191–1197.
4. Hakim AA, Dinh TA. Worldwide impact of the human papillomavirus vaccine. *Curr Treat Opt Oncol* 2009; 10: 44–53.
5. FIGO committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 105: 103–104.
6. Trimble EL. Cervical cancer state-of-the-clinical-science meeting on pretreatment evaluation and prognostic factors, September 27–28, 2007: proceedings and recommendations. *Gynecol Oncol* 2009; (114): 145–150.
7. Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2813–2821.
8. Magné N, Chargari C, Vicenzi L et al. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 671–681.
9. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol* 2010; 116: 28–32.
10. Barbera L, Thomas G. Management of early and locally advanced cervical cancer. *Semin Oncol* 2009; 36: 155–169.
11. Gien LT, Beauchemin MC, Thomas G. Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 140–146.
12. Gaducci A, Sartori E, Maggino T et al. The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 513–516.
13. Gray HJ. Primary management of early stage cervical cancer (IA1-IB) and appropriate selection of adjuvant therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6: 47–52.
14. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535–540.

15. Beiner ME, Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility reservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 353–361.
16. Keys HM, Bundy TM, Stehman FB et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 343–353.
17. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 781–786.
18. Lukka H, Hirte H, Fyles A et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer—a meta-analysis. *Clin Oncol* 2002; 14: 203–212.
19. Vale C, Tierney JF, Stewart LA et al. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5802–5812.
20. Gonzales Duenas A, Zarba JJ, Alcedo JC et al. A phase III study comparing concurrent gemcitabine (Gem) plus cisplatin (Cis) and radiation followed by adjuvant Gem plus Cis versus concurrent Cis and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2009; 27 (18 Suppl): Abstr CRA5507.
21. Thomas G, Shamshad A, Hoebbers F et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining haemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 317–325.
22. Girinsky T, Rey A, Roche B et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1051–1056.
23. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007; 83: 148–155.
24. Chargari C, Magné N, Dumas I et al. Physics contribution and clinical outcome with 3D MRI-based pulsed dose-rate intracavitary brachytherapy in cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 133–139.
25. Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2470–2486.
26. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT et al. Treatment of (bulky) stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 362–369.
27. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaidis E et al. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and metaanalysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 24–38.
28. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4617–4625.
29. Monk BJ, Sill MW, Mc Meekin DS et al. Phase III trial of four cisplatincontaining doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecological Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4649–4655.
30. Kew FM, Cruickshank DJ. Routine follow-up after treatment for a gynaecological cancer: a survey practice. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 380–384.
31. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Genazzani AR. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66: 10–20.
32. Elit L, Fyles AW, Devries MC et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 528–535.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: январь 2008 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: Е. А. Бурова