
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-147-160

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, SCC

Рак шейки матки (РШМ) – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у женщин в мире. Причиной РШМ является вирус папилломы человека (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.

ДИАГНОСТИКА

Обязательные процедуры

- Физикальное исследование;
- ректовагинальный осмотр, 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;
- определение уровня SCC в сыворотке (при плоскоклеточном раке);
- рентгенография органов грудной клетки;
- цистоскопия;
- ректороманоскопия;
- экскреторная урография, ренография;
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства (результаты не влияют на определение стадии, но учитываются при планировании лечения), шейно-надключичные лимфоузлы.

Цитирование: Хохлова С. В., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Крикунова Л. И., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М. и соавт. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 147–160

Оптимальные процедуры

- МРТ органов малого таза (МРТ информативнее КТ при оценке глубины инвазии опухоли; точность определения глубины инвазии с помощью МРТ составляет 71–97%);
- КТ малого таза и забрюшинного пространства (при выявлении метастазов в лимфатических узлах информативность КТ и МРТ одинакова);
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), возможно ПЭТ/КТ;
- колоноскопия;
- определение вируса папилломы человека и его титра;
- скintiграфия почек;
- лапароскопическая лимфаденэктомия может быть использована как метод оценки состояния лимфатических узлов в отдельных учреждениях, но не в рутинной практике.

СТАДИРОВАНИЕ

Диагноз РШМ устанавливается только на основании результатов гистологического исследования.

РШМ стадируется клинически. Клиническая стадия РШМ устанавливается до начала специальной терапии, что необходимо для выбора метода и составления плана лечения. Клиническая стадия не изменяется вне зависимости от последующих находок. В случаях, когда есть затруднения в точном определении стадии, следует устанавливать более раннюю. Морфологические находки у больных, подвергнутых хирургическому лечению, не изменяют клиническую стадию. Они должны быть отмечены отдельно. Для этой цели подходит номенклатура TNM.

Стадирование производится на основании классификации FIGO (2009 г.) и TNM (7-е издание, 2010 г.).

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 ^a	Рак in situ, преинвазивный рак (эти случаи не входят в статистику заболеваемости раком шейки матки)	
TI	Стадия I ^b	Опухоль ограничена маткой (распространение на тело матки не учитывается)
TIa	IA	Диагноз ставится только при гистологическом исследовании
TIa1	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

TNM	FIGO		
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	
T1b2	IB2	Размеры опухоли более 4 см	
T2	Стадия II ^a	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	
T2a2	IIA2	Размеры опухоли более 4 см	
T2b	IIB	С вовлечением параметрия	
T3	Стадия III ^a	Опухоль, вовлекающая стенки таза (при ректальном исследовании отсутствует пространство между опухолью и стенкой таза) или нижнюю треть влагалища, а также все случаи рака шейки матки 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 ^a	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 ^e	Имеются отдаленные метастазы
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах		

^a В классификации FIGO стадию 0 (Tis) не применяют.

^e 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.

^в 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.

^г При гидронефрозе и нефункционирующей почке, обусловленных сдавлением мочеточника опухолью, диагностируют стадию III.

^а Инвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии.

^е 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.

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

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ (ВОЗ, 2014 Г.)

Плоскоклеточный рак:

- ороговевающий;
- неороговевающий;
- и др.

Аденокарцинома in situ

Аденокарцинома:

- эндоцервикальная аденокарцинома, обычный тип;
- муцинозная:
 - желудочного типа;
 - кишечного типа;
 - перстневидноклеточная;
- эндометриоидная;
- светлоклеточная;
- и др.

Другие эпителиальные опухоли

Нейроэндокринные опухоли:

- высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль:
 - карциноид;
 - атипичный карциноид;
- низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома;
- мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома;
- крупноклеточный нейроэндокринная карцинома.

Мезенхимальные опухоли

ЛЕЧЕНИЕ

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

CIN III

При тяжелой дисплазии (CIN III) и внутриэпителиальном РШМ (рак in situ) выполняется конизация шейки матки с последующим выскабливанием оставшейся части цервикального канала и, по показаниям, полости матки. При гистологическом подтверждении диагноза приведенный объем хирургического вмешательства считается адекватным.

МИКРОИНВАЗИВНАЯ КАРЦИНОМА

Критериями, которые позволяют диагностировать микроинвазивный РШМ, являются глубина инвазии и ее распространенность. Выполнения только биопсии шейки матки, как правило, бывает недостаточно. Адекватным минимальным хирургическим вмешательством, позволяющим диагностировать микроинвазию опухоли в строму шейки матки, является высокая конизация шейки матки с дополнительным иссечением верхней части цервикального канала.

IA1 СТАДИЯ (ИНВАЗИЯ ≤ 3 ММ; ГОРИЗОНТАЛЬНОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ ≤ 7 ММ)

Опухолевые эмболы в лимфатических и кровеносных сосудах не меняют стадию заболевания. Адекватным объемом хирургического вмешательства при РШМ IA1 стадии может быть конизация шейки матки с выскабливанием цервикального канала у молодых женщин, желающих сохранить фертильность, или простая (эксфолиативная) экстирпация матки с яичниками или без них женщинам, не желающих сохранять фертильность. При наличии в краях конуса опухоли или при лимфоваскулярной инвазии показана радикальная экстирпация матки II типа по классификации River с тазовой лимфодиссекцией. Возможно выполнение нервосберегающей радикальной операции лапароскопическим или лапаротомным доступом. Молодым пациенткам, желающим сохранить фертильность, может быть предложена радикальная влагалищная/абдоминальная трахелэктомия с тазовой лимфаденэктомией лапароскопическим или лапаротомным доступом и, по показаниям, полости матки при отсутствии опухоли в краях резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала. Если в краях резекции шейки матки или в соскобе из оставшейся части цервикального канала обнаруживаются дисплазия или клетки рака, риск остаточной опухоли достаточно высокий, и, прежде чем определять дальнейшую тактику лечения, необходимо провести повторную конизацию. Это нужно для уточнения степени поражения шейки матки и определения объема последующей операции. Если при глубине инвазии опухоли

в строму до 3 мм обнаруживаются раковые эмболы в кровеносных или лимфатических сосудах, возрастает риск метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (до 15%). В этом случае больной следует выполнить модифицированную расширенную экстирпацию матки с придатками (или без придатков) (операция II типа).

IA2 СТАДИЯ (ИНВАЗИЯ > 3 И ≤ 5 ММ; ГОРИЗОНТАЛЬНОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ ≤ 7 ММ)

- При РШМ IA2 стадии показано выполнение радикальной экстирпации матки с тазовой лимфодиссекцией (II тип по классификации Piver). Возможно выполнение нервосберегающей операции. У молодых пациенток возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.
- Молодым пациенткам, желающим сохранить фертильность, может быть предложена радикальная влагалитная/абдоминальная трахелэктомия с тазовой лимфаденэктомией лапароскопическим или лапаротомным доступом.
- При противопоказаниях к хирургическому лечению проводится лучевая терапия (ЛТ).

IB I И IIA I СТАДИИ (ОПУХОЛЬ < 4 СМ)

- Показана радикальная экстирпация матки (операция III типа по классификации Piver) или ЛТ/химиолучевая терапия по радикальной программе.
- Применение комбинации хирургического лечения с ЛТ достоверно увеличивает частоту осложнений.
- При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах обязательно выполняется поясничная лимфодиссекция
- **Группа высокого риска прогрессирования:** при наличии одного из факторов высокого риска прогрессирования после расширенной радикальной экстирпации матки III типа (метастазы в лимфатических узлах, поражение параметриев или опухоль в краях резекции влагалитца) показано проведение адьювантной химиолучевой терапии (ЛТ + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² на протяжении лучевой терапии).
- **Группа промежуточного риска прогрессирования:** при отсутствии факторов высокого риска прогрессирования после радикальной экстирпации матки III типа, но при наличии как минимум двух из трех факторов (инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки; инвазия опухолью лимфатических и кровеносных сосудов; большой размер первичной опухоли (≥ 4 см)) показано проведение адьювантной ЛТ.
- **Группа низкого риска прогрессирования:** при отсутствии факторов высокого риска прогрессирования после радикальной экстирпации матки III типа, но при наличии одного из трех факторов (инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины

миометрия шейки матки; инвазия опухолью лимфатических и кровеносных сосудов; большой размер первичной опухоли (≥ 4 см)) адъювантное лечение не показано. У молодых пациенток возможно выполнение транспозиции яичников.

- С целью сохранения фертильности возможно выполнение радикальной трахелэктомии (III тип) с тазовой лимфодиссекцией.
- При невозможности проведения хирургического лечения по медицинским показаниям или по выбору пациентки рекомендуется проведение ЛП/химиолучевой терапии по радикальной программе.

IB2 И IIA2 СТАДИИ (ОПУХОЛЬ > 4 СМ)

Возможны несколько вариантов лечения.

- Радикальная экстирпация матки (операция III типа). При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах обязательно выполнение поясничной лимфодиссекция. Адъювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при IB1 и IIA1 стадиях РШМ (см. выше).
- Химиолучевое лечение (ЛП + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² на протяжении лучевой терапии). Проведение адъювантной гистерэктомии после химиолучевой терапии не рекомендовано.
- Неоадъювантная химиотерапия (ХТ) с последующей расширенной экстирпацией матки III типа. Адъювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при стадиях РШМ IB1 и IIA1 (см. выше). У молодых пациенток возможно выполнение транспозиции яичников.

IIВ–IVА СТАДИИ

- Стандартом является проведение химиолучевого лечения (ЛП + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² на протяжении лучевой терапии). Перед ЛП при необходимости выполняется КТ/МРТ брюшной полости и малого таза, ПЭТ/КТ для оценки распространенности процесса.
- Ряд авторов допускают возможность проведения хирургического вмешательства при РШМ IIВ стадии в качестве первого этапа комбинированного лечения или после неоадъювантной химиотерапии (2–3 циклов платино-таксановой терапии). Это позволяет избежать поздних осложнений ЛП и химиолучевого лечения у пациенток, не имеющих факторов неблагоприятного прогноза (таких как метастазы в лимфатических узлах, поражение параметриев и др.). У молодых пациенток возможно сохранение функции яичников путем их транспозиции вне зоны последующего облучения. При наличии метастазов в лимфатических узлах у молодых пациенток производится транспозиция яичников из зоны облучения. Кроме того, удаление первичной опухоли предотвращает возникновение радиорезистентности первичной опухоли. Недостатками выполнения операции

на первом этапе является риск осложнений, связанный с комбинированным или комплексным лечением пациенток.

- В случае метастатического поражения тазовых и/или поясничных лимфатических узлов возможно выполнение экстраперитонеальной лимфаденэктомии с последующим проведением химиолучевой терапии по радикальной программе. При поражении поясничных лимфатических узлов облучение проводится расширенным полем.
- Химиолучевая терапия по радикальной программе должна проводиться не более 6–7 недель, в адекватных дозах (85–90 Гр на т. А, 55–60 Гр на т. В). Увеличение продолжительности химиолучевой терапии снижает выживаемость больных.
- Роль адьювантной ХТ после химиолучевого лечения по радикальной программе не ясна. Только одно исследование указывает на значительное преимущество использования адьювантной химиотерапии после химиолучевого лечения по радикальной программе. Пациентки со IIБ2–IV стадиями РШМ получали цисплатин 40 мг/м² + гемцитабин 125 мг/м² еженедельно на фоне ЛТ по радикальной программе и 2 курса адьювантной ХТ после окончания ЛТ (цисплатин 50 мг/м² в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни с интервалом в 3 недели). У пациенток, получавших адьювантную ХТ, отмечалось достоверное улучшение как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости.
- Эффективность проведения неоадьювантной ХТ перед операцией изучается.
- Проведение неоадьювантной ХТ с последующей ЛТ не улучшает выживаемость по сравнению с проведением только ЛТ.
- У части больных без перехода опухоли на стенку таза альтернативой химиолучевому лечению может служить экзентерация малого таза (особенно при наличии свищей). Выполнение этого вмешательства возможно первичным больным РШМ IVA стадии и больным с центральным рецидивом, вовлекающим мочевой пузырь и/или прямую кишку, не переходящим на стенку таза, при отсутствии диссеминации по брюшине и отдаленных метастазов. Чаще выполняется тотальная экзентерация малого таза (включающая удаление мочевого пузыря, матки, влагалища и прямой кишки). В редких случаях операция может быть ограничена передней экзентерацией (удаление мочевого пузыря, матки, влагалища) или задней экзентерацией (удаление матки, влагалища и прямой кишки).
- При наличии триады симптомов: односторонний отек нижней конечности, ишиалгия и блок мочеоточника, когда в большинстве случаев диагностируется переход опухоли на стенку таза, хирургическое лечение не показано. Таким больным возможно проведение паллиативного лечения.

IVB СТАДИЯ

Для пациенток с отдаленными метастазами проведение ЛТ или ХЛТ не показано, вариантом лечения является системная платиносодержащая химиотерапия,

возможна монотерапия цисплатином (см. системная химиотерапия) или ЛТ с паллиативной целью.

Прогрессирование РШМ

У пациенток **с рецидивом в малом тазу (без отдаленных метастазов)**, которым **ранее проведена ЛТ**, возможно проведение:

- системной химиотерапии;
- экзентерации малого таза;
- симптоматической терапии.

У пациенток **с рецидивом в малом тазу (без отдаленных метастазов)**, которым **ранее не проводилась ЛТ**, возможно проведение:

- химиолучевой терапии;
- экзентерации малого таза.

Прогрессирование заболевания (**наличие отдаленных метастазов**):

- у пациенток с прогрессированием РШМ, которые получали химиолучевую терапию как первичное лечение, монотерапия цисплатином менее эффективна, чем комбинация цитостатиков (см. системная химиотерапия).

НАБЛЮДЕНИЕ

- Гинекологический осмотр и взятие мазков на цитологическое исследование, УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, определение уровня SCC (при плоскоклеточном раке) каждые 3 месяца в течение первых 2 лет, каждые 6 месяцев в течение 3-го – 4-го года, затем ежегодно.
- Рентгенография органов грудной клетки ежегодно.
- КТ/МРТ по показаниям.

Режимы химиотерапии

Системная химиотерапия первой линии (до 6 циклов или до прогрессирования)

В неоадьювантном режиме используются те же режимы (2–3 курса).

Минимальный объем:

- цисплатин 50 мг/м² 1 раз в 21 день, до 6 курсов, или
- цисплатин 50 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил 500 мг/м² в 1-й–3-й дни с интервалом в 21 день, до 6 курсов.

Оптимальный объем:

- паклитаксел 175 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день с интервалом 3 недели (у больных, перенесших ЛТ на область малого таза, начальные дозы

препаратов могут быть редуцированы до цисплатина 60 мг/м^2 и паклитаксела до 150 мг/м^2 ; при удовлетворительной переносимости возможна эскалация доз цитостатиков до общепринятых) или

- паклитаксел 175 мг/м^2 + карбоплатин AUC 5–6 в 1-й день с интервалом 3 недели, или
- цисплатин 50 мг/м^2 в 1-й день + топотекан $0,75 \text{ мг/м}^2$ в 1-й–3-й дни с интервалом 3 недели, или
- цисплатин 50 мг/м^2 в 1-й день + ифосфамид 5000 мг/м^2 , 24-часовая инфузия с месной 400 мг/м^2 3 раза в день в 1-й день каждые 3 недели, или
- цисплатин 50 мг/м^2 в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1-й, 8-й дни с интервалом 3 недели, или
- цисплатин 40 мг/м^2 в 1-й, 8-й дни + иринотекан 60 мг/м^2 в 1-й, 8-й дни с интервалом 3 недели.

При невозможности применения препаратов платины возможно назначение неплатиновых комбинаций, которые продемонстрировали схожую эффективность с комбинациями на основании препаратов платины.

- Паклитаксел 175 мг/м^2 в 1-й день + топотекан $0,75 \text{ мг/м}^2$ в 1-й–3-й дни с интервалом 3 недели.

Показано добавление бевацизумаба 15 мг/кг с интервалом 3 недели вместе с химиотерапией до прогрессирования заболевания (по последним данным, показано достоверное улучшение отдаленных результатов лечения при добавлении бевацизумаба как к платиносодержащим комбинациям, так и к неплатиновым комбинациям).

Системная химиотерапия второй линии (проводят до прогрессирования или до возникновения непереносимой токсичности)

Минимальный объем:

- митомицин – $7,5 \text{ мг/м}^2$ 1 раз в 6 недель, или
- иринотекан 125 мг/м^2 в 1-й, 8-й, 15-й дни с интервалом 3 недели.

Оптимальный объем:

- гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1-й, 8-й, 15-й дни с интервалом 3 недели, или
- доцетаксел 75 мг/м^2 с интервалом 3 недели, или
- капецитабин 2500 мг/м^2 в 1-й – 14-й дни с интервалом 3 недели.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Дистанционное облучение

- Применение конформной лучевой терапии является стандартом при проведении курса дистанционного облучения. Предварительно проводится топометрическая подготовка пациентов с использованием компьютерной томографии (КТ), а также магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ПЭТ. МРТ является преиму-

щественным методом визуализации мягких тканей органов малого таза с целью определения степени распространенности опухолевого процесса в малом тазу, а также характера вовлечения опухолевой инфильтрации в параметральных областях. Для определения наличия региональных метастатически измененных лимфатических узлов в неоперабельных случаях исследование ПЭТ является вспомогательным методом исследования.

- Планируемый объем облучения должен включать в себя непосредственно первичную опухоль (при отсутствии хирургического этапа лечения), параметральную область, крестцово-маточные связки, оптимальный отступ от края первичной опухоли (не менее 3 см) с учетом уровня опухолевого поражения влагалища, группу тазовых лимфатических узлов, а также всех остальных региональных лимфатических узлов. При отсутствии выявленного метастатического поражения в подвздошных лимфатических узлах после хирургического этапа лечения или первичного комплексного обследования в объем облучения должны быть включены группа наружных, внутренних подвздошных и запирающие лимфатические узлы. В случаях диагностирования метастатического поражения подвздошных и/или парааортальных лимфатических узлов рекомендовано применение расширенных границ области облучения: верхняя граница поля должна достигать уровня позвонков L1–L2, или – с учетом уровня поражения группы парааортальных лимфатических узлов, соответственно – верхняя граница поля может достигать уровня Th12.
- В случаях диагностирования микроскопического метастатического поражения регионарных лимфатических узлов суммарная доза до 46 Гр достаточна (при ежедневном фракционировании 2 Гр, принятом в России). Дополнительное увеличение суммарных доз на область регионарных лимфатических узлов в случае их поражения допустимо в пределах 10–15 Гр в виде локального буста. Большинству больных раком шейки матки проводится одновременная химиотерапия цисплатином или возможной комбинацией препаратов, которая допустима только во время дистанционного облучения.
- Применение IMRT и других методологий конформного облучения должны быть вспомогательными с целью уменьшения дозовых нагрузок на кишечник и другие органы риска в планах облучения, а также в случаях необходимости облучения парааортальной области. Эта методология может быть также вспомогательной в случаях необходимости увеличения суммарных доз при распространенном опухолевом процессе в малом тазу. Однако конформное облучение (такое как IMRT) не заменяет применение брахитерапии в рутинной клинической практике лечения больных распространенными формами рака шейки матки. Методика IMRT требует тщательного подхода к деталям 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 проводится тщательное дозиметрическое планирование квалифицированным медицинским физиком. Контроль за правильностью укладки пациента на столе линейного ускорителя осуществляется с помощью con-beam CT (CBCT).

- Понятия GTV (определяемый опухолевый объем), CTV (клинический объем мишени, включающий GTV), PTV (планируемый объем мишени), OAR (органы риска) и DVH (гистограммы доза-объем) определены для конформного облучения, особенно их нужно учитывать для методологии IMRT.

Внутриполостное облучение (брахитерапия)

- Представляет собой 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. Исторически сложившаяся концепция расчета поглощенных доз в точках А и В, точках мочевого пузыря и прямой кишки, существует и по настоящее время, применяется как стандартный вид внутриполостного облучения (рекомендации МКРЕ № 38). В течение последнего десятилетия выработаны рекомендации планирования внутриполостного облучения РШМ на основе развития трехмерной реконструкции изображений. В настоящее время достаточно широко внедрено в практическую клиническую деятельность планирование внутриполостной лучевой терапии РШМ по МРТ-изображениям. В ряде клиник, где нет технической возможности использования МРТ, применяются КТ-изображения в трехмерной дозиметрии. Получение клиницистом топографо-анатомической информации для оконтуривания остаточного опухолевого объема и органов риска (мочевого пузыря и прямой кишки) в соотношении с установленной системой аппликатора в полость матки позволяет получить более точное распределение заданной дозы по объему мишени в зависимости от геометрии расположения аппликатора. При малых объемах остаточного опухолевого процесса возможно добиться меньшей нагрузки на критические органы, тогда как при больших объемах – трехмерное планирование помогает оптимизировать дозное распределение для подведения максимальной терапевтической дозы ко всему объему мишени, особенно в случаях неправильной геометрии остаточной опухоли шейки матки, а также максимально снизить нагрузку на критические органы.
- В России принято использование внутриполостное облучение высокой мощности дозы с использованием радиоактивных источников ^{60}Co и ^{192}Ir .
- Рекомендуется проводить внутриполостное облучение после полного курса дистанционной лучевой терапии.

Послеоперационная сочетанная лучевая терапия (выполняется через 21–28 дней после операции)**Дистанционная лучевая терапия****Ложе первичной опухоли**

Конформная лучевая терапия СОД – 46–50 Гр (4-польное облучение, IMRT)

- Для 4-польного облучения учитываются объемы СТВ:

СТV-T (включает ложе удаленной опухоли, культю влагалища, область параметриев);
СТV-N (регионарные лимфатические узлы – запирательные, внутренние, наружные и общие подвздошные);

СТV-PTV: для СТV-T границы отступа составляют 11–15 мм, для СТV-N границы отступа составляют 7–10 мм;

Органы риска (мочевой пузырь, прямая, толстая и тонкая кишки, головки бедренных костей)

- Для IMRT:

СТV1 – культя влагалища с включением паравагинальной области между мочевым пузырем и прямой кишкой;

СТV2 – паравагинальная/параметральная область, проксимальная часть влагалища;

СТV3 – включает общие, наружные и внутренние области подвздошных лимфатических узлов.

Пресакральная область, включающая мягкие ткани кпереди от позвонков S1-S1 (минимум 1,0 см).

В область оконтуривания общих, наружных и внутренних подвздошных лимфатических узлов включаются сосуды плюс расширение контура до 7 мм (исключая кости, мышцы, тонкую кишку). Также в зону контура включаются метастатически подозрительные лимфатические узлы, лимфоцеле, и, если имеются, хирургические клипсы. Включаются мягкие ткани между внутренними и наружными подвздошными сосудами вдоль стенок костных структур таза.

Пресакральная зона включает зону мягких тканей кпереди от позвонков S1-S2 (минимум 1,5 см).

Верхняя граница: отступ на 7 мм от промежутка между позвонками L4–5.

Нижняя граница: верхний край головки бедренной кости и паравагинальной области на уровне верхнего края культи влагалища.

PTV1 – СТV1 + 15 мм;

PTV2 – СТV2 + 10 мм;

PTV3 – СТV3 + 7 мм.

Общее PTV складывается из суммы PTV1, PTV2 и PTV3.

Органы риска:

Кишечник – петли кишечника контурируются от уровня L4–5 до сигмовидного изгиба ободочной кишки. Включается сигмовидная кишка, нисходящий/восходящий отделы ободочной кишки.

Прямая кишка – наружный контур стенки прямой кишки от уровня изгиба сигмовидной кишки до ануса.

Мочевой пузырь – наружный контур.

Кости – кости таза, крестец, тело позвонка L5, вертлужная впадина и проксимальный отдел бедренной кости, головка бедренной кости.

Внутриполостная лучевая терапия (на брахитерапевтических аппаратах): HDR (192 Jr, 60 Co).

Лучевая терапия на культю влагалища: РОД – 3–5 Гр 2–3 раза в неделю, СОД – 21–25 Гр.

Сочетанная лучевая терапия по радикальной программе:

Дистанционная лучевая терапия

Конформная лучевая терапия: СОД – 46–50 Гр (4-польное облучение, IMRT).

- Для 4-польного облучения учитываются объемы СТВ:

GTV (первичная опухоль) с СТВ-Т (включает локальную микроскопическую опухолевую инфильтрацию в первичном очаге, матке, параметрии, верхней трети влагалища, крестцово-маточных связках), СТВ-N (регионарные лимфатические узлы – запираемые внутренние, наружные и общие подвздошные и верхние пресакральные).

СТВ-PTV границы отступа составляют для СТВ-Т – 15–20 мм, для СТВ-N – 7–10 мм.

Органы риска (мочевой пузырь, прямая, толстая и тонкая кишки, головки бедренных костей).

Расширенные поля облучения включают парааортальную область в случаях диагностирования метастатического поражения парааортальных/общих подвздошных лимфатических узлов. Границы поля – от L1 до L5/S1, исключаются из зоны облучения почки, спинной мозг. Облучение проводится одновременно с облучением малого таза. Возможно использование методики IMRT.

Внутриполостная лучевая терапия (на брахитерапевтических аппаратах): HDR (192 Jr, 60 Co), планируемая по 2D- или 3D-изображениям.

РОД 7 Гр x 4 фракции 1 раз в неделю, СОД в т. А 28 Гр или D 90–40 иГр.

Суммарные дозы от курса сочетанной лучевой терапии: в т. А – 80–90 Гр, в т. В – 60 Гр.