

---

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ТЕЛА МАТКИ И САРКОМ МАТКИ

**Коллектив авторов:** Хохлова С. В., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Крикунова Л. И., Нечушкина В. М., Новикова Е. Г., Телетаева Г. М., Ульрих Е. А., Тюляндина А. С., Феденко А. А.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2016-4s2-161-175

**Ключевые слова:** рак тела матки, саркома матки, мутация генов, MLH1, MSH2, MSH6, CA-125.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак тела матки (РТМ) – самая частая злокачественная опухоль женских половых органов в развитых странах и вторая по частоте после рака шейки матки злокачественная опухоль женских половых органов в мире. Выделяют два патогенетических типа РТМ.

I тип (более частый). Опухоль развивается в более молодом возрасте, в отличие от пациенток II патогенетического варианта, на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. У больных РТМ I патогенетического типа часто наблюдаются ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь, возможны эстрогенсекретирующие опухоли яичников или синдром склерокистозных яичников. Опухоли I патогенетического варианта, как правило, высокодифференцированные, имеют более благоприятный прогноз.

II тип. Опухоли эндометрия обычно низкодифференцированные, имеют менее благоприятный прогноз. Опухоли II патогенетического типа возникают в более старшем возрасте, в отсутствие гиперэстрогении, на фоне атрофии эндометрия.

Примерно у 80% больных РТМ диагностируют эндометриоидную аденокарциному. Примерно в 5% случаев РТМ ассоциирован с наследственными синдромами, в частности с синдромом Линча.

К саркомам матки относятся мезенхимальные и смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли. Группу злокачественных мезенхимальных опухолей составляют лейомиосаркома, эндометриальные стромальные и родственные опухоли. К смешанным эпителиальным и мезенхимальным опухолям относятся аденосаркома и карциносаркома. Генетические и молекулярные исследования продемонстрировали сходство молекулярных профилей карциносаркомы матки и низкодифференцированного РТМ, что свидетельствует об эпителиальном происхождении карциносаркомы.

---

**Цитирование:** Хохлова С. В., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Крикунова Л. И., Нечушкина В. М., Новикова Е. Г. и соавт. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ТЕЛА МАТКИ И САРКОМ МАТКИ // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 161–175

## ДИАГНОСТИКА

### 1.1. Минимальный объем обследования

- Физикальное, в том числе гинекологическое, исследование;
- аспирационная биопсия эндометрия или раздельное диагностическое выскабливание матки;
- УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;
- общий анализ и биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, коагулограмма, ЭКГ;
- рентгенография органов грудной клетки.

При необходимости выполняют:

- гистероскопию;
- кольпоскопию;
- цистоскопию;
- ректороманоскопию;
- экскреторную урографию;
- сцинтиграфию костей.

### 1.2. Оптимальный объем обследования

- МРТ малого таза с контрастированием (МРТ для оценки глубины инвазии и перехода опухоли на шейку матки); для оценки глубины инвазии миометрия может использоваться УЗИ, выполняемое квалифицированным специалистом по УЗИ;
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием при подозрении на поражение паренхиматозных органов;
- КТ с контрастированием для оценки состояния лимфатических узлов (при необходимости); следует помнить, что на момент операции метастатически измененные лимфатические узлы оказываются увеличенными менее чем у 10% больных РТМ ранних стадий;
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ);
- консультация генетика для пациенток моложе 50 лет или с семейным анамнезом РТМ и/или колоректального рака.

Диагноз устанавливают по результатам аспирационной биопсии эндометрия, раздельного диагностического выскабливания матки с гистероскопией или без нее на основании гистологического заключения с обязательным указанием гистологического типа и степени дифференцировки опухоли. Морфологическая классификация РТМ представлена в табл. 1.

### 1.3. Определение стадии

Стадии РТМ и сарком матки определяют по результатам интраоперационной ревизии и послеоперационного гистологического исследования с помощью классификации TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2010 г.) или FIGO (2009 г.). В табл. 2 представлена классификация стадий РТМ и карциносаркомы, в табл. 3 – классификация стадий лейомиосаркомы и эндометриальной стромальной саркомы матки.

**Таблица 1. Морфологическая классификация злокачественных опухолей тела матки (ВОЗ, 2013 г.).**

<p><b>Злокачественные эпителиальные опухоли</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Эндометриоидная аденокарцинома                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Вариант с плоскоклеточной метapлазией</li> <li>Виллогландулярный вариант</li> <li>Секреторный вариант</li> </ul> </li> <li>Муцинозный рак</li> <li>Серозный рак</li> <li>Светлоклеточный рак</li> <li>Смешанная аденокарцинома</li> <li>Недифференцированный рак</li> <li>Другие</li> </ul>
<p><b>Злокачественные мезенхимальные опухоли</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Лейомиосаркома                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Эпителиоидная лейомиосаркома</li> <li>Миксоидная лейомиосаркома</li> </ul> </li> <li>Эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности</li> <li>Эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности</li> <li>Недифференцированная саркома матки</li> <li>Другие</li> </ul>
<p><b>Злокачественные смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Аденосаркома</li> <li>Карциносаркома</li> </ul>

**Таблица 2. Стадии РТМ и карциносаркомы матки по системе TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2009 г.) и классификации FIGO (2009 г.).**

TNM	FIGO	Описание
TX		Невозможно оценить состояние первичной опухоли
T0		Первичная опухоль отсутствует
Tis		Рак in situ
T1a	IA	Опухоль в пределах эндометрия или опухоль с инвазией менее половины толщины миометрия
T1b	IB	Опухоль с инвазией более половины толщины миометрия
T2	II	Опухоль распространяется на строуму шейки матки, но не выходит за пределы матки

TNM	FIGO	Описание
T3a	IIIA	Прорастание серозной оболочки матки, поражение маточных труб или яичников (непосредственный переход опухоли или метастазы)
T3b	IIIB	Поражение влагалища или параметриев (непосредственный переход опухоли или метастазы)
T4	IVA	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки
NX	IIIC	Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
N0		Метастазов в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных) нет
N1		Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных)
	IIIC1	Метастазы в тазовых лимфатических узлах
	IIIC2	Метастазы в поясничных лимфатических узлах
M0	IV	Отдаленных метастазов нет
M1		Отдаленные метастазы (в том числе метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах в пределах брюшной полости, кроме тазовых или поясничных лимфатических узлов; за исключением метастазов во влагалище, в придатках матки и по тазовой брюшине)

## 1.4. Прогностические факторы

Основным фактором, определяющим прогноз РТМ, является стадия заболевания.

Прогрессирование возникает примерно у 25% больных РТМ ранних стадий, а выживаемость больных РТМ почти не отличается от выживаемости больных раком яичников аналогичных стадий. К другим неблагоприятным прогностическим факторам при РТМ относятся пожилой возраст (старше 60 лет), неблагоприятный гистологический тип и низкая степень дифференцировки опухоли, глубокая инвазия миометрия, распространение опухоли на перешеек или шейку матки, опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах, метастазы в яичниках и лимфатических узлах, диссеминация по брюшине, большие размеры опухоли, низкое содержание рецепторов прогестерона и эстрогенов в опухоли, наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, анеуплоидия опухоли, экспрессия отдельных онкогенов и некоторые другие.

Прогноз при карциносаркоме матки неблагоприятный. Клиническое течение и метастазирование сходны с таковыми при прогностически неблагоприятных вариантах РТМ. Крайне неблагоприятный прогноз наблюдается при наличии гетерологических элементов.

Прогноз при лейомиосаркоме матки неблагоприятный. При опухолях, ограниченных маткой, он определяется размером первичной опухоли.

При эндометриальной стромальной саркоме низкой степени злокачественности прогноз благоприятнее, чем при аналогичной опухоли высокой степени злокачественности. Еще более неблагоприятный прогноз наблюдается при недифференцированной саркоме матки.

**Таблица 3. Стадии лейомиосаркомы и эндометриальной стромальной саркомы матки по системе TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2009 г.) и классификации FIGO (2009 г.)<sup>a</sup>.**

TNM	FIGO	Описание
T1	I	Опухоль ограничена маткой
T1a	IA	Опухоль < 5 см
T1b	IB	Опухоль > 5 см
T2	II	Опухоль распространяется за пределы матки, но не выходит за пределы таза
T2a	IIA	Поражение придатков матки
T2b	IIB	Поражение других органов и тканей
T3	III	Поражение органов брюшной полости
T3a	IIIA	Один очаг
T3b	IIIB	Два очага и более
N0		Метастазов в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных) нет
N1	IIIC	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных)
M0		Отдаленных метастазов нет
M1	IVB	Отдаленные метастазы

<sup>a</sup> Одновременное поражение тела матки и яичников/малого таза на фоне эндометриоза следует трактовать как первично-множественные опухоли.

## ЛЕЧЕНИЕ РТМ

Наиболее эффективным методом лечения РТМ независимо от стадии следует считать хирургический как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами. При РТМ возможны лапаротомные, лапароскопические, лапароскопически-ассистированные влагалищные, робот-ассистированные вмешательства при условии того, что доступ обеспечивает решение задач, стоящих перед хирургическим этапом лечения, в том числе выполнение тазовой и поясничной лимфодиссекции, если она показана. При абсолютных противопоказаниях к хирургическому лечению проводят лучевую терапию (ЛТ) по радикальной программе, при высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме возможна гормонотерапия. У молодых больных начальным высокодифференцированным РТМ возможно органосохраняющее лечение, которое следует проводить в учреждениях, имеющих такой опыт.

### 2.1. Лечение эндометриоидного РТМ I стадии

Лечение начинают с хирургического вмешательства. Предоперационную ЛТ не проводят. Выполняют экстрафасциальную экстирпацию матки с придатками (предварительно получают смывы из брюшной полости для цитологического исследования) и биопсию всех выявленных при ревизии брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства объемных образований. У больных моложе 45 лет

при высокодифференцированном РТМ с инвазией менее половины толщины миометрия в отсутствие признаков распространения опухоли за пределы матки возможно сохранение яичников и удаление матки с маточными трубами. Сохранение яичников не рекомендуется при мутациях генов BRCA и синдроме Линча. При серозном РТМ и карциносаркоме, а также при обнаружении во время операции метастазов в яичниках, когда высок риск имплантационного метастазирования, показано удаление большого сальника. Показания к лимфодиссекции для эндометриоидного рака определяются риском, оцениваемым по результатам предоперационного обследования (табл. 4). При наличии показаний к лимфодиссекции удаляют лимфатические узлы обеих регионарных зон: тазовые и поясничные до почечных сосудов (лимфодиссекция IV уровня). Лимфодиссекция показана при серозном, светлоклеточном РТМ и карциносаркоме I клинической стадии.

**Таблица 4. Показания к лимфодиссекции при эндометриоидном РТМ I клинической стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2015 г.).**

Инвазия миометрия	Степень дифференцировки	Риск лимфогенных метастазов	Тазовая и поясничная лимфодиссекция
$\leq 1/2$	Высокая и умеренная	Низкий	Нет
$\leq 1/2$	Низкая	Промежуточный	Возможна для уточнения стадии
$> 1/2$	Высокая и умеренная	Промежуточный	Возможна для уточнения стадии
$> 1/2$	Низкая	Высокий	Да

Тактика хирургического лечения РТМ I стадии определяет тактику последующей адьювантной ЛТ. Показания к адьювантной дистанционной ЛТ определяются в первую очередь факторами риска лимфогенного метастазирования РТМ, которые полностью нивелируются при выполнении адекватной лимфаденэктомии. Несмотря на то, что ни одно из опубликованных на сегодняшний день рандомизированных исследований тазовой лимфаденэктомии при РТМ не продемонстрировало повышение выживаемости при ее выполнении, регионарная лимфаденэктомия при РТМ решает следующие задачи: уточнение стадии, повышение выживаемости больных с метастазами в лимфатических узлах, определение тактики дальнейшего лечения. С точки зрения профилактики регионарного прогрессирования лимфаденэктомию при РТМ ранних стадий можно рассматривать как альтернативу дистанционной ЛТ, более безопасную с точки зрения отдаленных последствий (поздних осложнений, радиоиндуцированных опухолей), что особенно важно у молодых больных. Негативные последствия дистанционной ЛТ при РТМ I стадии продемонстрированы в рандомизированном исследовании и метаанализах.

Единого мнения о тактике послеоперационного лечения больных РТМ, у которых выявлены только опухолевые клетки в смывах из брюшной полости, нет.

Показания к адъювантному лечению зависят от группы риска, к которой относится больная (табл. 5). Адъювантное лечение эндометриоидного РТМ I стадии согласно рекомендациям консенсуса ESGO, ESMO, ESTRO (2015 г.) представлено в табл. 6.

**Таблица 5. Группы риска (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2014 г.).**

Риск	Описание
Низкий	Эндометриоидный РТМ, стадия IA, G1–2, нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях
Промежуточный	Эндометриоидный РТМ, стадия IB, G1–2, нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях
Промежуточный – высокий	Эндометриоидный РТМ стадия IA, G3 стадия IA и IB, G1–2, опухолевые эмболы в лимфатических щелях
Высокий	Эндометриоидный РТМ, стадия IB, G3 Эндометриоидный РТМ, стадия II Эндометриоидный РТМ, стадия III, без остаточной опухоли Неэндометриоидный РТМ любых стадий, кроме перечисленных ниже
РТМ поздних стадий	Стадия III, с остаточной опухолью Стадия IVA
Метастатический РТМ	Стадия IVB

**Таблица 6. Адъювантное лечение эндометриоидного РТМ I стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2015 г.).**

Риск	Лимфаденэктомия выполнена, метастазов в лимфатических узлах нет	Лимфаденэктомия не выполнена
Низкий	Нет	
Промежуточный	ВЛТ или наблюдение, особенно < 60 лет	
Промежуточный – высокий	ВЛТ или наблюдение	ДОМТ при опухолевых эмболах, ВЛТ при G3
Высокий	ДОМТ или ВЛТ	ДОМТ или ХТ, или ДОМТ + ХТ

ВЛТ – внутриволостная лучевая терапия, ДОМТ – дистанционная лучевая терапия.

## 2.2. Лечение эндометриоидного РТМ II стадии

Примерно у 30% больных РТМ II стадии имеются метастазы в тазовых лимфатических узлах. Риск поражения поясничных лимфатических узлов, яичников и диссеминации по брюшине при II клинической стадии РТМ выше, чем при I стадии. Метод выбора – хирургическое вмешательство на I этапе в объеме экстирпации матки с придатками с тазовой и поясничной лимфаденэктомией с последующим адъю-

вантным лечением. Вопрос о необходимости удаления параметриев (выполнения расширенной экстирпации матки II или III типа) при РТМ II стадии остается открытым и должен решаться индивидуально в зависимости от интраоперационных находок. Адювантное лечение эндометриоидного РТМ II стадии согласно рекомендациям консенсуса ESGO, ESMO, ESTRO (2015 г.) представлено в табл. 7.

**Таблица 7. Адювантное лечение эндометриоидного РТМ II стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2015 г.).**

Риск	Лимфаденэктомия выполнена, метастазов в лимфатических узлах нет	Лимфаденэктомия не выполнена
G1–2, нет опухолевых эмболов	ВЛТ	ДОМТ (+ ВЛТ?)
G3, опухолевые эмболы	ДОМТ (+ ВЛТ?)	ДОМТ ± ХТ

ВЛТ – внутривенная лучевая терапия, ДОМТ – дистанционная лучевая терапия

## 2.4. Лечение эндометриоидного РТМ III–IV стадий

План лечения определяется индивидуально.

- Лечение, как правило, начинают с операции. Она позволяет уточнить распространение опухоли и выполнить циторедукцию. Операция на I этапе обязательна, если при обследовании выявляется объемное образование в области придатков матки.
- При выявлении макроскопически увеличенных регионарных лимфатических узлов показана тазовая и поясничная лимфодиссекция, поскольку удаление макрометастазов в лимфатических узлах повышает выживаемость больных РТМ.
- Результаты комбинированного или комплексного лечения РТМ III стадии лучше, чем результаты сочетанной ЛТ. При РТМ III стадии после операции целесообразно проведение ХТ и ДОМТ. При необходимости сочетания ХТ и ЛТ наиболее эффективной, по данным ретроспективных исследований, является схема, подразумевающая назначение нескольких курсов ХТ, затем проведение ЛТ и затем продолжение ХТ («сэндвич»).
- Лечение РТМ IV стадии обычно комплексное и включает операцию, ЛТ и ХТ. В очень редких случаях в отсутствие отдаленных метастазов возможно выполнение экзентерации малого таза.

## 2.5. Лечение неэндометриоидного РТМ

Неэндометриоидный РТМ (серозный, светлоклеточный рак, смешанная аденокарцинома, карциносаркома) имеет неблагоприятный прогноз. Исключение составляет муцинозный рак, который в подавляющем большинстве случаев является высоко-

дифференцированным и по клиническому течению сходен с высокодифференцированным эндометриоидным РТМ.

- Хирургическое лечение включает в себя экстирпацию матки с придатками, тазовую и поясничную лимфодиссекцию. Большой сальник удаляют только при серозном РТМ. Имеются данные о том, что лимфодиссекция при карциносаркоме матки не только позволяет уточнить стадию, но и повышает выживаемость больных.
- При серозном и светлоклеточном РТМ IA стадии (при условии выполнения тазовой и поясничной лимфодиссекции) в отсутствие опухолевых эмболов в лимфатических щелях возможна ВЛТ. Во всех остальных случаях показана ХТ, возможно в комбинации с дистанционной ЛТ, особенно при наличии метастазов в лимфатических узлах.

## 4. ЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕЦИДИВАХ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ РТМ

Тактика лечения зависит от локализации и срока прогрессирования, облучения данной зоны в анамнезе, гистологического типа опухоли.

- При рецидиве в культе влагалища или одиночном метастазе во влагалище без предшествующей ЛТ возможна сочетанная ЛТ или удаление опухоли с последующей сочетанной ЛТ.
- При рецидиве в культе влагалища после внутриволостной ЛТ возможно удаление опухоли с последующей дистанционной ЛТ.
- При рецидиве в культе влагалища после сочетанной ЛТ возможно удаление опухоли с последующей ХТ или гормонотерапией. Последняя целесообразна только при эндометриоидном РТМ, экспрессирующем рецепторы стероидных гормонов. Следует помнить о низкой эффективности системного лекарственного лечения при прогрессировании в зоне облучения.
- При регионарных метастазах возможна ЛТ или лимфаденэктомия с последующей ЛТ. Возможно дополнительное системное лекарственное лечение.
- При солитарных поздних отдаленных метастазах РТМ целесообразно рассмотреть возможность хирургического лечения. При отдаленных метастазах высокодифференцированного РТМ, а также при небольших отдаленных невисцеральных метастазах эндометриоидного РТМ, экспрессирующего рецепторы стероидных гормонов, в отсутствие клинических проявлений возможна ГТ (при последующем прогрессировании показана ХТ). При отдаленных метастазах умеренно- и низкодифференцированного РТМ, больших отдаленных метастазах, а также при наличии клинических проявлений целесообразна ХТ, при необходимости в сочетании с паллиативной ЛТ. При дальнейшем прогрессировании показана

паллиативная помощь или включение в клинические испытания новых цитостатиков или таргетных препаратов.

## 5. ХИМИОТЕРАПИЯ РТМ

Адьювантная химиотерапия в комплексном лечении эпителиальных опухолей тела матки проводится обычно либо до, либо после лучевой терапии, 3–6 курсов.

### Режимы:

Минимальный объем

- Доксорубин 50–60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и цисплатин 50–75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, каждые 3 недели.

Оптимальный объем

- Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и карбоплатин AUC 5–6 в 1-й день, каждые 3 недели.
- Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и цисплатин 60–75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, каждые 3 недели.

### **Химиотерапия эпителиальных опухолей эндометрия при прогрессировании (проводится либо 6 курсов, либо до прогрессирования или возникновения непереносимой токсичности)**

Минимальный объем

- Доксорубин 50–60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и цисплатин 50–75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, каждые 3 недели.

Оптимальный объем

- Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и карбоплатин AUC 5–6 в 1-й день, каждые 3 недели.
- Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и цисплатин 60–75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, каждые 3 недели. Трехкомпонентная комбинация паклитаксела с цисплатином и доксорубицином не показала преимуществ перед комбинацией паклитаксела с карбоплатином (GOG-209).
- Ифосфамид 1,6 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 3-й дни и паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в 3-й день, каждые 3 недели (возможно использование при карциносаркомах матки).
- Ифосфамид 1,5 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й дни и цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й дни, каждые 3 недели (возможно использование при карциносаркомах матки).
- Гормонотерапия
  - медроксипрогестерона ацетат, 200–400 мг/сут внутрь;
  - мегестрола ацетат, 160 мг/сут внутрь;
  - тамоксифен, 20 мг внутрь 2 раза в сутки.

Ингибиторы ароматазы.

### Химиотерапия второй линии

Прогрессирование РТМ после ХТ первой линии в большинстве случаев свидетельствует о резистентности опухоли к ХТ.

Минимальный объем

- Ифосфамид 1,2 г/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й дни каждые 4 недели.
- Топотекан 1,25 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й дни каждые 3 недели.
- Оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели.
- При позднем рецидиве (более 6 месяцев от окончания первичного лечения) возможно повторение первичной химиотерапии.

Оптимальный объем

- Пегилированный липосомальный доксорубин 40–50 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 недели.
- Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели.
- При поздних рецидивах (более 6 месяцев от окончания первичного лечения) возможно повторение первичной химиотерапии.

## НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ РТМ

- Физикальное исследование, в том числе гинекологический осмотр, каждые 3 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев в течение еще 2 лет.
- Цитологическое исследование мазков из культи влагалища каждые 3 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев в течение еще 2 лет.
- Рентгенография органов грудной клетки 1 раз в год.
- У больных серозным РТМ, РТМ поздних стадий, а также при исходно повышенном уровне СА-125 в сыворотке – определение уровня СА-125 перед каждым посещением врача.

## ЛЕЧЕНИЕ САРКОМ МАТКИ

Редкость и гетерогенность сарком матки объясняет трудности определения тактики лечения.

При **лейомиосаркоме матки** выполняют экстирпацию матки с придатками. У молодых пременопаузальных больных с ранней стадией заболевания возможно сохранение яичников, так как это не влияет на выживаемость, однако вопрос до сих пор остается дискуссионным с учетом того, что в 30% случаев опухолевые клетки экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестеронов. Удаление тазовых и парааортальных лимфатических узлов нецелесообразно, так как их поражение наблюдается менее чем в 3%. При I стадии возможно наблюдение или ХТ. При II, III, IV стадиях возможна ХТ. При IV стадии или при неоперабельном процессе показана ХТ.

Прогноз при **эндометриальной стромальной саркоме матки** низкой степени злокачественности относительно благоприятный. Показаны экстирпация матки с придатками и удаление макроскопически определяемых опухолей. Эндометриальная стромальная саркома матки низкой степени злокачественности – гормонозависимая опухоль, что диктует необходимость удаления яичников. Лимфодиссекция, по данным литературы, по-видимому, нецелесообразна. С учетом высокой экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона и эффективности гормонотерапии в лечении диссеминированных больных обсуждается вопрос о назначении гормонотерапии адъювантно, но пока она не является стандартом. Необходимо помнить, что применение тамоксифена категорически противопоказано, т.к. он является одним из драйверов канцерогенеза для этого гистологического подтипа.

**Эндометриальная стромальная саркома матки высокой степени злокачественности и недифференцированная саркома матки** – крайне агрессивные опухоли со склонностью к быстрому гематогенному метастазированию. Выполняют экстирпацию матки с придатками и удаление макроскопически определяемых опухолей. Лимфодиссекция нецелесообразна. Адъювантная химиотерапия показана вне зависимости от размеров и распространенности первичной опухоли.

## 6.1. Рецидивы сарком матки

При изолированных метастазах:

- провести ХТ, в случае эффекта лечения (ХТ), возможно хирургическое удаление опухоли;
- возможна резекция с последующей ХТ.

При **диссеминированном процессе** показана ХТ или симптоматическая терапия.

## 7. ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ САРКОМАХ МАТКИ

### Лейомиосаркомы (адъювантная химиотерапия – 6 курсов)

Минимальный объем

- Доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в с 1-го по 3-й день, каждые 3 недели.
- Доксорубин 60–75 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз каждые 3 недели.

Оптимальный объем

- Гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> в виде 90-минутной инфузии в 1-й, 8-й дни в/в, доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> на 8-й день каждые 3 недели, ГКСФ п/к с 9-го по 19-й дни или до восстановления уровня нейторфилов. Для пациенток, уже получавших ХТ, проводится редукция доз гемцитабина до 675 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни и доцетаксела до 75 мг/м<sup>2</sup>, также на фоне ГКСФ.

### **Распространенные формы лейомиосарком матки (6 курсов или до прогрессирования)**

Минимальный объем

- Доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в с 1-го по 3-й день каждые 3 недели.
- Доксорубин 60–75 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз каждые 3 недели.
- Доксорубин 90 мг/м<sup>2</sup> в виде 90-минутной инфузии в/в, дакарбазин 900 мг/м<sup>2</sup>, растворенный вместе с доксорубицином в виде 96-часовой инфузии каждые 4 недели на фоне ГКСФ.

При положительных рецепторах стероидных гормонов возможно применение ингибиторов ароматазы (тамоксифен противопоказан).

Оптимальный объем

- Гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> в виде 90-минутной инфузии в 1-й, 8-й дни в/в, доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> на 8-й день каждые 3 недели, ГКСФ п/к с 9-го по 19-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов. Для пациенток, уже получавших ХТ, проводится редукция доз гемцитабина до 675 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни и доцетаксела до 75 мг/м<sup>2</sup> на фоне ГКСФ.
- Трабектедин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в виде 24-часовой инфузии каждые 3 недели в качестве второй линии
- Вотриент 800 мг per os ежедневно в качестве второй линии.

### **Эндометриальные стромальные саркомы низкой степени злокачественности**

#### **Диссеминированные формы эндометриальные стромальные саркомы низкой степени злокачественности**

- Мегестерол ацетат 40 мг 2 раза в день, далее повышая до 160–320 мг/сут.
- Медроксипрогестерон ацетат 100 мг 2 раза в день.
- Ингибиторы ароматазы (лучше во вторую линию).
- Гонадотропин-рилизинг-гормон (лучше в третью линию)
- При прогрессировании на гормонотерапию возможно применение ХТ такими же режимами, как при лейомиосаркоме матки.

### **Недифференцированные эндометриальные саркомы матки**

Те же режимы, что и при лейомиосаркомах с большей эффективностью ифосфамида.

Минимальный объем

- Доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в с 1-го по 3-й день каждые 3 недели.
- Доксорубин 60–75 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз каждые 3 недели.
- Ифосфамид 1,6–2,0 г/м<sup>2</sup>/сут в течение 5 дней с уромитексаном из расчета 20% + 100% от дозы ифосфамида одновременно с ним.
- Доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в, ифосфамид 2,5 г/м<sup>2</sup>/сут в виде 3-часовой инфузии в 1-й – 4-й дни, уромитексан 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день вместе с ифос-

фамидом, далее 1500 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии в течение 4 дней, ГКСФ п/к в 5-й–15-й дни или до восстановления нейтрофилов каждые 3 недели.

При положительных рецепторах стероидных гормонов возможно применение ингибиторов ароматазы (тамоксифен противопоказан).

Оптимальный объем

- Гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> в виде 90-минутной инфузии в 1-й, 8-й дни в/в, доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> на 8-й день каждые 3 недели, ГКСФ п/к с 9-го по 19-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов. Для пациенток, уже получавших ХТ, проводится редукция доз гемцитабина до 675 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни и доцетаксела до 75 мг/м<sup>2</sup> на фоне ГКСФ.
- Трабектедин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в виде 24-часовой инфузии каждые 3 недели в качестве второй линии.
- Вотриент 800 мг per os ежедневно в качестве второй линии.

## ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

- Лучевая терапия предусматривает проведение дистанционного и/или внутриполостного облучения. Применяется конформная лучевая терапия с предварительной топометрией по КТ/МРТ-исследованиям. Учитываются все принципы конформной лучевой терапии при планировании объема облучения на область малого таза и зон регионарного метастазирования с/без включения парааортальной области. Внутриполостная лучевая терапия включает в себя как облучение матки в случаях лечения без хирургического этапа, так и облучение культи влагалища в послеоперационном периоде.
- Планируемый объем облучения должен включать в себя непосредственно первичную опухоль (при отсутствии хирургического этапа лечения), общие, наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы, параметральную область, верхнюю треть влагалища/паравагинальную область и пресакральные лимфатические узлы (в случаях инвазии опухоли в шейку матки). Расширенные поля облучения, с учетом клинических показаний, должны включать в себя объем малого таза, область всех групп подвздошных и парааортальных лимфатических узлов. Верхняя граница поля должна достигать уровня L1–L2 позвонков, или, с учетом уровня поражения группы парааортальных лимфатических узлов. Суммарная доза достигает 46–50 Гр.
- Внутриполостная лучевая терапия культи влагалища в послеоперационном периоде планируется на верхние две трети влагалища на глубину 0,5 см от слизистой. В России принято использование радиоактивных источников <sup>60</sup>Co и <sup>192</sup>Ir. В случаях самостоятельного внутриполостного облучения разовые дозы составляют 7 Гр × 3 фракции или 6 Гр × 5 фракций. Сроки проведения после-

операционного облучения культи влагалища зависят от сроков заживления, но не должны превышать 12 недель после операции. В случае проведения дистанционного облучения с последующим внутрисполостным облучением разовые дозы составляет 5 Гр x 4 фракции. Возможны схемы фракционирования 4–6 Гр x 2–3 фракции (зависит от школы, принятой в клинике).

- Возможно применение лучевой и химиотерапии в плане адьювантного лечения при распространенном опухолевом процессе.
- Паллиативная лучевая терапия рассматривается с учетом степени распространенности опухолевого процесса и общего состояния больной. Суммарные дозы достигают 40–50 Гр в зависимости от конкретного случая.
- При рецидиве в культе влагалища или наличии метастаза во влагалище как единственного проявления заболевания показано проведение внутритканевой лучевой терапии. Суммарные дозы подводятся с учетом ранее проведенного лечения на планируемый объем опухолевого образования и достигают 30–40 Гр (осуществляется в высокотехнологических клиниках и при наличии опыта лечения).