

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., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-13

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. В настоящее время в развитых странах широко используется тестирование ДНК ВПЧ. Основным методом скрининга РШМ является цитологическое исследование мазков по Папаниколу.

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 статуса первичной опухоли (T), лимфатических узлов (N) и отдаленных метастазов (M) — клинические данные (cTNM), 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., Тюляндина А.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).13

Таблица 1. Классификация РШМ по стадиям (FIGO, 2009 г.) и распространенности опухолевого процесса (TNM, 2016 г.).

TNM	FIGO		
TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли		
T0	Первичная опухоль не определяется		
Tis1	Рак <i>in situ</i> , 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	
T1b2	IB2	Размеры опухоли более 4 см	
T2	Стадия II ³	Опухоль, распространяющаяся 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 ⁴	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, распространяющаяся 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 микроскопически, 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, серозных оболочках малого таза и придатках.

В 2018 г. опубликована новая классификация FIGO (табл. 2). Однако до настоящего времени нет пересмотра классификации TNM.

В России определение стадии РШМ по-прежнему производится на основании классификации FIGO (2009 г.) и TNM (8-е издание, 2016 г.)

Таблица 2. Классификация РШМ по стадиям (FIGO, 2018 г.)

Стадия I	Опухоль ограничена шейкой матки (распространение на тело матки не учитывается)
IA	Инвазивная карцинома, диагностирующаяся только микроскопически, с наибольшей глубиной инвазии ≤ 5 мм ^{1, 2}
IA1	Стромальная инвазия < 3 мм
IA2	Стромальная инвазия ≥ 3 и < 5 мм
IB	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии ≥ 5 мм (больше, чем стадия IA), опухоль ограничена шейкой матки
IB1	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии ≥ 5 мм и размером опухоли < 2 см в наибольшем измерении
IB2	Инвазивная карцинома с размером опухоли ≥ 2 и < 4 см в наибольшем измерении
IB3	Инвазивная карцинома с размером опухоли ≥ 4 см в наибольшем измерении
Стадия II	Опухоль, распространившаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища
IIA	Опухоль поражает до двух третей верхней части влагалища без вовлечения параметрия
IIA1	Инвазивная карцинома с размером опухоли < 4 см в наибольшем измерении
IIA2	Инвазивная карцинома с размером опухоли ≥ 4 см в наибольшем измерении
IIB	С вовлечением параметрия, но без распространения на стенку таза

Стадия III	Опухоль распространяется на стенку малого таза и/или вовлекает нижнюю треть влагалища и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки и/или поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов³
IIIA	Опухоль вовлекает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза
IIIB	Опухоль распространяется на стенку таза и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки
IIIC	Поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов независимо от размера и распространения первичной опухоли (с обозначением индексов г и р) ³
IIIC1	Поражение только тазовых лимфатических узлов
IIIC2	Поражение парааортальных лимфатических узлов
Стадия IV	Опухоль, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV)
IVA	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки ⁴
IVB	Отдаленные метастазы ⁵

¹ Методы визуализации и гистологическое исследование могут быть использованы на всех этапах в дополнение к клиническим данным о размере опухоли и распространении

² При стадии IA горизонтальное распространение опухоли больше не учитывается. Выявление опухолевых эмболов в сосудах не меняет стадию, но должно быть отражено в заключении гистологического исследования, поскольку может повлиять на тактику лечения

³ Добавление обозначений индексов г (методы визуализации) и р (гистологическое исследование) необходимо для уточнения метода, на основании которого установлена стадия IIIC. Например, если метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов выявлено методами визуализации, стадия будет IIIC1r, при гистологическом подтверждении поражения тазовых лимфатических узлов — IIIC1p. При этом метод визуализации или методика гистологического исследования должны быть описаны в заключении. При затруднениях в точном определении стадии, следует устанавливать более раннюю

⁴ Инвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии

⁵ Включая метастазы в паховых лимфатических узлах, а так же на брюшине, за исключением серозных оболочек органов малого таза. Исключены метастазы во влагалище, серозных оболочках органов малого таза и придатках

Регионарными лимфатическими узлами при РШМ считаются наружные, внутренние, общие подвздошные, параметральные, запираательные 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 3. Морфологическая классификация злокачественных опухолей шейки матки (ВОЗ, 2014 г.)

<p>ОПУХОЛИ ИЗ ПЛОСКОГО ЭПИТЕЛИЯ И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (поражение плоского эпителия (SIL)): <ul style="list-style-type: none"> – поражение плоского эпителия легкой степени (LSIL) – поражение плоского эпителия тяжелой степени (HSIL) • Плоскоклеточный рак <ul style="list-style-type: none"> – ороговевающий – неороговевающий – папиллярный – базалоидный – кондиломатозный – веррукозный – плоскоклеточно-переходноклеточный – лимфоэпителиальный
<p>ОПУХОЛИ ИЗ ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Аденокарцинома <i>in situ</i> • Аденокарцинома <ul style="list-style-type: none"> – эндоцервикальная аденокарцинома обычного типа – муцинозная • желудочного типа • кишечного типа • перстневидноклеточного типа <ul style="list-style-type: none"> – виллогландулярная – эндометриоидная – светлоклеточная – серозная – мезонефральная • Аденокарцинома, смешанная с нейроэндокринной карциномой
<p>ДРУГИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Железисто-плоскоклеточный рак <ul style="list-style-type: none"> – стекловидноклеточный рак • Аденобазальный рак • Аденокისტозный рак • Недифференцированный рак
<p>НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нейроэндокринные опухоли низкой степени злокачественности <ul style="list-style-type: none"> – карциноид – атипичный карциноид • Нейроэндокринные опухоли высокой степени злокачественности <ul style="list-style-type: none"> – мелкоклеточный нейроэндокринный рак – крупноклеточный нейроэндокринный рак

2. ДИАГНОСТИКА

- Физикальное исследование, включающее гинекологический осмотр и ректoвагинальное 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

- Р-графия органов грудной клетки
- Цистоскопия (по показаниям)
- Ректороманоскопия (по показаниям)
- Экскреторная урография, ренография (по показаниям)
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, паховых лимфоузлов
- УЗИ шейно-надключичных лимфоузлов (при наличии метастазов в забрюшинных лимфоузлах)
- Определение уровня SCC в сыворотке (при плоскоклеточном раке)
- МРТ органов малого таза с в/в контрастированием (МРТ информативнее КТ при оценке глубины инвазии и перехода опухоли на параметрий и смежные органы)
- КТ малого таза и забрюшинного пространства с в/в контрастированием (по показаниям) (при выявлении метастазов в лимфатических узлах информативность КТ и МРТ одинакова)
- ПЭТ/КТ (по показаниям) (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)
- Определение PDL-1 и MSI при прогрессировании РШМ
- Рекомендуется проводить гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:
 - 1) гистологический тип опухоли;
 - 2) степень дифференцировки опухоли;
 - 3) размеры опухоли (три размера);
 - 4) глубину инвазии опухоли;
 - 5) толщину шейки матки в месте наибольшей инвазии опухоли;
 - 6) опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах;
 - 7) опухоль в крае резекции влагалища, параметриев, по границам резекции шейки матки (при выполнении конизации/ампутации или трахелэктоми); при близком крае резекции указывается расстояние от края резекции до опухоли;
 - 8) переход опухоли на влагалище;
 - 9) опухолевое поражение параметрия справа, слева;
 - 10) общее число удаленных и поражённых лимфоузлов параметрия справа, слева; размер метастазов в мм (изолированные опухолевые клетки, микрометастазы, макрометастазы);

- 11) общее число удаленных и поражённых тазовых лимфоузлов справа, слева; размер метастазов в мм (изолированные опухолевые клетки, микрометастазы, макрометастазы);
- 12) общее число удаленных и поражённых поясничных лимфоузлов; размер метастазов в мм (изолированные опухолевые клетки, микрометастазы, макрометастазы);
- 13) переход опухоли на тело матки;
- 14) метастатическое поражение яичников;
- 15) прорастание опухоли в стенку мочевого пузыря, прямой кишки (при выполнении экзентерации или резекции смежных органов);
- 16) степень лечебного патоморфоза первичной опухоли и метастазов в лимфоузлах в случае предоперационной терапии со ссылкой на классификацию, по которой оценивается степень лечебного патоморфоза.

3. ЛЕЧЕНИЕ

В таблице 4 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 4. 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 полукружности. 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

Тип	Латеральный параметрий	Передний параметрий	Задний параметрий
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 (CINIII) или клеток рака необходимо провести повторную конизацию. Если реконизация невозможна, проводится лечение как при IB1 стадии.

При наличии лимфоваскулярной инвазии и отсутствии необходимости сохранения детородной функции показана экстирпация матки (операция I типа) или модифицированная экстирпация матки (операция II типа) и тазовая лимфодиссекция (возможна биопсия сторожевого лимфоузла). У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников, выпонив их транспозицию.

При наличии лимфоваскулярной инвазии и необходимости сохранения детородной функции показана конизация шейки матки с выскабливаем оставшейся части цервикального канала или трахелэктомия (операция I или II типа) и тазовая лимфодиссекция (возможна биопсия сторожевого лимфоузла).

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

Стандартным хирургическим доступом является лапаротомия. Проспективное рандомизированное исследование продемонстрировало статистически значимо меньшую общую и безрецидивную выживаемость у больных РШМ

IA2-IB1 стадий, оперированных в объеме расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом по сравнению с открытым доступом. Поэтому пациентки РШМ IA2-IB1 стадий должны быть ознакомлены с результатами данного исследования и предупреждены о рисках ухудшения отдаленных онкологических результатов лечения при выполнении расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом.

Показано выполнение модифицированной расширенной экстирпации матки (тип II/B) и тазовой лимфодиссекции (возможна биопсия сторожевого лимфоузла). 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/B).

При отсутствии лимфоваскулярной инвазии 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 (возможна биопсия сторожевого лимфоузла).

При противопоказаниях к хирургическому лечению или по желанию больной может проводиться ЛТ.

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

Применение комбинации хирургического лечения и ЛТ статистически значимо увеличивает частоту осложнений. Поэтому при планировании лечения больных с IB1 и IIA1 стадиями РШМ следует избегать комбинации хирургического лечения и ЛТ.

При IB1 (опухоль ≤ 4 см) стандартным хирургическим доступом является лапаротомия. Проспективное рандомизированное исследование продемонстрировало статистически значимо меньшую общую и безрецидивную выживаемость у больных РШМ IA2-IB1 стадий, оперированных в объеме расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом по сравнению с открытым доступом. Поэтому пациентки РШМ IA2-IB1 стадий должны быть ознакомлены с результатами данного исследования и предупреждены о рисках ухудшения отдаленных онкологических результатов лечения при выполнении расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом.

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

Согласно данным проспективных и ретроспективных исследований, больным РШМ IB1 стадии (опухоль ≤ 2 см) при глубине инвазии менее 1 см без лимфоваскулярной инвазии и метастазов в тазовых лимфатических узлах возможно

выполнение ультраконсервативного лечения в объеме экстирпации матки (тип I) и тазовой лимфодиссекции. У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

При IB1 и IIA1 стадиях (опухоль > 2 см) рекомендована расширенная экстирпация матки (тип III/C2). У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

При IB1 и IIA1 стадий (опухоль < 4 см) при наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах рекомендовано выполнение парааортальной лимфодиссекции. При выполнении парааортальной лимфодиссекции показано удаление паракавальных, прекавальных, аортокавальных, преаортальных, парааортальных лимфатических узлов как минимум до уровня нижней брыжечной артерии. По показаниям (данные ревизии или лучевых методов диагностики) возможно выполнение поясничной лимфодиссекции до уровня почечных сосудов. При этом удаление матки с первичной опухолью не обязательно (прерванная гистерэктомия) ввиду необходимости проведения послеоперационной ХЛТ.

По данным проспективных исследований 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. Выполнение данного вмешательства возможно только группой квалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт. При выполнении расширенной параметрэктомии адъювантная ЛТ не показана. Возможно проведение адъювантной ХТ (табл. 6, «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.

Таблица 5. Факторы риска прогрессирования при раке шейки матки

Высокий риск	Промежуточный риск	Низкий риск
Присутствует хотя бы один из факторов	Присутствуют два фактора	Присутствует хотя бы один из факторов
Инвазия опухоли в параметрий	Лимфоваскулярная инвазия	Лимфоваскулярная инвазия
Метастазы в подвздошных лимфоузлах	Инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки	Инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки
Опухоль в крае резекции влагалища	Размер первичной опухоли ≥ 4 см	Размер первичной опухоли ≥ 4 см

- **Группа высокого риска прогрессирования:** показана адъювантная ХЛТ (дистанционная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м² на про-

тяжении ЛТ). При наличии опухоли в краях резекции влагиалища показана адьювантная ХЛТ (сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м² на протяжении дистанционной ЛТ). При метастазах в поясничных лимфоузлах проводится облучение расширенным полем. Согласно данным рандомизированных и проспективных исследований, при выполнении расширенной экстирпации матки (тип III/C2) в случае обнаружения метастазов в тазовых лимфатических узлах или поражения параметриев в качестве адьювантного лечения возможно проведение 6 курсов адьювантной ХТ (табл. 6, «Химиотерапия I линии»). Эта методика лечения возможна только при наличии команды квалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт.

- **Группа промежуточного риска прогрессирования:** в случае расширенной экстирпации матки (тип II/V или C1) показана адьювантная дистанционная ЛТ. После расширенной экстирпации матки (тип III/C2) по факторам промежуточного риска адьювантная дистанционная ЛТ не показана (только если выполнен адекватный объем хирургического вмешательства командой квалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт).
- **Группа низкого риска прогрессирования:** в случае расширенной экстирпации матки (типа II/V или C1) адьювантное лечение не показано.

Согласно данным рандомизированных и проспективных исследований, при IB1 и IIA1 стадиях (опухоль < 4 см) после выполнения расширенной экстирпации матки (тип III/C2) в случае выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах или поражения параметриев по данным планового гистологического исследования в качестве адьювантного лечения возможно проведение адьювантной ХТ (табл. 6, «Химиотерапия I линии»). Эта методика лечения возможна только при наличии команды квалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт.

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 (опухоль ≥ 2 см) рекомендуется выполнять расширенную трахелэктомию (тип III/C2).

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

Комбинация хирургического лечения с ЛТ крайне нежелательна, так как существенно увеличивает частоту осложнений. Поэтому при планировании лечения больных IB2 и IIA2 стадий РШМ следует избегать комбинации хирургического лечения и ЛТ. Возможны несколько вариантов лечения.

- Стандартом лечения больных IB2 и IIA2 стадий РШМ является ХЛТ по радикальной программе: сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² (5–6 введений) на протяжении ЛТ. Проведение адьювантной

гистерэктомии после ХЛТ не рекомендовано. Проведение неоадьювантной ХТ перед проведением ЛТ или ХЛТ не рекомендовано.

- Вторым возможным вариантом лечения больных IB2 и IIA2 стадий РШМ является неоадьювантная ХТ на основе препаратов платины (табл. 6, «Химиотерапия I линии») с последующей расширенной экстирпацией матки (тип III/C2). Эта методика лечения позволяет снизить вероятность проведения адьювантной ЛТ или ХЛТ после хирургического лечения.
- Третьим возможным вариантом лечения больных IB2 и IIA2 стадий РШМ является расширенная экстирпация матки (тип III/C2).

Хирургическое лечение больных IB2 и IIA2 стадий РШМ проводится по тем же принципам, что и при IB1 и IIA1 стадиях РШМ.

- У больных РШМ IB2 и IIA2 стадий стандартным хирургическим доступом является лапаротомия. Интерпретируя данные проспективного рандомизированного исследования при РШМ IB1 стадии, лапароскопический доступ у данной категории больных не рекомендуется.
- У молодых пациенток (до 45 лет) возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.
- При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах обязательно выполняется поясничная лимфодиссекция. При этом удаление матки с первичной опухолью не обязательно («прерванная гистерэктомия») ввиду необходимости послеоперационной ХЛТ. Однако следует помнить, что при размере первичной опухоли более 4 см выше риск ее неизлеченности при проведении ХЛТ по сравнению с опухолями менее 4 см.
- Больным с метастазами в поясничных лимфатических узлах адьювантная ЛТ проводится расширенным полем.
- 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 только группой квалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт. После выполнения расширенной параметрэктомии (тип D1) адьювантная ЛТ не показана. Возможно проведение адьювантной ХТ (табл. 6, «Химиотерапия I линии»).
- Адьювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при IB1 и IIA1 стадиях РШМ (см. раздел 3.3).
- Согласно данным рандомизированных и проспективных исследований, после выполнения расширенной экстирпации матки (тип III/C2) в случае выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах или поражения параметриев по данным планового гистологического исследования в качестве адьювантного лечения возможно проведение адьювантной ХТ (табл. 6, «Химиотерапия I линии»). Эта методика лечения возможна только при наличии команды квалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт.

Согласно данным проспективных исследований, при необходимости сохранить детородную функцию у больных РШМ IB2 стадии (опухоль > 4 см) ряд авторов допускает возможность выполнения расширенной трахелэктомии (тип III/C2). Изучается применение неоадьювантной ХТ перед органосохраняющим лечением у больных РШМ IB2 стадии (опухоль > 4 см).

3.5. IIB–IVA стадии

Рекомендованным стандартом является проведение ХЛТ по радикальной программе (сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м² на протяжении дистанционной ЛТ). ЛТ по радикальной программе должна проводиться не более 6–7 недель. Увеличение продолжительности ЛТ терапии снижает выживаемость больных.

У больных IIB–IVA стадий РШМ не показано проведение неоадьювантной ХТ перед ХЛТ.

Ряд авторов при РШМ IIB стадии допускают возможность хирургического вмешательства в объеме расширенной экстирпации матки (тип III/C2) на первом этапе или после неоадьювантной ХТ (2–3 курса). Это позволяет избежать проведения адьювантной ЛТ у пациенток без факторов высокого риска прогрессирования (см. раздел 3.3) по данным послеоперационного гистологического исследования. У молодых пациенток (до 45 лет) при стадии ≤ IIB 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.

Целесообразность адьювантной ХТ после ХЛТ по радикальной программе сомнительна. Только одно рандомизированное исследование указывает на значительное преимущество использования адьювантной ХТ после ХЛТ по радикальной программе. Остальные рандомизированные исследования не показали преимуществ адьювантной ХТ.

У части больных без перехода опухоли на стенку таза альтернативой ХЛТ может служить экзентерация малого таза (особенно при наличии свищей). Выполнение этого вмешательства возможно первичным больным IVA стадии РШМ и больным с центральным рецидивом, вовлекающим мочевой пузырь и/или прямую кишку, не переходящим на стенку таза, при отсутствии диссеминации по брюшине, регионарных и отдаленных метастазов. 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. В случае небольшого размера первичной опухоли при наличии изолированного метастатического поражения поясничных лимфатических узлов возможно выполнение лимфодиссекции с последующим проведением ХЛТ расширенным полем.

3.7. Прогрессирование РШМ

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

- экзентерации малого таза (вопрос об экзентерации малого таза должен решаться до проведения ХТ). Экстирпация матки возможна только у больных после ЛТ/ХЛТ по радикальной программе, если размер рецидивной опухоли в шейке матки не превышает 2 см;
- 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 монохимиотерапией у пациенток с диссеминированным/рецидивирующим РШМ (табл. 6). Наибольшей эффективностью в I линии лечения обладает комбинация с использованием препаратов платины, паклитаксела и бевацизумаба. Рекомендуется проведение 6 циклов либо лечение до прогрессирования или непереносимой токсичности. С неоадьювантной целью рекомендуется проводить 2–3 курса ХТ.

При прогрессировании заболевания рекомендовано определение PD-L1 и MSI в опухолевом материале. При экспрессии PDL1 > 1 % или MSI-H/dMMR в опухоли препаратом выбора является пембролизумаб.

Таблица 6. 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
Неoadъювантная 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)¹ 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 AUC 5–6 в/в в 1-й день + бевацизумаб² 15 мг/кг в 1 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/2в/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)¹ 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 AUC 5–6 в/в в 1-й день 1 день, каждые 3 нед.
Химиотерапия II линии ⁴
<ul style="list-style-type: none"> Пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день каждые 3 недели (при экспрессии PDL1 > 1% или MSI-H/dMMR в опухоли) Митомицин 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 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 AUC 5 в 1-й день, каждые 3 нед. (при рецидиве в сроки > 6 мес. от окончания предшествующего лечения, включавшего производные платины)

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 проводится в случаях первичного местнораспространенного опухолевого процесса по радикальной программе. Прерывание курса ЛТ не допускается. Продолжительность курса не должна превышать 7–8 недель. ЛТ может проводиться в послеоперационном периоде (адъювантно) и выполняется через 21–28 дней после операции. Оценка эффекта ЛТ/ХЛТ проводится не ранее чем через 3 мес. после окончания лечения, желательна с помощью МРТ.

3.9.1. Дистанционная лучевая терапия

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

Дистанционная ЛТ малого таза проводится до СОД 45–50 Гр (разовая доза в России составляет 2 Гр за фракцию, в мировой практике — 1,8 Гр за фракцию 5 раз в неделю) одновременно с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м² 5–6 введений. При противопоказаниях к введению цисплатина альтернативой является введение карбоплатина или 5-фторурацида. Возможна самостоятельная дистанционная ЛТ при противопоказаниях к ХТ.

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

- GTV (первичная опухоль): сCTV-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 уменьшение дозовой нагрузки на органы риска. Органами риска являются мочевой 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 регио-

нарных лимфатических узлов возможно увеличение суммарной дозы на эту область до 55–60 Гр в виде интегрированного или последовательного буста IMRT.

Сокращение объема ЛТ 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, стереотаксическая ЛТ) не заменяет брахитерапии в рутинной клинической практике лечения больных распространенных форм РШМ. Проведение ЛТ, корректируемой по изображениям (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, требуется тщательное дозиметрическое планирование квалифицированным медицинским физиком. Применение IGRT обеспечивает точную воспроизводимость запланированного распределения дозы, нивелирования погрешностей, связанных с подвижностью «мишени» и окуржающих нормальных тканей, что, в свою очередь, позволяет уменьшить отступы при планировании объема облучения и снизить лучевую нагрузку на органы риска.

3.9.2. Внутриполостная лучевая терапия (брахитерапия)

В случаях самостоятельного курса ХЛТ/ЛТ метстнораспространенного РШМ рекомендуется повторная МРТ с в/в контрастированием после дистанционной ЛТ для оценки степени резорбции первичного объема опухоли перед проведением брахитерапии. Брахитерапия является определяющим и обязательным этапом 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/внутриканевая 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, на 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. Адьювантная лучевая или химиолучевая терапия

Адьювантная ЛТ или ХЛТ проводится по аналогичным принципам планирования объемов облучения и фракционирования, применяющимся в самостоятельных программах. Адьювантная (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 IMRTc 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-THR (≤ 3 см) и выше — при CTV-THR (> 4 см). В отчетности необходимо отмечать максимальный размер CTV-THR. 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

Пациенткам, не желающим сохранять беременность, выполняют прерывание беременности и проводят лечение в соответствии со стандартами лечения дисплазий и РШМ.

При выявлении РШМ во время желанной беременности необходимо направлять пациенток в специализированные центры с возможностью ведения и лечения данной категории больных мультидисциплинарной командой онкологов, акушеров-гинекологов, неонатологов и возможностью интенсивной помощи недоношенным новорожденным.

При диагностике РШМ во время беременности рекомендовано клиническое обследование, гистологическая верификация диагноза, выполнение УЗИ и/или МРТ. Рентгенологические исследования и КТ во время беременности противопоказаны. При подозрении на метастатическое поражение лимфатических узлов по данным объективных методов обследования необходима морфологическая верификация их метастатического поражения.

Тактика лечения определяется в зависимости от стадии заболевания и срока беременности.

- При выявлении LSIL по данным кольпоскопии и цитологического исследования мазков с шейки матки беременность пролонгируют. Цитологическое исследование ш/матки выполняют в каждом триместре. Через 6–8 недель после родов выполняют повторное обследование — кольпоскопия, цитологическое исследование мазков с шейки матки.
- При выявлении HSIL по данным кольпоскопии и цитологического исследования мазков с шейки матки, под кольпоскопическим контролем выполняется прицельная биопсия наиболее измененных участков шейки матки с помощью биопсийных щипцов. Получают 2–5 биоптатов объемом 1–5 мм³. Если при кольпоскопии выявляются признаки инвазивного рака (атипичные сосуды), то показана эксцизионная петлевая биопсия (рекомендуемая глубина иссечения 6 — 10 мм). При гистологическом подтверждении диагноза CIN II–III беременность пролонгируют, кольпоскопию и цитологическое исследование мазков с шейки матки проводят в каждом триместре беременности. Через 6–8 недель после родов выполняют повторное обследование, при подтверждении диагноза CIN III показана конизация шейки матки, выскабливание оставшейся части цервикального канала. При отсутствии подтверждения HSIL после беременности проводится тщательный цитологический мониторинг.
- Единственным показанием к конизации шейки матки во время беременности является микроинвазивный рак шейки матки по данным биопсии. Конизация шейки матки позволяет разграничить больных микроинвазивным раком,

которых можно наблюдать и больных, которым показано дальнейшее лечение. В I триместре беременности конизация шейки матки не выполняется. Поэтому, при наличии микроинвазивного РШМ (IA1 и IA2 стадии) по данным биопсии беременность пролонгируется до II триместра. Конизация шейки матки выполняется во II триместре беременности. Выскабливание оставшейся части цервикального канала не выполняют.

- При РШМ IA1 стадии в отсутствие опухолевых клеток по краю резекции больную можно наблюдать до завершения беременности. Родоразрешение путем кесарева сечения в этом случае следует проводить только по акушерским показаниям. При наличии лимфоваскулярной инвазии после родоразрешения рекомендуется выполнение лимфодиссекции.
- При выявлении опухолевых эмболов в лимфатических щелях у больных РШМ IA1 стадии по результатам гистологического исследования конуса шейки матки в отсутствие опухолевых клеток по краю резекции после родоразрешения рекомендуется выполнение лимфодиссекции. Родоразрешение путем кесарева сечения в этом случае следует проводить только по акушерским показаниям.
- У пациенток IA2 стадии (установленной по результатам конизации) во II триместре беременности показана двусторонняя тазовая лимфодиссекция, которая может выполняться внебрюшинным доступом открыто или эндоскопически. Рекомендуется выполнение лимфодиссекции до 22 недели беременности. При отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах беременность пролонгируют до 37–38 недели. Родоразрешение путем кесарева сечения с одномоментным выполнением модифицированной расширенной экстирпации матки (тип II/B). При желании пациентки сохранить детородную функцию трахелэктомию (тип II/B) выполняют отсрочено, через 4–6 недель.
- При выявлении метастазов в тазовых лимфатических узлах у пациенток IA2 стадии РШМ во II триместре беременности рекомендовано немедленное прерывание беременности и лечение в соответствии со стадией заболевания.
- При выявлении IA1 или IA2 стадий РШМ (по данным биопсии) в III триместре беременность пролонгируют до 37–38 недели. Родоразрешение путем кесарева сечения. Через 4–6 недель после родов выполняется конизация шейки матки и выскабливание оставшейся части цервикального канала. Далее тактика лечения определяется по результатам гистологического исследования удаленного конуса.
- При установлении диагноза IB1 стадии РШМ в I триместре беременности лечение, как правило, начинают сразу. Однако если женщина настаивает на сохранении беременности, возможно пролонгировать ее до II триместра, когда выполняется тазовая лимфодиссекция (до 22 недели беременности). При выявлении метастазов в тазовых лимфатических узлах рекомендовано немедленное прерывание беременности и лечение в соответствии со стадией заболевания.

- При отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах у больных РШМ IB1 стадии с опухолями менее 2 см во II триместре беременности возможно отложить лечение до момента родоразрешения или выполнить простую трахелэктомию (тип I/A). Однако необходимо помнить, что проведение органосохраняющих операций на фоне беременности связано с высоким риском прерывания последней.
- При отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах у больных РШМ IB1 стадии с опухолями 2–4 см во II триместре беременности, рекомендовано проведение неоадъювантной ХТ, которую следует закончить за 3 недели до планируемой даты родоразрешения.
- При установлении диагноза РШМ IB1 стадии после 22 недели беременности возможно проведение неоадъювантной ХТ или отсрочка начала лечения до момента родоразрешения.
- У больных РШМ \geq IB2 стадии при сроках беременности до 22 недель единственным возможным способом сохранения беременности является проведение неоадъювантной ХТ с начала II триместра (не ранее 14 недели беременности).
- При установлении диагноза РШМ \geq IB2 стадии после 22 недели беременности возможно проведение неоадъювантной ХТ или отсрочка начала лечения до момента родоразрешения.
- В качестве неоадъювантной ХТ рекомендуется применять режимы на основе препаратов платины. Наиболее часто применяется режим цисплатин 75 мг/м² и паклитаксел 175 мг/м² с интервалом 3 недели. ХТ следует закончить за 3 недели до планируемой даты родоразрешения. Родоразрешение выполняется путем кесарева сечения. После родоразрешения или прерывания беременности лечение проводится в соответствии со стадией заболевания с учетом проведенного лечения (неоадъювантная ХТ).

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.