

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-240-259

**Цитирование:** Хохлова С.В., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Саевец В.В., Тюляндина А.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 240–259.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

**Коллектив авторов:** Хохлова С.В., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Саевец В.В., Тюляндина А.С., Ульрих Е.А., Усманова Л.Ш.

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

Рак шейки матки (РШМ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у женщин в мире. Причиной большинства случаев РШМ является персистенция ВПЧ онкогенных подтипов. Онкогенные подтипы ВПЧ 16 и 18 обнаруживаются у 71% больных РШМ, в то время как 31, 33, 45, 52 и 58 подтипы ВПЧ выявляются у 19% пациенток. Стратегия снижения смертности от РШМ включает вторичную профилактику (цитологическое исследование мазков по Папаниколау и/или тестирование ДНК ВПЧ) и первичную профилактику (вакцинация от ВПЧ).

### 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Диагноз РШМ устанавливается только на основании результатов гистологического исследования.

Для определения стадии РШМ возможно использование любых методов визуализации и/или данных морфологического исследования. Стадия РШМ устанавливается до начала специальной терапии, что необходимо для выбора метода и составления плана лечения. Стадия РШМ не изменяется после начала специального лечения. В случаях, когда есть затруднения в точном определении стадии, следует устанавливать более раннюю. Морфологические находки у больных, подвергнутых хирургическому лечению, должны быть отмечены отдельно. Для этой цели подходит номенклатура TNM (буквенной аббревиатурой перед TNM необходимо указывать, на основании каких данных определен статус первичной опухоли (Т), лимфатических узлов (N) и отделенных метастазов (M): клинические данные (cTNM), данные лучевых методов обследования (rTNM), данные послеоперационного морфологического исследования (pTNM).

Определение стадии производится на основании классификации FIGO (2018 г.) и TNM (8-е издание, обновление 2021 г.)

**Таблица 1.** Классификация РШМ по стадиям (классификация FIGO (2018 г.) и TNM (8-е издание, обновление 2021 г.)).

TNM	FIGO	
TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли	
T0	Первичная опухоль не определяется	
Tis	*	Рак <i>in situ</i> , преинвазивный рак (эти случаи не входят в статистику заболеваемости РШМ)
T1	Стадия I	Опухоль ограничена шейкой матки (распространение на тело матки не учитывается)
T1a	IA	Инвазивная карцинома, диагностирующаяся только микроскопически, с наибольшей глубиной инвазии $\leq 5$ мм <sup>1,2</sup>
T1a1	IA1	Стромальная инвазия $\leq 3$ мм
T1a2	IA2	Стромальная инвазия $> 3$ мм, но $\leq 5$ мм
T1b	IB	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии $> 5$ мм (больше, чем стадия IA), опухоль ограничена шейкой матки
T1b1	IB1	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии $> 5$ мм и размером опухоли $\leq 2$ см в наибольшем измерении
T1b2	IB2	Инвазивная карцинома размером $> 2$ см, но $\leq 4$ см в наибольшем измерении
T1b3	IB3	Инвазивная карцинома размером $> 4$ см в наибольшем измерении
T2	Стадия II <sup>3</sup>	Опухоль, распространившаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища
T2a	IIA	Опухоль поражает до двух третей верхней части влагалища без вовлечения параметрия
T2a1	IIA1	Инвазивная карцинома размером $\leq 4$ см в наибольшем измерении
T2a2	IIA2	Инвазивная карцинома размером $> 4$ см в наибольшем измерении
T2b	IIB	С вовлечением параметрия, но без распространения на стенку таза
T3	Стадия III	Опухоль распространяется на стенку малого таза и/или вовлекает нижнюю треть влагалища и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки и/или имеется поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов <sup>4</sup>
T3a	IIIA	Опухоль вовлекает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза
T3b	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 (T1–T3) (с обозначением индексов г и р) <sup>4</sup>
	IIIC1	Поражение только тазовых лимфатических узлов
	IIIC2	Поражение парааортальных лимфатических узлов

TNM	FIGO		
	Стадия IV	Опухоль, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV)	
T4	IVA	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки <sup>5</sup>	
M1	IVB	Отдаленные метастазы <sup>6</sup>	
Состояние регионарных лимфатических узлов		Отдаленные метастазы	
NX	Недостаточно данных для оценки	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
N0	Признаков поражения регионарных лимфатических узлов нет	M1 <sup>6</sup>	Имеются отдаленные метастазы
N1 <sup>7</sup>	Метастазы в тазовых лимфатических узлах		
N2 <sup>7</sup>	Метастазы в парааортальных лимфатических узлах (в сочетании или без метастазов в тазовых лимфатических узлах)		

\* В классификации FIGO стадию 0 (Tis) не применяют.

<sup>1</sup> Методы визуализации и гистологическое исследование могут быть использованы на всех этапах в дополнение к клиническим данным о размере опухоли и ее распространении.

<sup>2</sup> При стадии IA горизонтальное распространение опухоли больше не учитывается. Глубина инвазии определяется от базальной мембраны, независимо от того, исходит опухоль из поверхностного эпителия или из железистого. Выявление опухолевых эмболов в кровеносных или лимфатических сосудах не меняет стадию, но должно быть отражено в заключении гистологического исследования, поскольку может повлиять на тактику лечения.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Добавление обозначений индексов r (методы визуализации) и p (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.

<sup>5</sup> Инвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии.

<sup>6</sup> Включая метастазы в паховых лимфатических узлах, а также на брюшине, за исключением серозных оболочек органов малого таза. Исключены метастазы во влагалище, серозных оболочках органов малого таза и придатках.

<sup>7</sup> Суффикс «t1» добавляется при размере метастазов в лимфатических узлах >0,2 мм, но ≤2 мм; суффикс «t2» добавляется при размере метастазов в лимфатических узлах >2 мм; суффикс «sn» добавляется, если метастаз выявлен при БСЛУ.

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

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

**Таблица 2.** Морфологическая классификация злокачественных опухолей шейки матки (ВОЗ, 2020 г.).

<p><b>ОПУХОЛИ ИЗ ПЛОСКОГО ЭПИТЕЛИЯ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (поражение плоского эпителия (SIL)): <ul style="list-style-type: none"> <li>– поражение плоского эпителия легкой степени (LSIL)</li> <li>– поражение плоского эпителия тяжелой степени (HSIL)</li> </ul> </li> <li>• Плоскоклеточный рак ВПЧ-ассоциированный</li> <li>• Плоскоклеточный рак ВПЧ-не ассоциированный</li> <li>• Плоскоклеточный рак неспецифического типа</li> </ul>
<p><b>ОПУХОЛИ ИЗ ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аденокарцинома <i>in situ</i></li> <li>• Аденокарцинома <i>in situ</i> ВПЧ-ассоциированная</li> <li>• Аденокарцинома <i>in situ</i> ВПЧ -не ассоциированная</li> <li>• Аденокарцинома неспецифического типа</li> <li>• Аденокарцинома ВПЧ-ассоциированная</li> <li>• Аденокарцинома ВПЧ-не ассоциированная желудочного типа</li> <li>• Аденокарцинома ВПЧ-не ассоциированная светлоклеточного типа</li> <li>• Аденокарцинома ВПЧ-не ассоциированная мезонефроидного типа</li> <li>• Аденокарцинома ВПЧ-не ассоциированная неспецифического типа</li> <li>• Эндометриоидная аденокарцинома неспецифического типа</li> <li>• Карциносаркома неспецифического типа</li> <li>• Железистоплоскоклеточная карцинома</li> <li>• Мукоэпидермоидная карцинома</li> <li>• Аденоидно-базальная карцинома</li> <li>• Карцинома недифференцированная неспецифического типа</li> </ul>
<p><b>СМЕШАННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ И МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аденосаркома</li> </ul>
<p><b>ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Герминогенные опухоли неспецифического типа <ul style="list-style-type: none"> <li>– зрелая тератома неспецифического типа</li> <li>– опухоль желточного мешка неспецифического типа</li> <li>– опухоль эндодермального синуса</li> <li>– хориокарцинома</li> <li>– дермоидная киста неспецифического типа</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нейроэндокринные карциномы <ul style="list-style-type: none"> <li>– мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома</li> <li>– крупноклеточная нейроэндокринная карцинома</li> </ul> </li> <li>• Смешанные нейроэндокринные-нейроэндокринные опухоли</li> <li>• Аденокарцинома смешанная с нейроэндокринной карциномой</li> </ul>

## 2. ДИАГНОСТИКА

- Физикальное обследование включает гинекологический осмотр и ректовагинальное исследование

- Кольпоскопия, биопсия всех подозрительных участков шейки матки, при необходимости — конизация шейки матки
- Клинический анализ крови, биохимический анализ крови (показатели функции печени и почек), коагулограмма, общий анализ мочи, ЭКГ
- R-графия органов грудной клетки
- Цистоскопия (по показаниям)
- Ректороманоскопия (по показаниям)
- Экскреторная урография, ренография (по показаниям)
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, паховых 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)
- КТ/МРТ органов брюшной полости (по показаниям)
- КТ органов грудной клетки (по показаниям).

Гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата должно отражать 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) наличие/отсутствие опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах;
- 7) опухоль в крае резекции влагалища, параметриев, по границам резекции шейки матки (при выполнении конизации/ампутации или трахелэктомии); 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 табл. 3 представлены две классификации типов хирургических вмешательств при РШМ по Piver M.S., Rutledge F. (1974 г.) и Querleu D., Morrow C.P. (2017 г.).

**Таблица 3.** Классификация типов хирургических вмешательств при РШМ

Классификация Piver M. S, Rutledge F. (1974 г.)			
I тип	Экстрафасциальная экстирпация матки		
II тип	Модифицированная расширенная экстирпация матки подразумевает удаление медиальной трети кардинальных, пузырно-маточных и крестцово-маточных связок, верхней трети влагалища и тазовую лимфаденэктомию. Мочеточники туннелируются, но не мобилизуются по нижнелатеральной полуокружности. Маточные сосуды пересекаются на уровне мочеточника		
III тип	Расширенная экстирпация матки по Мейгсу подразумевает полное удаление кардинальных и крестцово-маточных связок от стенок таза, пузырно-маточной связки — от стенки мочевого пузыря, верхней трети влагалища и тазовую лимфаденэктомию. Мочеточники мобилизуются полностью до места впадения в мочевой пузырь. Маточные сосуды пересекаются у места отхождения от внутренних подвздошных сосудов		
IV тип	Расширенная экстирпация матки включает пересечение верхней пузырной артерии, удаление периуретеральной клетчатки и до 3/4 влагалища		
V тип	Комбинированная расширенная экстирпация матки подразумевает удаление дистальных отделов мочеточников и резекцию мочевого пузыря		
Классификация Querleu D., Morrow C. P. (2017 г.)			
Тип	Латеральный параметрий	Передний параметрий	Задний параметрий
A	Середина расстояния между шейкой матки и мочеточником (мочеточник не мобилизуется)	Минимально	Минимально

B1	На уровне мочеочника (мочеочник мобилизуется от латерального параметрия)	Частичное удаление	Частичное удаление
B2	B1 + парацервикальные лимфоузлы	B1	B1
C1	Верхняя часть до стенки таза (латерально) и до уровня глубокой маточной вены (вертикально)	Верхняя часть (над мочеочником) 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 $\leq 3$ мм; горизонтальное распространение не учитывается)

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, поскольку не улучшает результаты лечения.

При обнаружении в краях резекции шейки матки или в соскобе из оставшейся части цервикального канала дисплазии (CIN III) или клеток рака необходимо провести повторную конизацию. При невозможности реконизации 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 БСЛУ). У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников, выполнив 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 БСЛУ).

### 3.2. IA2 стадия (инвазия > 3 мм и ≤ 5 мм, горизонтальное распространение не учитывается)

Стандартным хирургическим доступом является лапаротомия. Проспективное рандомизированное исследование и ряд крупных ретроспективных исследований 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. В связи с этим пациентки РШМ IA2–IB1 стадий должны быть ознакомлены с результатами данных исследований и предупреждены о рисках ухудшения отдаленных онкологических результатов лечения при выполнении расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом.

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

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

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 БСЛУ). При отсутствии лимфоваскулярной инвазии у пациенток, не желающих сохранять репродуктивную функцию, возможно выполнение ультраконсервативного лечения в объеме экстирпации матки (тип I/A) и тазовой лимфодиссекции (возможна БСЛУ).

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

### 3.3. IB и IIA стадии

В зависимости от распространенности опухолевого процесса и размера первичной опухоли при IB и IIA стадиях РШМ возможно хирургическое лечение, ЛТ или химиолучевое лечение.

Применение комбинации хирургического лечения и ЛТ статистически значимо увеличивает частоту осложнений (в 3 раза — по сравнению с операцией и в 2 раза — по сравнению с ЛТ). Поэтому при планировании лечения больных с IB и IIA стадиями РШМ следует избегать комбинации хирургического лечения и ЛТ.

Стандартным хирургическим доступом при IB и IIA стадиях РШМ является лапаротомия. Проспективное рандомизированное исследование и ряд крупных ретроспективных исследований продемонстрировало статистически значимо меньшую общую и безрецидивную выживаемость больных РШМ IA2–IB1 стадий, оперированных в объеме расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом по сравнению с открытым доступом. В связи с этим пациентки РШМ IA2–IB1 стадий должны быть ознакомлены с результатами данных исследований и предупреждены о рисках ухудшения отдаленных

онкологических результатов лечения при выполнении расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом.

При IB (IB1–IB3) и IIA (IIA1–IIA2) стадиях РШМ при наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах рекомендовано выполнение парааортальной лимфодиссекции. При выполнении парааортальной лимфодиссекции показано удаление паракавадных, прекавадных, аортокавадных, преаортальных, парааортальных лимфатических узлов как минимум до уровня нижней брыжеечной 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. 5, «Химиотерапия I линии»).

### 3.3.1. IB1 стадии (инвазия > 5 мм; опухоль ≤ 2 см)

При IB1 стадии РШМ рекомендована модифицированная расширенная экстирпация матки (тип II/V 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.

При необходимости сохранить детородную функцию у больных РШМ IB1 стадии возможно выполнить расширенную трахелэктомию (тип II/V или C1). Органосохраняющее лечение не выполняется при нейроэндокринном РШМ.

Адъювантное лечение проводится в зависимости от наличия факторов риска прогрессирования (см. раздел 3.3.2).

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.

### 3.3.2. IB2 (опухоль > 2 см и ≤ 4 см) и IIA1 стадии (опухоль ≤ 4 см)

Результаты хирургического лечения и ЛТ/ХЛТ равно эффективны. Комбинация хирургического лечения с ЛТ крайне нежелательна, так как существенно увеличивает частоту осложнений.

При IB2 и IIA1 стадиях рекомендована расширенная экстирпация матки (тип III/C2). У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

При необходимости сохранить детородную функцию у больных РШМ IB2 стадии рекомендуется выполнять расширенную трахелэктомию (тип III/C2). Органосохраняющее лечение не выполняется при нейроэндокринном РШМ.

При невозможности хирургического лечения по медицинским показаниям или в связи с отказом пациентки рекомендуется ЛТ или ХЛТ по радикальной программе. Адьювантная гистерэктомия после ЛТ или ХЛТ по радикальной программе не рекомендуется.

Адьювантное лечение проводится в зависимости от наличия факторов риска прогрессирования (табл. 4).

**Таблица 4.** Факторы риска прогрессирования при РШМ

Высокий риск	Промежуточный риск	Низкий риск
Присутствует хотя бы 1 из факторов	Присутствуют хотя бы 2 из факторов	Отсутствуют факторы либо присутствует только 1 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 $\geq 4$ см	Размер первичной опухоли $\geq 4$ см

**Группа высокого риска прогрессирования:** показана адьювантная ХЛТ (дистанционная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м<sup>2</sup> на протяжении ЛТ). При наличии опухоли в краях резекции влагалища показана адьювантная ХЛТ (сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м<sup>2</sup> на протяжении дистанционной ЛТ). При метастазах в поясничных лимфоузлах проводится облучение расширенным полем. Согласно данным проспективных и рандомизированных исследований, при выполнении расширенной экстирпации матки (тип III/C2) в случае обнаружения метастазов в тазовых лимфатических узлах и/или поражения параметриев в качестве адьювантного лечения возможно проведение 6 курсов адьювантной ХТ (табл. 5, «Химиотерапия I линии»).

**Группа промежуточного риска прогрессирования:** в случае расширенной экстирпации матки (тип II/B 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/B или C1) адьювантное лечение не показано.

### 3.3.3. IB3 и IIA2 стадии (опухоль > 4 см)

Комбинация хирургического лечения с ЛТ крайне нежелательна, так как существенно увеличивает частоту осложнений. Поэтому при планировании лечения больных IB3 и IIA2 стадий РШМ следует избегать комбинации хирургического лечения и ЛТ. Возможны несколько вариантов лечения.

- Стандартом лечения больных IB3 и IIA2 стадий РШМ является ХЛТ по радикальной программе: сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> (5–6 введений) на протяжении ЛТ. Проведение адъювантной гистерэктомии после ХЛТ не рекомендовано. Проведение неоадъювантной ХТ перед ЛТ или ХЛТ не рекомендовано.
- Вторым возможным вариантом лечения больных IB3 и IIA2 стадий РШМ является неоадъювантная ХТ на основе препаратов платины (табл. 5, «Химиотерапия I линии») с последующей расширенной экстирпацией матки (тип III/C2). Эта методика лечения позволяет снизить вероятность проведения адъювантной ЛТ или ХЛТ после хирургического лечения.
- Третьим возможным вариантом лечения больных IB3 и IIA2 стадий РШМ является расширенная экстирпация матки (тип III/C2). Следует помнить, что выполнение хирургического вмешательства на первом этапе у больных с опухолями более 4 см сопровождается необходимостью адъювантной ЛТ или ХЛТ.

Хирургическое лечение больных IB3 и IIA2 стадий РШМ проводится по тем же принципам, что и при IB2 и IIA1 стадиях РШМ.

- У больных РШМ IB3 и IIA2 стадий стандартным хирургическим доступом является лапаротомия.
- 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 адъювантная 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) адъювантная ЛТ не показана. Возможно проведение адъювантной ХТ (табл. 5, «Химиотерапия I линии»).
- Адъювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при IB2 и IIA1 стадиях РШМ (см. раздел 3.3.2).

- Согласно данным проспективных и рандомизированных исследований, после выполнения расширенной экстирпации матки (тип III/C2) в случае выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах и/или поражения параметриев по данным планового гистологического исследования в качестве адъювантного лечения возможно проведение адъювантной ХТ (табл. 5, «Химиотерапия I линии»).

Согласно данным проспективных исследований, при необходимости сохранить детородную функцию у больных РШМ IVB3 стадии (опухоль > 4 см) ряд авторов допускает возможность выполнения расширенной трахелэктомии (тип III/C2).

### 3.4. IIB–IVA стадии

Рекомендованным стандартом является проведение ХЛТ по радикальной программе (сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м<sup>2</sup> на протяжении дистанционной ЛТ). ЛТ по радикальной программе должна проводиться не более 7–8 недель. Увеличение продолжительности ЛТ терапии снижает выживаемость больных.

Больным с IIB–IVA стадиями РШМ не показано проведение неоадъювантной ХТ перед ХЛТ и адъювантной ХТ после ХЛТ.

Ряд авторов при РШМ IIB стадии допускают возможность хирургического вмешательства в объеме расширенной экстирпации матки (тип III/C2) на первом этапе или после неоадъювантной ХТ (2–3 курса). Это позволяет избежать адъювантной ЛТ у пациенток без факторов высокого риска прогрессирования (см. раздел 3.3.2) 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, связанных 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.

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).

### 3.5. IVB стадия

Рекомендуется системная ХТ (см. раздел 3.7). 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.

### 3.6. Прогрессирование РШМ

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

- экстирпация матки возможна только у больных после ЛТ/ХЛТ по радикальной программе, если размер рецидивной опухоли в шейке матки не превышает 2 см;
- экзентерация малого таза (вопрос об экзентерации малого таза должен решаться до проведения ХТ).
- ХТ, таргетная терапия;
- 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 3.7).

### 3.7. 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 PD-L1 (CPS  $\geq$  1) или MSI-H/dMMR в опухоли препаратом выбора является пембролизумаб.

**Таблица 5.** Рекомендуемые режимы химиотерапии рака шейки матки

Химиолучевая терапия
• цисплатин 40 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно на фоне дистанционной ЛТ, 6 введений
Неоадьювантная химиотерапия
<ul style="list-style-type: none"> <li>• паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</li> <li>• паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</li> <li>• паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно + карбоплатин AUC 2 в/в еженедельно, 6 введений</li> <li>• ифосфамид 5000 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия (+ месна 5000 мг/м<sup>2</sup>)<sup>1</sup> в 1-й день + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</li> <li>• паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + ифосфамид 5000 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия (+ месна 5000 мг/м<sup>2</sup>)<sup>1</sup> в 1-й день + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</li> </ul>

Химиотерапия I линии
<ul style="list-style-type: none"> <li>• паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + бевацизумаб<sup>2</sup> 15 мг/кг в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</li> <li>• паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день + бевацизумаб<sup>2</sup> 15 мг/кг в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</li> <li>• паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + бевацизумаб<sup>2</sup> 15 мг/кг в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</li> <li>• паклитаксел<sup>3</sup> 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + цисплатин<sup>3</sup> 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</li> <li>• паклитаксел<sup>3</sup> 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин<sup>3</sup> AUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</li> <li>• цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.</li> <li>• паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни, каждые 3 нед.</li> <li>• цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</li> <li>• карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</li> <li>• этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед. (режим предпочтителен для мелкоклеточного РШМ)</li> </ul>
Химиотерапия II линии <sup>4</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 400 мг в/в в 1-й день каждые 42 дня (при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1) или MSI-H/dMMR в опухоли)</li> <li>• митомицин 7,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 6 нед.</li> <li>• иринотекан 125 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни, каждые 4 нед.</li> <li>• гемцитабин 800–1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни, каждые 3 нед.</li> <li>• доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</li> <li>• капецитабин 2500 мг/м<sup>2</sup> в 1–14-й дни, каждые 3 нед.</li> <li>• бевацизумаб 7,5–15 мг/кг в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</li> <li>• топотекан 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни, каждые 3–4 нед.</li> <li>• ифосфамид 1200–1500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни (+ месна 1200–1500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни)<sup>1</sup>, каждые 3 нед.</li> <li>• винорелбин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.</li> <li>• цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед. (при рецидиве в сроки &gt; 6 мес. от окончания предшествующего лечения, включавшего производные платины)</li> <li>• карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед. (при рецидиве в сроки &gt; 6 мес. от окончания предшествующего лечения, включавшего производные платины)</li> </ul>

<sup>1</sup> 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.

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

<sup>3</sup> 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.

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

## 3.8. Лучевая терапия РШМ

ЛТ проводится в случае 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 (адьювантно) 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.

### 3.8.1. Дистанционная лучевая терапия

При проведении дистанционной ЛТ предпочтительным является использование 3D-конформного облучения или ЛТ с модуляцией интенсивности дозы (IMRT/VMAT), позволяющей минимизировать воздействие 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/м<sup>2</sup>. При противопоказаниях к введению цисплатина альтернативой является введение карбоплатина или 5-фторурацила. Возможна самостоятельная дистанционная ЛТ при противопоказаниях к ХТ. 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 регионарных лимфатических узлов возможно увеличение суммарной дозы на эту область до 55–65 Гр в виде интегрированного буста с рекомендуемыми разовыми дозами 2,1–2,2 Гр при использовании технологии IMRT или последовательного буста при 3DCRT. Подводимые дозы зависят от размеров метастатически измененных лимфатических узлов, их локализации, вклада внутривисцеральной ЛТ и дозы за фракцию, а также доз на органы риска.

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/VMAT, стереотаксическая ЛТ) не заменяет брахитерапию в рутинной клинической практике лечения больных распространенных форм РШМ. Проведение ЛТ, корректируемой по изображениям (IGRT), рекомендуется как оптимальный вариант IMRT/VMAT облучения, требует тщательного подхода в деталях оконтуривания всех клинических объемов, органов риска, правильной укладки пациента на столе, учета движения органов во время дыхания, возможной деформации 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 окружающих нормальных тканей, что, в свою очередь, позволяет уменьшить отступы при планировании объема облучения и снизить лучевую нагрузку на органы риска.

### 3.8.2. Внутриполостная лучевая терапия (брахитерапия)

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 брахитерапии является основным прогностическим фактором в локальном контроле РШМ.

В случаях самостоятельного курса ХЛТ/ЛТ местнораспространенного РШМ рекомендуется повторная МРТ с в/в контрастированием после дистанционной ЛТ для оценки степени резорбции первичного объема опухоли перед проведением брахитерапии. Брахитерапия является малоинвазивным хирургическим методом лечения. Проводится с использованием общей седации или соответствующей анестезии. В зависимости от степени инвазивности процедуры выбирают объем анестезиологического пособия для достижения максимального эффекта от лечения и комфортного состояния больной — общая (внутривенная), регионарная (эпидуральная), местная.

Рекомендуется проводить брахитерапию под визуальным контролем, с использованием МРТ или КТ изображений для планирования дозового распределения. Альтернативно методом визуального контроля может быть УЗИ. Брахитерапия проводится в конце 4–5-й недели (при малых объемах опухоли до 4 см) или после ХЛТ (при больших объемах опухоли более 4 см).

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

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 объем CTV-HR.

Используются стандартные аппликаторы для внутриполостной брахитерапии — центральный маточный интрастат и овоиды/кольцевой влагалищный аппликатор.

В случаях распространенного опухолевого процесса шейки матки на момент брахитерапии используются иглы-интрастаты дополнительно к стандартному аппликатору для оптимизации дозового распределения на объем опухоли (гибридная внутриполостная/внутриканевая брахитерапия) и реализации предписанной дозы на органы риска.

Суммарные дозы брахитерапии составляют 40–45 Гр (EQD2), таким образом, суммарные дозы полного курса ЛТ, включающего дистанционную ЛТ и брахитерапию, составляют на CTV-HR  $\geq 80$  Гр (EQD90), CTV-IR  $\geq 60$  Гр (D98), GTV-Tres  $\geq 90$  Гр (D98).

При отсутствии технической возможности использования технологии IMRT с визуальным контролем возможно проведение самостоятельной 3D-конформной дистанционной ЛТ или ХЛТ (с применением цисплатина) ± 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  $\geq 75$  Гр (EQD2) при малых объемах CTV-THR ( $\leq 3$  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.

Суммарные минимальные и максимальные дозы на органы риска составляют:

- D2cc (минимальная доза в 2-х см<sup>3</sup>) на мочевой пузырь —  $< 80-90$  Гр (EQD2<sub>3</sub>)
- D2cc (минимальная доза в 2-х см<sup>3</sup>) на прямую кишку —  $< 65-75$  Гр (EQD2<sub>3</sub>)
- D2cc (минимальная доза в 2-х см<sup>3</sup>) на сигмовидную кишку —  $< 70-75$  Гр (EQD2<sub>3</sub>)
- D2cc (минимальная доза в 2-х см<sup>3</sup>) на кишечник —  $< 70-75$  Гр (EQD2<sub>3</sub>)
- D2cc (минимальная доза в 2-х см<sup>3</sup>) на влагалище (ректо-вагинальная область) —  $< 65-70$  Гр (EQD2<sub>3</sub>).

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 в рутинной практике даже в случаях использования стереотаксических технологий. Применение центрального блока для параметрального буста при дистанционной конформной ЛТ не рекомендуется.

### 3.8.3. Адювантная лучевая или химиолучевая терапия

Адювантная ЛТ или ХЛТ проводится по аналогичным принципам планирования объемов облучения и фракционирования, применяющимся в самостоятельных программах. Адювантная (дополнительная) брахитерапия в послеоперационном периоде рекомендуется при высоком риске прогрессирования — положительном крае резекции слизистой влагалища. Рекомендуется использовать цилиндрический аппликатор. Предписание дозы проводится на глубину 0,5 см от слизистой обычно 5,5 Гр × 2 фракции или 5–6 Гр × 3 фракции. В случаях более глубокого поражения края резекции (например, параметрально или паравагинально) или макроскопически положительном крае границ необходимо использовать сложные конструкции аппликаторов (например, многоканальный влагалищный аппликатор) или иглы-интрататы для внутритканевой брахитерапии с целью подведения максимально адекватной дозы облучения. Для областей повышенного риска, где невозможно провести брахитерапию, рассматривается возможность увеличения дозы облучения с использованием дистанционной ЛТ.

## 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 рака на фоне беременности следует помнить, что прерывание беременности не влияет на прогноз заболевания, тогда как отсрочка в лечении может негативно отразиться на исходе заболевания.

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 (без использования контраста). Рентгенологические исследования и КТ во время беременности возможны только при экранировании матки. 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.

### HSIL на фоне беременности

**Диагностика во время беременности:** при выявлении HSIL по данным цитологического исследования мазков с шейки матки необходимо исключить инвазивный РШМ с помощью гистологического исследования (биопсия под контролем кольпоскопии, получают 2–5 биоптатов объемом 1–5 мм<sup>3</sup>).

**Ведение во время беременности:** при гистологическом подтверждении диагноза HSIL беременность пролонгируют, кольпоскопию и цитологическое исследование мазков с шейки матки проводят в каждом триместре беременности.

**Метод родоразрешения:** через естественные родовые пути.

**Ведение после родов:** всем женщинам показан очередной осмотр через 2 месяца после родоразрешения для цитологического мониторинга и планирования конизации шейки матки. В случае персистенции HSIL необходима незамедлительная конизация шейки матки. При регрессе HSIL можно отложить конизацию на 3–4 мес., чтобы избежать осложнений, связанных с повышенной кровоточивостью из неполностью сформированной шейки матки после родов.

### Микроинвазивный рак шейки матки на фоне беременности

Единственным показанием к конизации (широкой петлевой эксцизии) шейки матки во время беременности является микроинвазивный РШМ по данным биопсии. Конизация

(широкая петлевая экцизия) шейки матки позволяет разграничить больных микроинвазивным раком, которых можно наблюдать, и больных, которым показано дальнейшее лечение. Конизация оправдана до 22 недель беременности.

**При РШМ IA1 стадии без лимфоваскулярной инвазии** (установленной в результате конизации во время беременности) в отсутствие опухоли в крае резекции, больную можно наблюдать до завершения беременности, родоразрешение через естественные родовые пути.

**При РШМ IA1 стадии с лимфоваскулярной инвазией** (установленной в результате конизации во время беременности) дальнейшая тактика аналогична, как при РШМ IB1.

**При РШМ IA2 стадии** (установленной в результате конизации во время беременности) дальнейшая тактика аналогична, как при РШМ IB1.

## Инвазивный рак шейки матки на фоне беременности

При установлении диагноза инвазивного РШМ в I триместре беременности пациентке, в первую очередь, предлагают радикальное лечение в соответствии со стандартами лечения РШМ вне беременности.

При установлении диагноза РШМ IB1 стадии в I триместре беременности лечение, как правило, начинают сразу по радикальной программе без сохранения беременности. Однако, если женщина настаивает на сохранении беременности, возможно пролонгировать ее до II триместра, когда выполняется тазовая лимфодиссекция (целесообразно до 22 недели беременности). Возможно оценить статус лимфатических узлов с помощью МРТ.

**При РШМ IB1 стадии  $\leq 2$  см, без метастазов** в тазовых лимфатических узлах возможно отложить лечение до момента родоразрешения. Радикальное хирургическое лечение (в соответствии с критериями хирургического лечения для РШМ соответствующих стадий, см. выше) выполняют одновременно с операцией кесарево сечение. В случае отсутствия возможности выполнения одномоментной операции радикальное хирургическое лечение выполняют в ближайшие сроки после операции кесарево сечения.

**При РШМ IB2 стадии  $> 2$  и  $\leq 4$  см, без метастазов** в тазовых лимфатических узлах рекомендовано проведение неоадъювантной ХТ, которую начинают после I триместра беременности (не ранее 14 недели беременности) и заканчивают за 3 недели до планируемой даты родоразрешения. Радикальное хирургическое лечение (в соответствии с критериями хирургического лечения для РШМ соответствующих стадий, см. выше) выполняют одновременно с операцией кесарево сечение. В случае отсутствия возможности выполнения одномоментной операции радикальное хирургическое лечение выполняют в ближайшие сроки после операции кесарево сечения.

**При РШМ IB3  $> 4$  см стадии** единственным возможным способом сохранения беременности является проведение неоадъювантной ХТ с начала II триместра (не ранее 14 недели беременности). Радикальное хирургическое лечение (в соответствии с критериями хирургического лечения для РШМ соответствующих стадий, см. выше) выполняют

одномоментно с операцией кесарево сечение. В случае отсутствия возможности выполнения одномоментной операции радикальное хирургическое лечение выполняют в ближайшие сроки после операции кесарево сечения.

**При РШМ ≥ IIB стадий** показана ХЛТ. Если диагноз установлен в I триместре беременности наружное облучение начинают без предварительного прерывания беременности при этом происходит спонтанное прерывание беременности, однако у части пациенток могут потребоваться дополнительные хирургические вмешательства. Если диагноз установлен в сроке беременности, когда плод жизнеспособен, то выполняется кесарево сечение и через 2–3 недели назначается химиолучевая терапия, в индивидуальных случаях возможно рассмотреть вопрос о неоадъювантной химиотерапии на фоне пролонгирования беременности.

В качестве неоадъювантной ХТ рекомендуется применять режимы на основе препаратов платины. Наиболее часто применяется режим цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> или карбоплатин AUC5 и паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> с интервалом 3 недели. ХТ следует закончить за 3 недели до планируемой даты родоразрешения. Родоразрешение выполняется путем кесарева сечения.

## 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) при исходно повышенном маркере — каждые 3 мес. в течение первых 2-х лет, каждые 6 мес. — в течение 3-го и 4-го года, затем — ежегодно.
- R-графия органов грудной клетки — ежегодно.
- КТ/МРТ — по показаниям.
- ПЭТ КТ — по показаниям.