

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ

#### I. ДИАГНОСТИКА

##### Обязательные процедуры

- Ректо-вагинальный осмотр, кольпоскопия, биопсия и/или эндоцервикальный cureтаж (ЭЦК), если требуется, то конизация.
- Определение гистопатологических параметров опухоли со всеми стандартными характеристиками: размер опухоли, опухолевая дифференцировка, инвазия в сосуды, лимфоузлы и строму, характеристика краев резекции, вовлечение лимфатических узлов, статус параметрия и гистологический подтип.
- Лабораторные анализы: клинический анализ крови с гемоглобином, эритроцитами, лейкоцитами, биохимический анализ крови с показателями функции печени и почек, коагулограмма
- Определение маркера SCC (повышается при плоскоклеточном раке)
- Рентгенография легких
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза и забрюшинного пространства.

##### Оптимальные процедуры

- ДНК ВПЧ 16/18 тестирование
- МРТ органов малого таза
- КТ брюшной полости (возможно ПЭТ/КТ)
- цистоскопия
- ректоскопия
- Экскреторная урография или сканирование почек.

Послеоперационное стадирование производится на основании TNM классификации (7-е издание 2010г и FIGO 2009г)

Эпителиальные опухоли шейки матки представлены тремя гистологическими типами: плоскоклеточный рак составляет ~ 70% –80% случаев рака шейки матки, аденокарцинома отмечена у 10% –15% больных и другие эпителиальные опухоли, включая нейроэндокринные опухоли и недифференцированный рак. Наиболее важной причиной рака шейки матки является персистирующая инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ). Онкогенные подтипы ВПЧ 16/18 обнаруживаются у трети больных раком шейки матки. Кроме использования в качестве первичного скрининга мазков по Папаниколау, с 2008 года в развитых странах широко используется ДНК ВПЧ тестирование, что позволило значительно сократить заболеваемость и смертность.

##### Таблица 1. Необходимые гистопатологические характеристики опухоли

1. Размеры опухоли
2. Глубина инвазии в строму
3. Степень дифференцировки опухоли
4. Наличие раковых эмболов в сосудах и лимфатических протоках
5. Статус краев резекции
6. Статус параметриев
7. Количество и состояние лимфатических узлов
8. Минимальная дистанция между опухолью и краем резекции

## 2. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение рака шейки матки зависит от размера опухоли и степени ее распространения

### 2.1. ЛЕЧЕНИЕ МИКРОИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ

Диагноз устанавливается после конизации. Если в краях резекции найдены клетки рака и/или ЭЦК позитивный, следует выполнять повторную конизацию или лечить пациенток как при стадии IB1. Обязательно перед началом лечения следует проводить кольпоскопию для исключения вагинальной интраэпителиальной неоплазии (VAIN).

### 2.2. ЛЕЧЕНИЕ IA1 FIGO (ИНВАЗИЯ $\leq 3$ ММ В ГЛУБИНУ И $\leq 7$ ММ В ГОРИЗОНТАЛЬНОМ РАСПРОСТРАНЕНИИ)

- Лечение IA1 стадии РШМ может быть консервативным. При отсутствии опухоли в краях резекции и при сохранении фертильности, показана конизация без лимфаденэктомии, поскольку риск метастазирования в лимфоузлы составляет менее 1%, в других случаях выполняется гистерэктомия без удаления яичников. Если имеются опухолевые эмболы в сосудах и лимфатических протоках рекомендована тазовая лимфаденэктомия.

### 2.3. ЛЕЧЕНИЕ IA2 FIGO (ИНВАЗИЯ $> 3$ ММ И $\leq 5$ ММ В ГЛУБИНУ И $\leq 7$ ММ В ГОРИЗОНТАЛЬНОМ РАСПРОСТРАНЕНИИ)

- При лечении IA2 стадии РШМ, без опухолевых эмболов в сосудах и лимфатических протоках, при сохранении фертильности, возможна конизация или экстрафасциальная гистерэктомия. С наличием опухолевых эмболов в сосудах и лимфатических протоках рекомендована радикальная трахелэктомия с тазовой лимфаденэктомией, при сохранении фертильности, или радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией (тип II). Пациенткам с противопоказаниями к хирургическому лечению, может быть предложена брахитерапия как альтернативный вариант лечения.

### 2.4. ЛЕЧЕНИЕ IB1 И IIA1 FIGO (ОПУХОЛЬ $< 4$ СМ)

- Радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией (тип III) или при сохранении фертильности, радикальная трахелэктомия с тазовой лимфаденэктомией. У женщин в пременопаузальном периоде возможна транспозиция яичников. Для выбора лечения следует знать все гистопатологические параметры опухоли.
- При наличии пораженных узлов или при отсутствии их поражения, но G3, размере первичной опухоли более 2 см, наличие лимфоваскулярной инвазии рекомендована адьювантная химиолучевая терапия на полость малого таза  $\pm$  брахитерапия.
- При отсутствии пораженных узлов и лимфоваскулярной инвазии, при высокой степени дифференцировки опухоли (G1) возможно наблюдение.
- При невозможности проведения хирургического лечения по медицинским показаниям или при выборе пациентки возможно **сразу проведение химиолучевого лечения.**

### 2.5. ЛЕЧЕНИЕ IB2 И IIA FIGO (ОПУХОЛЬ $> 4$ СМ)

Возможно проведение несколько вариантов лечения:

- Радикальная гистерэктомия с билатеральной тазовой лимфаденэктомией (тип III) с последующей адьювантной лучевой терапией (если есть факторы риска, такие как лимфоваскулярная инвазия, глубокая инвазия опухоли, доходящая до середины или до трети глубины шейки) или химиолучевой терапией (еще добавляется один или два дополнительных фактора риска, таких как наличие клеток рака в краях резекции, наличие нескольких метастатически измененных л/у, или наличие резидуальной опухоли);
- при стадии заболевания IB2 и IIA2 возможно проведение химиолучевого лечения;
- неоадьювантная химиотерапия тремя укороченными циклами платиносодержащей химиотерапии, но ее преимущество еще не доказано) затем радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией (тип II или III) и  $\pm$  адьювантная лучевая терапия или химиолучевая терапия (в зависимости от прогностических факторов).

#### Прогностические факторы

Для проведения адьювантной лучевой терапии

- Отсутствие метастазов в л/у или наличие метастатически пораженных л/у от 1 до 3
- Низкая степень дифференцировки опухоли (G3)
- Лимфоваскулярная инвазия
- Глубокая инвазия опухоли (доходящая до середины или до трети глубины шейки)

Для проведения адьювантной химиолучевой терапии добавляются факторы:

Наличие клеток рака в краях резекции или наличие резидуальной опухоли  
Наличие метастатически измененных л/у (более 3)

## 2.6. ЛЕЧЕНИЕ IIB2–IV FIGO

- В отсутствии поражения тазовых или парааортальных л/у рекомендована дистанционная химиолучевая терапия малого таза ( $\pm$  облучение парааортальных л/у) + брахитерапия.
- При поражении тазовых или парааортальных л/у (более 2 см в диаметре), наличии опухолевых масс в малом тазу и отдаленных метастазов возможно проведение дистанционного облучения малого таза с добавлением облучения парааортальных л/у с или без последующей химиотерапии.
- При поражении тазовых или парааортальных л/у (более 2 см в диаметре), наличии опухолевых масс в малом тазу и отсутствии отдаленных метастазов, возможно проведение дистанционной химиолучевой терапии малого таза с добавлением облучения парааортальных л/у + брахитерапия. В этой группе больных можно рассматривать другие варианты лечения: резекция опухолевых масс и/или резекция л/узлов. Возможно как последовательная, так и совместная химиотерапия с лучевой терапией.
- Отмечено значительное преимущество использования адьювантной химиотерапии после химиолучевой терапии. Пациентки со IIB2–IV стадиями заболевания получали цисплатин  $40 \text{ мг/м}^2$  + гемцитабин  $1250 \text{ мг/м}^2$  еженедельно на фоне лучевой терапии и далее 2 цикла адьювантной ХТ после лучевой терапии (Цисплатин- $50 \text{ мг/м}^2$  в 1 д.+ Гемцитабин  $1000 \text{ мг/м}^2$  в 1, 8 дни с интервалом в 3 недели) и у пациенток, которые получали ХТ после лучевой терапии, отмечалось значительное улучшение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.
- При IVA стадии, с отсутствием отдаленных метастазов возможна экзентерация таза. Может рассматриваться вопрос о химиотерапии для уменьшения размера опухоли перед лучевой терапией.

## 2.7. ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ

После КТ брюшной и грудной полости при наличии внетазового рецидива возможна:

- паллиативная лучевая терапия или химиолучевая терапия
- системная химиотерапия, поддерживающее лечение.

### 2.7.1. У пациенток только с рецидивом в малом тазу, которым уже была проведена лучевая терапия, возможны:

- резекция изолированного образования
- системная химиотерапия
- тазовая экзентерация
- возобновление лучевой терапии
- неоадьювантная химиотерапия + лучевая терапия,

### 2.7.2. У пациенток только с рецидивом в малом тазу, которым не была проведена лучевая терапия ранее, возможны:

- химиолучевая терапия
- неоадьювантная химиотерапия с последующей лучевой терапией.
- тазовая экзентерация
- неоадьювантная химиотерапия + операция

### 1. Наблюдение

- Осмотр и взятие мазка на атипичные клетки, определение маркера SCC и УЗИ забрюшинного пространства каждые 3 месяца в течение первых 2-х лет, каждые 6 месяцев в течение 3-го года, затем ежегодно
- Рентгенография ежегодно
- МРТ либо КТ по показаниям

### 2. Режимы химиотерапии

- Химиотерапия неоадьювантная

Цисплатин- $50 \text{ мг/м}^2$  в 1 день + винкристин- $1 \text{ мг/м}^2$  в 1 день+ Блеомицин- $25 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно с 1-3 дни каждые 10 дней 3 цикла.

**I-ая линия химиотерапии**

(до 6 циклов или до прогрессирования)

**Минимальный объем**

- Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> раз в 21 день до 6 циклов  
или
- Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1 день + 5-Фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> с 1-3 дни с интервалом в 3 недели до 6 циклов

**Оптимальный объем**

- Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> с интервалом 3 недели  
или
- Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC 5-6 с интервалом 3 недели  
или
- Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1 день + Топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup> в 1-3 дни с интервалом 3 недели  
или
- Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1 день + Ифосфамид 5000 мг/м<sup>2</sup> × 24-часовая инфузия + уромитексан 400 мг/м<sup>2</sup> × 3 раза в день в 1 день каждые 3 недели  
или
- Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1 день + Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 дни с интервалом 3 недели  
или
- Цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 дни + иринотекан 60 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 дни с интервалом 3 недели

**Химиотерапия 2-ой линии**

(проводят до прогрессирования или до возникновения непереносимой токсичности)

**Минимальный объем**

- Митомycin 10 мг/м<sup>2</sup> раз в 6 недель  
или
- Иринотекан 125 мг/м<sup>2</sup> раз в 1, 8, 15 дни с интервалом 3 недели

**Оптимальный объем**

- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15 дни с интервалом 3 недели  
или
- Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> с интервалом 3 недели  
или
- Капецитабин 2500 мг/м<sup>2</sup> в 1-14 дни с интервалом 3 недели

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛУЧЕВОЙ И ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

### ЛЕЧЕНИЕ IA2, IB1 FIGO

Альтернативный метод сочетанной лучевой терапии (в зависимости от имеющегося облучения). Дистанционная гамма-терапия малого таза СОД=30Гр и локально на зону параметральной клетчатки и тазовые лимфатические узлы СОД=20 Гр или дистанционная конвенциональная лучевая терапия малого таза на ЛЭУ 6-18 МВ СОД=40 Гр и локально на зону параметральной клетчатки и тазовые лимфатические узлы СОД=12 Гр. Или дистанционная конформная лучевая терапия малого таза СОД=46-50 Гр. Внутриволостная лучевая терапия HDR (Ir192) в т.А 7,5 Гр × 4 фракции.

### ЛЕЧЕНИЕ IB2, IIA FIGO

Адювантная лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия малого таза СОД=40-46 Гр)

Альтернативный метод-химиолучевая терапия (см. как для стадии IA2, Ib1 + цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> 5-6 введений

### ЛЕЧЕНИЕ IIB FIGO

При адъювантной лучевой терапии- дистанционная лучевая терапия малого таза СОД 30-40 Гр.

Химиолучевая терапия- цисплатин-40 мг/м<sup>2</sup> + лучевая терапия: Дистанционная гамма-терапия малого таза СОД=30 Гр и локально на зону параметральной клетчатки и тазовых лимфоузлов СОД=20 Гр. Или Дистанционная конвенциональная лучевая терапия малого таза на ЛЭУ 6-18 МВ СОД=40Гр и локально на зону параиетральной клетчатки и тазовых лимфоузлов СОД=12 Гр или Дистанционная конформная лучевая терапия малого таза СОД=46-50 Гр при остаточном инфильтрате в параметрии- локально на зону параметральной клетчатки и тазовых лимфоузлов СОД=6-10Гр. Внутриволостная лучевая терапия HDR (Ir192) в т.А 7,5 Гр × 4 фракции.

### ЛЕЧЕНИЕ IIIA FIGO

Химиолучевая терапия- цисплатин-40 мг/м<sup>2</sup> + лучевая терапия: Дистанционная гамма-терапия малого таза СОД=30 Гр и локально на зону параметральной клетчатки и тазовых лимфоузлов СОД=20 Гр. Или Дистанционная конвенциональная лучевая терапия малого таза на ЛЭУ 6-18 МВ СОД=40 Гр и локально на зону параметральной клетчатки и тазовых лимфоузлов СОД=12 Гр или Дистанционная конформная лучевая терапия малого таза СОД=46-50 Гр при остаточном инфильтрате в параметрии- локально на зону параметральной клетчатки и тазовых лимфоузлов СОД=6-10 Гр. Внутриволостная лучевая терапия HDR (Ir192) в т.А 7,5 Гр × 4 фракции.

### ЛЕЧЕНИЕ IIIB FIGO

#### Т1-2Т1

Комбинированное лечение: неадъювантная/химиолучевая терапия (дистанционная лучевая терапия малого таза СОД=30-40 Гр + цисплатин-40 мг/м<sup>2</sup>) +радикальная гистерэктомия + адъювантная/химиолучевая терапия (контактное облучение культи влагалища СОД=20 Гр с /без дистанционной лучевой терапии малого таза СОД с учетом предыдущего лечения, в среднем до СОД=50 Гр)

Химиолучевая терапия- цисплатин-40 мг/м<sup>2</sup> + лучевая терапия: Дистанционная гамма-терапия малого таза СОД=30 Гр и локально на зону параметральной клетчатки и тазовых лимфоузлов СОД=20 Гр. Или Дистанционная конвенциональная лучевая терапия малого таза на ЛЭУ 6-18 МВ СОД=40 Гр и локально на зону параметральной клетчатки и тазовых лимфоузлов СОД=12 Гр или Дистанционная конформная лучевая терапия малого таза СОД=46-50 Гр при остаточном инфильтрате в параметрии- локально на зону параметральной клетчатки и тазовых лимфоузлов СОД=6-10 Гр. Внутриволостная лучевая терапия HDR (Ir192) в т.А 7,5 Гр × 4 фракции.