

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Цитирование: Хохлова С. В., Давыдова И. Ю., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Крикунова Л. И., Кузнецов В. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 139–150.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-139-150

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, химиотерапия.

Рак шейки матки (РШМ) – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у женщин в мире. Причиной РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ). Онкогенные подтипы ВПЧ 16/18 обнаруживаются у большинства больных РШМ. Основным методом скрининга РШМ является цитологическое исследование мазков по Папаниколау. В настоящее время в развитых странах широко используется тестирование ДНК ВПЧ.

ДИАГНОСТИКА

Обязательные процедуры

- Физикальное исследование;
- ректовагинальный осмотр, цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, кольпоскопия, биопсия всех подозрительных участков шейки матки, при необходимости – конизация;
- клинический анализ крови, биохимический анализ крови (показатели функции печени и почек), коагулограмма, общий анализ мочи, ЭКГ;
- определение уровня SCC в сыворотке (при плоскоклеточном раке);
- рентгенография органов грудной клетки;
- цистоскопия;
- ректороманоскопия;
- экскреторная урография;
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства (результаты не влияют на определение стадии, но учитываются при планировании лечения), шейно-надключичные лимфоузлы.

Оптимальные процедуры

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

СТАДИРОВАНИЕ

Диагноз РШМ устанавливается **только** на основании результатов **гистологического исследования**.

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

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

Классификация РШМ по стадиям (FIGO) и распространенности опухолевого процесса (TNM)

TNM	FIGO	
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли	
T0	Первичная опухоль не определяется	
Tis ^a	Рак in situ, преинвазивный рак (эти случаи не входят в статистику заболеваемости раком шейки матки)	
T1	Стадия I ^b	Опухоль ограничена маткой (распространение на тело матки не учитывается)
T1a	IA	Диагноз ставится только при гистологическом исследовании

TNM	FIGO		
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 ^a	Опухоль, распространявшаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища	
T2a	IIA	Без вовлечения параметрия	
T2a1	IIA1	Размеры опухоли не более 4 см	
T2a2	IIA2	Размеры опухоли более 4 см	
T2b	IIB	С вовлечением параметрия	
T3	Стадия III ^a	Опухоль, вовлекающая стенки таза (при ректальном исследовании отсутствует пространство между опухолью и стенкой таза) или нижнюю треть влагалища, а также все случаи рака шейки матки с гидронефрозом и нефункционирующей почкой	
T3a	IIIA	Вовлечение нижней трети влагалища	
T3b	IIIB	Распространение на стенку таза или гидронефроз и нефункционирующая почка	
	Стадия IV	Опухоль, распространявшаяся за пределы таза или прорастающая слизистую мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV)	
T4	IVA ^a	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки	
M1	IVB	Отдаленные метастазы	
Состояние регионарных лимфатических узлов		Отдаленные метастазы	
NX	Недостаточно данных для оценки	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
N0	Признаков поражения регионарных лимфатических узлов нет	M1 ^e	Имеются отдаленные метастазы
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах		

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

^b Стадии IA1 и IA2 диагностируют на основании результатов гистологического исследования операционных препаратов преимущественно после конизации шейки матки. При конизации

должна быть удалена вся измененная влагалищная часть шейки матки. Если опухоль определяется макроскопически, то следует относить ее к стадии T1b. Глубина инвазии определяется от базальной мембраны, независимо от того, исходит опухоль из поверхностного эпителия или из железистого. Выявление опухолевых эмболов в сосудах не меняет стадию, но должно быть отражено в заключении гистологического исследования, поскольку может повлиять на тактику лечения. Распространение на тело матки не учитывается, поскольку переход опухоли на тело матки до операции выявить очень трудно.

⁸ 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.

⁹ При гидронефрозе и нефункционирующей почке, обусловленных сдавлением мочеточника опухолью, диагностируют стадию III.

¹⁰ Инвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии.

¹¹ Включая метастазы в паховых, поясничных лимфатических узлах, а так же на брюшине, за исключением серозных оболочек органов малого таза. Исключены метастазы во влагалище, серозные оболочки малого таза и придатки.

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

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

Плоскоклеточный рак, NOS:

- ороговевающий;
- неороговевающий;
- базалоидный;
- веррукозный;
- кондиломатозный;
- папиллярный;
- лимфоэпителиальный;
- плоскоклеточно-переходноклеточный;

Дисплазия шейки матки:

- плоскоклеточная метаплазия;
- кандилома;
- плоскоклеточная папиллома;
- переходноклеточная метаплазия.

Аденокарцинома in situ;**Аденокарцинома:**

- эндоцервикальная аденокарцинома, обычный тип
- муцинозная, NOS
 - желудочного типа;
 - кишечного типа;
 - перстневидноклеточная;
- виллогландулярная;
- эндометриоидная;
- светлоклеточная;
- серозная (папиллярная серозная);
- мезонефральная;
- аденокарцинома смешанная с нейроэндокринной карциномой.

Другие эпителиальные опухоли:

- железисто-плоскоклеточная карцинома;
- стекловидноклеточная карцинома;
- аденокистозная карцинома;
- аденобазальная карцинома;
- недифференцированная карцинома.

Нейроэндокринные опухоли:

- высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль
 - карциноид;
 - атипичный карциноид.
- Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома;
- мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома;
- крупноклеточный нейроэндокринная карцинома;

Мезенхимальные опухоли:

- лейомиосаркома;
- рабдомиосаркома;
- злокачественная опухоль оболочки периферического нерва;
- альвеолярная саркома мягких тканей;
- ангиосаркома;
- злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов;
- рабдомиома.

Другие саркомы:

- липосаркома;
- недифференцированная эндоцервикальная саркома;
- опухоль Вильмса.

Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли:

- карциносаркома (злокачественная мюллеровская смешанная опухоль, метастатический рак);
- аденосаркома;
- аденомиома;
- карциносаркома.

Меланоцитарные опухоли:

- меланома;
- голубой невус.

Герминогенные опухоли:

- опухоль желточного мешка.

Лимфоидные и миелоидные опухоли:

- лимфомы;
- миелоидные неоплазии.

Метастатические опухоли.

ЛЕЧЕНИЕ

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

CIN III

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

Микроинвазивная карцинома

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

IA I стадия (инвазия ≤ 3 мм; горизонтальное распространение ≤ 7 мм)

Опухолевые эмболы в лимфатических и кровеносных сосудах не меняют стадию заболевания. Адекватным объемом хирургического вмешательства при РШМ IA I стадии является конизация шейки матки с последующим выскабливанием оставшейся

части цервикального канала и, по показаниям, полости матки при отсутствии опухоли в краях резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала. Если в краях резекции шейки матки или в соскобе из оставшейся части цервикального канала обнаруживаются дисплазия или клетки рака, риск остаточной опухоли достаточно высокий, и, прежде чем определять дальнейшую тактику лечения, необходимо провести повторную конизацию. Это нужно для уточнения степени поражения шейки матки и определения объема последующей операции. Если при глубине инвазии опухоли в строму до 3 мм обнаруживаются раковые эмболы в кровеносных или лимфатических сосудах, возрастает риск метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (до 15%). В этом случае больной следует выполнить модифицированную расширенную экстирпацию матки с придатками (или без придатков) (операция II типа).

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

- При РШМ IA2 стадии показано выполнение модифицированной расширенной экстирпации матки (II тип).
- При противопоказаниях к хирургическому лечению может проводиться лучевая терапия (ЛТ).
- При необходимости сохранить детородную функцию у больной РШМ IA2 стадии FIGO считает возможным выполнить широкую конизацию шейки матки с экстраперитонеальной или лапароскопической тазовой лимфаденэктомией либо расширенную трахелэктомию (тип II).

IB I и IIA I стадии (опухоль < 4 см)

- Показана расширенная экстирпация матки (операция III типа) или ЛТ/химиолучевая терапия по радикальной программе.
- Применение комбинации хирургического лечения с ЛТ достоверно увеличивает частоту осложнений.
- При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах обязательно выполняется поясничная лимфодиссекция.

Группа высокого риска прогрессирования: при наличии одного из факторов высокого риска прогрессирования после расширенной экстирпации матки III типа (метастазы в лимфатических узлах, поражение параметриев или опухоль в краях резекции влагалища) показано проведение адьювантной химиолучевой терапии (ЛТ + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² на протяжении лучевой терапии).

Группа промежуточного риска прогрессирования: при отсутствии факторов высокого риска прогрессирования после расширенной экстирпации матки III типа, но при наличии как минимум двух из трех факторов (инвазия опухоли более

чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки; инвазия опухолью лимфатических и кровеносных сосудов; большой размер первичной опухоли (≥ 4 см)) показано проведение адьювантной ЛТ.

Группа низкого риска прогрессирования: при отсутствии факторов высокого риска прогрессирования после расширенной экстирпации матки III типа, но при наличии одного из трех факторов (инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки; инвазия опухолью лимфатических и кровеносных сосудов; большой размер первичной опухоли (≥ 4 см)) адьювантное лечение не показано.

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

IB2 и IIA2 стадии (опухоль > 4 см)

Возможны несколько вариантов лечения.

- Расширенная экстирпация матки (операция III типа). При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах обязательно выполняется поясничная лимфодиссекция. Адьювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при IB1 и IIA1 стадиях РШМ (см. выше).
- Химиолучевое лечение (ЛТ + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² на протяжении лучевой терапии). Проведение адьювантной гистерэктомии после химиолучевой терапии не рекомендовано.
- Неoadьювантная химиотерапия (ХТ) с последующей расширенной экстирпацией матки III типа. Адьювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при IB1 и IIA1 стадиях РШМ (см. выше).

IIВ – IVA стадии

- Стандартом является проведение химиолучевого лечения (ЛТ + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² на протяжении лучевой терапии). Перед ЛТ, при необходимости, выполняется КТ/МРТ брюшной полости и малого таза, ПЭТ-КТ для оценки распространенности процесса.
- Ряд авторов допускают возможность проведения хирургического вмешательства при РШМ IIВ стадии. Это позволяет избежать поздних осложнений ЛТ и химиолучевого лечения у пациенток, не имеющих факторов неблагоприятного прогноза (таких как метастазы в лимфатических узлах, поражение параметриев и др.). У молодых пациенток можно сохранить функцию яичников и эластичность влагалища. При наличии метастазов в лимфатических узлах у молодых пациенток

производится транспозиция яичников из зоны облучения. Кроме того, удаление первичной опухоли предотвращает возникновение радиорезистентности первичной опухоли. Недостатками выполнения операции на первом этапе является риск осложнений, связанный с комбинированным или комплексным лечением пациенток.

- В случае метастатического поражения тазовых и/или поясничных лимфатических узлов возможно выполнение экстраперитонеальной лимфаденэктомии с последующим проведением химиолучевой терапии по радикальной программе. При поражении поясничных лимфатических узлов облучение проводится расширенным полем.
- Химиолучевая терапия по радикальной программе должна проводиться не более 6-7 недель, в адекватных дозах (85–90 Гр на т. А, 55–60 Гр на т. В). Увеличение продолжительности химиолучевой терапии снижает выживаемость больных.
- Роль адьювантной ХТ после химиолучевого лечения по радикальной программе не ясна. Только одно исследование указывает на значительное преимущество использования адьювантной химиотерапии после химиолучевого лечения по радикальной программе. Пациентки со IIB2 – IV стадиями РШМ получали цисплатин 40 мг/м² + гемцитабин 125 мг/м² еженедельно на фоне ЛТ по радикальной программе и 2 курса адьювантной ХТ после окончания ЛТ (цисплатин 50 мг/м² в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни с интервалом в 3 недели). У пациенток, получавших адьювантную ХТ, отмечалось достоверное улучшение как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости.
- Эффективность проведения неоадьювантной ХТ перед операцией изучается.
- Проведение неоадьювантной ХТ с поледующей ЛТ не улучшает выживаемость по сравнению с проведением только ЛТ.
- У части больных без перехода опухоли на стенку таза альтернативой химиолучевому лечению может служить экзентерация малого таза (особенно при наличии свищей). Выполнение этого вмешательства возможно первичным больным РШМ IVA стадии и больным с центральным рецидивом, вовлекающим мочевой пузырь и/или прямую кишку, не переходящим на стенку таза, при отсутствии диссеминации по брюшине и отдаленных метастазов. Чаще выполняется тотальная экзентерация малого таза (включающая удаление мочевого пузыря, матки, влагалища и прямой кишки). В редких случаях операция может быть ограничена передней экзентерацией (удаление мочевого пузыря, матки, влагалища) или задней экзентерацией (удаление матки, влагалища и прямой кишки).
- При наличии триады симптомов: односторонний отек нижней конечности, ишиалгия и блок мочеточника, когда в большинстве случаев диагностируется переход опухоли на стенку таза, хирургическое лечение не показано. Таким больным возможно проведение паллиативного лечения.

IVB стадия

Для пациенток с отдаленными метастазами вариантом лечения является системная платиносодержащая химиотерапия, возможна монотерапия цисплатином (см. системная химиотерапия).

Прогрессирование РШМ

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

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

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

- химиолучевой терапии;
- экзентерации малого таза.

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

Режимы химиотерапии

Системная химиотерапия первой линии (до 6 циклов или до прогрессирования). В неоадьювантном режиме используются те же режимы (2-3 курса).

Минимальный объем:

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

Оптимальный объем:

- паклитаксел 175 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день с интервалом 3 недели, или
- паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5-6 в 1-й день с интервалом 3 недели, или
- цисплатин 50 мг/м² в 1-й день + топотекан 0,75 мг/м² в 1-й – 3-й дни с интервалом 3 недели, или
- цисплатин 50 мг/м² в 1-й день + ифосфамид 5000 мг/м² 24-часовая инфузия с месной 400 мг/м² 3 раза в день в 1-й день каждые 3 недели, или
- цисплатин 50 мг/м² в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни с интервалом 3 недели, или

- цисплатин 40 мг/м² в 1-й, 8-й дни + иринотекан 60 мг/м² в 1-й, 8-й дни с интервалом 3 недели.

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

- Паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + топотекан 0,75 мг/м² в 1-й – 3-й дни с интервалом 3 недели.

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

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

Минимальный объем:

- митомицин – 7,5 мг/м² 1 раз в 6 недель или
- иринотекан 125 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни с интервалом 3 недели.

Оптимальный объем:

- гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни с интервалом 3 недели, или
- доцетаксел 75 мг/м² с интервалом 3 недели, или
- капецитабин 2500 мг/м² в 1-й – 14-й дни с интервалом 3 недели.

Лучевая терапия

Послеоперационная сочетанная лучевая терапия (выполняется через 21-28 дней после операции)

- **Дистанционная лучевая терапия**

Ложе первичной опухоли

- Конвенциональная лучевая терапия СОД = 40 Гр (КТ 2-2,5 D).
- Конформная лучевая терапия СОД – 40-50 Гр (КТ или МРТ, 3 D, ускоритель электронов с МЛК).

Регионарные лимфатические узлы (т. т. В)

- Конвенциональная лучевая терапия СОД – 40 – 50 Гр (КТ 2-2,5 D)
- Конформная лучевая терапия СОД – 40-50 Гр (КТ или МРТ, 3 D, ускоритель электронов с МЛК).

- **Внутриполостная лучевая терапия** (на брахитерапевтических аппаратах): HDR (192 Jp, 60 Co).

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

Сочетанная лучевая терапия по радикальной программе

- **Дистанционная лучевая терапия**
 - Конвенциональная лучевая терапия РОД – 2 Гр, СОД – 30-40 Гр с последующим локальным облучением области параметральной клетчатки и тазовых лимфатических узлов СОД – 12-20 Гр (КТ 2-2,5 D).
 - Конформная лучевая терапия СОД – 50 Гр (ускоритель электронов с МЛК) малого таза и зон регионарного метастазирования.
- **Внутриполостная лучевая терапия** (на брахитерапевтических аппаратах): HDR (192 Ir, 60 Co).
 - РОД 7-7,5 Гр в т. А I раз в неделю СОД – 40-49 Гр.
 - Суммарные дозы от курса сочетанной лучевой терапии: в т. А – 80-82 Гр, в т.В – 60 Гр.

НАБЛЮДЕНИЕ

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