

# Діагностика і лікування раку шийки матки

Практичне керівництво Національної всеобщої онкологічної мережі (NCCN) США, версія 1.2011

**По прогнозам, в 2010 г. в США буде діагностовано 12 200 нових випадків раку шийки матки (РШМ) і це захворювання стане причиною смерті 4200 жінок. На протязі останніх років захворюваність РШМ в США знижувалась, однак цей показник залишається високим в окремих етнічних групах (середі латиноамериканок, представниць негроїдної і монголоїдної рас). Сьогодні РШМ є значимою проблемою не тільки в США, але і в усьому світі. В 2002 г. глобальна захворюваність РШМ становила 493 200 випадків, смертність – 282 500 випадків. Серед найбільш частих злоякісних новоутворень у жінок РШМ в цілому займає 3-є місце, а в розвиваючихся країнах – 2-є місце. 78% смертельних ісходів, викликаних РШМ, настають в розвиваючихся країнах.**

Важливим фактором ризику розвитку РШМ вважається персистируюча інфекція папіломавірусом людини (HPV). Захворюваність РШМ і інфікованість HPV в популяції знаходяться в тісній взаємозв'язі. Розповсющеність хронічної HPV-інфекції в країнах з високою захворюваністю РШМ становить 10-20%, в країнах з низкою захворюваністю – 5-10%. Імунізація проти HPV захищає жінок від інфікування певними типами HPV і таким чином запобігає розвитку специфічного HPV-РШМ. Крім HPV-інфекції, до епідеміологічних факторів ризику розвитку РШМ відносять куріння, паритет родов, використання контрацептивів, ранній вік першого статевих акту, велика кількість статевих партнерів, хронічна імуносупресія і наявність в анамнезі захворювань, передаваних статевим шляхом.

Около 80% всіх випадків РШМ становлять плоскоклітинний рак, около 20% – аденокарцинома. В розвинутих країнах відзначається значительне зниження захворюваності плоскоклітинним РШМ і смертності від цієї патології, що передположително пов'язано з ефективним скринингом. В той же час захворюваність аденокарциномою шийки матки на протязі останніх 30 років збільшується, вероятно, внаслідок менш ефективності цервікального цитологічного скринингу в виявленні цього типу РШМ. Підвищити ймовірність виявлення аденокарциноми можуть методи скринингу, включаючи дослідження на HPV. Вакцинація проти HPV може знизити захворюваність як плоскоклітинним раком, так і аденокарциномою шийки матки.

## Діагностика і початкове обстеження

В даному керівництві NCCN обговорюються діагностика і лікування плоскоклітинного, аденоплоскоклітинного раку і аденокарциноми шийки матки і не розглядаються нейроендокринні карциноми, мелкоклітинний рак, стекловидноклітинні карциноми, саркоми і опухолі інших гістологічних типів.

Методи обстеження, рекомендовані Міжнародною федерацією акушерства і гінекології (FIGO) для стадіювання процесу, включають кольпоскопію, біопсію, конізацію шийки, цистоскопію і проктосигмоїдоскопію. Більш складні радіологічні і хірургічні методи в системі стадіювання FIGO не враховуються. Однак в США для вибору оптимального методу лікування часто використовуються комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), комбінована позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ-КТ) і хірургічне стадіювання.

На найраніших стадіях РШМ може бути бессимптомним або проявлятися водянистими виділеннями із

влагалища, кровоточеннями (після полового акту і/або періодичними). Ці ранні симптоми часто не розпізнаються пацієнткою. Враховуючи доступність шийки матки, точний діагноз в більшості випадків встановлюється з допомогою цервікальної цитології, теста Папаніколау (Пап-тест) або цервікальної біопсії. Конізація (конізація) рекомендується в випадках, коли цервікальної біопсії недостатньо для визначення інвазивності або існує необхідність в точній оцінці мікроінвазивного процесу.

Методи цервікального цитологічного скринингу менш ефективні в діагностиці аденокарциноми, так як аденокарцинома in situ уражає ділянки шийки, з яких важче отримати матеріал (т. е. ендцервікальний канал).

План обстеження для пацієнток з вищевказаними симптомами, що викликають підозру на РШМ, включає фізикальний огляд, загальний аналіз крові, дослідження функції печінки і нирок. При наявності показань (наприклад, для виключення ураження проксимальної частини ендцервікса)

використовуються радіологічні методи (рентгенографія, КТ або ПЕТ-КТ, МРТ); пацієнткам з опухольми стадії ІВ і нижче візуалізація вимагає рідко. Цистоскопія і проктоскопія необхідні при клінічному підозрінні на залучення в опухольовий процес мочевого бульбара або прямої кишки.

В даний час для визначення стадії і лікування РШМ все частіше використовуються лапароскопічні і роботизовані втручання, однак віддаленні результати застосування цих методів поки не відомі. В деяких медичних закладах лапароскопічне стадіювання, лімфаденектомія і гістеректомія є рутинною практикою. В ряду досліджень була показана низька частота рецидивів у пацієнток, перенеслих лапароскопічну радикальну гістеректомію, після 3-6 років спостереження. Роботизована радикальна гістеректомія, також відносячись до мінінвазивним хірургічним методам, використовується переважно у пацієнток з РШМ ранніх стадій. К потенційним перевагам лапароскопічного і роботизованого підходів відносять зменшення тривалості перебування в стаціонарі і більш швидку реабілітацію пацієнток.

## Визначення стадії

Враховуючи, що доступність і, відповідно, частота використання неінвазивних радіографічних методів візуалізації в різних регіонах світу суттєво відрізняються, стадіювання за системою FIGO передбачає застосування лише кількох з них: рентгенографії грудної клітки, внутрішньої пієлографії (ВПГ) і барієвої клізми. В цілому стадіювання РШМ в значительній ступені ґрунтується на клінічному обстеженні. Незважаючи на те, що хірургічне стадіювання є більш точним, ніж клінічне, в країнах з низьким рівнем ресурсів охорони здоров'я його виконання часто є неможливим. В даній версії керівництва NCCN використовуються визначення і система стадіювання FIGO 2009 г. (Pecorelli, 2009), затверджені Американським об'єднаним комітетом по раку (AJCC) в 2010 г. (Edge, 2010) (табл. 1). Стадія ІІА тепер відокремлюється на стадію ІІА1 (опухоль  $\leq 4$  см) і стадію ІІА2 (опухоль  $> 4$  см), що є єдиним зміною порівняно з системою FIGO 1994 г.

Слід підкреслити, що залучення лімфатического судинного простору (ВЛСП) в класифікації FIGO не враховується, так як патологія не завжди може бути точно визначена присутністю ВЛСП в зразках тканин. По думці деяких експертів NCCN, при наявності в матеріалі явного ВЛСП схеми терапії, призначені для стадії ІА1, краще не використовувати: в таких випадках рекомендується терапія як для стадії ІВ1.

МРТ, КТ і ПЕТ-КТ можуть допомогти вибрати лікування, однак для стадіювання не використовуються.

## Первична терапія

В якості первинної терапії РШМ ранніх стадій використовується хірургічне лікування або променева терапія (ЛТ).

Таблиця 1. TNM-класифікація AJCC і система хірургічного стадіювання FIGO раку шийки матки

Категорія TNM	Стадія FIGO	Хірургічно-патологічні характеристики
<b>Первична опухоль (T)</b>		
TX		Первичну опухоль оцінити неможливо
T0		Признаки первинної опухолі відсутні
Tis*		Карцинома in situ (преінвазивний рак)
T1	I	Рак, обмежений шийкою матки (розповсюдження на тіло матки повинно бути виключено)
T1a**	IA	Інвазивний рак, діагностований тільки за даними мікроскопії. Інвазія стромы $\leq 5$ мм починаючи з основи епітелію; горизонтальне розповсюдження $\leq 7$ мм. Залучення судинного простору (венозного або лімфатического) на класифікацію не впливає
T1a1	IA1	Глибина інвазії стромы $\leq 3$ мм; горизонтальне розповсюдження $\leq 7$ мм
T1a2	IA2	Глибина інвазії стромы $> 3$ мм і $\leq 5$ мм; горизонтальне розповсюдження $\leq 7$ мм
T1b	IB	Макроскопічно помітна опухоль, обмежена шийкою матки, або мікроскопічний очаг більше T1a/IA2 <sup>#</sup>
T1b1	IB1	Макроскопічно помітна опухоль $\leq 4$ см в найбільшій вимірі
T1b2	IB2	Макроскопічно помітна опухоль $> 4$ см в найбільшій вимірі
T2	II	РШМ з інвазією за межі матки, але не в стінку тазу і не в нижню третю частину влагалища
T2a	IIA	Опухоль без інвазії параметрія
T2a1	IIA1	Макроскопічно помітна опухоль $\leq 4$ см в найбільшій вимірі
T2a2	IIA2	Макроскопічно помітна опухоль $> 4$ см в найбільшій вимірі
T2b	IIB	Опухоль з інвазією параметрія
T3	III	Опухоль розповсюджується на стінку тазу і/або нижню третю частину влагалища, і/або викликає гідронефроз або нефункціонуючу нирку <sup>##</sup>
T3a	IIIA	Опухоль розповсюджується на нижню третю частину влагалища; стінка тазу не залучена
T3b	IIIB	Опухоль розповсюджується на стінку тазу і/або викликає гідронефроз або нефункціонуючу нирку
T4	IVA	Опухоль інвадує слизову мочевого бульбара або прямої кишки і/або розповсюджується за межі малого тазу (бульбазного набутка не достатньо, щоб класифікувати РШМ як T4)
<b>Регіонарні лімфатическі вузли (N)</b>		
NX		Регіонарні ЛУ оцінити неможливо
N0		Метастази в регіонарних ЛУ відсутні
N1		Метастази в регіонарних ЛУ
<b>Віддаленні метастази (M)</b>		
M0		Віддаленні метастази відсутні
M1	IVB	Віддаленні метастази (включаючи розповсюдження на бриюшину; залучення надключичних, середостенних і парааортальних ЛУ, легких, печінки і кісток)

Примечания.

\* В систему FIGO більше не входить стадія 0 (Tis).

\*\* Все макроскопічно помітні очаги (навіть при поверхнової інвазії) класифікуються як T1b/IB.

# Все макроскопічно помітні очаги (навіть при поверхнової інвазії) вважаються карциномами стадії ІВ. Під інвазією розуміють вимірену інвазію стромы максимальної глибини 5 мм з горизонтальним розповсюдженням не більше 7 мм. Глибину інвазії виміряють починаючи з основи епітелію первинної ткани – поверхнової або залізистої – і завжди вказують в мм, навіть в випадках ранньої (мінімальної) інвазії стромы (~1 мм). Залучення судинного і/або лімфатического простору на стадіювання не впливає.

## При ректальному дослідженні між опухолью і тазовою стінкою відсутнє вільне простору. Сюди ж відносять всі випадки гідронефроза або нефункціонуючої нирки, якщо не відомі інші причини цих станів.

Продолжение на стр. 22.

## Діагностика і лічення раку шийки матки

Практичне керівництво Національної всеобщої онкологічної мережі (NCCN) США, версія 1.2011

Продолжение. Начало на стр. 21.

Таблица 2. Относительный риск смерти в 5 клинических исследованиях одновременной ХЛТ

Исследование	Стадия FIGO	Контрольная группа	Группа сравнения	ОР смерти в группе сравнения
Keys	IB2	ЛТ	ЛТ + цисплатин еженедельно	0,54
Rose, Bundy, Watkins	IIB-IVA	ЛТ + гидроксимочевина	ЛТ + цисплатин еженедельно	0,61
			ЛТ + цисплатин, 5-фторурацил и гидроксимочевина	0,58
Morris	IB2-IVA	ЛТ с большим полем	ЛТ + цисплатин и 5-фторурацил	0,52
Whitney	IIB-IVA	ЛТ + гидроксимочевина	ЛТ + цисплатин и 5-фторурацил	0,72
Peters	IB, IIA	ЛТ	ЛТ + цисплатин и 5-фторурацил	0,50

Первый из этих методов обычно применяется у больных с более низкими стадиями заболевания и меньшими по размеру опухолями (стадии IA, IB1, иногда IIA1). Результаты 5 рандомизированных клинических исследований (табл. 2) свидетельствуют о том, что для РШМ стадий IB2-IVA первичной терапией выбора является одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ). ХЛТ также используется у пациенток, у которых по каким-либо причинам не может быть выполнена гистерэктомия. Лечение аденокарциномы было посвящено ограниченное количество исследований; недавно проведенный анализ показал, что эти опухоли можно эффективно лечить с использованием подходов, которые применяются при плоскоклеточном раке.

**Клинические исследования и принципы выбора терапии**

В рандомизированном исследовании итальянские авторы сравнивали эффективность ЛТ с таковой радикальной гистерэктомии, дополненной лимфаденэктомией (Landoni, 1997). У женщин с хирургической стадией рT2b (соответствует стадии IIB по FIGO), а также у пациенток с более распространенным заболеванием (<3 мм стромы шейки матки, не вовлеченной в опухолевый процесс; макро- или микроскопические метастазы в регионарных ЛУ) после операции использовали адьювантную ЛТ. По частоте клинических исходов группы ЛТ и радикальной гистерэктомии ± адьювантная ЛТ не различались, однако комбинированный подход к лечению сопровождался более высокой частотой осложнений. Это исследование было подвергнуто критике за широкое использование послеоперационной ЛТ в группе хирургического лечения и высокую частоту осложнений.

Одновременная ХЛТ с использованием химиотерапии, основанной на цисплатине (в монотерапии или в комбинации с 5-фторурацилом), является методом выбора при РШМ стадий IB2, II, III и IVA. В 5 рандомизированных клинических исследованиях одновременная ХЛТ снижала риск смерти на 30-50% по сравнению с ЛТ. Поиск режима ХТ, наиболее подходящего для использования одновременно с ЛТ, продолжается, однако в указанных 5 исследованиях четко продемонстрирована роль ХЛТ, в которой базисным химиотерапевтическим средством является цисплатин. Основываясь на этих данных, Национальный институт рака США (NCI) настоятельно рекомендует применять ХЛТ вместо ЛТ для лечения инвазивного РШМ. Длительное наблюдение участниц 3 из 5 данных исследований подтвердило, что одновременная цисплатинсодержащая

ХЛТ улучшает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с ЛТ ± гидроксимочевина (Rose, 2007; Eifel, 2004; Stehman, 2007). Недавно проведенный Кокрановский метаанализ показал, что ХЛТ приводила к улучшению 5-летней выживаемости на 6% (ОР 0,81;  $p < 0,001$ ) (CCSMAC, 2008). В крупном канадском реестре ( $n=4069$ ) также было продемонстрировано, что ХЛТ улучшает исходы по сравнению с ЛТ.

В целом ХЛТ переносится хорошо, однако не лишена ближайших и отдаленных побочных эффектов. Некоторые онкологи считают, что добавление к ЛТ монохимиотерапии цисплатином более предпочтительно, чем комбинации цисплатин + 5-фторурацил, так как последняя может быть более токсичной (Monk, 2007). У пациенток, которые не переносят цисплатинсодержащую ХЛТ, альтернативным режимом является проведение ЛТ с одновременным назначением карбоплатина или химиопрепарата, не содержащего платины. Следует отметить, что при ХЛТ химиотерапия обычно начинается в день, когда проводится внешнелучевая терапия на область малого таза. Так называемую системную консолидацию (т. е. добавление ХТ после ХЛТ) рекомендуется использовать только в рамках клинических исследований.

**РШМ ранних стадий**

После всестороннего клинического обследования пациентки и определения стадии заболевания проводится хирургическое лечение либо ЛТ. Выбор метода терапии основан на системе стадирования FIGO.

**Заболевание стадии IA1.** Пациенткам с клинической стадией IA1 обычно рекомендуется проведение экстрафасциальной (простой) гистерэктомии; в качестве альтернативы можно выполнять модифицированную радикальную гистерэктомию с лимфаденэктомией тазовых ЛУ (при инвазии опухоли в лимфососудистое пространство). Если пациентка неоперабельна по медицинским причинам или желает сохранить фертильность, при условии получения негативного края после конусной биопсии возможно наблюдение. Кроме того, женщинам, желающим сохранить фертильность, может быть проведена трахелектомия с лимфаденэктомией тазовых ЛУ ± лимфаденэктомия парааортальных ЛУ.

**Заболевание стадии IA2.** Опухоли стадии IA2 можно лечить путем радикальной гистерэктомии или радикальной трахелектомии с лимфаденэктомией тазовых ЛУ. Дополнительная лимфаденэктомия парааортальных ЛУ показана пациенткам с верифицированными

либо подозреваемыми метастазами в тазовых ЛУ.

Альтернативным методом лечения заболевания стадии IA2 является брахитерапия ± облучение таза с суммарной дозой 75-80 Гр. Эта доза рекомендуется большинству больных и была вычислена путем суммирования дозы обычной внешнелучевой фракционированной терапии и низкоинтенсивной (40-70 сГр/ч) брахитерапии. При использовании высокоинтенсивной брахитерапии суммарная доза подбирается с учетом толерантности нормальных тканей и на основании вычисления биологической эквивалентности.

**Заболевание стадий IB и IIA.** В зависимости от стадии заболевания и опухолевой массы пациенткам с опухолями IB и IIA может быть проведено хирургическое лечение, ЛТ или одновременная ХЛТ. До принятия решения о выборе метода терапии может потребоваться проведение ПЭТ-КТ для исключения распространения опухоли за пределы малого таза. Оперативный метод лечения подразумевает выполнение радикальной гистерэктомии с двусторонней лимфаденэктомией тазовых ЛУ ± лимфаденэктомия парааортальных ЛУ. Последняя показана пациенткам с более крупными опухолями и/или при верифицированных или подозреваемых метастазах в тазовых ЛУ. По мнению некоторых авторов, сначала следует выполнить лимфаденэктомию тазовых ЛУ; если метастазы в них отсутствуют, далее проводится радикальная гистерэктомия. В случае обнаружения метастазов в тазовых ЛУ гистерэктомия не рекомендуется; в дальнейшем такие пациентки должны быть подвергнуты ХЛТ.

Пациенткам с опухолями IB1 ≤2 см, желающим сохранить фертильность, может быть проведена радикальная трахелектомия с лимфаденэктомией тазовых ЛУ ± лимфаденэктомия парааортальных ЛУ. В исследовании Diaz (2008) клинические исходы у пациенток с РШМ стадии IB1, перенесших радикальную трахелектомию или радикальную гистерэктомию, после 4 лет наблюдения не различались. В исследовании Shepherd (2006) включали пациенток с РШМ ранних стадий, планировавших забеременеть после радикальной трахелектомии. 5-летний кумулятивный показатель беременности составил 52,8%; частота рецидива рака была низкой, однако частота выкидышей была выше по сравнению с общепопуляционной. У молодых (<45 лет) пременопаузальных женщин с плоскоклеточным РШМ ранних стадий, которые предпочли сохранение яичников (т. е. проведение только гистерэктомии), вероятность метастазов в яичниках была низкой (Landoni, 2007; Shimada, 2006).

Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что путем проведения биопсии сторожевого ЛУ можно уменьшить необходимость в лимфаденэктомии тазовых ЛУ у пациенток с РШМ ранних стадий (Lecuru, 2009; Altgassen, 2008; Fader, 2008). Тем не менее эта методика пока не прошла утверждение и в настоящее время остается перспективным направлением дальнейших исследований.

У пациенток с РШМ стадии IB или IIA (включая больных, которым не может быть выполнена гистерэктомия) альтернативным методом лечения является комбинированная ЛТ (внешнелучевая

на область таза + брахитерапия) ± одновременная цисплатинсодержащая ХТ. Однако следует отметить, что такой подход, доказанно эффективный у больных РШМ более поздних стадий, у пациенток с опухолями стадий IB1 и IIA1 специально не изучался, что требует тщательного анализа соотношения пользы и риска в этой популяции женщин.

У больных с РШМ стадий IB2 и IIA2, получающих полнотазовую ЛТ, одновременная цисплатинсодержащая ХТ значительно улучшает выживаемость (Keys, 1999; Morris, 1999).

**РШМ поздних стадий**

Традиционно в эту категорию включали РШМ стадий IIB-IV (т. е. с местнораспространенным РШМ). Однако в настоящее время многие онкологи к РШМ поздних стадий также относят опухоли IB2 и IIA2.

У больных, получающих первичную ХЛТ, важнейшим является объем ЛТ, который выбирают в зависимости от вовлечения тазовых и парааортальных ЛУ. При заболевании стадии IB2 и выше рекомендуется проведение радиологических исследований (включая ПЭТ-КТ). Исключить распространение опухоли на проксимальную часть эндометрикса помогает МРТ. При получении неоднозначных данных визуализирующих исследований следует выполнить пункционную биопсию. Возможно проведение хирургического стадирования (экстраперитонеальной или лапароскопической лимфаденэктомии), позволяющего обнаруживать микрометастазы в ЛУ.

У пациенток без метастазов в ЛУ или с метастазами исключительно в тазовых ЛУ, верифицированными только с помощью хирургического стадирования, лечение состоит в ЛТ на область таза с одновременной цисплатинсодержащей ХТ и брахитерапией. Больным с опухолевым поражением парааортальных ЛУ или метастазами в тазовых ЛУ, выявленными с помощью визуализирующих методов, показана экстраперитонеальная лимфаденэктомия с последующим проведением ЛТ с широким полем, одновременной цисплатинсодержащей ХТ и брахитерапией.

Пациенткам с метастазами в парааортальных ЛУ, у которых также обнаружены отдаленные метастазы, показана системная ХТ и индивидуализированная ЛТ.

**Метастатический РШМ**

У пациенток с отдаленными метастазами (стадия IVB) первичным лечением, как правило, является цисплатинсодержащая ХТ. Для уменьшения объема опухоли в малом тазу и облегчения симптомов может быть назначена индивидуализированная ЛТ.

**Адьювантная терапия**

Адьювантная терапия показана после радикальной гистерэктомии в зависимости от результатов патологического исследования удаленных тканей и стадии заболевания. Наблюдение (выжидательную тактику) можно использовать у пациенток с РШМ стадий IA2, IB1 и IIA1, не имеющих метастазов в ЛУ и факторов риска после радикальной гистерэктомии. В случае обнаружения факторов риска (по данным патологического исследования) после радикальной гистерэктомии показана адьювантная терапия. Пациенткам с РШМ стадий

IA2, IB1 и ПА1 без метастазов в ЛУ после операции, но с крупной первичной опухолью, глубокой инвазией стромы и/или ВЛСП рекомендуется ЛТ на область таза ± одновременная цисплатинсодержащая ХТ.

В рандомизированном исследовании GOG-92 адьювантная ЛТ на область таза сравнивалась с отсутствием терапии у пациенток с РШМ стадии IB без метастазов в ЛУ, перенесших гистерэктомию и лимфаденэктомию тазовых ЛУ (Sedlis, 1999). Условием включения в это исследование было наличие не менее 2 факторов риска из следующих: инвазия стромы более чем на треть, ВЛСП, диаметр опухоли в шейке >4 см. Метастазы в ЛУ и положительный хирургический край служили критериями исключения. Через 2 года показатель безрецидивной выживаемости составил 88% в группе ЛТ и 79% в группе, в которой лечение не проводилось. Долгосрочное наблюдение (12 лет) подтвердило, что ЛТ на область таза улучшает выживаемость без прогрессирования; кроме того, отмечена тенденция к улучшению общей выживаемости ( $p=0,07$ ) (Rotman, 2006).

Пациенткам с метастазами в тазовых ЛУ, положительным хирургическим краем и/или распространением опухоли на параметрий показана послеоперационная ЛТ на область таза с одновременной цисплатинсодержащей ХТ ± вагинальная брахитерапия. Последняя особенно рекомендуется больным с положительным краем слизистой влагалища. У пациенток с ранним РШМ, перенесших радикальную гистерэктомию с лимфаденэктомией тазовых ЛУ и относящихся к группе высокого риска прогрессирования (метастазы в ЛУ, положительный хирургический край и/или инвазия параметрия), одновременная ХЛТ значительно улучшает общую выживаемость (Peters, 2000). В исследовании Intergroup Trial 0107 продемонстрирована статистически достоверная эффективность адьювантной ЛТ на область таза с одновременной ХТ цисплатином и 5-фторурацилом в лечении пациенток с РШМ стадий IA2, IB и ПА, у которых по данным патологического исследования были обнаружены метастазы в ЛУ, положительный хирургический край и/или распространение опухоли на параметрий (Peters, 2000).

Наличие метастазов в парааортальных ЛУ является показанием к проведению КТ или ПЭТ-КТ грудной клетки. При обнаружении отдаленных метастазов возможна биопсия подозрительных очагов. Пациенткам без отдаленных метастазов рекомендуется ЛТ с широким полем (включая таз и парааортальные ЛУ) с одновременной цисплатинсодержащей ХТ ± брахитерапия. Больным с отдаленными метастазами показана системная ХТ и индивидуализированная ЛТ.

#### Наблюдение

Специально спланированные исследования, в которых бы сравнивались различные методы наблюдения пациенток с РШМ после первичной терапии, не проводились. Нижеприведенные рекомендации по наблюдению основаны на соответствующем опыте учреждений, входящих в состав NCCN.

Наблюдение состоит из сбора анамнеза, физикального осмотра и цитологического исследования материала из шейки матки и влагалища с интервалом 3-6 мес первые 2 года, затем каждые 6 мес в течение 3-5 лет, после чего ежегодно. По мнению некоторых клиницистов, проведение строгого цитологического скрининга не обосновано, так как Пап-тест не обнаруживал рецидивы

у пациенток с РШМ I-II стадий, не имеющих симптомов после лечения (Bodurka-Beyers, 2000; Morice, 2004). Учитывая недостаточную эффективность в обнаружении рецидивов РШМ цервикального и вагинального цитологического исследования как единственного метода скрининга (Elit, 2009), первоочередное значение принадлежит качественному клиническому обследованию и высокой настороженности врача. Кроме того, пациенток необходимо информировать относительно симптомов, которые могут свидетельствовать о рецидиве.

У больных с высоким риском локорегионарного (центрального или парааортального) рецидива с помощью ПЭТ-КТ можно обнаруживать бессимптомные очаги заболевания, которые являются потенциально излечимыми (Monk, 2005; Schwarz, 2007; Sironi, 2007). Ежегодная рентгенография грудной клетки является необязательной и проводится по усмотрению врача (Elit, 2009; Zanagnolo, 2009). По показаниям могут раз в полгода назначаться полный анализ крови, определение азота мочевины в крови и креатинина в сыворотке. Пациентки с персистирующим или рецидивировавшим РШМ нуждаются в дополнительном обследовании с помощью визуализирующих методов (по клиническим показаниям), а также в хирургической ревизии подозрительных областей с последующей терапией рецидива (см. далее).

После ЛТ на область таза рекомендуется установка вагинальных расширителей, так как пациентки, получившие ЛТ, имеют высокий риск развития стеноза влагалища, который может нарушать половую функцию. Женщины могут применять вагинальные расширители как для профилактики, так и для лечения стеноза влагалища. Расширители можно использовать через 2-4 нед после завершения ЛТ и неопределенно долго ([www.ukons.org/storage/dilators\\_guidelines.pdf](http://www.ukons.org/storage/dilators_guidelines.pdf)).

Женщины, перенесшие лечение по поводу РШМ, имеют повышенный риск развития рака других локализаций (Chaturvedi, 2009). ЛТ на область таза, проведенная по поводу РШМ, повышает риск развития радиационно-индуцированных новообразований тазовой области, особенно в облученных органах, располагающихся близко к шейке матки (в толстой кишке, прямой кишке, анусе, мочевом пузыре); следовательно, такие пациентки нуждаются в соответствующем наблюдении (Chaturvedi, 2009; Kumar, 2009).

#### Лечение рецидива

##### Локальная/регионарная терапия

Пациенток, у которых после первичной терапии РШМ был диагностирован локализованный рецидив, необходимо обследовать для определения того, какой метод лечения лучше использовать – ЛТ или операцию.

Больным с локальным/регионарным рецидивом, не получавшим ранее ЛТ, а также пациенткам, у которых рак рецидивировал за пределами ранее облученной области, рекомендуется опухольнаправленная ЛТ с одновременной платиносодержащей ХТ ± брахитерапия; при операбельности также может быть проведена хирургическая резекция. При ХЛТ по поводу рецидива, как правило, используется цисплатин в монотерапии или в комбинации с 5-фторурацилом (Kim, 2003; Chung, 2005).

Пациенткам с центральным тазовым рецидивом рекомендуется тазовая экзентерация ± интраоперационная ЛТ (ИОЛТ) (Berek, 2005; Goldberg, 2006;

Fleisch, 2007). Периоперационная летальность составляет около 5% или ниже; выживаемость достигает 50% (Morley, 1989). После такого радикального лечения больные нуждаются в адекватной реабилитации, направленной на минимизацию психосоциальных и психосексуальных последствий операции и включающей реконструктивные вмешательства (Goldberg, 2006; Soper, 2007; Mirhashemi, 2002; Turns, 2001). У некоторых пациенток с небольшими центральными очагами (<2 см) вместо экзентерации может быть проведена радикальная гистерэктомия или брахитерапия.

У больных с нецентральным рецидивным РШМ возможен один из следующих подходов: резекция с ИОЛТ хирургических краев; опухольнаправленная ЛТ ± ХТ; ХТ; наилучшее поддерживающее лечение; участие в клиническом исследовании.

В случае рецидива после 2-й линии терапии (операция или ЛТ) прогноз в целом неблагоприятный. Таким пациенткам можно рекомендовать ХТ, наилучшее поддерживающее лечение или участие в клиническом исследовании.

#### Системная терапия метастатического РШМ

Пациентки с отдаленными метастазами, выявленными при первичном обращении или прогрессировании заболевания, имеют мало шансов на излечение. Тем не менее у некоторых больных с изолированными отдаленными метастазами удавалось достичь долгосрочной выживаемости после хирургической резекции ± ИОЛТ; лучевой терапии ± одновременная ХТ; только ХТ. Большинству остальных пациенток показана ХТ либо наилучшее поддерживающее лечение.

Нерешенной клинической проблемой остается паллиативная терапия тазовых рецидивов в областях, получивших ранее большую дозу радиации, которые не подлежат хирургической резекции либо применению локальных методов контроля боли. Эти рецидивы обычно не отвечают на ХТ. Такие осложнения рецидивов, как боль и фистулы, тяжело поддаются паллиативной терапии. В то же время короткие курсы ЛТ могут обеспечивать симптоматический эффект больным с костными метастазами, а также с метастазами в парааортальных и надключичных ЛУ, часто проявляющимися болью (Spanos, 1993; Lutz, 2007).

ХТ играет ограниченную роль в продлении выживаемости или в улучшении качества жизни и рекомендуется пациенткам с метастазами за пределами малого таза или рецидивом РШМ, которым по каким-либо причинам не может быть проведена ЛТ или экзентерация. У больных, ответивших на ХТ, может произойти временное облегчение боли. Если ранее в качестве препарата, повышающего чувствительность опухоли к ЛТ, применялся цисплатин, предпочтительно использовать комбинированный режим на основе препарата платины (Moore, 2004; Long, 2005).

**1-я линия комбинированной ХТ.** Раньше наиболее эффективным препаратом в лечении метастатического РШМ считался цисплатин (Thigpen, 1981). Однако сегодня большинство больных, у которых развиваются метастазы, уже получали одновременную ХЛТ с цисплатином в качестве первичной терапии и, как правило, более не чувствительны к монокимиотерапии препаратом платины (Moore, 2004; Long, 2005). Комбинированные режимы ХТ на основе цисплатина, такие как цисплатин/топотекан

и цисплатин/паклитаксел, широко изучались в клинических исследованиях.

В исследовании GOG 264 комбинацию цисплатина и паклитаксела сравнивали с монотерапией цисплатином. Комбинированная терапия сопровождалась более высокой частотой ответа (36 vs 19%) и улучшением выживаемости без прогрессирования (4,8 vs 2,8 мес;  $p<0,001$ ), однако общую выживаемость не улучшала (Moore, 2004). У пациенток, ответивших на цисплатин/паклитаксел, наблюдалось значительное улучшение качества жизни. Несмотря на то что комбинация этих препаратов не изучалась в проспективных исследованиях, в настоящее время она является одной из наиболее часто используемых для лечения РШМ благодаря простоте назначения и относительно хорошей переносимости.

В исследовании GOG 179 сравнивали комбинацию цисплатина и топотекана с монотерапией цисплатином (Long, 2005). Комбинированное лечение превосходило монотерапию в отношении общей частоты ответа (27 vs 13%;  $p=0,004$ ), выживаемости без прогрессирования (4,6 vs 2,9 мес;  $p=0,014$ ) и медианы общей выживаемости (9,4 vs 6,5 мес;  $p=0,017$ ). На основании этих результатов Управление по лекарственным препаратам и продуктам питания США (FDA) одобрило цисплатин/топотекан для лечения РШМ. Тем не менее комбинации цисплатин/паклитаксел и карбоплатин/паклитаксел менее токсичны и легче в назначении по сравнению с цисплатином/топотеканом.

Недавно завершилось еще одно исследование GOG (GOG 204), в котором у 513 больных с метастатическим или рецидивным РШМ сравнивали четыре двойных режима на основе цисплатина (плюс паклитаксел, топотекан, гемцитабин или винорельбин) (Monk, 2009). Исследование было завершено досрочно из-за очевидности того, что цисплатин/топотекан, цисплатин/гемцитабин и цисплатин/винорельбин не превосходят комбинацию цисплатин/паклитаксел. Статистически значимые различия в общей выживаемости отсутствовали; в то же время наблюдалась тенденция к улучшению частоты ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (12,9 vs 10 мес), свидетельствующая о том, что цисплатин/паклитаксел является более предпочтительным режимом. Эта комбинация ассоциировалась с меньшим риском развития тромбоцитопении и анемии (но с более высокой частотой тошноты, рвоты, инфекционных осложнений и алопеции). Комбинация цисплатин/гемцитабин не была лучшим режимом в исследовании GOG 204, однако она хорошо переносилась. Учитывая положительные результаты рандомизированного исследования III фазы, в котором участвовали пациентки с местнораспространенным РШМ (Duenas-Gonzalez, 2009), комбинация цисплатин/гемцитабин может использоваться в качестве альтернативной, особенно у больных с нейропатией, плохо переносящих другие режимы терапии.

Многие клиницисты предпочитают использовать карбоплатин вместо цисплатина из-за более легкого назначения, лучшей переносимости и сохранения почечной функции. Ретроспективное исследование, в котором оценивали цисплатин/паклитаксел по сравнению с карбоплатином/паклитакселом, подтвердило эти преимущества карбоплатина (Moore, 2007). В исследовании Tinker (2005) при использовании карбоплатина

Продолжение на стр. 24.

## Диагностика и лечение рака шейки матки

Практическое руководство Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) США, версия 1.2011

Продолжение. Начало на стр. 21.

и паклитаксела медиана общей выживаемости составила 21 мес; в более крупном исследовании (Pectasides, 2009) лечение этой комбинацией ассоциировалось с общей выживаемостью 13 мес. В настоящее время продолжается исследование III фазы, в котором проводится прямое сравнение комбинаций карбоплатин/паклитаксел и цисплатин/паклитаксел (Saito, 2010). Кроме того, изучаются двойные режимы ХТ, не включающие препараты платины (Tewari, 2009).

**Монотерапия.** Цисплатин рассматривается как наиболее эффективный препарат и поэтому рекомендуется в качестве 1-й линии монотерапии. Частота ответа на цисплатин составляла 20-30% (в некоторых случаях 100%) с общей выживаемостью 6-9 мес (Moore, 2004; Thigpen, 1989; Pectasides, 2008). Альтернативными препаратами для применения в монотерапии являются карбоплатин и паклитаксел (McGuire, 1989, 1996; Kudelka, 1997). Паллиативная терапия с использованием одного из трех указанных препаратов может применяться у пациенток с рецидивом РШМ, не подлежащих хирургическому или радиотерапевтическому лечению. Ответ на лечение и/или увеличение выживаемости без прогрессирования также установлены для таких препаратов, как бевацизумаб, доцетаксел, 5-фторурацил, гемцитабин, ифосфамид, иринотекан, митомин, топотекан, пеметрексед и винорельбин; они могут использоваться в качестве 2-й линии терапии.

**Побочные эффекты.** Все препараты, применяемые при РШМ, способны вызывать побочные эффекты непосредственно во время введения и по его окончании (Castells, 2008). В лечении РШМ наиболее часто регистрируются неблагоприятные реакции на карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, липосомальный доксорубин и паклитаксел. Большинство побочных эффектов являются легкими реакциями на введение препарата (кожные реакции, измененные показатели кардиоваскулярной функции, стеснение дыхания и др.), однако возможны и более тяжелые аллергические реакции (например, анафилактический шок) (Sampson, 2006; Manivannan, 2009). Кроме того, тяжелые реакции на введение могут сопровождаться легкими аллергическими реакциями. Побочные реакции на введение более характерны для паклитаксела, аллергические реакции (истинная лекарственная аллергия) — для препаратов платины (карбоплатина, цисплатина) (Lenz, 2007; Markman, 2003).

Следует подчеркнуть, что больные, у которых развились жизнеугрожающие побочные реакции, в дальнейшем не должны получать препарат, который их вызвал. Легкие побочные эффекты на препарат не являются противопоказанием для его последующего введения, однако перед каждым введением препарата рекомендуется использовать десенсибилизацию, даже если симптомы полностью разрешились. На сегодня разработано несколько протоколов десенсибилизации (Markam, 2003; Lee, 2004, 2005). Для максимизации безопасности десенсибилизацию лучше проводить в отделении интенсивной терапии (Castells, 2008).

**Другие препараты.** Вакцины в настоящее время используются в лечении РШМ только в рамках клинических

исследований (Monie, 2009; Hung, 2008; Gonzalez-Cortijo, 2008). Клинические испытания также проходят таргетные препараты (малые молекулы и моноклональные антитела) (Povedan 2008; Monk, 2009).

**Наилучшее поддерживающее лечение.** Пациентки с рефрактерным системным раком требуют комплексного мультидисциплинарного подхода, включающего пребывание в хосписе, адекватное обезболивание, психологическую и духовную поддержку в зависимости от конкретной ситуации.

**Инцидентальный РШМ**

Инвазивный РШМ иногда диагностируется случайно после экстрафасциальной гистерэктомии. Обследование таких больных состоит из физического осмотра, полного анализа крови, определения функции печени и почек. По показаниям выполняют визуализирующие исследования (рентгенографию грудной клетки, КТ, ПЭТ-КТ, МРТ); у пациенток с РШМ стадии IV и ниже они требуются редко.

Относительно первичной терапии пациенток с инцидентальным РШМ точных данных на сегодня нет. По мнению NCCN, ведение больных с опухолями стадии IA1 с ВЛСП, а также с опухолями стадии IA2 и выше (по данным патологического исследования) должно осуществляться в зависимости от статуса хирургического края. Если он положительный и визуализация показывает отсутствие метастазов в ЛУ, рекомендуется ЛТ на область таза с одновременной цисплатинсодержащей ХТ ± индивидуализированная брахитерапия. Пациенткам с РШМ стадии IA1 без ВЛСП рекомендуется наблюдение.

Если хирургический край отрицательный или визуализирующие исследования не выявили признаки метастазов в ЛУ, возможен один из двух подходов: ЛТ на область таза ± одновременная цисплатинсодержащая ХТ или брахитерапия; полная параметрэктомия, верхняя вагинэктомия и лимфаденэктомия тазовых ЛУ ± лимфаденэктомия парааортальных ЛУ. У пациенток без метастазов в ЛУ дальнейшее ведение может состоять из наблюдения либо назначения ЛТ на область таза ± брахитерапия (при наличии факторов высокого риска прогрессирования — крупной первичной опухоли, глубокой инвазии стромы и/или ВЛСП). Одновременная цисплатинсодержащая ХТ рекомендуется при большом объеме резидуального заболевания, метастазах в ЛУ и/или параметрии, положительном хирургическом крае; положительный вагинальный край является показанием к индивидуализированной брахитерапии.

**Лучевая терапия**

ЛТ часто используется в ведении больных РШМ как вместо радикальной гистерэктомии (при поздних стадиях заболевания или если операция не показана), так и после нее (адьювантная ЛТ) при наличии 1 и более патологических факторов риска (метастазов в ЛУ, инфильтрации параметрия, положительного хирургического края, крупной первичной опухоли, глубокой инвазии стромы, ВЛСП).

У больных с РШМ стадий IB2, IIA2 и более поздними стадиями рекомендуется как можно более точное стадирование для определения границ первичной

опухоли и дренирующих ЛУ (с помощью КТ, МРТ или ПЭТ-КТ). Результаты визуализирующих исследований должны соответствовать данным всестороннего клинического обследования, особенно в отношении распространения первичной опухоли на влагалище и параметрии.

**Планирование ЛТ**

Современные методы визуализации, системы компьютерного планирования терапии и технология линейного ускорения позволяют точно доставлять высокие дозы радиации в опухолевые очаги в малом тазу.

Стандартным методом внешелучевой радиотерапии является планирование лечения на основе данных КТ с конформной блокадой и дозиметрией. У пациенток с интактным РШМ неотъемлемым компонентом лечения является брахитерапия, обычно комбинируемая с внешелучевой ЛТ.

У больных с местнораспространенным РШМ для уменьшения размеров опухоли, достаточного для оптимального размещения внутриволокнистого источника ионизирующего излучения, доза ЛТ обычно должна составлять 40-45 Гр на область всего малого таза. При использовании внутриволокнистых систем с низкой скоростью излучения суммарная доза, получаемая от брахитерапии и внешелучевой ЛТ, должна составлять по крайней мере 80 Гр при небольших опухолях и ≥85 Гр при более крупных новообразованиях.

Поражение опухоли нижней трети влагалища является показанием к облучению паховых ЛУ. При использовании ЛТ с широким полем для облучения оккультных или макроскопических метастазов в парааортальных ЛУ необходимо тщательное планирование для обеспечения адекватной суммарной дозы (45 Гр при микроскопическом поражении) без превышения переносимых доз для толстой кишки, спинного мозга и почек (Erickson-Whitmann, 2009).

В настоящее время все более доступной становится ЛТ с модуляцией интенсивности излучения. Значение этого метода при РШМ широко изучается в проспективных клинических исследованиях.

В нескольких ретроспективных исследованиях было установлено, что с увеличением продолжительности ЛТ повышается риск неблагоприятных исходов (Fyles, 1992; Girinsky, 1993; Lanciano, 1993; Peres, 1995; Petereit, 1995). Увеличение общей длительности ЛТ свыше 6-8 нед ассоциировалось со снижением вероятности контроля заболевания в малом тазу и выживаемости на 0,5-1% с каждым дополнительным днем лечения. Однако учитывая отсутствие проспективных исследований, посвященных этому вопросу, в целом рекомендуется, чтобы общая длительность ЛТ (включая внешелучевую и брахитерапию) не превышала 8 нед. Увеличения длительности ЛТ и разделения ее по времени следует по возможности избегать.

**Влияние ЛТ на нормальные ткани**

При планировании ЛТ по поводу РШМ следует учитывать ее потенциальное влияние на окружающие структуры, такие как прямая кишка, мочевого пузыря, сигмовидная кишка, тонкая кишка и кости. Острые эффекты ЛТ (диарея, раздражение мочевого пузыря, общая слабость и др.) в той или иной степени

проявляются у большинства больных и, как правило, выражены сильнее при проведении одновременной ХТ. Тем не менее острые эффекты обычно хорошо поддаются коррекции с помощью лекарственных препаратов и поддерживающей терапии и разрешаются вскоре после завершения ЛТ.

Риск более значимых отдаленных побочных эффектов (обструкции, фиброза/некроза, формирования фистул) зависит от объема, суммарной дозы, фракционной дозы и радиочувствительности нормальных тканей, подвергаемых облучению (Erickson-Whitmann, 2009). Залогом достижения оптимальных результатов является тщательная блокада с целью минимизации воздействия на нормальные ткани без снижения адекватного захвата опухолевой массы. Кроме того, на выбор дозы радиации и объема облучаемых тканей оказывают влияние сопутствующие заболевания пациента (воспалительные заболевания кишечника, коллагенозы, воспалительные заболевания органов малого таза, сахарный диабет) и наличие в анамнезе множественных оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза.

В целом считается, что у большинства больных весь малый таз может переносить внешелучевую ЛТ в дозах 40-50 Гр. Макроскопические очаги в параметрии и неудаленные ЛУ могут быть подвергнуты точно доставленной бустерной внешелучевой ЛТ до достижения суммарной дозы 60-65 Гр. Дополнительная внутриволокнистая брахитерапия требует оптимального размещения аппликаторов в пределах матки и по направлению к шейке матки и верхушке влагалища; при этом следует стремиться максимально сместить мочевого пузыря и прямую кишку для минимизации их облучения.

**Беременность и РШМ**

РШМ является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием у беременных; в то же время у большинства из них заболевание диагностируется на I стадии (Swenson, 2004). Клинической проблемой является инвазивный РШМ во время беременности. Женщина вынуждена принять трудное решение: либо отсрочить лечение до достижения зрелости плода, либо начать его немедленно на основании стадии заболевания. В случае отсрочки терапии роды должны осуществляться путем кесарева сечения. Пациентки с ранними стадиями заболевания могут предпочесть радикальную гистерэктомию с лимфаденэктомией вместо ЛТ, чтобы избежать радиационного фиброза и сохранить яичники. В таком случае хирургическое лечение проводится сразу после родов путем кесарева сечения. При использовании ЛТ может потребоваться модификация стандартных протоколов ЛТ (а также ХТ в случае одновременной ХЛТ) (Swenson, 2004). У нескольких беременных с ранними стадиями РШМ была успешно проведена вагинальная радикальная трахелектомия (van de Nieuwenhof, 2008; Ben-Arie, 2004; Abu-Rustum, 2010; Gurney, 2009).

Руководство печатается в сокращении. Список литературы находится в редакции. Полный текст последней версии руководства — [www.nccn.org](http://www.nccn.org).

Перевел с англ. Алексей Терещенко

