

Рак шейки матки

Клинико-практическое руководство Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) США, 2013 г.

В 2012 г. в США было диагностировано около 12 200 новых случаев рака шейки матки (РШМ) и это заболевание стало причиной смерти 4200 женщин. На протяжении последних лет заболеваемость РШМ в США снижалась, однако этот показатель остается высоким в отдельных этнических группах (среди латиноамериканок, представительниц негроидной и монголоидной рас). РШМ является значимой проблемой во всем мире. В 2008 г. глобальная заболеваемость РШМ составила 529 800 случаев, смертность – 275 100 случаев. Среди наиболее частых злокачественных новообразований у женщин РШМ занимает 3-е место, а в развивающихся странах – 2-е место. Примерно 85% смертельных исходов, вызванных РШМ, регистрируются в развивающихся странах.

Важнейшим фактором риска развития РШМ считается персистирующая инфекция папилломавируса человека (HPV). Заболеваемость РШМ и инфицированность HPV в популяции находятся в тесной взаимосвязи. Распространенность хронической HPV-инфекции в странах с высокой заболеваемостью РШМ составляет 10-20%, в странах с низкой заболеваемостью – 5-10%. Иммунизация против HPV защищает женщин от инфицирования определенными типами HPV и таким образом предотвращает развитие специфического HPV-РШМ. Помимо HPV-инфекции, к эпидемиологическим факторам риска развития РШМ относятся курение, паритет родов, использование контрацептивов, раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, хроническая иммуносупрессия и наличие в анамнезе заболеваний, передающихся половым путем.

Около 80% всех случаев РШМ составляет плоскоклеточный рак, примерно 20% – аденокарцинома. В развитых странах отмечается значительное снижение заболеваемости плоскоклеточным РШМ и смертности от этой патологии, что предположительно связано с эффективным скринингом. В то же время заболеваемость аденокарциномой шейки матки на протяжении последних 30 лет увеличивается, вероятно, вследствие меньшей эффективности цервикального цитологического скрининга в выявлении этого типа РШМ. Повысить вероятность обнаружения аденокарциномы можно с помощью методов скрининга, включающие исследование на HPV. Вакцинация против HPV может снизить заболеваемость как плоскоклеточным раком, так и аденокарциномой шейки матки.

В настоящем руководстве NCCN обсуждаются диагностика и лечение плоскоклеточного, аденоплоскоклеточного рака и аденокарциномы шейки матки и не рассматриваются нейроэндокринные карциномы, мелкоклеточный рак, стекловидноклеточные карциномы, саркомы и опухоли других гистологических типов.

Диагностика и первичной обследование

Методы обследования, рекомендуемые Международной федерацией акушерства и гинекологии (FIGO) для стадирования процесса, включают кольпоскопию, биопсию, конизацию шейки, цистоскопию и проктосигмоидоскопию. Более сложные радиологические и хирургические методы в системе стадирования FIGO не учитываются. Однако в США для выбора оптимального метода лечения часто используются компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), комбинированная позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) и хирургическое стадирование.

На самых ранних стадиях РШМ может быть бессимптомным либо проявляться водянистыми выделениями из влагалища, кровотечениями (после полового акта и/или периодическими). Эти ранние симптомы часто не распознаются пациенткой. Учитывая доступность шейки матки, точный диагноз в большинстве случаев устанавливается с помощью цервикальной цитологии, теста Папаниколау (Пап-теста) или цервикальной биопсии. Конусная биопсия (конизация) рекомендуется в случаях, когда цервикальной биопсии недостаточно для определения инвазивности либо существует необходимость в точной оценке микроинвазивного процесса. Методы цервикального цитологического скрининга менее эффективны в диагностике аденокарциномы, так как аденокарцинома in situ поражает участки шейки, с которых труднее получить материал (т. е. эндоцервикальный канал).

План обследования для пациенток с вышеуказанными симптомами, позволяющими заподозрить РШМ, включает физикальный осмотр, общий анализ крови (в т. ч. определение уровня тромбоцитов), исследование функции печени и почек. При наличии показаний (например, для исключения поражения проксимальной

части эндоцервикса) используются радиологические методы (рентгенография, КТ или ПЭТ-КТ, МРТ); пациенткам с опухолями стадии IB1 и ниже визуализация требуется редко. Цистоскопия и проктоскопия необходимы только при клиническом подозрении на вовлечение в опухолевый процесс мочевого пузыря или прямой кишки.

В настоящее время для определения стадии и лечения РШМ все чаще используются лапароскопические и роботизированные вмешательства, однако отдаленные результаты применения этих методов пока не известны. В некоторых медицинских учреждениях лапароскопические стадирование, лимфаденэктомия и гистерэктомия являются рутинной практикой. В ряде исследований была показана низкая частота рецидивов у пациенток, перенесших лапароскопическую радикальную гистерэктомию, после 3-6 лет наблюдения. Роботизированная радикальная гистерэктомия, также относящаяся к миниинвазивным хирургическим методам, используется преимущественно у пациенток с РШМ ранних стадий. К потенциальным преимуществам лапароскопического и роботизированного подходов относятся снижение длительности пребывания в стационаре и более быстрая реабилитация пациенток.

Определение стадии

Учитывая, что доступность и, соответственно, частота использования неинвазивных радиологических методов визуализации в разных регионах мира существенно различается, стадирование по системе FIGO подразумевает применение лишь нескольких из этих методов: рентгенографии грудной клетки, внутривенной пиелографии (ВПГ) и бариевой клизмы. В целом стадирование РШМ в значительной степени основано на клиническом обследовании. Несмотря на то что хирургическое стадирование является более точным, чем клиническое, в странах с низким уровнем ресурсов здравоохранения его выполнение часто является невозможным. В данной версии руководства NCCN используются определения и система стадирования FIGO 2010 г., одобренная Американским объединенным комитетом по раку (AJCC) (табл. 1) (Pecorelli et al., 2009; Edge et al., 2010). Стадия IA теперь разделяется на стадию IA1 (опухоль ≤4 см) и стадию IA2 (опухоль >4 см), что является единственным изменением предыдущей системы FIGO 1994 г.

Следует подчеркнуть, что вовлечение лимфатического сосудистого пространства (ВЛСП) в классификации FIGO не учитывается, так как патологи не всегда могут точно определить присутствие ВЛСП в образцах ткани. По мнению некоторых экспертов NCCN, при наличии в материале явного ВЛСП схемы терапии, предназначенные для стадии IA1, лучше не использовать: в таких ситуациях рекомендуется терапия как для стадии IB1.

МРТ, КТ и ПЭТ-КТ могут помочь выбрать лечение, однако для стадирования не используются. МРТ является полезным методом для исключения высокого поражения эндоцервикса.

Первичная терапия

В качестве первичной терапии РШМ ранних стадий используется хирургическое лечение либо лучевая терапия (ЛТ). Первый из этих методов обычно применяется у больных с более низкими стадиями заболевания и меньшими по размеру опухолями (стадии IA, IB1, иногда IA1). 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

Таблица 1. TNM-классификация AJCC и система хирургического стадирования FIGO рака шейки матки

Категория TNM	Стадия FIGO	Хирургически-патологические характеристики
Первичная опухоль (T)		
TX		Первичную опухоль оценить невозможно
T0		Признаки первичной опухоли отсутствуют
Tis*		Карцинома in situ (преинвазивный рак)
T1	I	Рак, ограниченный шейкой матки (распространение на тело матки должно быть исключено)
T1a**	IA	Инвазивный рак, диагностированный только по данным микроскопии. Инвазия стромы ≤5 мм начиная с основания эпителия; горизонтальное распространение ≤7 мм. Вовлечение сосудистого пространства (венозного или лимфатического) на классификацию не влияет
T1a1	IA1	Глубина инвазии стромы ≤3 мм; горизонтальное распространение ≤7 мм
T1a2	IA2	Глубина инвазии стромы >3 мм и ≤5 мм; горизонтальное распространение ≤7 мм
T1b	IB	Макроскопически видимая опухоль, ограниченная шейкой матки, или микроскопический очаг больше T1a/IA2*
T1b1	IB1	Макроскопически видимая опухоль ≤4 см в наибольшем измерении
T1b2	IB2	Макроскопически видимая опухоль >4 см в наибольшем измерении
T2	II	РШМ с инвазией за пределами матки, но не в стенку таза и не в нижнюю треть влагалища
T2a	IIA	Опухоль без инвазии параметрия
T2a1	IIA1	Макроскопически видимая опухоль ≤4 см в наибольшем измерении
T2a2	IIA2	Макроскопически видимая опухоль >4 см в наибольшем измерении
T2b	IIB	Опухоль с инвазией параметрия
T3	III	Опухоль распространяется на стенку таза и/или нижнюю треть влагалища и/или вызывает гидронефроз либо нефункционирующую почку**
T3a	IIIA	Опухоль распространяется на нижнюю треть влагалища; стенка таза не вовлечена
T3b	IIIB	Опухоль распространяется на стенку таза и/или вызывает гидронефроз либо нефункционирующую почку
T4	IVA	Опухоль инвазирует слизистую мочевого пузыря или прямой кишки и/или распространяется за пределы малого таза (бульозного отека не достаточно, чтобы классифицировать РШМ как T4)
Регионарные лимфатические узлы (N)		
NX		Регионарные ЛУ оценить невозможно
N0		Метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют
N1		Метастазы в регионарных ЛУ
Отдаленные метастазы (M)		
M0		Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	IVB	Отдаленные метастазы (включая распространение на брюшину; вовлечение надпочечников, средостенных и парааортальных ЛУ, легких, печени и костей)

Примечания.

* В систему FIGO больше не входит стадия 0 (Tis).

** Все макроскопически видимые очаги (даже при поверхностной инвазии) классифицируются как T1b/IB.

*** Все макроскопически видимые очаги (даже при поверхностной инвазии) являются карциномами стадии IB. Под инвазией понимают измеренную инвазию стромы максимальной глубины 5 мм с горизонтальным распространением не более 7 мм. Глубину инвазии измеряют начиная с основания эпителия первичной ткани – поверхностного или железистого – и всегда указывают в мм, даже в случаях ранней (минимальной) инвазии стромы (~1 мм). Вовлечение сосудистых и/или лимфатических пространств на стадирование не влияет.

**** При ректальном исследовании между опухолью и тазовой стенкой отсутствует свободное пространство. Сюда же относятся все случаи гидронефроза или нефункционирующей почки, если не известны другие причины этих состояний.

подходов, которые применяются при плоскоклеточном раке.

У пременопаузальных женщин ЛТ или ХЛТ с облучением малого таза неотвратимо приводит к недостаточности яичников. С целью сохранения гормональной функции у пациенток с возрасте до 45 лет с плоскоклеточным раком перед облучением рекомендуется транспозиция яичников.

Клинические исследования и принципы выбора терапии

В рандомизированном исследовании итальянские авторы сравнивали эффективность ЛТ с таковой ради-

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

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

кальной гистерэктомии, дополненной лимфаденэктомией, у пациенток с РШМ ранних клинических стадий (IB-IIA) (Landoni et al., 1997). У женщин с опухолями, распространяющимися на параметрий, <3 мм стромы шейки матки, не вовлеченной в опухолевый процесс, макро- или микроскопическими метастазами в регионарных лимфатических узлах (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.

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

В целом ХЛТ переносится хорошо, однако не лишена ближайших и отдаленных побочных эффектов. Некоторые онкологи считают, что добавление к ЛТ монокимиотерапии цисплатином более предпочтительно, чем комбинации цисплатин + 5-фторурацил, так как последняя может быть более токсичной (Monk et al., 2007; Gaffney et al., 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 внешняя лучевая терапия на область малого таза. Так называемую системную консолидацию (т. е. добавление ХТ после ХЛТ) рекомендуется использовать только в рамках клинических исследований (в настоящее время проводятся исследования RTOG 0724, International OUTBACK/ANZGOG).

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. В 2012 г. был разработан новый алгоритм терапии с сохранением фертильности у больных РМШ IA и IB1 стадий. Пациенткам с мелкоочаговыми нейроэндокринными опухолями, а также большим аденокарциномой с минимальным отклонением хирургическое лечение с сохранением фертильности в целом не рекомендуется.

РШМ стадии IA1. Выбор метода лечения заболевания IA1 стадии зависит от результатов конусной биопсии, а также от желания пациентки сохранить фертильность, операбельности и наличия ВЛСП. Объем лимфодиссекции зависит от размеров опухоли, наличия метастазов в ЛУ таза и/или ВЛСП.

Лечение с сохранением фертильности. Пациенткам, желающим сохранить фертильность, рекомендуется

конусная биопсия ± диссекция тазовых ЛУ. При получении отрицательных краев после конусной биопсии и отсутствии ВЛСП в дальнейшем может проводиться наблюдение. У больных с позитивными краями есть два варианта: радикальная трахелектомия или повторная конусная биопсия. Больным с ВЛСП рекомендуется трахелектомия с диссекцией тазовых ± парааортальных ЛУ. Диссекция тазовых ЛУ рекомендуется пациенткам с ВЛСП, у которых после конусной биопсии были получены негативные края.

После успешных родов гистерэктомия может проводиться у пациенток, перенесших радикальную трахелектомию или конусную биопсию по поводу РШМ ранних стадий, если они имеют дополнительные факторы риска (хроническую персистирующую НРВ-инфекцию, патологические результаты Пап-теста) или сами желают операции. Следует отметить, что трахелектомия (также известная как цервикэктомия) подразумевает удаление шейки матки и верхней части влагалища (т. е. матка остается интактной).

В исследовании Shepherd и соавт. (2006) было установлено, что у женщин, пытающихся забеременеть после радикальной трахелектомии, проведенной по поводу РШМ ранних стадий, 5-летняя кумулятивная частота беременности составляет 52,8%; частота рецидива рака была низкой, тем не менее высокой была доля выкидышей. У молодых (<45 лет) пременопавзальных женщин с плоскоклеточной карциномой ранних стадий, пожелавших сохранить яичники (т. е. удалить только матку), метастазирование в яичники встречается редко (Landoni et al., 2007; Shimada et al., 2006).

Лечение без сохранения фертильности. У операбельных пациенток, не желающих сохранять фертильность, экстрафасциальная (простая, или тотальная) гистерэктомия обычно проводится при отсутствии ВЛСП и наличии отрицательных краев после конусной биопсии или положительных краев в случае дисплазии. У пациенток с положительными краями в случае карциномы и у больных с ВЛСП рекомендуется модифицированная гистерэктомия с диссекцией тазовых ЛУ. Диссекция парааортальных ЛУ показана пациенткам с верифицированным или подозреваемым метастатическим поражением тазовых ЛУ. Больным с отрицательными краями после конусной биопсии, которые являются неоперабельными или отказываются от операции, рекомендуется наблюдение.

РШМ стадии IA2. Лечение с сохранением фертильности. Пациенткам, желающим сохранить фертильность, рекомендуется радикальная трахелектомия с диссекцией тазовых ЛУ ± парааортальных ЛУ. Еще одним вариантом является конусная биопсия с последующим наблюдением при условии отрицательных краев и отсутствия метастазов в тазовых ЛУ по данным патологического исследования.

Лечение без сохранения фертильности. Операбельным пациенткам, не желающим сохранять фертильность, показано хирургическое лечение или ЛТ. Рекомендованным хирургическим вмешательством является модифицированная радикальная гистерэктомия с диссекцией тазовых ± парааортальных ЛУ. Диссекция парааортальных ЛУ показана пациенткам с верифицированными либо подозреваемыми метастазами в тазовых ЛУ.

У неоперабельных пациенток, а также у больных, которые не желают сохранять фертильность, но при этом отказываются от операции, альтернативным методом лечения является ЛТ на область таза с брахитерапией суммарной дозой 70-80 Гр. Эта доза рекомендуется большинству больных и была вычислена путем суммирования дозы обычной внешней лучевой 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 могут быть проведены хирургическое лечение, ЛТ или одновременная ХЛТ. Лечение с сохранением фертильности рекомендуется только пациенткам с заболеванием стадии IB1. До принятия решения о выборе метода терапии может потребоваться проведение ПЭТ-КТ для исключения распространения опухоли за пределы малого таза.

Стадия IB1: лечение с сохранением фертильности. Пациенткам с РШМ стадии IB1 (но, как правило, только с опухолями ≤2 см), желающим сохранить фертильность, может быть проведена радикальная трахелектомия с лимфаденэктомией тазовых ЛУ ± лимфаденэктомия парааортальных ЛУ. При опухолях размером 2-4 см решение о возможности сохранения фертильности принимает хирург. Некоторые хирурги считают, что при выполнении вагинальной трахелектомии можно отступить на 2 см, а отступ на 4 см следует использовать при

выполнении абдоминальной (лапароскопической, роботизированной) трахелектомии. В исследовании Diaz и соавт. (2008) клинические исходы у пациенток с РШМ стадии IB1, перенесших радикальную трахелектомию или радикальную гистерэктомию, после 4 лет наблюдения не различались.

Стадии IB и IIA: лечение без сохранения фертильности. Оперативный метод лечения подразумевает выполнение радикальной гистерэктомии с двусторонней лимфаденэктомией тазовых ЛУ ± лимфаденэктомия парааортальных ЛУ. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что хирургическое лечение является наиболее приемлемым для пациенток с РШМ стадий IB1 и IIA1, а одновременная ХЛТ — для больных с РШМ стадий IB2 и IIA2. Лимфаденэктомия парааортальных ЛУ может выполняться у пациенток 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.

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 (Cormier et al., 2011; Lecuru et al., 2011). 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 (внешняя лучевая на область таза + брахитерапия) ± одновременная цисплатинсодержащая ХТ. Однако следует отметить, что такой подход, доказано 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 et al., 1999; Morris et al., 1999).

Адьювантная гистерэктомия после ЛТ уменьшает риск рецидива в малом тазе, но не увеличивает общую выживаемость и к тому же ассоциируется с осложнениями. При мнении ряда авторов, это вмешательство может быть показано пациенткам с резидуальным заболеванием после одновременной ХЛТ и не должно проводиться у женщин с полным ответом на ХЛТ.

РШМ поздних стадий

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

У больных с более поздними стадиями заболевания, получающих первичную ХЛТ, важнейшим является объем ЛТ, который выбирают в зависимости от вовлеченности тазовых и парааортальных ЛУ. При заболевании стадии IB2 и выше рекомендуется проведение радиологических исследований (включая ПЭТ-КТ). Исключить распространение опухоли на проксимальную часть эндодермиса 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. Используясь в рамках ХЛТ цисплатинсодержащие схемы подразумевают назначение цисплатина 1 р/нед или комбинации цисплатин/5-фторурацил каждые 3-4 нед во время ЛТ.

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

Продолжение на стр. 36.

Рак шейки матки

Клинико-практическое руководство
Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) США, 2013 г.

Продолжение. Начало на стр. 35.

Метастатический РШМ

У пациенток с отдаленными метастазами (стадия IVB) первичным лечением, как правило, является цисплатинсодержащая ХТ. Для уменьшения объема опухоли в малом тазе 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 IIA1 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 параметрии 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 параметрии), 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 IIA, у которых по данным патологического исследования были обнаружены метастазы в ЛУ, положительный хирургический край и/или распространение опухоли на параметрии (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 ± индивидуализированная ЛТ.

Неоадьювантная ХТ не рекомендуется.

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 6-12 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).

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 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 (операции 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 ± одновременной ХТ; только ХТ. Большинству остальных пациенток показана ХТ либо наилучшее поддерживающее лечение.

Нерешенной клинической проблемой остается паллиативная терапия тазовых рецидивов в областях, которые получили ранее большую дозу радиации и 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 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 одновременно 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 переносятся по сравнению с цисплатином/топотеканом.

Недавно завершилось еще одно исследование GOG (GOG 204), в котором у 513 больных 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 наблюдались тенденции к улучшению частоты ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (12,9 vs 10 мес), что свидетельствует 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. С учетом положительных результатов рандомизированного исследования III фазы, в котором участвовали пациентки с местнораспространенным РШМ (Duenas-Gonzalez, 2009), комбинацию цисплатин/гемцитабин можно использовать 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 карбоплатин/паклитакселом, подтвердило эти преимущества карбоплатина (Moore, 2007). В исследовании Tinker (2005) при использовании карбоплатина 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 использоваться у пациенток с рецидивом РШМ, не подлежащим хирургическому или радиотерапевтическому лечению. Ответ на терапию и/или увеличение выживаемости без прогрессирования также установлены для таких препаратов, как бевацизумаб, доцетаксел, 5-фторурацил, гемцитабин, ифосфамид, иринотекан, митомицин, 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 лекарства и по окончании терапии (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, изменения показателей 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 лекарственное средство не являются противопоказанием для его последующего использования, однако перед каждым его введением рекомендуется использовать десенсиитизацию, даже если симптомы полностью разрешились. На сегодня разработано несколько протоколов десенсиитизации (Markam, 2003; Lee, 2004, 2005). Для максимизации безопасности десенсиитизацию 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) (Povedam 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

Инцидентный РШМ иногда диагностируется случайно после экстрафасциальной гистерэктомии. Обследование таких больных состоит из физикального 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 их проведение требуется реже.

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 ± брахитерапии (при наличии факторов высокого риска прогрессирования – крупной первичной опухоли, глубокой инвазии стромы и/или ВЛСП). Одновременная цисплатинсодержащая ХЛТ 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 I и более патологических факторов риска (метастазов в ЛУ, инфильтрации параметрии, положительного хирургического края, крупной первичной опухоли, глубокой инвазии стромы, ВЛСП).

У больных с РШМ стадий IV2, IVA2 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 параметрий.

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 внешнелучевой 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 внешнелучевой ЛТ.

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

Поражение опухолью 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

Таблица 3. Схемы ХТ, применяющиеся при рецидивном и метастатическом РШМ

1-я линия (комбинированная терапия)	1-я линия (монотерапия)	2-я линия терапии
<ul style="list-style-type: none"> • Цисплатин/паклитаксел • Карбоплатин/паклитаксел • Цисплатин/топотекан • Цисплатин/паклитаксел/бевацизумаб • Цисплатин/гемцитабин 	<ul style="list-style-type: none"> • Цисплатин (предпочтителен для монотерапии) • Карбоплатин • Паклитаксел 	<ul style="list-style-type: none"> • Бевацизумаб • Доцетаксел • 5-фторурацил • Гемцитабин • Ифосфамид • Иринотекан • Митомицин • Топотекан • Пеметрексед • Винорельбин

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 внешнелучевую и брахитерапию) не превышала 8 нед. Увеличения продолжительности 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 неблагоприятные 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 средств 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, подвергавшихся 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 внешнелучевую ЛТ в дозах 40-50 Гр. Макроскопические очаги в параметрии и удаленные ЛУ могут быть подвергнуты точно доставленной бустерной внешнелучевой ЛТ до достижения суммарной дозы 60-65 Гр. Дополнительная внутриполостная 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 трахелэктомия (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.

Перевод с англ. Алексея Терещенко

37