**ГЛАВА 25**

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ (С53)**

**25.1. Основные статистические показатели С53.**

Таблица 25.1

Основные статистические показатели в Беларуси

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| **2011** | **2016** |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 957 | 935 |
| Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель) | 18,9 | 18,4 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 40,9 | 38,0 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 35,8 | 26,7 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 15,7 | 21,9 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 7,6 | 13,4 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %) | 14,6 | 14,9 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 342 | 347 |
| Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель | 6,7 | 6,8 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 35,4 | 37,0 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 11519 | 11208 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 71,7 | 72,3 |

**25.2. Классификация ВОЗ опухолей шейки матки 1,2,3 (2014).**

Таблица 25.2

Классификация ВОЗ опухолей шейки матки

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Эпителиальные опухоли** |  | Эндоцервикоз |  |
| **Плоскоклеточные опухоли и предшественники** |  | Тубоэндометриоидная метаплазия |  |
| Эктопия ткани простаты |  |
| Плоскоклеточныеинтраэпителиальные поражения |  | **Другие эпителиальные опухоли** |  |
| Железисто-плоскоклеточныйрак | 8560/3 |
| Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия низкой степени (low-grade) | 8077/0 | Стекловидно-клеточная карцинома | 8015/3 |
| Аденоиднобазальная карцинома | 8098/3 |
| Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия высокой степени (high-grade) | 8077/2 | Аденокистозный рак | 8200/3 |
| Недифференцированный рак | 8020/3 |
| Плоскоклеточныйрак | 8070/3 | **Нейроэндокринные опухоли** |  |
| ороговевающий плоскоклеточныйрак | 8071/3 | Нейроэндокринная карцинома низкой степени злокачественности |  |
| неороговевающий плоскоклеточныйрак | 8072/3 |
| папиллярный плоскоклеточныйрак | 8052/3 | Карциноид | 8240/3 |
| базалоидный плоскоклеточныйрак | 8083/3 | Атипическая карциноидная опухоль | 8249/3 |
| бородавчатый плоскоклеточныйрак | 8051/3 | Нейроэндокринная карцинома высокой степени злокачественности |  |
| веррукозный плоскоклеточныйрак | 8051/3 |
| переходно-плоскоклеточный рак | 8120/3 | Нейроэндокринная карцинома мелкоклеточная | 8041/3 |
| лимфоэпителиомоподобный рак | 8082/3 |
| **Доброкачественные плоскоклеточные поражения** |  | Нейроэндокринная карцинома крупноклеточная | 8013/3 |
| Плоскоклеточная метаплазия |  | **Опухоли мягких тканей и опухолеподобные процессы** |  |
| Кондилома |  |
| Плоскоклеточная папиллома |  | Доброкачественные опухоли |  |
| Переходноклеточная метаплазия | 8052/0 | Лейомиома | 8890/0 |
| **Опухоли железистого эпителия и предопухолевые поражения** |  | Рабдомиома | 8900/0 |
| Другие |  |
| Аденокарцинома in situ | 8140/2 | Злокачественные опухоли |  |
| Аденокарцинома | 8140/3 | Лейомиосаркома | 8890/3 |
| Эндоцервикальная аденокарцинома | 8140/3 | Рабдомиосаркома | 8910/3 |
| Муцинозная неспецифическая | 8480/3 | Альвеолярная мягкотканая саркома | 9581/3 |
| Желудочного типа | 8482/3 | Ангигиосаркома мягких тканей | 9120/3 |
| Кишечного типа | 8144/3 | Злокачественная опухоль оболочек периферического нервного ствола | 9540/3 |
| Перстневидно-клеточного типа | 8490/3 |
| Железисто-ворсинчатая аденокарцинома | 8263/3 | Другие саркомы |  |
| Липосаркома | 8850/3 |
| Эндометриоидная аденокарцинома | 8380/3 | Недифференцированная эндоцервикальная саркома | 8805/3 |
| Светлоклеточная аденокарцинома | 8310/3 |
| Серозная аденокарцинома | 8441/3 | Саркома Юинга | 9364/3 |
| Мезонефральная аденокарцинома | 9110/3 | Опухолевоподобные поражения |  |
| Аденокрцинома в сочетании с нейроэндокринным раком | 8574/3 | Постоперационный веретеноклеточный узел |  |
| **Доброкачественные опухоли из железистого эпителия и опухолеподобные поражения** |  | Лимфомаподобные поражения |  |
| **Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли** |  |
| Эндоцервикальный полип |  | Аденомиома | 8932/0 |
| Папиллома Мюллерова типа |  | Аденосаркома | 8933/3 |
| Наботовы кисты |  | Карциносаркома | 8980/3 |
| Тоннельные кластеры |  | **Меланоцитарные опухоли** |  |
| Микрогландулярная гиперплазия |  | Голубой невус | 8780/0 |
| Дольковая эндоцервикальная гландулярная гиперплазия |  | Меланома | 8720/3 |
| **Герминоклеточные опухоли** |  |
| Диффузная ламинарная эндоцервикальная железистая гиперплазия |  | Опухоль желточного мешка | 9071/3 |
| **Лимфоидные и миелоидные опухоли** |  |
| Лимфомы |  |
| Мезонефральные остатки и гиперплазия |  | Миелоидные новообразования |  |
| Реакция Ариа-Стелла | **Вторичные опухоли** |  |
| Эндометриоз |  |  |  |

Примечания:

1 Морфологические коды установлены Международной Классификацией Болезней, рубрика Онкология (ICD-O) (2000). Потенциал опухоли закодирован как: /0 для доброкачественных опухолей, /1 для опухолей неопределенного, пограничного или неясного потенциала, /2 для рака insitu и интраэптелиальных неоплазий высокой степени (III степени) и /3 для злокачественных опухолей.

2 Классификация является модификацией предыдущей гистологической классификации опухолей ВОЗ (2002), с учетом современных представлений об опухолях.

3 Проставление морфологического кода врачом-патологом в гистологическом ответе обязательно.

\* Новые коды одобрены Комитетом МАИР/ВОЗ для ICD-O в 2013 г.

**25.3. Рак шейки матки.**

**25.3.1. Стадирование.**

При раке шейки матки стадирование следует осуществлять согласно классификации TNM, также необходимо документировать стадию в рамках классификации FIGO. Классификация применима только для рака. Обязательным является подтверждение диагноза путем морфологического изучения ткани, полученной при биопсии шейки матки.

Стадирование согласно классификации TNM основывается на корреляции различных диагностических возможностей (гинекологического обследования, данных методов диагностики и результатов гистологического исследования) и принимается мультидисциплинарным консилиумом.

Применяются следующие процедуры для оценки категорий T, N и M:

категория T – гинекологический осмотр и методы диагностики,

категория N – гинекологический осмотр и методы диагностики,

категория М – гинекологический осмотр и методы диагностики.

Обязательным является использование МРТ таза для оценки локо-региональной распространённости опухоли и выбора лечебной тактики. Цистоскопия и ректоскопия рассматриваются для верификации поражения смежных органов в случаях, подозрительных по данным МРТ или УЗИ на прорастание слизистой мочевого пузыря и прямой кишки.

ФДГ ПЭТ/КТ или КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза является обязательным для оценки состояния лимфатических узлов и определения отдалённого метастазирования. У пациенток, которым планируется лечение химиолучевым методом, до начала лечения ФДГ ПЭТ/КТ является предпочтительным методом диагностики.

**25.3.2. Классификации рака шейки матки (TNM, FIGO).**

***Анатомические области***

* Внутренняя часть (эндоцервикс) (С 53.0).
* Наружная часть (экзоцервикс) (С 53.1).

**25.3.3 TNM классификация (8-е издание, 2016 г.) и FIGO стадирование (2009 г.)** (табл. 25.3)

**Т – первичная опухоль**

Таблица 25.3

TNM и FIGO классификация

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **TNM категории** | | | **FIGO стадии** | **Определение** |
| ТХ |  | | | Первичная опухоль не может быть оценена |
| Т0 | Первичная опухоль не определяется |
| Тis | Рак in situ (преинвазивный рак) |
| Т1 |  | I | | Опухоль ограничена шейкой маткиа |
|  | Т1аbc | IA | | Инвазивный рак, диагностируемый только микроскопически. Стромальная инвазия с максимальной глубиной 5,0 мм от базальной мембраны эпителия и горизонтальное распространение на 7,0 мм или менееd |
|  | Т1а1 | IA1 | | Стромальная инвазия глубиной 3,0 мм или менее и горизонтальное распространение 7,0 мм или менее |
|  | Т1а2 | IA2 | | Стромальная инвазия глубиной более 3,0 мм, но не более 5,0 мм и горизонтальное распространение 7,0 мм или менее |
|  | Т1b | IB | | Клинически определяемое поражение шейки матки или микроскопическое поражение более Т1а/IА2 |
|  | Т1b1 | IB1 | | Клинически определяемая опухоль 4,0 см или менее в наибольшем измерении |
|  | Т1b2 | IB2 | | Клинически определяемая опухоль более 4,0 см в наибольшем измерении |
| Т2 |  | II | | Опухоль распространяется за пределы матки, но не переходит на стенку таза или нижнюю треть влагалища |
|  | Т2а | IIA | | Опухоль без вовлечения параметриев |
|  | Т2а1 | IIA1 | | Клинически определяемая опухоль 4,0 см или менее в наибольшем измерении |
|  | Т2а2 | IIA2 | | Клинически определяемая опухоль более 4,0 см в наибольшем измерении |
|  | Т2b | IIB | | Опухоль с вовлечением параметрия |
| Т3 |  | III | | Опухоль распространяется на стенку таза и/или на нижнюю треть влагалища, а также все случаи рака шейки матки с гидронефрозом и нефункционирующей почкой |
|  | Т3а | IIIA | | Опухоль поражает нижнюю треть влагалища |
|  | Т3b | IIIB | | Опухоль распространяется на стенку таза или гидронефроз и нефункционирующая почка |
| Т4 | Т4а | IVA | | Опухоль поражает слизистую мочевого пузыря или прямой кишкиe |
|  |  | IVВ | | Отдалённые метастазыf |

Примечания:

a Распространение на тело матки не учитывается.

b Глубину инвазии обозначают как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения наиболее поверхностного эпителиального выроста до самой глубокой точки инвазии, независимо от того исходит опухоль из поверхностного эпителия или из железистого.

c Все макроскопические видимые поражения даже с поверхностной инвазией относят к Т1b/IB.

d Поражение сосудистых структур, венозных или лимфатических, не влияет на классифицирование, но должно быть отражено в гистологическом заключении, поскольку влияет на тактику лечения.

e Наличие буллезного отека недостаточно для классификации опухоли как Т4. Инвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря и прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии.

f Включая метастазы в паховых, поясничных лимфоузлах, а также на брюшине, за исключением серозных оболочек малого таза. Исключены метастазы во влагалище, серозные оболочки малого таза и придатки.

**Регионарные лимфатические узлы (N)**

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы таза: парацервикальные, параметриальные, гипогастральные (внутренние подвздошные, обтураторные), общие подвздошные, наружные подвздошные, пресакральные, латеральные сакральные. Поражение других лимфатических узлов, таких как парааортальные, классифицируется как отдаленные метастазы.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **N** | **–** | **регионарные лимфатические узлы** |
| NХ | **–** | Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены |
| N0 | **–** | Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах |
| N1 | **–** | Метастазы в регионарных лимфатических узлах |
|  |  | (в классификации FIGO нет эквивалента) |
|  |  |  |
| **М** | **–** | **отдаленные метастазы** |
| М0 | **–** | Нет отдаленных метастазов |
| М1 | **–** | Отдаленные метастазы (включая паховые лимфоузлы и внутрибрюшное распространение, кроме метастазов по брюшине таза). Не включаются метастазы во влагалище, по брюшине таза и в придатках |
|  |  |  |
| **pTNM** |  | **патогистологическая классификация** |
|  |  | Требования к определению категорий рТ, pN и рМ соответствуют требованиям к определению категорий Т, N и М |
| рN0 |  | гистологическое исследование тазовых лимфатических узлов обычно включает 10 и более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но число лимфатических узлов менее чем необходимо, следует классифицировать как рN0. FIGO относит такие случаи к pNХ |

**25.3.4 Группировка по стадиям** (табл. 25.4)

Таблица 25.4

Группировка по стадиям

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Стадия 0\* | Tis | N0 | M0 |
| Стадия I | T1 | N0 | M0 |
| Стадия IA | T1a | N0 | M0 |
| Стадия IA1 | T1a1 | N0 | M0 |
| Стадия IA2 | T1a2 | N0 | M0 |
| Стадия IB | T1b | N0 | M0 |
| Стадия IB1 | T1b1 | N0 | M0 |
| Стадия IB2 | T1b2 | N0 | M0 |
| Стадия II | T2 | N0 | M0 |
| Стадия IIA | T2a | N0 | M0 |
| Стадия IIA1 | T2a1 | N0 | M0 |
| Стадия IIA2 | T2a2 | N0 | M0 |
| Стадия IIB | T2b | N0 | M0 |
| Стадия III | T3 | N0 | M0 |
| Стадия IIIA | T3a | N0 | M0 |
| Стадия IIIB | T3b  T1, T2, T3 | Любой N  N1 | M0  M0 |
| Стадия IVA | T4 | Любой N | M0 |
| Стадия IVB | Любая Т | Любой | M1 |

Примечание: FIGO более не включает стадию 0 (Tis).

**25.3.5 Прогностические факторы при раке шейки матки** (табл. 25.5)

Таблица 25.5

Прогностические факторы при раке шейки матки

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Прогностические факторы | Связанные с опухолью | Связанные с организмом | Экзогенные |
| Основные | Одностороннее поражение в сравнении с двусторонним поражением  Инвазия параметрия не достигает стенки таза в сравнении с инвазией до стенки таза  Размер опухоли  Лимфоваскулярная инвазия  Положительные края отсечения | Имуносупрессивные состояния (в т.ч. ВИЧ инфекция)  Общее состояние  Ожирение | Качество и доступность противоопухолевой терапии  Подготовленный персонал  Мультидисциплинарный подход |
| Дополнительные | Инвазия лимфо-васкулярного пространства  Гистологический тип опухоли | Анемия во время лечения | Способность контролировать сопутствующие состояния |
| Новые и изучаемые | Факторы гипоксии опухоли VEGF, mEGFR, HIF-1a, COX-2, PAI-1 эксперессия, SCC-Ag и hsCRP для раннего выявления рецидива | SerumMyoDI гиперметиляция  Персистенция ВПЧ-инфекции во время лечения | Адекватные лабораторные возможности для определения опухолевых маркеров |

**25.4. Диагностические мероприятия.**

* гинекологический осмотр, включающий бимануальное ректовагинальное обследование;
  + расширенная кольпоскопия шейки матки и вагиноскопия для изучения состояния слизистой влагалищных сводов при выборе метода лечения у пациенток Tis-T1a2 стадий;
  + цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса;
  + гистологическое исследование материала шейки матки после ножевой биопсии, конизации и ампутации шейки матки, а также слизистых цервикального канала и полости матки после диагностического кюретажа (при наличии клинических данных в пользу опухолевого поражения цервикального канала, а также при сомнении в исходной локализации опухоли – шейка или тело матки).

***После гистологической верификации инвазивного рака шейки матки проводят диагностические мероприятия для определения распространенности опухолевого процесса:***

* + УЗИ органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства;
  + УЗИ надключичных лимфоузлов (при наличии либо подозрении на метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов);
  + МРТ малого таза (кроме карциномы insitu) с включением на коронарных срезах зоны забрюшинных лимфатических узлов. При обнаружении патологических изменений в этой зоне – КТА органов брюшной полости или ФДГ ПЭТ/КТ.

***Дополнительные методы:***

* цистоскопия (при наличии подозрения на вовлечение мочевого пузыря);
* ректосигмоскопия (при наличии подозрения на вовлечение прямой кишки);
* сцинтиграфия костей скелета (по показаниям);
* лабораторные исследования:
* группа крови и резус-фактор;
* серореакция на сифилис;
* исследование на вирус гепатита С,
* исследование на ВИЧ,
* общий анализ крови;
* общий анализ мочи;
* биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, электролиты, билирубин, глюкоза);
* ЭКГ;
* коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген)

**25.5. Общие принципы лечения.**

Основными методами лечения рака шейки матки являются хирургический, комбинированный и сочетанный лучевой. Результаты радикального хирургического вмешательства и сочетанной лучевой терапии при раке шейки матки I и II стадий одинаковы.

Преимуществом хирургического лечения является возможность оценки состояния регионарных лимфатических узлов. Однако сочетание хирургического и лучевого методов лечения приводит к увеличению числа осложнений, поэтому при первичном планировании терапии следует избегать одновременного назначения операции и послеоперационного облучения. В связи с этим на дооперационном этапе в каждом конкретном случае следует максимально использовать весь диагностический комплекс, чтобы как можно точнее определить критерии онкологического риска и использовать хирургический метод как единственный только у пациенток, страдающих раком шейки матки низкого онкологического риска.

В мире на сегодняшний день используются две классификации радикальных гистерэктомий.

**25.5.1. EORTC-классификация.**

В 2007 г. Хирургический Комитет GynecologicalCancerGroupoftheEuropeanOrganizationforResearchandTreatmentofCancer (GCGoftheEORTC) одобрил приводимую ниже классификацию гистерэктомий. За основу была взята классификация, предложенная в 1974 г. PiverM., RutledgeF. и SmithJ., которая была пересмотрена и адаптирована к клинической практике онкологических отделений Европы, что позволило стандартизовать операцию в рамках клинических протоколов EORTC.

*Простая гистерэктомия (тип I),* при которой мочеточники не выделяются, кардинальные связки пересекаются в непосредственной близости к матке, удаляется небольшой отрезок влагалищной манжетки. Данный тип применяется у пациенток раком шейки матки insitu, IA1 стадии без признаков лимфососудистой инвазии (LVSI-).

*Модифицированная радикальная гистерэктомия (тип II)* предполагает выделение мочеточников до места их впадения в мочевой пузырь, удаление медиальной половины параметрия, резекцию 1-2 см влагалищной манжетки. Данный тип используется при раке шейки матки IA1 стадии с лимфососудистой инвазией (LVSI+), IA2 стадии, IB1 стадии (при стромальной инвазии менее 1 см).

*Радикальная гистерэктомия (тип III)* предполагает удаление enbloc матки, верхней трети влагалища, парацервикальной и паравагинальной клетчатки. Маточные артерии лигируются у места их отхождения от внутренней подвздошной артерии, параметрии удаляются на всю ширину, максимально удаляются маточно-крестцовые связки. Этот тип применяется при IB1и IIA1 стадии.

*Расширенная радикальная гистерэктомия (тип IV).* Отличается от типа III резекцией ¾ влагалища и паравагинальной клетчатки. Мочеточник полностью выделяется из периуретеральных тканей, может пересекаться верхняя пузырная артерия. Используется редко при IIA2 стадии.

*Частичная экзентерация (тип V).* Вместе с маткой и параметриями удаляются терминальный отдел мочеточника и/или участок мочевого пузыря и/или толстой кишки (супралеваторно). Используется при центральных или изолированных рецидивах опухоли в малом тазу либо при неизлеченности опухоли после проведения лучевой, либо химиолучевой терапии.

Гистерэктомия II-V типов предполагает выполнение систематической тазовой лимфаденэктомии начиная от середины длины общей подвздошной артерии вниз до бедренного кольца, включая пресакральные, наружные, внутренние и обтураторные лимфоузлы (минимум до уровня обтураторного нерва).

Удаление яичников и маточных труб не является существенной частью радикальной гистерэктомии. В репродуктивном возрасте рекомендуется сохранение придатков матки, возможна транспозиция яичников при необходимости проведения лучевой терапии, после 50 лет – тотальная гистерэктомия с билатеральной аднексэктомией.

Экзентерация может рассматриваться для первичных пациенток с IVА стадией заболевания, если опухоль не распространяется на стенку таза, особенно при наличии пузырно-влагалищного или прямокишечно-влагалищного свища.

**25.5.2. Классификация D. Querleu и C.P. Morrow.**

В 2008 г. D. Querleu и C.P. Morrow предложили новую классификацию радикальных гистерэктомий, в которой приняли во внимание осложнения, в особенности дисфункцию мочевого пузыря, выделив отдельно нервосберегающие гистерэктомии. В 2017 г. данная классификация была одобрена ESGO-ESTRO-ESP консенсусом и включена в Европейские алгоритмы лечения рака шейки матки.

*Гистерэктомия тип А* – подобна простой гистерэктомии с минимальной резекцией парацервикса.

*Гистерэктомия тип В* – проксимальная резекция пузырно-маточных связок и маточно-крестцовых связок, мочеточник туннелируется и парацервикс резецируется на уровне мочеточникового туннеля:

*В1*: пересечение парацервикса на уровне мочеточника,

*В2*: дополнительное удаление латеральных парацервикальных лимфоузлов (медиальнее обтураторного нерва).

*Гистерэктомия тип С* – резекция пузырно-маточных связок у стенки мочевого пузыря и маточно-крестцовых связок у стенки прямой кишки, полная мобилизация мочеточника, диссекция парацервикса на стыке со внутренними подвздошными сосудами:

*С1*: нерво-сберегающая,

*С2*: без сохранения нервов вегетативной нервной системы.

*Гистерэктомия тип D* – латеральная расширенная резекция:

*D1*: параметрэктомия до стенки таза с резекцией гипогастральных сосудов и выделением седалищных нервных корешков,

*D2*: D1 + резекция прилегающих к ним фасциальных или мышечных структур.

Типу I по классификации Piver М. еtal. соответствует тип А по классификации D. Querleu и C.P. Morrow, типу II – тип B, типу III – тип C, типу IV – тип D, аналога типа V в классификации D. Querleu и C.P. Morrow не представлено.

**25.5.3. Лечение рака шейки матки insitu.**

Выбор метода лечения зависит от возраста пациентки, необходимости сохранения репродуктивной функции и общесоматического состояния.

Хирургическое лечение преинвазивного рака включает:

* конизацию (электроконизация, радиоволновая),
* ножевую ампутацию шейки матки,
* простую гистерэктомию (I тип).

Поскольку ножевая конизация не влияет на состояние краев резекции и позволяет получить наиболее полную и неизменённую морфологическую картину при исследовании удаленного конуса шейки матки, в сомнительных случаях ей отдается предпочтение.

В конусе шейки матки при патоморфологическом ответе должны быть учтены следующие критерии: протяжённость поражения, глубина инвазии, вовлечение лимфоваскулярного пространства, степень дифференцировки опухоли и состояние краёв отсечения.

Простая гистерэктомия (тип I) показана при:

* технических препятствиях к проведению органосохраняющей операции: сглаженные влагалищные своды и атрофичная шейка матки у женщин в постменопаузе, грубая рубцовая деформация шейки с вовлечением влагалищных сводов,
* атипическая кольпоскопическая картина слизистой влагалищных сводов,
* при сочетании опухоли с миомой матки, кистой яичников, аденомиозом, при отсутствии необходимости в сохранении репродуктивной функции,
* локализация рака insitu в слизистой цервикального канала,
* при рецидиве рака insitu и отсутствии условий для реконизации,
* у пациенток, завершивших репродуктивную функцию.

При выполнении гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста яичники сохраняют, однако необходимо удаление маточных труб.

При абсолютных противопоказаниях к операциилибо отказе пациентки от хирургического вмешательства проводится внутриполостное облучение в режиме фракционирования 5 Гр 2 раза в неделю до суммарной поглощенной дозы 50-55 Гр в точке А.

**25.5.4. Лечение рака шейки матки IA стадии.**

При раке шейки матки IA1 стадии с отсутствием лимфососудистой инвазии (LVSL-) выполняют простую гистерэктомию (I тип) с сохранением яичников у женщин репродуктивного возраста.

При необходимости сохранения репродуктивной функции или при наличии общесоматических противопоказаний к операциидопустима конизация либо ампутация шейки матки.

В конусе шейки матки при патоморфологическом ответе должны быть учтены следующие критерии: протяжённость поражения, глубина инвазии, вовлечение лимфоваскулярного пространства, степень дифференцировки опухоли и состояние краёв отсечения.

В случае обнаружения по результатам гистологического исследования в конусе шейки матки большей степени распространения опухоли данная операция носит диагностический характер и радикальное хирургическое вмешательство выполняется через 3-4 недели.

При наличии абсолютных противопоказаний к операции либо отказе от хирургического вмешательства при раке шейки матки IA1 стадии без признаков LVSL- проводится внутриполостное облучение в режиме фракционирования 5 Гр 2 раза в неделю до суммарной поглощенной дозы 50-55 Гр в точке А.

При раке шейки матки IA1 стадии с признаками лимфососудистой инвазии (LVSL+), при IA2 стадии, а также при наличии признаков инвазивного роста в краях отсечения конуса стандартной опцией является выполнение гистерэктомии II типа .

При раке шейки матки IA1 стадии с признаками лимфососудистой инвазии (LVSL+), при IA2 стадии, а также при наличии признаков инвазивного роста в краях отсечения конуса у пациенток репродуктивного возраста, желающих сохранить фертильность, целесообразно выполнение радикальной трахелэктомии (абдоминальная/лапароскопическая).

При наличии абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению при IA1(LVSL+)–IA2 стадиях проводится сочетанная лучевая терапия (см. раздел 25.5.6).

**25.5.5. Лечение рака шейки матки IB1 и IIA1 стадии.**

Хирургическое лечение рака шейки матки IB1/IIA1 стадий предполагает выполнение радикальной гистерэктомии (тип III).

У молодых пациенток возможно сохранение яичников и их транспозиция при необходимости проведения послеоперационной лучевой терапии.

У пациенток репродуктивного возраста при раке шейки матки IB1 стадии с размером опухоли не более 2,0 см в наибольшем измерении, желающих сохранить фертильность, целесообразно выполнение радикальной трахелэктомии (абдоминальная/лапароскопическая).

При наличии абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению либо отказе от операции у данной категории пациенток проводится сочетанная лучевая терапия (см. раздел 25.5.6).

В послеоперационном периоде необходимость проведения и вид дополнительного лечения должны быть определены после оценки группы онкологического риска.

Критерии группы промежуточного онкологического риска:

* опухолевые эмболы в лимфатических и венозных капиллярах,
* глубокая инвазия стромы (> 1/3 толщины шейки матки),
* низкая степень дифференцировки опухоли (G3),
* размеры опухоли равны или более 3 см.

При сочетании минимум двух из вышеперечисленных признаков показано проведение курса послеоперационной дистанционной лучевой терапии.

Критерии группы высокого онкологического риска:

* метастазы в тазовых лимфатических узлах,
* наличие опухолевых клеток по краю резекции,
* близость края резекции к опухоли (неуверенность в радикальности операции),
* распространение на параметрий.

При наличии хотя бы одного фактора в послеоперационном периоде показано проведение одновременной химиолучевой терапии.

Рак шейки матки IB1 и IIA1 стадии с отсутствием факторов промежуточного и высокого риска относят к низкому риску и адъювантное лечение не проводят.

При аденокарциноме и железисто-плоскоклеточном раке шейки матки низкого и промежуточного риска показано проведение послеоперационной дистанционной лучевой терапии.

Послеоперационное дистанционное облучение ложа удаленного первичного очага и зон регионарного метастазирования осуществляется c захватом культи влагалища в режиме традиционного фракционирования дозы РОД 1,8 – 2 Гр до СОД 44 – 45 Гр на высокоэнергетических ускорителях с использованием конформной (3D, IMRT) техники облучения.

При обнаружении метастатического поражения лимфатических узлов общей подвздошной группы дополнительному облучению подвергается зона забрюшинных лимфатических узлов до СОД 44 Гр.

При проведении одновременной химиолучевой терапии в послеоперационном периоде радиосенсибилизация проводится по схеме, применяемой при лечении местно-распространённого рака шейки матки, которая указана в разделе 25.5.6.

**25.5.6. Лечение рака шейки матки IB2–IVА стадий.**

При IB2–IVА стадиях наибольшее применение имеет одновременная химиолучевая терапия.

Облучение первичного опухолевого очага и зон регионарного метастазирования проводится в режиме традиционного фракционирования дозы: РОД 1,8-2 Гр до СОД 44-50,4 Гр, предпочтительно на высокоэнергетических ускорителях с использованием конформной (3D, IMRT) техники облучения.

Пациенткам с метастатическим поражением общих подвздошных лимфоузлов и/или парааортальных лимфоузлов проводится одновременное облучение малого таза и зоны парааортальных лимфоузлов: РОД 1,8-2 Гр, СОД 44-50 Гр. Также может использоваться boost на оставшийся конгломерат пораженных лимфоузлов: РОД 1,8-2 Гр, до СОД 10 Гр.

Внутриполостная брахитерапия присоединяется без перерыва в лечении после завершения наружного дистанционного облучения.

**Схемы облучения:**

*1 схема:* ДЛТ: РОД 1,8 Гр СОД 45 Гр или РОД 2 Гр СОД 44 Гр.

Брахитерапия: РОД 5 Гр 2 раза в неделю до СОД 30 Гр (6 фракций) либо РОД 7 Гр 1 раз в неделю до СОД 28 Гр (4 фракции) при проведении комбинированной внутриполостной/внутритканевой брахитерапии.

*2 схема:* ДЛТ: РОД 1,8 Гр СОД 50,4 Гр или РОД 2 Гр СОД 50 Гр. Брахитерапия: РОД 5 Гр 2 раза в неделю до СОД 20-25 Гр (4-5 фракций) либо РОД 7 Гр 1 раз в неделю до СОД 28 Гр (4 фракции) при проведении комбинированной внутриполостной/внутритканевой брахитерапии.

Дозовое ограничение на мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку не более 70% от дозы на точке А.

После 44 Гр возможно использование центрального блока из многолепесткового коллиматора для снижения дозы в мочевом пузыре и прямой кишке.

В случае сочетания рака шейки матки с опухолями яичников, осумкованным гидросальпингсом и др. на первом этапе лечения рекомендуется выполнение хирургического вмешательства по удалению данных образований, предпочтительно малоинвазивным (лапароскопическим) доступом, с последующим проведением химиолучевой терапии по радикальной методике.

Пациенткам, страдающим раком шейки матки, у которых осуществление сочетанной лучевой терапии непрерывным способом невозможно из-за особенностей роста опухоли, общего состояния организма или в случае возникновения ранних лучевых реакций, возможно в процессе проведения сочетанной лучевой терапии осуществить перерыв в 2-3 недели для коррекции возникших токсических реакций и нормализации общего состояния.

Пациенткам IB2-IVА стадийпри радикальном курсе сочетанной лучевой терапии показано одновременное введение химиотерапии с целью радиосенсибилизации.Цисплатин назначается в дозе 40 мг/м2 1 раз в неделю на фоне проведения дистанционной лучевой терапии (минимум 4 введения, максимум – 6).

В настоящее время данные по токсичности одновременной химиолучевой терапии, ассоциированной с применением расширенных полей облучения, малочисленны. Тем не менее для снижения токсичности при использовании расширенных полей облучения дозу цисплатина следует редуцировать до 20-25 мг/м2 и планировать 4-6 введений с ритмом одно введение один раз в неделю.

Химиолучевая терапия по радикальной программе должна проводиться в течение 6-7 недель, увеличение продолжительности лечения снижает выживаемость пациенток.

При стадии IVA возможно выполнение тазовой экзентерации на первом этапе, особенно при наличии пузырного или прямокишечного свища, что однако не является противопоказанием к проведению химиолучевой терапии по радикальной программе.

**25.5.7. Лечение рака шейки матки IVВ стадии.**

Для пациенток с отдалёнными метастазами вариантом лечения является системная платиносодержащая химиотерапия (см. раздел 25.5.8). Вопрос о лучевой терапии отдельных метастатических очагов или облучение малого таза (при ответе на химиотерапию) рассматривается индивидуально. При метастазах в парааортальных лимфоузлах возможно проведение сочетанной химиолучевой терапии с использованием расширенных полей облучения.

**25.5.8. Лечение рецидивов и прогрессирования заболевания.**

Стандартных методов лечения данной категории пациенток не существует. Выбор метода лечения зависит от состояния пациентки, локализации рецидива и/или метастазов, характера диссеминации и ранее проведенного лечения.

При наличии небольшой рецидивной опухоли (менее 2 см в диаметре), не распространяющейся за пределы шейки матки, после лучевой терапии возможно выполнение гистерэктомии, хотя частота осложнений при этом высокая.

При возникновении рецидива после лучевой терапии, вовлекающего мочевой пузырь и/или прямую кишку, не переходящего на стенку таза, при отсутствии отдаленных метастазов и диссеминации, возможно выполнение экзентерации таза.

При наличии триады симптомов, включающей односторонний отёк конечности, ишалгию и блок мочеточника в большинстве случаев диагностируется переход опухоли на стенку таза, не подлежащий хирургическому лечению. Таким пациентам показано паллиативное лечение.

При возникновении рецидивов в тазу после хирургического лечения возможно проведение лучевой терапии или химиолучевого лечения. Используются индивидуальные схемы лекарственного, лучевого и химиолучевого лечения по паллиативной программе.

Химиотерапия назначается при хирургически нерезектабельных, удаленных частично (R1, R2), метастатических и рецидивных опухолях как паллиативное лечение.

При прогрессировании заболевания после химиолучевой терапии следует отдать предпочтение комбинированным химиотерапевтическим режимам как более эффективным.

**25.5.9. Химиотерапия рака шейки матки.**

Доказаны преимущества комбинированных режимов по сравнению с монохимиотерапией. Рекомендуется проведение 6 циклов либо лечение до прогрессирования или непереносимой токсичности.

*Химиотерапия I линии:*

* цисплатин 50-75 мг/м2 в/в в 1-й день + 5-фторурацил 4 г/м2 в/в в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов, каждые 3 нед.;
* паклитаксел 175 мг/м2 в/в 1-й день + цисплатин 75 мг/м2 в/в 1-й день, каждые 3 нед. (при наличии в анамнезе лучевой терапии области малого таза начальные дозы препарата могут быть редуцированы до 60 мг/м2 для цисплатина и до 150 мг/м2 для паклитаксела; при удовлетворительной переносимости возможна эскалация доз до стандартных); к схеме может быть добавлен бевацизумаб 15 мг/кг в/в;
* паклитаксел 175 мг/м2 в/в 1-й день + карбоплатин AUC 5-6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.; к схеме может быть добавлен бевацизумаб 15 мг/кг в/в;
* ифосфамид 5 г/м2 в/в 24-часовая инфузия (+1 месна 5 г/м2) в 1-й день + цисплатин 75 мг/м2 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.;
* цисплатин 50 мг/м2 в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.;
* цисплатин 40 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни + иринотекан 60 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.

*Химиотерапия (монорежимы) II линии\*:*

* иринотекан 125 мг/м2 в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, каждые 3 нед.;
* гемцитабин 1000 мг/м2 в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, каждые 3 нед.;
* доцетаксел 75 мг/м2 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.;
* капецитабин 2500 мг/м2 в/в в 1-14-й дни, каждые 3 нед.

\* При поздних рецидивах (>6 мес. от окончания первичного лечения) возможно повторение химиотерапии Iлинии.

**25.5.10. Лечение по стадиям** (табл. 25.6)

Таблица 25.6

Лечение по стадиям

|  |  |
| --- | --- |
| Рак in situ, стадия IA1(LVSL-) | конизация, ампутация шейки матки, гистерэктомия (тип I);  внутриполостная брахитерапия1 |
| Стадия IA1 (LVSL+)/IA2 | гистерэктомия (тип II);  сочетанная лучевая терапия1;  радикальная трахелэктомия2 |
| Стадия IB1/IIA1 | гистерэктомия (тип III) при низком риске  + послеоперационная дистанционная лучевая терапия при промежуточном риске;  + послеоперационная химиолучевая терапия при высоком риске;  сочетанная лучевая терапия1;  радикальная трахелэктомия при размере опухоли ≤ 2,0 см 2 |
| Стадия IB2-IVА | химиолучевая терапия;  при наличии метастазов в общих подвздошных лимфоузлах показано облучение парааортальных лимфоузлов |
| Стадия IVВ и рецидивы | паллиативная лучевая терапия;  паллиативная химиолучевая терапия;  паллиативная химиотерапия;  паллиативное и симптоматическое лечение;  гистерэктомия (при центральном рецидиве <2 см)  экзентерация таза (если нет распространения на стенку таза) |

Примечание:

1 при общесоматических противопоказаниях к операции и отказе от операции;

2 при желании сохранить фертильность

**25.6. Наблюдение, сроки и объем обследования.**

Объем обследования:

* клиническое обследование;
* ректовагинальное гинекологическое исследование;
* лабораторное обследование;
* цитологическое исследование материала из культи влагалища или

шейки матки (экто- и эндоцервикса);

* МРТ малого таза через 3 мес. после завершения лучевой терапии для оценки излеченности опухоли, ФДГ ПЭТ/КТ через 6 мес. после завершения лучевой терапии, далее МРТ малого таза, КТ ОБП и ОГК или ФДГ ПЭТ/КТ индивидуализировано в зависимости от клинической ситуации в подозрительных на рецидив или прогрессирование случаях;
* рентгенологическое исследование органов грудной клетки (по показаниям);
* УЗИ органов брюшной полости и малого таза (по показаниям).

Режим наблюдения:

* первые 2 года – 1 раз в 3 мес.;
* третий – 1 раз в 4 мес.;
* четвёртый и пятый годы – 1 раз в 6 мес.,
* в последующем, пожизненно – 1 раз в год.