

Руководство для лечения пациентов с раком шейки матки

Европейское общество гинекологической онкологии / Европейское общество радиотерапии и онкологии / Европейское общество патологии

David Cibula, MD, Richard Pötter, MD, François Planchamp, MSc, Elisabeth Avall-Lundqvist, MD, Daniela Fischerova, MD, Christine Haie Meder, MD, Christhard Köhler, MD, Fabio Landoni, MD, Sigurd Lax, MD, Jacob Christian Lindegaard, MD, Umesh Mahantshetty, MD, Patrice Mathevet, MD, W. Glenn McCluggage, MD, Mary McCormack, MD, Raj Naik, MD, Remi Nout, MD, Sandro Pignata, MD, Jordi Ponce, MD, Denis Querleu, MD, Francesco Raspagliesi, MD, Alexandros Rodolakis, MD, Karl Tamussino, MD, Pauline Wimberger, MD, and Maria Rosaria Raspollini, MD

Int J Gynecol Cancer 2018;28: 641Y655

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурняк

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29688967>

Цели этого руководства заключаются в улучшении и гомогенизации лечения пациентов с раком шейки матки в рамках многопрофильной практики. Эти рекомендации предназначены для использования онкогинекологами, гинекологами, хирургами, специалистами радиационной медицины, патологоанатомами, клиническими онкологами, радиологами, врачами общей практики, группами по паллиативной помощи и смежными специалистами в области здравоохранения. Рекомендации предназначены для всесторонней организации, лечения и последующего наблюдения за пациентами с раком шейки матки. Рекомендации включают лечение бесплодия (FST); стадий T1a, T1b1 / T2a1, клинически скрытого рака шейки матки, диагностированного после простой гистерэктомии; раннего и местно-распространенного рака шейки матки; первичной метастатической болезни; рака шейки матки во время беременности (CCIP) и рецидивирующего заболевания. Описаны характеристики отчета патологоанатомической службы, который представляет собой ключевой компонент в лечении пациентов с раком шейки матки. Определены принципы текущей лучевой терапии рака шейки матки. Эти рекомендации не включают лечения нейроэндокринных карцином, сарком и других редких гистологических подтипов. Они также не включают какой-либо экономический анализ стратегий лечения.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

Эти руководства являются консенсусом авторов относительно их взглядов на принятые в настоящее время подходы к лечению. Ожидается, что любой врач, применяющий или консультирующий с этими рекомендациями, будет использовать независимое медицинское заключение в контексте отдельных клинических обстоятельств для определения лечения или ухода за любым пациентом. Это руководство и его принципы не делают никаких заявлений и не дают гарантий какого-либо характера относительно их содержания или использования и отказывают в какой-либо ответственности за их применение или использование каким-либо образом.

МЕТОДЫ

Руководство было разработано с использованием пятиэтапного процесса, определенного Руководящим комитетом Европейского общества гинекологической онкологии (ESGO). Сильные стороны этого процесса включают создание многодисциплинарной международной группы разработки, использование научных данных и / или международного экспертного консенсуса в поддержку руководства и использование международного процесса внешней экспертизы (врачей и пациентов). Этот процесс разработки включал

в себя 3 совещания международной группы развития под председательством проф. Дэвида Сибулы (Карлов университет, Прага, Чешская Республика), проф. Рихарда Поттера (Венский медицинский университет, Вена, Австрия) и проф. Марии Розарии Расколлин (Университетская больница, Careggi, Флоренция, Италия).

Шаг 1: Назначение многопрофильной международной группы развития

Европейское общество гинекологической онкологии / Европейское общество радиотерапии и онкологии (ESTRO) / Европейское общество патологии (ESP) назначили практикующих врачей, которые участвуют в лечении больных раком шейки матки и продемонстрировали лидерство в клиническом лечении пациентов при помощи исследований, административных обязанностей и / или членством в рабочей и экспертной комиссии. Цель состояла в том, чтобы собрать многодисциплинарную группу. Поэтому было важно включить специалистов из соответствующих дисциплин (хирургия, онкология, патология, радиология, гинекология, радиационная медицина), чтобы внести вклад в обоснованность и аргументированность руководства. Эксперты многодисциплинарной международной группы должны были заполнить декларацию формы заинтересованности и оперативно информировать совет ESGO, если в ходе работы произошли какие-либо изменения в раскрываемой информации.

Шаг 2: Определение научных доказательств

Чтобы убедиться, что эти рекомендации были основаны на доказательствах, была пересмотрена и критически оценена текущая литература. Систематический обзор литературы по соответствующим исследованиям, опубликованным в период с января 1997 года по январь 2017 года, проводился с использованием базы данных MEDLINE (Дополнительное приложение 1, <http://links.lww.com/IGC/A663>). Поиск литературы ограничивался публикациями на английском языке. Приоритет отдавался качественным систематическим обзорам, мета-анализам и рандомизированным контролируемым исследованиям, но также принимались во внимание исследования с более низкими уровнями доказательств.

Стратегия поиска исключала редакционные статьи, письма и исследования in vitro. Список ссылок каждой идентифицированной статьи рассматривался с целью поиска других потенциально релевантных статей. Библиография также была укомплектована дополнительными ссылками, представленными международной группой разработчиков. Был проведен еще один библиографический поиск для выявления предыдущих инициатив с использованием систематического

поиска литературы в базе данных MEDLINE (без ограничений на период поиска) и библиографический поиск с использованием выбранных веб-сайтов, основанных на доказательной медицине (Дополнительное приложение 2, <http://links.lww.com/IGC/A664>). После отбора и критической оценки статей, полный список ссылок которых имеется на веб-сайте ESGO, была составлена сводка научных данных.

Шаг 3: Разработка рекомендаций

Многодисциплинарная группа экспертов разработала рекомендации для диагностики, лечения бесплодия (FST); стадий T1a, T1b1 / T2a1, клинически скрытого рака шейки матки, диагностированного после простой гистерэктомии; раннего и местно-распространенного рака шейки матки; первичной метастатической болезни; рака шейки матки во время беременности (CCIP) и рецидивирующего заболевания. Если подход был сочтен приемлемым, но не был анонимно и единогласно признан клиническим стандартом, основанным на критериях, было дано указание, что он все еще подлежит обсуждению и / или оценке. В отсутствие каких-либо четких научных данных суждение основывалось на профессиональном опыте и консенсусе группы разработчиков. Надежность и качество доказательств, приведенных в этой статье, были оценены в соответствии с шотландской системой межвузовских стандартов классификации сетей (таблица 1). Оценка принципов лучевой терапии и принципов оценки патологий в соответствии с этой системой классификации является сложной задачей и выходит за рамки этих рекомендаций.

Шаг 4: Внешняя оценка рекомендаций

ESGO / ESTRO / ESP консультировались с большой группой практикующих врачей, которые участвуют в лечении пациентов с раком шейки матки. Также были включены пациенты с раком шейки матки. Цель состояла в том, чтобы собрать многодисциплинарную группу; 159 международных рецензентов были независимы от многодисциплинарной группы экспертов. Международным рецензентам было предложено оценить каждое руководство в соответствии с их релевантностью и выполнимостью в клинической практике (только для врачей). Проводились количественные и качественные оценки руководств. Пациентов просили качественно оценить каждое руководство (в зависимости от их опыта, предпочтений, чувств и т. д.).

Шаг 5: Интеграция комментариев международных рецензентов

Ответы 159 внешних рецензентов были объединены и обсуждены международной группой разработчиков для завершения разработки руководств. Полный отчет для лечения пациентов с раком шейки матки содержит исчерпывающий обзор литературы (с указанием уровня доказательности), обоснования выбранных рекомендаций (с указанием классификации рекомендаций) и алгоритмы. Полный отчет доступен в Интернете по адресу: Веб-сайты ESGO / ESTRO / ESP (<https://guidelines.esgo.org/>, <https://www.estro.org/>, <https://www.esp-pathology.org/publications/guidelines.html>, <https://www.esp-pathology.org/working-groups/esp-working-groups/gynecologic-pathology.html>).

Таблица 1

Классификация уровней доказательств	Класс рекомендаций
1++ Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематической ошибки	[A] По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, которое оценивается как 1++ и непосредственно применимо к целевой популяции. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, состоящая главным образом из исследований, оцениваемых как 1+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов
1+ Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематической ошибки	[B] Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих однородность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
1- Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки	[C] Совокупность доказательств, в том числе исследований, оцененных как 2+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
2++ Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований, или исследования случай-контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском ошибочных выводов, предвзятости или случайности и высокой вероятностью причинно-следственных отношений	[D] Уровень доказательности 3 или 4; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемых как 2+
2+ Правильно проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов или случайности и средней вероятностью причинно-следственных отношений	✓ Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства
2- Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском влияния случайности и значительным риском отсутствия причинно-следственных отношений	
3 Неаналитические исследования, например, сообщения о случае, серии случаев	
4 Мнение эксперта	

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Планирование лечения должно проводиться на междисциплинарной основе (как правило, на консилиуме) и на основе всестороннего и точного знания прогностических и прогнозирующих факторов для онкологических исходов, заболеваемости и качества жизни.

Пациентов следует тщательно проконсультировать по предлагаемому плану лечения и потенциальным альтернативам, включая риски и преимущества всех вариантов.

Лечение должно проводиться специальной группой специалистов по диагностике и лечению гинекологических раковых заболеваний.

СТАДИРОВАНИЕ

Классификация TNM и Международной федерации гинекологии и акушерства

- Пациенты с раком шейки матки должны быть разделены в соответствии с классификацией TNM. Определение клинической стадии заболевания (Международная федерация гинекологии и акушерства [FIGO]) также должно быть документировано.
- TNM должен основываться на соотношении различных модальностей (интеграция физического обследования, визуализации и патологии) после обсуждения на многодисциплинарном форуме (класс С).
- Метод, используемый для определения статуса опухоли (Т), статуса лимфатических узлов (N) и системного статуса (M), то есть клинического (с), визуализации (i) и / или патогистологического (р), следует регистрировать.
- Метастазы в лимфатические узлы следует классифицировать в соответствии с классификацией TNM (см. ПРИНЦИПЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ).

Прогностические факторы

- Надлежащая документация по следующим основным прогностическим факторам, связанным с опухолью (класс А):
- Стадирование TNM и FIGO, включая максимальный размер опухоли и подробное описание экстрацервикального распространения опухоли и вовлечение лимфоузлов (число, размер, местоположение).
- Патогистологический тип опухоли.
- Глубина цервикальной стромальной инвазии и минимальная толщина непораженной части шейки матки.
- Присутствие или отсутствие поражения лимфоузлов (LVSI).
- Наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

Местная клиническая и радиологическая диагностика

- Обследование таза и биопсия +/- кольпоскопия являются обязательными компонентами для диагностики рака шейки матки.
- Обязательным первоначальным клиническим обследованием для оценки размера опухоли таза и определения направления лечения является тазовая магнитно-резонансная томография (МРТ) (класс В). Эндовагинальный / трансректальный УЗИ является дополнительным вариантом, если оно проводится правильно обученным сонографом.
- Цистоскопия или ректоскопия могут рассматриваться как средства, обеспечивающие биопсию, если на МРТ или ультразвуке документируются подозрительные поражения мочевого пузыря или прямой кишки.

Оценка лимфоузлов и диагностика отдаленных поражений

- На ранней стадии (T1a, T1b1, T2a1) хирургическое / патогистологическое стадирование тазовых лимфати-

ческих узлов является критерием для оценки прогноза и лечения (кроме стадии T1a1 и без LVSI) (класс В).

- При локальном распространенном раке шейки матки (T1b2 и выше [кроме T2a1]) или в ранней стадии заболевания с подозрительными лимфатическими узлами при визуализации рекомендуется томография с позитронной эмиссией (PET-CT) и компьютерная томография грудной клетки / брюшной полости для оценки лимфоузлов и диагностика отдаленных поражений (класс В).
- Позитронно-эмиссионная томография является предпочтительным вариантом для планирования лечения до назначения химиолучевой терапии (класс В).
- Диссекцию парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, можно рассматривать при локально распространенном раке шейки матки с отсутствием поражения парааортальных лимфатических узлов при визуализации с целью стадирования (класс В).
- Для подозрительных внематочных поражений следует рассматривать проведение биопсии, чтобы подтвердить или исключить метастатическое заболевание и избежать несоответствующего лечения. Биопсия True-Cut (core-cut) является более предпочтительным вариантом, чем аспирационная биопсия с тонкой иглой, поскольку она позволяет проводить гистологическую оценку ткани.

ЛЕЧЕНИЕ СТАДИИ T1a

Диагностика стадии T1a

- Диагностика рака T1a должна основываться на исследовании образца, проведенном специалистом-патологом. Лечение должно основываться на экспертном отчете патолога с точным измерением максимальных горизонтальных 2 измерений, глубины инвазии, состояния краев, сопутствующей патологии и надежной оценки LVSI.
- Петлевая или лазерная конизация предпочтительнее криогенной для женщин, желающих сохранить фертильность. Необходимо обеспечить максимальную осторожность, чтобы обеспечить неповрежденный (нефрагментированный) образец с минимальным термическим воздействием. Образец конуса должен быть направлен на изучение патологам.
- Хирургические края конуса должны быть свободными как от инвазивного, так и от преинвазивного заболевания (за исключением преинвазивного заболевания в эктоцервиксе) (класс С).

ЛЕЧЕНИЕ СТАДИИ T1a1

- Лечение пациентов со стадией T1a1 должно быть индивидуализировано в зависимости от возраста, стремления к сохранению фертильности, наличия или отсутствия LVSI.
- В случае наличия поражения краев (за исключением преинвазивного заболевания в эктоцервиксе) необходимо повторить конизацию, чтобы исключить более обширное инвазивное поражение.
- Стадирование лимфатических узлов не показано для стадии T1a1 у LVSI-отрицательных пациентов, но может быть рассмотрено при стадии T1a1 у LVSI-положительных пациентов. Биопсия лимфатических узлов (без дополнительной диссекции тазовых лимфатических узлов) является приемлемым методом стадирования лимфатических узлов (класс В).
- Конизацию можно рассматривать как окончательное лечение, поскольку гистерэктомия не улучшает результаты (класс С).

- Радикальные хирургические подходы, такие, как радикальная гистерэктомия или параметрэктомия, являются излишними для пациентов с заболеванием T1a1 (класс C).

ЛЕЧЕНИЕ СТАДИИ T1a2

- У пациентов со стадией T1a2 только конизация или простая гистерэктомия является адекватным лечением (класс C).
- Резекция параметриев не показана (класс C).
- Стадирование лимфатических узлов может рассматриваться для пациентов с отрицательным LVSI, но должно выполняться у пациентов с положительным LVSI. Представляется, что биопсия единственного лимфоузла (без дополнительной диссекции тазовых лимфатических узлов) является приемлемым методом стадирования лимфатических узлов (LN) (класс B).
- Проведение гистерэктомии не рекомендуется после консервативного лечения стадии T1a.

ЛЕЧЕНИЕ СТАДИЙ T1b1 / T2a1

Общие рекомендации

- Стратегия лечения должна быть направлена на предотвращение сочетания радикальной хирургии и лучевой терапии из-за самой высокой частоты заболеваемости после комбинированного лечения (класс B).
- Отсутствие поражений лимфатических узлов на радиологическом стадировании – хирургическое лечение
- Радикальная хирургия, выполняемая онкогинекологом, является предпочтительным методом лечения. Преимущество следует отдавать минимально инвазивным методам (класс B).
- Стандартная процедура для стадирования лимфатических узлов – систематическая тазовая лимфаденэктомия. Настоятельно рекомендуется провести биопсию дозорного лимфатического узла до тазовой лимфаденэктомии. Рекомендуемый метод (класс B) – сочетание синего красителя с радиоколлоидом или использование только индоцианинового зеленого.
- Оценка лимфатических узлов должна быть выполнена в качестве первого этапа хирургического лечения. Рекомендуется интраоперационная оценка состояния лимфатических узлов (замороженная секция). Все дозорные узлы с обеих сторон таза и / или любые подозрительные лимфатические узлы должны быть отправлены для замороженной секции. Если дозорный узел не обнаружен, следует рассмотреть возможность интраоперационной оценки тазовых лимфатических узлов.
- Если интраоперационная оценка лимфатических узлов отрицательная или не выполнена, необходимо провести систематическую диссекцию лимфатических узлов таза. В настоящее время биопсия только дозорного узла не может быть рекомендована за пределами проспективных клинических исследований. Систематическая диссекция лимфатических узлов должна включать удаление лимфатической ткани из регионов с наиболее частым появлением положительных лимфатических узлов (дозорных узлов), включая obturatorную ямку, внешние подвздошные области, общие подвздошные области с двух сторон и пресакральную область. Дистальные внешние подвздошные лимфатические узлы (так называемые периферические подвздошные лимфатические узлы) следует избегать, если они не являются макроскопически подозрительными.
- Тип радикальной гистерэктомии (степень параметрической резекции типа A-C2) должен основываться на наличии прогностических факторов риска, выявленных до операции. Основными прогностическими факторами

для категоризации пациентов с высоким, промежуточным и низким риском неудачи лечения для онкологических исходов, являются размер опухоли, максимальная стромальная инвазия и LVSI. В хирургическом отчете должно присутствовать полное описание шаблона, используемого для радикальной гистерэктомии. В качестве инструмента рекомендуется использовать модификацию классификации Querleu–Morrow от 2017 года.

- Сохранение яичников следует предлагать пациентам в пременопаузе с плоскоклеточной карциномой и аденокарциномой обычного типа (ассоциированной с папилломавирусом человека [ВПЧ]). Следует рассмотреть двухстороннюю сальпингэктомию.
- Если вовлечение лимфатических узлов обнаруживается внутриоперационно, включая макрометастазы или микрометастазы, следует избегать дальнейшей диссекции тазовых лимфатических узлов и радикальной гистерэктомии. Пациентов следует направлять на химиолучевую терапию. Диссекция парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может рассматриваться для целей стадирования (класс C).
- Если на этапе диагностики известно сочетание факторов риска, что потребует адьювантного лечения, то окончательную химиотерапию и брахитерапию можно рассматривать без предыдущей радикальной тазовой хирургии. Следует избегать диссекции в области тазовых лимфатических узлов. Парааортальная диссекция лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может рассматриваться у пациентов с отрицательным парааортальным лимфатическим узлом при визуализации (класс C).

Отсутствие поражений лимфатических узлов на радиологическом стадировании – альтернативные варианты лечения

- Лучевая терапия, включая брахитерапию, представляет собой эффективное альтернативное лечение (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ). Его можно рассматривать, в частности, в случае неблагоприятных прогностических факторов для онкологического исхода (класс C).
- Для высокого риска и промежуточного риска предоперационная брахитерапия с последующей хирургией (тип A) используется в ограниченном числе центров. Это приемлемый альтернативный вариант только в командах, опытных в этом подходе.
- Неoadьювантная химиотерапия с последующей хирургией не рекомендуется (класс C).

Наличие поражений лимфатических узлов при радиологическом стадировании

- У пациентов с четко выявленными при обследовании вовлеченными тазовыми лимфатическими узлами рекомендуется химиолучевая терапия (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ). Диссекция парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может быть рассмотрена у пациентов с отсутствием поражения парааортальных лимфатических узлов при обследовании (степень C).
- Следует рассмотреть иссечение подозрительных лимфоузлов таза.

Адьювантная терапия

- Адьювантная лучевая терапия должна рассматриваться при наличии комбинации факторов риска, таких, как размер опухоли, LVSI и глубина стромальной инвазии, при конечной патогистологии (класс B).

- Когда в этих ситуациях был выполнен адекватный тип радикальной гистерэктомии, наблюдение является альтернативным вариантом, особенно в центрах, имеющих опыт в этом подходе.

После первичной радикальной хирургии адьювантная химиолучевая терапия показана в следующих группах пациентов (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ) (класс В):

- метастатическое вовлечение тазовых лимфатических узлов, в том числе наличие макрометастазов pN1 или микрометастазов pN1 (mi) в любом дозорном узле или в любых других тазовых лимфатических узлах, обнаруженных путем интраоперационной или финальной патогистологической оценки, – химиорадиотерапия.
- наличие поражения в хирургических краях (влагалище / параметрий) – химиорадиотерапия, рассмотрение усиленной брахитерапии.
- Вовлечение параметрия – химиорадиотерапия.

РАК КУЛЬТЫ ШЕЙКИ МАТКИ

- Лечение рака культы шейки матки проводится согласно рекомендациям для пациентов без предварительной промежуточной гистерэктомии. Возможно, потребуются адаптация лучевой терапии, в частности брахитерапии.

ЛЕЧЕНИЕ С СОХРАНЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ (FST)

- Перед началом FST рекомендуется провести консультации в Центре репродуктологии.
- Лечение FST следует проводить исключительно в онкогинекологических центрах с обширным опытом в этой терапии.
- Для пациентов, которые предпочитают FST, прогностические факторы, клиническое стадирование и предоперационная работа не отличаются от таковых для тех, кто на этом не настаивает (см. выше).
- Каждую женщину, желающую сохранить фертильность и с гистологически доказанной плоскоклеточной карциномой или обычной аденокарциномой, связанной с HPV, с наибольшим диаметром, равным или менее 2 см, следует проконсультировать о возможности FST. Эта консультация должна включать риск отказа от FST при наличии поражения по краю удаленного фрагмента или вовлечении лимфатических узлов, а также онкологические и акушерские риски, связанные с этим типом лечения.
- Не рекомендуется использование FST для редких гистологических подтипов рака шейки матки, включая нейроэндокринные карциномы и аденокарциномы, не связанные с HPV (за исключением аденоидной базальной карциномы), которые проявляют агрессивное поведение.
- Экспертная сонография и / или тазовая МРТ рекомендуются для обследования, чтобы измерить оставшиеся (после конической биопсии) длину шейки матки и длину неинвазивной шейки матки. Однако никакое обследование не может точно определить степень необходимой локальной резекции, чтобы достичь границ опухоли с достаточным безопасным расстоянием.
- Негативный статус тазовых лимфатических узлов является предварительным условием для любого FST. Поэтому стадирование тазовых лимфатических узлов (дозорного лимфатического узла) всегда должна быть первым шагом в каждой процедуре FST. Настоятельно рекомендуется идентификация дозорного лимфатического узла и его подробное исследование, поскольку это повышает точность стадирования, а именно – идентификацию микрометастазов и макрометастазов. Подозрительные лимфатические узлы должны быть

подвержены гистологическому исследованию. Настоятельно рекомендуется провести интраоперационную оценку состояния лимфатических узлов. Все дозорные лимфатические узлы с обеих сторон таза или любые подозрительные лимфатические узлы должны быть отправлены на экспресс-анализ. Если двусторонний дозорный лимфатический узел не обнаруживается, следует рассмотреть возможность интраоперационной оценки тазовых лимфатических узлов (см. ЛЕЧЕНИЕ СТАДИЙ T1b1/T2a1). Стадирование лимфатических узлов не показано при стадии T1a1 с отрицательным LVSI (класс В).

- В случае интраоперационно подтвержденного поражения в лимфатических узлах следует отказаться от FST и направлять пациента на химиолучевую терапию (см. выше). Конкретной целью FST должно быть удаление инвазивной опухоли с адекватными, свободными от поражения границами и сохранением верхней части шейки матки. Интраоперационное гистологическое экспресс-исследование является надежным способом для оценки верхней границы резекции в образце трахелэктомии и должно быть рассмотрено.
- Конизация и простая трахелэктомия – это адекватные процедуры для сохранения фертильности на стадиях T1a1 и T1a2, с отсутствием поражения лимфатических узлов у LVSI-отрицательных пациентов (класс В).
- Радикальная трахелэктомия (тип А) может быть рассмотрена для стадий T1a1 и T1a2, с отсутствием поражения лимфатических узлов у LVSI-положительных пациентов. Конизация или простая трахелэктомия может рассматриваться как один из вариантов (класс В).
- Радикальная трахелэктомия (тип В) должна быть выполнена у пациентов со стадией рака шейки матки T1b1, с опухолью с наибольшим диаметром, равным или менее 2 см, отсутствием поражения лимфатических узлов и LVSI ± (класс В).
- При простой или радикальной трахелэктомии должно проводиться интраоперационное размещение постоянного серкляжа.
- Для пациентов с опухолями более 2 см FST не может быть рекомендовано и рассматривается как экспериментальный подход.
- В более сложных случаях следует обсудить различные методики сохранения фертильности. Цель FST должна заключаться в том, чтобы предложить наиболее эффективный подход в соответствии с правовыми нормами страны, не увеличивая онкологический риск.
- Любая беременность, следующая за FST, должна рассматриваться как беременность с высоким риском, а роды должны проводиться в перинатальном центре. После простой или радикальной трахелэктомии с последующим размещением постоянного серкляжа роды можно проводить только путем кесарева сечения.
- Гистерэктомия после запланированных родов не требуется.

КЛИНИЧЕСКИ СКРЫТЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ, ДИАГНОСТИРОВАННЫЙ ПОСЛЕ ПРОСТОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ

Общие рекомендации

- Лечение скрытого процесса должно основываться на экспертном патологическом исследовании и обсуждается в многодисциплинарном консилиуме.
- Прежде чем принимать дальнейшие решения по методам лечения, необходимо оптимальное обследование для оценки местного и регионального (узлового) состояния процесса. Оптимальное обследование следует

тем же рекомендациям, что и для не скрытых процессов (см. выше).

- В целом лечение скрытого процесса следует тем же принципам, что и не скрытого. Стратегия лечения должна быть направлена на предотвращение сочетания радикальной хирургии и лучевой терапии из-за высокой заболеваемости после комбинированного лечения (класс В).

Менеджмент пациентов с рТ1а1, LVSIT и рТ1а1, отрицательным LVSI и четкими границами

- У пациентов со стадией опухоли рТ1а1 независимо от состояния LVSI и отрицательного LVSI рТ1а2 с четкими границами в образе гистерэктомии дополнительное лечение не рекомендуется.

Менеджмент пациентов с рТ1а2, положительным LVSI или рТ1b1 OR рТ2а1 с четкими границами

- У пациентов с опухолевой стадией рТ1а2, положительным LVSI или рТ1b1 или рТ2а1 после простой гистерэктомии следует рассматривать возможность наличия потенциальных очагов поражения в параметрии и лимфатических узлах.
- Радиотерапия или химиолучевая терапия рекомендуется в качестве эффективного варианта лечения, который позволяет избежать дальнейшей хирургии. При отсутствии остаточной опухоли при обследовании (включая подозрительные лимфатические узлы) рекомендуется только лучевая терапия. В случае остаточной опухоли при обследовании, включая подозрительные лимфатические узлы, рекомендуется химиолучевая терапия (класс D).
- Диссекция парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может рассматриваться у пациентов без подозрительных парааортальных узлов при обследовании для целей стадирования (класс С).
- Можно рассмотреть возможность удаления подозрительных тазовых лимфатических узлов.
- Радикальная хирургия является вариантом для пациентов без поражения лимфатических узлов при обследовании и при отсутствии показаний для адьювантной лучевой терапии (сочетание отрицательных прогностических факторов) (класс D).

Лечение пациентов с рТ1b2 и более высокими или вовлеченными хирургическими границами или остаточной опухолью, включая вовлеченные лимфатические узлы при обследовании

- У пациентов со стадией рТ1b2 и выше, с вовлеченными хирургическими границами или у пациентов с остаточной опухолью, включая вовлеченные лимфатические узлы при визуализации, рекомендуется химиолучевая терапия, а дальнейшего хирургического вмешательства следует избегать.
- Диссекция парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, можно рассматривать у пациентов с отрицательными парааортальными лимфатическими узлами при обследовании (класс С).
- Можно рассмотреть удаление подозрительных лимфоузлов таза.

ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛЬНО РАЗВИТОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Стадии Т1b2 / Т2а2 и отсутствие поражения лимфатических узлов на радиологическом этапе

- Стратегия лечения должна быть направлена на то, чтобы избежать комбинации радикальной хирургии и послеоперационной внешней лучевой терапии из-за значительного увеличения заболеваемости и отсутствия явного воздействия на выживаемость (класс В).

- Точная химиолучевая терапия на основе платины и брахитерапия являются предпочтительным лечением (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ) (класс А).
- Диссекция парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может быть рассмотрена до химиолучевой терапии и брахитерапии. Диссекции тазовых лимфатических узлов не требуется (класс С).
- Радикальная хирургия является альтернативным вариантом, в частности, у пациентов без отрицательных факторов риска (комбинации размеров опухоли, LVSI и/или глубины стромальной инвазии). Качество хирургии, как параметрэктомии, так и диссекции лимфатических узлов, имеет ключевое значение для лечения крупных опухолей. В качестве первого шага рекомендуется интраоперационная оценка состояния лимфатических узлов (замороженная секция). Если интраоперационно обнаружено вовлечение лимфатических узлов, в том числе наличие макromетастазов или микromетастазов, следует исключить дальнейшую диссекцию тазовых лимфатических узлов и радикальную гистерэктомию, а пациентов следует направлять на химиолучевую терапию и брахитерапию. Диссекция парааортального лимфатического узла, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может рассматриваться для целей стадирования. Если интраоперационная оценка лимфатических узлов отрицательная или не выполнена, необходимо провести систематическую диссекцию лимфатических узлов таза. Рекомендуется радикальная гистерэктомия типа С2.
- Неoadьювантная химиотерапия с последующей радикальной хирургией является спорной альтернативой. Преимущество сокращения размера опухоли в отношении прогноза исхода не доказано (класс С).

Стадии Т1b2 / Т2а2 и вовлеченные лимфатические узлы при радиологическом стадировании

- Радикальная химиолучевая терапия и брахитерапия рекомендуются пациентам с недвусмысленно вовлеченными тазовыми лимфатическими узлами при обследовании (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ) (класс А).
- Необходимо применять дополнительное облучение пораженных лимфатических узлов (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ) (класс С).
- Диссекция парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может быть рассмотрена до лечения для целей стадирования у пациентов с отрицательным парааортальным лимфатическим узлом при обследовании (класс С).
- Следует рассмотреть удаление подозрительных лимфоузлов таза.

Стадии Т2b, Т3а/б, Т4а

- Рекомендуются радикальная химиолучевая терапия на основе платины и брахитерапия (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ) (класс А).
- Необходимо применять дополнительное облучение пораженных лимфатических узлов (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ) (класс С).
- Диссекция парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может быть рассмотрена до лечения для целей стадирования у пациентов с отрицательным парааортальным лимфатическим узлом при обследовании (класс С).
- Следует рассмотреть удаление подозрительных лимфоузлов таза. Тазовая эвисцерация является вариантом в отдельных случаях со стадией Т4 N0 M0.

Рак культи шейки матки

- Лечение рака культи шейки матки проводится согласно рекомендациям для пациентов без предварительной промежуточной гистерэктомии. Возможно, потребуются адаптация лучевой терапии, в частности брахитерапии.

ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Отдаленные метастазы

- Пациенты с отдаленными метастазами должны пройти полную диагностику (см. STAGING) для оценки степени заболевания, возможности для активного лечения и способа лечения, включая наилучший поддерживающий уход.
- Для пациентов с широко распространенными отдаленными метастазами (висцеральный + / - узловой), рекомендуется комбинированная химиотерапия. Карбоплатин / паклитаксел и цисплатин / паклитаксел являются предпочтительными схемами лечения первой линии (класс В).
- Добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии рекомендуется у пациентов с предполагаемым хорошим эффектом при тщательной оценке и обсуждении с пациентом риска значительного токсичного воздействия на пищеварительный тракт / мочеполовую систему (класс В).
- Пациентам с отдаленными метастазами, ограниченными областью парааортальных лимфатических узлов, следует назначать химиолучевую терапию с расширенным полем, включая брахитерапию. Алгоритм лечения может также включать хирургическое удаление увеличенного лимфатического узла и дополнительную химиотерапию (класс D).
- Для пациентов с поражением только надключичных лимфатических узлов может рассматриваться химиолучевая терапия. Алгоритм лечения может включать дополнительную химиотерапию.
- Альтернативная химиотерапия может быть рассмотрена в случаях с высоким риском рецидива, таких, как наличие поражения в хирургических границах, поражения лимфатических узлов или LVSI-положительные опухоли (класс С).

Рецидивирующее заболевание

Излечивающая терапия

- Терапия рецидивирующей болезни требует централизации и участия широкой многопрофильной команды, включая онкогинеколога, радиационного онколога, радиолога, патологоанатома, онколога, уролога и пластического хирурга. В центрах, ответственных за лечение, должна присутствовать структурированная программа для многодисциплинарной диагностической работы, лечения и наблюдения.
- Каждый центр, участвующий в первичной терапии рака шейки матки, должен иметь установленные связи для обсуждения сложных случаев и готовность к отправке пациентов с рецидивом для лечения в узкоспециализированные подразделения.
- Участие в клинических испытаниях рекомендуется с целью увеличения числа клинических данных об эффективности терапии рецидивирующего заболевания.

Излечивающая терапия – диагностика

- Цель диагностической работы состоит в том, чтобы исключить отдаленные метастазы и локальное расширение опухоли за пределами области поражения.
- Рецидив должен быть подтвержден гистологическим исследованием.

- Пациенты с множественными узловыми / отдаленными метастазами или мультифокальными локальными заболеваниями с обширным вовлечением тазовой стенки обычно не считаются кандидатами на излечивающую терапию. Должны быть тщательно оценены и сбалансированы прогностические факторы в отношении побочных эффектов, вызываемых лечением.
- Рекомендуется провести диагностику в полном объеме для определения статуса заболевания на местном, региональном и системном уровнях (см. STAGING).
- Пациент должен быть тщательно проинформирован относительно не только вариантов лечения, но также и связанными с ним рисками и последствиями.

Излечивающая терапия – лечение рецидива в центральном сегменте таза после первичной хирургии

- Избирательная химиолучевая терапия в сочетании с адаптивной брахитерапией с использованием визуализации (IGABT) – это наилучший вариант лечения (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ). Использование дополнительной дозы при помощи внешнего облучения для замены брахитерапии не рекомендуется (класс D).
- При брахитерапии небольшие поверхностные поражения во влагалище (то есть толщиной до <5 мм) можно лечить с использованием вагинального цилиндра, овидов или шаблонов, тогда как другие поражения обычно требуют комбинированных внутритазовых интерстициальных методов.

Излечивающая терапия – лечение рецидива на тазовой стенке после первичной хирургии

- Радикальная химиолучевая терапия является предпочтительным вариантом (класс D).
- Расширенная тазовая хирургия может рассматриваться у отдельных пациентов, при условии, что опухоль не распространяется широко в стенку таза.
- Комбинированная оперативно-лучевая терапия с использованием интраоперационной лучевой терапии или брахитерапии является опцией, если невозможно провести иссечение в пределах здоровых тканей (класс D).
- Возможный вариант – окончательная лучевая терапия или химиолучевая терапия, сопровождаемая стереотаксической абляционной стимуляцией / интерстициальной брахитерапией с использованием IGABT / лучевой терапии.
- Излечивающая терапия – лечение рецидива в центральном сегменте таза или на тазовой стенке после лучевой терапии или хеморадиотерапии.
- Тазовая эвисцерация рекомендуется для рецидива в центральном сегменте таза, при котором нет поражения стенки таза и внетазовых узлов (класс D).
- Латерально расширенная внутритазовая резекция может рассматриваться в случае рецидивов, близко расположенных или включающих боковую тазовую стенку.
- Повторное облучение с IGABT при рецидивах в центральном сегменте таза является альтернативным вариантом, особенно для пациентов, которым не показаны или отказывающимся от хирургического вмешательства, и должно проводиться в узкоспециализированных центрах.

Излечивающая терапия – роль химиотерапии

- Если рассматривается последующая операция или лучевая терапия, следует проводить не более 2–4 курсов комбинированной химиотерапии, чтобы избежать ненужного длительного интервала перед окончательным лечением. Для локальных регионарных рецидивов, которые при первоначальном диагнозе кажутся неизлечимыми, следует рассмотреть возможность радикального лечения, если будет получен хороший ответ.

- Подходящими кандидатами для адъювантной химиотерапии являются пациенты, которые хорошо восстановились в течение 2 месяцев после первичного лечения до рецидива.

Излечивающая терапия – узловые и олигометастатические рецидивы

- Локализованные парааортальные, средостенные и / или пераклавикулярные рецидивы выше ранее облученных полей могут быть обработаны радикальной лучевой терапией внешнего луча (EBRT), если это возможно, в сочетании с сопутствующей химиотерапией. Рекомендуется избирательно облучать непосредственно региональные узлы ниже и выше пораженных.
- Терапевтический эффект резекции / удаления лимфоузлов неясен и должен всегда, по возможности, сопровождаться лучевой терапией.
- Лечение изолированных метастазов в органах (легкие, печень и т. д.) следует обсуждать в междисциплинарной группе, участвующей в лечении конкретного органа, пораженного метастазами. Его следует лечить в соответствии с предпочтительными методами для этого органа, включающими местную резекцию, радиочастотную абляцию, интервенционную брахитерапию или стереотаксическую абляционную лучевую терапию в зависимости от размера и анатомического положения.

Паллиативное лечение

- Рекомендации по паллиативному лечению следует делать только после тщательного анализа случая специалистами многопрофильной группы и с учетом состояния работоспособности, сопутствующих заболеваний, симптомов и пожеланий пациента. В этом процессе должен активно участвовать специалист по паллиативной помощи.
- Паллиативная таксановая / платиновая комбинированная химиотерапия с / без бевацизумаба является предпочтительным вариантом (класс В). В настоящее время нет стандартной химиотерапии второй линии, и таких пациентов следует рассматривать для участия в клинических исследованиях.
- У симптоматичных пациентов паллиативное лечение следует подбирать в соответствии с клинической ситуацией.
- У пациентов с диссеминированным заболеванием необходимо провести лучевую терапию (обычно фракционированный курс) для эффективной паллиатизации (класс D).
- Следует рассматривать паллиативную лучевую терапию (одинарная фракция / короткий курс) для контроля кровотечений, выделений и боли из-за заболеваний таза или метастазов в кости (класс D).
- При компрессии спинного мозга из-за метастазов в кости следует рассматривать неврологическое вмешательство или краткий курс фракционированной лучевой терапии.
- Хирургические вмешательства, в том числе выведение стомы и / или стентирование, следует рассматривать как соответствующие, например, в случае обструктивного симптоматического заболевания.

НАБЛЮДЕНИЕ

Общие рекомендации

Первичные цели наблюдения за пациентами с раком шейки матки должны включать следующее:

- Раннюю диагностику рецидивов заболевания
- Обучение и поддержку пациентов
- Реабилитацию больных раком с целью предотвращения и уменьшения психосоциальных, физических, социальных и экзистенциальных последствий рака и его лечения,

начиная во время диагностики. Усилия должны оптимизировать физические способности и качество жизни женщин, затронутых раком матки, и включать членов семьи / опекунов. Для консультирования должны быть доступны многие специалисты, например, психолог, сексопатолог, физиотерапевт, диетолог.

- Оценку долгосрочных результатов новых стратегий лечения
- Контроль качества ухода.

Каждый визит должен включать:

- Историю пациента (опрос пациента, включая выявление соответствующих симптомов).
- Физическое обследование (включая осмотр в зеркалах и бимануальный тазовый осмотр).
- Врачебную оценку неблагоприятных событий с использованием проверенных шкал (например, общие терминологические критерии для неблагоприятных событий).
- Профилактику и лечение связанных с раком и его лечением побочных эффектов, например сексуальной дисфункции (консультирование, вагинальные смазки, местный эстроген).
- В случае появления симптомов, связанных с лечением, следует обратиться к специалисту (например гастроэнтерологу, урологу / гинекологу).
- Пациенты должны получить информацию о симптомах потенциального рецидива и потенциальных осложнениях, долгосрочных эффектах лечения. Пациентов следует проконсультировать по вопросам сексуального здоровья, адаптации образа жизни, питания, физических упражнений, ожирения и прекращения курения.
- Схемы наблюдения могут быть индивидуализированы с учетом прогностических факторов, способа лечения и предполагаемого риска и / или возникновения неблагоприятных эффектов. В общем, рекомендуется использовать интервалы наблюдения от 3 до 4 [6] месяцев в течение первых 2 лет, а затем от 6 до 12 месяцев до 5 лет (класс С).
- Поддерживается назначение гормональной заместительной терапии для лиц, перенесших рак шейки матки с преждевременной менопаузой. Она должна осуществляться в соответствии с обычными рекомендациями по менопаузе. Комбинированную заместительную терапию эстрогенами и прогестинами следует назначать, если матка не удалена (в том числе после окончательной лучевой терапии). Монотерапия эстрогеном рекомендуется после гистерэктомии (класс D).
- Обследования и лабораторные анализы должны проводиться на основе наличия симптомов или результатов, свидетельствующих о рецидиве или заболеваемости.
- Для пациентов с наличием симптомов следует рассматривать МРТ или КТ для выявления потенциального клинического рецидива. При положительных результатах следует проводить ПЕТ-СТ всего тела у пациентов, для которых рассматривается спасательная терапия (операция или лучевая терапия). Аналогичным образом при подозрениях на рецидив ПЕТ-СТ может быть проведена, когда другие методы обследования дают неоднозначные результаты.
- Для любой стойкой или рецидивирующей опухоли должно быть получено патогистологическое заключение. Если зона поражения находится глубоко в эндцервиксе (в случае консервативного лечения или радикальной химиолучевой терапии), предпочтительным методом является биопсия под контролем УЗИ. Для любого заболевания, выходящего за пределы первичного очага опухоли, для получения патогистологического подтверждения можно использовать методы под ультразвуковым или КТ-контролем. В случае клинически

или радиологически подозрительного заболевания отрицательная биопсия может быть недостаточным подтверждением.

Наблюдение после FST

- Все женщины после FST подвергаются риску рецидива и должны тщательно наблюдаться. Дальнейшее наблюдение должно проводиться специалистом, обладающим специальными знаниями в области выявления дисплазии нижних отделов половых путей (например онкогинеколога, специалисты по кольпоскопии).
- Интервалы между обследованиями должны составлять от 3 до 4 месяцев в течение первых 2 лет после операции, а затем от 6 до 12 месяцев до 5 лет после операции. После этого пациент может вернуться к обычному графику обследований. Однако продолжительность наблюдения может быть индивидуализирована в зависимости от риска повторения или при сохранении связанных с лечением осложнений (класс С).
- Дальнейшее наблюдение должно включать HPV-тестирование (с цитологией или без нее). Кольпоскопия в сочетании с параллельным HPV-тестированием опытным кольпоскопистом опциональна. Для предотвращения высокого риска предлагается HPV-тестирование через 6, 12 и 24 месяца после лечения. Если тестирование на HPV отрицательное, то каждые 3–5 лет до тех пор, пока проводится наблюдение (класс С).

Наблюдение после простой или радикальной гистерэктомии

- Наблюдение должно проводиться врачом, имеющим опыт последующего наблюдения после операции в соответствии с общими рекомендациями (см. выше). Цитология свода влагалища не рекомендуется.
- Наблюдение после химиотерапии.
- Для оценки реакции опухоли должны использоваться те же методы обследования, как и на исходном уровне.
- Обследование должно проводиться не ранее чем через 3 месяца после завершения лечения. В сомнительных случаях повторное обследование должно проводиться не ранее чем через 8 недель после.
- Для целей повторного обследования оптимальным диагностическим методом для локальной оценки является МРТ таза, а для отдаленного распространения – КТ или PET-СТ груди/живота (предпочтительно после радикальной химиолучевой терапии или у пациентов с высоким риском) (класс В).
- Дальнейшее наблюдение должно проводиться врачом, имеющим опыт наблюдения пациентов после лучевой терапии. Для этих пациентов не рекомендуется цитология.
- Наблюдающий специалист должен информировать и обучать пациентку по вопросам сексуального и вагинального здоровья, поскольку могут возникнуть стеноз и сухость влагалища. Следует предлагать вагинальную дилатацию, а также вагинальные смазки и местный эстроген.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (ССИР)

- Каждый пациент с диагнозом ССИР должен быть проконсультирован многопрофильной командой. Эта команда должна состоять из экспертов в области онкогинекологии, неонатологии, акушерства, анестезиологии, радиационной онкологии, онкологии, онкологических психологов и, при необходимости, теологов или специалистов по этике.
- Учитывая широкий спектр описанных вариантов лечения, многодисциплинарная группа рекомендует индивидуальный план консенсусального лечения в соответствии с намерением пациента, стадией опухоли и гестацион-

ным сроком беременности при диагностике рака. Первичными целями рекомендуемого плана лечения являются онкологическая безопасность беременной, а также выживание плода без дополнительной заболеваемости.

- Лечение пациентов с ССИР должно проводиться исключительно в онкогинекологических центрах, связанных с перинатальным центром высочайшего уровня, с опытом во всех аспектах онкологической терапии при беременности и интенсивной медицинской помощи недоношенным новорожденным. Из-за низкой распространенности ССИР централизация лечения в немногих хорошо оборудованных центрах является вынужденной.
- Помимо клинического обследования и гистологической оценки инвазивного рака шейки матки, предпочтительные методы обследования для клинического стадирования у пациентов с ССИР включают МРТ или экспертное ультразвуковое обследование. Из-за ограниченного опыта применения и сопутствующей радиоактивности PET-СТ (PET-MRI) следует назначать только в очень редких случаях (класс D).
- Вовлеченность подозрительных узлов должна быть проверена гистологически из-за ее прогностической значимости и влияния на лечение, до 24-й недели беременности (жизнеспособность плода), предпочтительно минимально инвазивным методом.

В зависимости от стадии опухоли и срока беременности необходимо обсудить следующие варианты лечения с пациентом, включая риски и преимущества отдельных подходов (класс D):

- Адаптированная операция, включая удаление опухоли: конизация, трахелэктомия и стадирование лимфатических узлов (см. выше) в соответствии со стадией заболевания с намерением сохранить беременность.
- Радикальная хирургия или радикальная химиолучевая терапия, как рекомендовано для стадии заболевания без сохранения беременности, с или без предварительного прерывания беременности.
- Задержка онкологического лечения до родов (по возможности до 32-й недели беременности) и начало лечения рака непосредственно после родов путем кесарева сечения.
- Химиотерапия до взросления плода и начало лечения рака немедленно после родов путем кесарева сечения. Лечение после родов должно учитывать применение предшествующей химиотерапии. У пациентов с локально продвинутой стадией или с остаточной опухолью после конизации, которая не может быть полностью вырезана (риск преждевременного разрыва мембран и / или шейки матки), можно рассмотреть химиотерапию на основе платины, начиная с 14-й недели беременности.
- Самопроизвольные роды, по-видимому, оказывают отрицательное прогностическое воздействие у пациентов с ССИР. Таким образом, кесарево сечение после 32-й недели беременности (если возможно) является рекомендуемым способом родоразрешения. Во время или после кесарева сечения необходимо провести окончательную онкологическую терапию, соответствующую таковой для небеременных, с учетом терапии, которая проводилась во время беременности (класс D).

ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ

Радикальная химиорадиотерапия и брахитерапия: общие аспекты

- Радикальная терапия (без хирургии, связанной с опухолью) состоит из сопутствующей тазовой химиолучевой терапии (на основе платины) и брахитерапии или только тазового EBRT и брахитерапии.

- Общее время радикальной терапии не должно превышать 7–8 недель.
- Следует избегать задержки лечения и / или прерывания лечения.

Радикальная химиорадиотерапия

- Для радиотерапии с внешним лучом рекомендуется 3-мерная (3D) конформная лучевая терапия. Предпочтительным лечением является радиотерапия с модуляцией интенсивности (IMRT) из-за более конформного распределения дозы, которое минимально воздействует на органы, подверженные риску.
- Внешняя лучевая терапия может применяться как сопутствующая с химиорадиотерапией с общей дозой 45–50 Гр (1,8 Гр на фракцию) и радиочувствительной химиорадиотерапии с одним радиочувствительным агентом, предпочтительно цисплатином (еженедельно 40 мг/м²), так, чтобы радикальная радиотерапия не была скомпрометирована. Если цисплатин неприменим, альтернативными вариантами лечения являются фторурацил или карбоплатин. Внешняя лучевая терапия также может применяться без сопутствующей химиорадиотерапией в соответствии с методом лечения (то есть пациентов, не пригодных для любой химиотерапии). В таких случаях можно рассмотреть региональную гипертермию.
- Цель для IMRT включает первичную опухоль шейки матки и смежные ткани, такие, как параметрий, матка, верхнее влагалище и лимфатические узлы (обтураторный, внутренний, внешний и общий подвздошные, пресакральный). В случае поражения тазовых лимфатических узлов, указывающих на повышенный риск распространения заболевания на парааортальный лимфатический узел, EBRT может включать парааортальный регион до почечных сосудов (45 Гр). В случае поражения парааортальных лимфатических узлов целевая область распространяется, как минимум, до почечных сосудов.
- Для пациентов со стадией T1b1, низким и средним уровнем риска, с и без поражения лимфатических узлов при обследовании и без LVSI можно рассматривать уменьшенную область для EBRT в тазовой области, не включающую общие подвздошные узлы.
- Усиленная терапия вовлеченных лимфатических узлов может быть применена в качестве единовременной повышенной дозы в рамках IMRT-терапии или последовательного облучения. Общая доза, включая вклад брахитерапии, должна составлять от 55 до 60 Гр (эквивалентная доза до 2 Гр на фракцию [EQD2]). Альтернативным вариантом лечения является хирургическое удаление увеличенных узлов.
- Для IMRT рекомендуется использовать радиотерапию с визуальным контролем (IGRT), чтобы обеспечить безопасное применение дозы к целям, связанным с опухолью, учитывать неопределенности при движениях, уменьшить область воздействия и добиться снижения доз для органов, подвергающихся риску.
- Общее время лечения для EBRT не должно превышать 5–6 недель.

Радикальная брахитерапия

- Рекомендуется адаптивная брахитерапия с визуальным контролем, предпочтительно с использованием МРТ во время брахитерапии. Адаптивная брахитерапия с визуальным контролем применяется к большим опухолям к концу или после сопутствующей химиорадиолучевой терапии. Повторное гинекологическое обследование является обязательным, также могут использоваться альтернативные методы обследования, такие, как КТ и УЗИ.

- Цели для брахитерапии, связанные с опухолью, включают в себя остаточный объем опухоли (GTV-Tres) после химиолучевой терапии, адаптированный клинический целевой объем с высоким риском (CTV-THR), включая всю шейку матки и остаточные патологические ткани, и клинический целевой объем со средним риском (CTV-TIR).
- Внутриполостная и комбинированная внутриполостная / интерстициальная брахитерапия должна проводиться под анестезией.
- Аппликатор брахитерапии должен состоять из тандема маточного и вагинального компонентов (овоиды / кольцо / молд / комбинированное кольцо / овоид). Следует рассматривать комбинированную внутриполостную / интерстициальную брахитерапию для ее более точного применения. Вагинальный компонент несет отверстия для прямого или непрямого направления иглой в параметрии.
- В случае значительного остаточного поражения в параметрии (как и в любой области вне шейки матки, например во влагалище, матке, прилегающих органах) эти области должны стать частью CTV-THR. Применение брахитерапии должно быть с комбинированным внутриполостным / интерстициальным подходом для достижения достаточно высокой дозы облучения во всей CTV-THR.
- В IGABT планируемая доза, получаемая от брахитерапии, должна составлять от 40 до 45 Гр (EQD2) для достижения суммарной дозы EBRT и брахитерапии, равной или превышающей 85–90 Гр EQD2 (D90) (принимая дозу от EBRT, равной 45 Гр) для объема CCTV-THR, равной или превышающей 60 Гр (D98) для CTV-TIR и равной или превышающей 90 Гр (D98) для GTV-Tres. Рекомендуется трехмерное и двумерное дозирование объема и точечные ограничения для прямой кишки, мочевого пузыря, влагалища, кишечника, они должны основываться на опубликованных клинических данных.
- В качестве отправной точки для оптимизации поэтапного лечения следует использовать нормировку точечной дозы, хотя определение и назначение дозы в точке А были расширены объемным подходом.
- Брахитерапия должна разделяться на несколько частей при высокой дозе (обычно 3–4) или 1–2 части – при прерывистой брахитерапии.
- При крупных опухолях брахитерапия должна начинаться за 1–2 недели до конца или после окончания химиолучевой терапии. При опухолях ограниченного размера брахитерапия может начинаться ранее во время химиорадиотерапии.
- Для целей, связанных с опухолью (GTV-Tres, CTV-THR, CTV-TIR), использование внешней лучевой терапии с дополнительной дозой облучения (например параметрия или шейки матки) не рекомендуется даже при использовании передовой технологии EBRT, такой, как стереотаксическая лучевая терапия. Использование среднего блока для повышения дозы облучения не рекомендуется при применении расширенного IGRT, в частности, выше 45–50 Гр.
- Следует позаботиться о том, чтобы оптимизировать удобства пациента во время прерывистой брахитерапии. Предпочтительно включать многодисциплинарный подход.

Адьювантная радиотерапия или химиорадиотерапия

- При выборе цели и дозы при адьювантной радиотерапии или химиорадиотерапии следуют принципам, описанным для радикального лечения.

- Следует рассматривать применение IMRT и IGRT, поскольку они уменьшают заболеваемость, связанную с лечением.
- Адьювантная (дополнительная) брахитерапия должна рассматриваться только в том случае, если четко определенная ограниченная область, доступная методам брахитерапии, подвержена высокому риску локального рецидива (например, влагалище, параметрий). Такая адьювантная брахитерапия должна следовать основным принципам, изложенным выше для брахитерапии с визуальным контролем.

Радикальная 3D-конформная EBRT или химиорадиотерапия и основанная на радиографии брахитерапия

- Если IMRT и / или IGABT недоступны, рекомендуется только трехмерная конформная радиотерапия или как сопутствующая радикальной химиорадиотерапии (на платиновой основе) ± парааортальная радиотерапия и / или двумерная брахитерапия на основе радиографии.
- В случае 3D-конформной радиотерапии и / или брахитерапии на основе радиографии рекомендации по EBRT и IGAT в отношении цели, дозы, частоты и общего времени лечения, описанные выше, должны соблюдаться как можно точнее.
- Дополнительное облучение лимфатических узлов проводится последовательно после завершения 3D-EBRT.
- Планируемая цель для брахитерапии должна основываться на точке А. Доза для точки А должна быть равна или больше 75 Гр (EQD2) при ограниченной ширине адаптированной СТВ-ТНР (менее 3 см) и должна быть нацелена на более высокие дозы при большой ширине адаптированной СТВ-ТНР (более 3 см). Кроме того, следует сообщать о дозе для максимальной ширины адаптивного СТВ-ТНР. Рекомендуется ограничивать дозу для прямой кишки, мочевого пузыря, влагалища и кишечника при радиографии, а также ограничивать величину трехмерной дозы, причем они должны основываться на опубликованных клинических данных.

ПРИНЦИПЫ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ

Требования к образцу, представленному для патогистологической оценки

1. В форму заявки на образец должны быть включены следующие данные: информация о пациенте, предыдущая цитология шейки матки, гистологические образцы, клинические и радиологические данные и кольпоскопические данные.
2. В форме заявки на образец должны быть детализированы цитология, биопсия и хирургический образец (образец конуса / петли, трахелэктомия, тип гистерэктомии, наличие яичников и маточных труб, наличие лимфатических узлов и указание расположения лимфатических узлов, наличие вагинальной манжеты и параметрия).
3. Образцы биопсии и хирургические образцы должны быть отправлены в отделение патологии в контейнере с жидким фиксатором.
4. Образцы цитологии должны быть отправлены в отделение патологии либо в виде препарата мазка (эксфолиативная цитология на четко обозначенном и идентифицируемом слайде с именем пациента и датой рождения), либо в виде жидкостной. Последнее необходимо при запросе теста на HPV.
5. Образец после конизации / петлевой эксцизии в идеале должен быть отправлен с неповрежденным швом для определения положения на 12 часов.

Отбор образцов

- Малые образцы биопсии должны быть пронумерованы и измерены.

- Должны быть измерены диаметр (2 измерения) и глубина образца после конизации / петлевой эксцизии. Должна быть сделана запись – образец цельный или фрагментированный. Если получено более 1 образца тканей, каждый образец должен быть измерен в 3 измерениях и полностью исследован.
- Окрашивание хирургических границ после конизации / петлевой эксцизии образцов необязательно.
- Препарирование образцов после конизации / петлевой эксцизии должно выполняться соответствующим образом. Все представленные части должны быть в последовательно пронумерованном порядке. Это важно, потому что если опухоль присутствует в более чем одном образце, необходимо знать, являются ли они последовательными частями и, следовательно, относятся к одной опухоли или представляют собой мультифокальную опухоль. Рекомендуется помещать только 1 образец ткани в каждую кассету. Существуют также методы, позволяющие располагать более 1 образца в кассете, если они достаточно малы. В случаях, для которых подходит неповрежденный образец после конизации / петлевой эксцизии, необходимо выполнить последовательное радиальное секционирование с размещением каждого среза образца в отдельной кассете.
- Описание образца (трахелэктомия, тип гистерэктомии, наличие яичников и маточных труб, наличие лимфатических узлов и указание расположения лимфатических узлов, наличие вагинальной манжеты и параметрия) должно быть задокументировано и проверено на соответствие с описанием, указанным в форме запроса.
- Должно быть задокументировано наличие каких-либо макроскопических нарушений в любом органе.
- Должны быть задокументированы размеры матки для образца гистерэктомии и шейки матки для образца трахелэктомии.
- Должна быть задокументирована минимальная и максимальная длина вагинальной манжеты.
- Размер параметрия должен быть задокументирован в двух измерениях (по вертикали и по горизонтали).
- Должно быть задокументировано макроскопическое присутствие опухоли в параметрии, влагалище, матке или других органах. Следует измерить связь опухоли шейки матки с границами влагалища и параметрия (и верхней границей в случае образца трахелэктомии) и взять соответствующие образцы для демонстрации.
- Границы параметрия и вагинальные границы должны быть окрашены.
- Параметрий следует представить для гистологического исследования полностью.
- Верхняя хирургическая граница образца трахелэктомии должна быть окрашена.
- Верхняя граница образца трахелэктомии должна отбираться целиком, показывая расстояние до опухоли от границы. Вагинальная граница должна быть полностью исследована в виде радиальных секций, если опухоль не видна макроскопически.
- Когда опухоль мала (или присутствуют опухоли, которые не могут быть идентифицированы макроскопически), шейка должна быть отделена от матки, вскрыта и обработана, как образец после конизации / петлевой эксцизии.
- В случае большой опухоли образец гистерэктомии или трахелэктомии должен быть вскрыт в сагитальной плоскости.
- Должны быть задокументированы описание шейки матки и измерения любой макроскопической опухоли.

- Макроскопические опухоли следует измерять в трех измерениях, а именно: 2 измерения горизонтальной протяженности и глубину инвазии.
- Должно быть документировано расположение опухоли в шейке матки.
- Образцы из цервикальной опухоли следует отбирать для того, чтобы продемонстрировать максимальную глубину инвазии, связь опухоли с хирургическими границами и распространение на другие органы.
- Должно быть задокументировано расположение предыдущей конической биопсии.
- Для крупных опухолей следует отбирать, по крайней мере, 1 образец на сантиметр наибольшего размера опухоли.
- Дополнительные образцы, включая шейку матки, расположенную рядом с опухолью, должны быть отобраны для того, чтобы продемонстрировать предраковые поражения.
- Вся шейка матки должна быть исследована в случае небольшой опухоли или если макроскопическая опухоль не идентифицирована.
- Матку, влагалище и придатки следует вскрывать в соответствии со стандартными протоколами, если они не связаны с опухолью. Если матка и / или придатки макроскопически затронуты, необходимо отбирать дополнительные образцы.
- Все лимфатические узлы должны быть представлены для гистологического обследования. Если лимфатические узлы вовлечены макроскопически, достаточно репрезентативных образцов. Если они макроскопически не затронуты, каждый узел следует нарезать с интервалом в 2 мм и исследовать полностью. Для каждого блока необходимо проводить гематоксилин-эозинное (H&E) исследование. Лимфатические узлы должны быть представлены в отдельных кассетах в соответствии с расположением, зарегистрированным в форме запроса.

Патогистологический анализ дозорного лимфоузла

- Интраоперационная оценка должна проводиться на макроскопически подозрительном дозорном узле и может выполняться на «неподозрительном» дозорном лимфоузле (узлах), потому что подтверждение наличия опухоли приведет к отказу от гистерэктомии или трахелэктомии.
- Для интраоперационной оценки дозорные лимфатические узлы необходимо отправить в отдел патогистологии в контейнере без фиксирующей жидкости.
- Интраоперационный анализ требует обширной диссекции вырезанной жировой ткани патологоанатомом с выделением лимфатических узлов.
- Для лимфатического узла с явной опухолью для замороженной секции достаточно одного участка.
- Замороженная секция может сочетаться с цитологическим отпечатком.
- Любой неподозрительный дозорный узел следует разрезать пополам (если он мал) или нарезать толщиной 2 мм и полностью заморозить.
- Из каждого образца должны быть отобраны гистологические срезы и окрашены H&E.
- После анализа замороженной секции образцы следует помещать в кассету, фиксировать в жидком фиксаторе и затем обрабатывать и покрывать парафином.

- Образцы тканей дозорного лимфоузла(-ов) должны быть полностью проанализированы путем изучения нескольких последовательных секций на разных уровнях с H&E. Окраска цитокератином должна выполняться на всех блоках.
- Обнаружение микрометастаз и изолированных опухолевых клеток должно быть исследовано путем иммуногистохимии с антителами панцитокератина (например AE1 / AE3). Были опубликованы различные методики, и стандартной не существует.
- Цитокератинпозитивные клетки всегда должны быть сопоставлены с морфологией. Мюллеровы включения и мезотелиальные клетки иногда могут присутствовать в тазовых и парааортальных лимфатических узлах и быть цитокератинпозитивными.

Требования к отчету о патологии

Описание образца(-ов), представленного для гистологической оценки.

- Макроскопическое описание образцов (биопсия, петля / конус, трахелэктомия, гистерэктомия), включая размеры образца (3 размера), количество образцов ткани после конизации / петлевой эксцизии, а также максимальную и минимальную длину вагинальной манжеты и параметрия в двух измерениях.
- Место (места) расположения опухоли в образцах трахелэктомии и гистерэктомии, если опухоль видна макроскопически.
- Размеры опухоли, включая 2 измерения горизонтальной протяженности и глубины инвазии или толщины (размер опухоли должен основываться на корреляции макроскопических и гистологических признаков). При наличии мультифокальных отдельных опухолей каждая должна описываться и измеряться отдельно, а наибольшая использоваться для стадирования опухоли. Образцы предварительной конизации и последующей конизации, трахелэктомии или гистерэктомии должны быть сопоставлены для оценки размера опухоли. Это важно, поскольку различные образцы могут исследоваться в разных учреждениях. Следует также признать, что простое добавление максимального размера опухоли из отдельных образцов может привести к значительной переоценке максимального размера опухоли.
- Гистологический тип опухоли и градиация опухоли.
- Наличие или отсутствие LVSI.
- Сосудистая патология (плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение / цервикальная интраэпителиальная неоплазия, аденокарцинома in situ, стратифицированное муцинпродуцирующее внутриэпителиальное поражение).
- Минимальное расстояние до незатронутой части шейки матки.
- Состояние границ (инвазивные и преинвазивные поражения). Точное определение границы (границ).
- Статус лимфатических узлов, включая статус дозорного лимфатического узла, общее количество найденных узлов и количество затронутых лимфатических узлов, а также наличие экстранодального поражения (перечень всех мест расположения). О микрометастазах (от 0,2 мм и до 2 мм) сообщается как pN1 (mi). Об одиночных опухолевых клетках не более 0,2 мм в региональных узлах следует сообщать как pN0 (i+).
- Патогистологически подтвержденные отдаленные метастазы.