

Рак шейки матки

Клинические рекомендации

Рак шейки матки

МКБ-10: **C53**

Год утверждения (частота пересмотра): **2018 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: **KP537**

URL

Профессиональные ассоциации

- Ассоциация онкологов России
- Российское общество клинической онкологии

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г
- Список литературы

Ключевые слова

- Рак шейки матки
- Хирургия
- Лучевая терапия
- Химиотерапия

Список сокращений

ВПЧ	—	вирус папилломы человека
РШМ	—	рак шейки матки
МКБ-10	—	Международная классификация 10-го пересмотра
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
КТ	—	компьютерная томография
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ЭКГ	—	электрокардиография
ПЭТ	—	позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ-КТ	—	позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с КТ
ЛТ	—	лучевая терапия
ХТ	—	химиотерапия

Термины и определения

Рак шейки матки (РШМ) — злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки шейки матки (эктоцервикса или цервикального канала).

Операция I типа — экстрафасциальная экстирпация матки (по классификации М. Piver, 1974).

Операция II типа — модифицированная расширенная экстирпация матки (подразумевает удаление медиальной половины кардинальных и крестцово-маточных связок и тазовую лимфодиссекцию; мочеточник туннелируется, но не мобилизуется по нижнелатеральной полуокружности) (по классификации М. Piver, 1974).

Операция III типа — расширенная экстирпация матки по Мейгсу (подразумевает удаление кардинальных и крестцово-маточных связок от стенок таза, верхней трети влагалища и тазовую лимфодиссекцию) (по классификации М. Piver, 1974).

Расширенная трахелэктомия — хирургическое вмешательство, включающее удаление шейки матки с параметральной клетчаткой и верхней третью влагалища, двустороннюю тазовую лимфаденэктомию и наложение анастомоза между телом матки и влагалищем.

1. Краткая информация

1.1. Определение

Рак шейки матки (РШМ) — злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки шейки матки (эктоцервикса или цервикального канала).

1.2. Этиология и патогенез

РШМ имеет спорадический характер. Развитие этого заболевания не связано с наличием известных наследственных синдромов. Причиной развития РШМ является ВПЧ ^{1,2}. Онкогенные подтипы ВПЧ 16/18 обнаруживаются у большинства больных РШМ. В странах с высоким уровнем заболеваемости РШМ, персистирующий ВПЧ, встречается у 10–20% женщин, в то время как в странах с низким уровнем заболеваемости — только у 5–10% ³. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются раннее начало половой

жизни и ранние первые роды, частая смена половых партнёров, отказ от контрацептивов «барьерного» типа, курение, применение оральных контрацептивов, иммуносупрессия ^{4,5}. Дискутируется вопрос о влиянии различных инфекций, передаваемых половым путём.

1.3. Эпидемиология

Ежегодно в мире регистрируется 528 тысяч новых больных раком шейки матки (РШМ) и 266 тысяч смертей от этого заболевания. Широкое распространение этого заболевания отмечено в развивающихся странах, на которые приходится 78% наблюдений ². В 2012 г. в России было зарегистрировано 15 427 новых случаев РШМ, т.е. на долю этой патологии в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями пришлось 5,3% (5-е место). По отношению к 2007 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 12,2%. В возрастной группе 15–39 лет заболеваемость РШМ была максимальной (22,3%) по сравнению с другими возрастными группами ⁶.

В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2012 г. среди женщин РШМ составил 4,7%, что соответствует 8-му месту. Летальность на первом году с момента установления диагноза составила 17%. В возрастной группе 15–39 лет смертность от РШМ также была максимальной (21,1%) по сравнению с другими возрастными группами ⁶.

1.4 Кодирование по МКБ 10

C53 Злокачественное новообразование шейки матки.

C53.0 Внутренней части.

C53.1 Наружной части.

C53.8 Поражение шейки матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

C53.9 Шейки матки неуточнённой части.

1.5. Классификация

1.5.1. Международная гистологическая классификация (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2014) ⁸:

- Опухоли из плоского эпителия:
- Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (поражение плоского эпителия [SIL]):
- **8077/0** поражение плоского эпителия лёгкой степени (LSIL);
- **8077/2** поражение плоского эпителия тяжёлой степени (HSIL).
- **8070/3** Плоскоклеточный рак:
- **8071/3** ороговевающий;
- **8072/3** неороговевающий;
- **8052/3** папиллярный;
- **8083/3** базалоидный;

- **8051/3** кондиломатозный;
- **8051/3** веррукозный;
- **8120/3** плоскоклеточно-переходноклеточный;
- **8082/3** лимфоэпителиальный.
- Опухоли из железистого эпителия:
- **8140/2** Аденокарцинома *in situ*;
- **8140/3** Аденокарцинома:
- **8140/3** Эндоцервикальная аденокарцинома, обычный тип.
- **8480/3** Муцинозная:
- **8482/3** желудочного типа;
- **8144/3** кишечного типа;
- **8490/3** перстневидноклеточного типа.
- **8263/3** Виллогландулярная.
- **8380/3** Эндометриоидная.
- **8310/3** Светлоклеточная.
- **8441/3** Серозная.
- **9110/3** Мезонефральная.
- **8574/3** Аденокарцинома, смешанная с нейроэндокринной карциномой.
- Другие эпителиальные опухоли:
- **8560/3** Железисто-плоскоклеточный рак.
- **8015/3** Стекловидноклеточный рак.
- **8096/3** Аденобазальный рак.
- **8200/3** Аденокистозный рак.
- **8020/3** Недифференцированный рак.
- Нейроэндокринные опухоли:
- Нейроэндокринные опухоли низкой степени злокачественности.
- **8240/3** Карциноид.
- **8249/3** Атипичный карциноид.
- Нейроэндокринные опухоли высокой степени злокачественности:
- **8041/3** мелкоклеточный нейроэндокринный рак;
- **8013/3** крупноклеточный нейроэндокринный рак.

Выделяют три степени дифференцировки РШМ:

G1 — высокодифференцированная.

G2 — умеренно дифференцированная.

G3 — низкодифференцированная или недифференцированная.

Gx — невозможно определить степень дифференцировки.

1.6. Стадирование

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

РШМ стадируется клинически. Клиническая стадия РШМ устанавливается до начала специальной терапии, что необходимо для выбора метода и составления плана лечения. Клиническая стадия **не изменяется** вне зависимости от последующих находок. В случаях, когда есть затруднения в точном определении стадии, следует устанавливать более раннюю. Морфологические находки у больных, подвергнутых хирургическому лечению, не изменяют клиническую стадию. Они должны быть отмечены отдельно. Для этой цели подходит номенклатура TNM. Стадирование производится на основании классификации FIGO (2009) и TNM (7-е издание, 2009) ²

Таблица 1. Классификация РШМ по стадиям (FIGO) и распространённости опухолевого процесса (TNM)

TNM	FIGO		
TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли		
T0	Первичная опухоль не определяется		
Tis ^a	Рак <i>in situ</i> , преинвазивный рак (эти случаи не входят в статистику заболеваемости раком шейки матки)		

TNM	FIGO		
T1	Стадия I ⁶	Опухоль ограничена маткой (распространение на тело матки не учитывается)	
T1a	IA	Диагноз ставится только при гистологическом исследовании	
T1a1	IA1	Глубина инвазии не более 3 мм (микроинвазивный рак). Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм, в противном случае опухоль следует относить к стадии IB	
T1a2	IA2	Глубина инвазии более 3 мм, но не более 5 мм (измеряется от базальной мембраны поверхностного или железистого эпителия). Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм, в противном случае опухоль следует относить к стадии IB	
T1b	IB	Глубина инвазии более 5 мм	
T1b1	IB1	Размеры опухоли не более 4 см	
T1b2	IB2	Размеры опухоли более 4 см	

TNM	FIGO		
T2	Стадия II ^в	Опухоль, распространившаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища	
T2a	IIA	Без вовлечения параметрия	
T2a1	IIA1	Размеры опухоли не более 4 см	
T2a2	IIA2	Размеры опухоли более 4 см	
T2b	IIB	С вовлечением параметрия	
T3	Стадия III ^г	Опухоль, вовлекающая стенки таза (при ректальном исследовании отсутствует пространство между опухолью и стенкой таза) или нижнюю треть влагалища, а также все случаи рака шейки матки с гидронефрозом и нефункционирующей почкой	
T3a	IIIA	Вовлечение нижней трети влагалища	
T3b	IIIB	Распространение на стенку таза или гидронефроз и нефункционирующая почка	

TNM	FIGO		
	Стадия IV	Опухоль, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую мочевого пузыря или прямой кишки (буллёзный отёк не позволяет отнести опухоль к стадии IV)	
T4	IVA ^d	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки	
M1	IVB	Отдалённые метастазы	
Состояние регионарных лимфатических узлов		Отдалённые метастазы	
NX	Недостаточно данных для оценки	M0	Отдалённые метастазы отсутствуют
N0	Признаков поражения регионарных лимфатических узлов нет	M1 ^e	Имеются отдалённые метастазы
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах		

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

б Стадии IA1 и IA2 диагностируют на основании результатов гистологического исследования операционных препаратов преимущественно после конизации шейки матки. При конизации должна быть удалена вся изменённая влагалищная часть шейки матки. Если опухоль определяется макроскопически, то следует относить её к стадии T1b. Глубина инвазии определяется от базальной мембраны независимо от того, исходит опухоль из поверхностного эпителия или из железистого. Выявление опухолевых эмболов в сосудах не меняет стадию, но должно быть отражено в заключении гистологического исследования, поскольку может повлиять на тактику лечения. Распространение на тело матки не учитывается, поскольку переход опухоли на тело матки до операции выявить очень трудно.

в При вовлечении параметрия стадия III диагностируется тогда, когда инфильтрат в параметрии имеет узловую форму и доходит до стенки таза. В остальных случаях диагностируется стадия IIb. Следует подчеркнуть, что при гинекологическом исследовании судить о природе инфильтрата (воспалительный или опухолевый) невозможно.

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

д Инвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии.е Включая метастазы в паховых, поясничных лимфатических узлах, а также на брюшине, за исключением серозных оболочек органов малого таза. Исключены метастазы во влагалище, серозные оболочки малого таза и придатки.

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациентки с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарии: Дисплазия и преинвазивный РШМ не имеют патогномоничных клинических проявлений и диагностируются только морфологически. Преинвазивный РШМ может быть выявлен при гистологическом исследовании на визуально неизменной шейке матки на фоне дисплазии.

Ранными клиническими проявлениями РШМ являются обильные водянистые бели и «контактные» кровянистые выделения из половых путей. У женщин репродуктивного периода жизни возможно появление ациклических кровянистых выделений из половых путей, в постменопаузе — периодических или постоянных. При значительном местно-регионарном распространении опухоли пациентки жалуются на боли, дизурию и затруднения при дефекации. При присоединении бактериальной инфекции выделения из половых путей мутные, с неприятным запахом. В запущенных случаях образуются ректовагинальные и мочепузырно-вагинальные свищи, могут пальпироваться метастатически изменённые паховые и надключичные лимфатические узлы, возможно появление отёка одной из нижних конечностей.

2.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется тщательный физикальный осмотр, включающий гинекологический осмотр и ректовагинальное исследование.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

2.3. Лабораторная диагностика

- Рекомендуется выполнять развёрнутые клинический и биохимический анализы крови с показателями функции печени, почек, анализ крови на онкомаркёр SCC (при плоскоклеточном раке), исследование свёртывающей системы крови, общий анализ мочи.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется выполнить биопсию всех подозрительных участков шейки матки, выскабливание цервикального канала, при необходимости — конизацию ¹⁰.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии: *Диагноз РШМ устанавливается **только** на основании результатов **гистологического исследования**. Цитологической верификации недостаточно для установления диагноза РШМ.*

- Рекомендуется выполнить расширенную кольпоскопию ¹⁰.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарии: *Расширенная кольпоскопия помогает определить наиболее изменённый участок шейки матки для выполнения прицельной биопсии при отсутствии экзофитного компонента опухоли.*

- Рекомендуется выполнить цистоскопию ¹⁰.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарии: *Рекомендуется у больных с размерами опухоли шейки матки более 4 см, при переходе опухоли на передний свод влагалища или при наличии жалоб.*

- Рекомендуется выполнить ректороманоскопию ¹⁰.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарии: *Рекомендуется у больных с размерами опухоли шейки матки более 4 см, при переходе опухоли на задний свод влагалища или при наличии жалоб.*

- Рекомендуется выполнить УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и шейно-надключичной области ¹⁰.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарии: УЗИ — наиболее простой и доступный метод визуализации образований в брюшной полости, забрюшинном пространстве и полости таза.

- Рекомендуется выполнить рентгенографию грудной клетки [10](#).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

- Рекомендуется выполнить МРТ малого таза с внутривенным контрастированием [10](#).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарии: МРТ информативнее КТ при оценке глубины инвазии и перехода опухоли на параметрий и смежные органы; точность определения глубины инвазии с помощью МРТ составляет 71–97% [11, 12](#).

- Рекомендуется выполнить КТ малого таза и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием при невозможности выполнить МРТ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарии: МРТ информативнее КТ при оценке глубины инвазии и перехода опухоли на параметрий и смежные органы; точность определения глубины инвазии с помощью МРТ составляет 71–97%. Для выявления метастазов в лимфатических узлах информативность КТ и МРТ одинакова [11, 12](#).

- Рекомендуется выполнить ПЭТ или ПЭТ-КТ [10](#).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарии: ПЭТ или ПЭТ-КТ наиболее информативна для выявления метастатического поражения лимфатических узлов и выявления отдалённых метастазов [13](#).

- Рекомендуется выполнить ЭКГ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

- Рекомендуется выполнить рентгенографию костей скелета или остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета [10](#).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

- Рекомендуется выполнить МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

2.5. Иная диагностика

- Рекомендуется проводить гистологическое исследование хирургически удалённого опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:
- Гистологический тип опухоли.
- Степень дифференцировки опухоли.
- Размеры опухоли.
- Глубина инвазии опухоли.
- Толщина шейки матки в месте наибольшей инвазии опухоли.
- Опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах.
- Опухоль в крае резекции влагалища, параметриев, по границе резекции шейки матки (при выполнении конизации/ампутации или трахелэктомии).
- Переход опухоли на влагалище.
- Опухолевое поражение параметрия справа, слева.
- Общее число удалённых и поражённых тазовых лимфоузлов справа, слева.
- Общее число удалённых и поражённых лимфоузлов параметрия справа, слева.
- Общее число удалённых и поражённых поясничных лимфоузлов.
- Переход опухоли на тело матки.
- Метастатическое поражение яичников.
- Прорастание опухоли в стенку мочевого пузыря, прямой кишки (при выполнении экзентерации или резекции смежных органов).
- Степень лечебного патоморфоза первичной опухоли и метастазов в лимфоузлах в случае предоперационной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

- Рекомендуется при подготовке к лечению по показаниям проводить дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, УЗИ сосудов шеи и нижних конечностей, забор мазков с шейки матки и из канала шейки матки, забор аспирата из полости матки, цервикогистероскопию, раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала, экскреторную урографию, магнитно-резонансную/компьютерную томографию брюшной полости с контрастным усилением, ирригоскопию, колоноскопию, диагностическую лапароскопию, ренографию, консультации специалистов (уролога, терапевта, эндокринолога, невролога и др.).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

3. Лечение

3.1. Хирургическое лечение

- При тяжёлой дисплазии (CIN III) и внутриэпителиальном РШМ (рак in situ) рекомендуется выполнять конизацию шейки матки с последующим выскабливанием оставшейся части цервикального канала и по показаниям — полости матки.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIa)

Комментарии: При гистологическом подтверждении диагноза и отсутствии опухолевых клеток в краях резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала приведённый объём хирургического вмешательства считается адекватным.

- При РШМ IA1 стадии (инвазия ≤ 3 и ≤ 7 мм в горизонтальном распространении) рекомендуется выполнять конизацию шейки матки с последующим выскабливанием оставшейся части цервикального канала и по показаниям — полости матки ¹⁴. При наличии сопутствующей гинекологической патологии или отсутствии необходимости сохранения репродуктивной функции у больных РШМ IA1 стадии возможно выполнение экстирпации матки (операция I типа) ¹⁰.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIa)

Комментарии: Если в краях резекции шейки матки или в соскобе из оставшейся части цервикального канала обнаруживаются дисплазия или клетки рака, риск остаточной опухоли достаточно высокий, и, прежде чем определять дальнейшую тактику лечения, необходима повторная конизация. Это необходимо для уточнения степени поражения шейки матки и определения объёма последующей операции. Если реконизация невозможна, пациентку лечат как при IB1 стадии РШМ. Если при глубине инвазии опухоли в строму до 3 мм обнаруживаются раковые эмболы в кровеносных или лимфатических сосудах, возрастает риск метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. В этом случае больной следует выполнить модифицированную расширенную экстирпацию матки (операция II типа).

- При РШМ IA2 стадии (инвазия >3 и ≤ 5 мм и ≤ 7 мм в горизонтальном распространении) рекомендовано выполнение модифицированной расширенной экстирпации матки (II тип) ¹⁵.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIa)

Комментарии: При противопоказаниях к хирургическому лечению может проводиться ЛТ.

- При необходимости сохранить детородную функцию у больной РШМ IA2 стадии возможно выполнить широкую конизацию шейки матки с экстраперитонеальной или лапароскопической тазовой лимфаденэктомией либо расширенную трахелэктомию (тип II) ^{10, 16, 17}.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIa)

- У больных РШМ IB1 и IIA1 стадий (опухоль <4 см) рекомендованы расширенная экстирпация матки (операция III типа) или ЛТ/химиолучевая терапия по радикальной программе ^{18, 29}.

Выбор метода лечения зависит от наличия ресурсов, опыта врача, возраста пациентки и наличия сопутствующих заболеваний.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии: *Применение комбинации хирургического лечения с ЛТ достоверно увеличивает частоту осложнений. Поэтому при планировании лечения больных IB1 и IIA1 стадий РШМ следует избегать комбинации хирургического лечения и ЛТ ¹⁸.*

- При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах у больных **РШМ IB1 и IIA1 стадий (опухоль <4 см)** рекомендовано обязательное выполнение поясничной лимфодиссекции ^{19, 20}.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств Ib)

- Адъювантное лечение у больных **РШМ IB1 и IIA1 стадий (опухоль <4 см)** рекомендовано проводить в зависимости от наличия факторов риска прогрессирования ^{21, 22, 23, 24}.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии:

Группа высокого риска прогрессирования: *при наличии одного из факторов высокого риска прогрессирования после расширенной экстирпации матки (метастазы в лимфатических узлах, поражение параметрия или опухоль в краях резекции влагалища) показано проведение адъювантной химиолучевой терапии (ЛТ + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² на протяжении лучевой терапии). При метастазах в поясничных лимфатических узлах проводится облучение расширенным полем ^{27, 28}.*

Группа промежуточного риска прогрессирования: *при отсутствии факторов высокого риска прогрессирования после расширенной экстирпации матки, но при наличии как минимум двух из трёх факторов (инвазия опухоли более 1/3 толщины миометрия шейки матки; инвазия опухолью лимфатических и кровеносных сосудов; большой размер первичной опухоли [4 см]) показано проведение адъювантной ЛТ.*

Группа низкого риска прогрессирования: *при отсутствии факторов высокого риска прогрессирования после расширенной экстирпации матки, но при наличии одного из трёх факторов (инвазия опухоли более 1/3 толщины миометрия шейки матки; инвазия опухолью лимфатических и кровеносных сосудов; большой размер первичной опухоли [4 см]) адъювантное лечение не показано.*

- При необходимости сохранить детородную функцию у больных **РШМ IB1 и IIA1 стадий (опухоль <4 см)** возможно выполнить расширенную трахелэктомию (тип III) ^{25, 26}.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств Ia)

- При невозможности проведения хирургического лечения по медицинским показаниям или по выбору пациентки при **РШМ IB1 и IIA1 стадий (опухоль <4 см)** возможно проведение ЛТ/химиолучевой терапии по радикальной программе ¹⁸.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии: ЛТ по радикальной программе должна проводиться не более 6–7 недель. Увеличение продолжительности ЛТ-терапии снижает выживаемость больных ^{39, 40}.

- Одним из трёх возможных вариантов лечения больных **IB2 и IIA2 стадий РШМ** является расширенная экстирпация матки (операция III типа).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарии: При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах обязательно выполняется поясничная лимфодиссекция ^{19, 20}. Адъювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при **IB1 и IIA1 стадиях РШМ** (см. выше) ^{21, 22, 23, 24}. Больным с метастазами в поясничных лимфатических узлах проводится облучение расширенным полем ^{27, 28}.

- Вторым из трёх возможных вариантов лечения больных **IB2 и IIA2 стадий РШМ** является химиолучевое лечение по радикальной программе: сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина** в дозе 40 мг/м² на протяжении лучевой терапии ^{30, 31, 32, 33, 34}.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ia)

Комментарии: Проведение адъювантной гистерэктомии после химиолучевой терапии не рекомендовано.

- Третьим возможным вариантом лечения больных **IB2 и IIA2 стадий РШМ** является неоадъювантная химиотерапия (ХТ) на основе препаратов платины с последующей расширенной экстирпацией матки III типа ^{35, 36}.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ia)

Комментарии: При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах обязательно выполняется поясничная лимфодиссекция [19, 20]. Адъювантное лечение проводится по тем же принципам, что и при **IB1 и IIA1 стадиях РШМ** (см. выше) ^{21, 22, 23, 24}. Больным с метастазами в поясничных лимфатических узлах проводится облучение расширенным полем ^{27, 28}.

- У больных **IIB–IVA стадий РШМ** рекомендованным стандартом является проведение химиолучевого лечения: сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина** в дозе 40 мг/м² на протяжении лучевой терапии ^{30, 31, 32, 33, 34}.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ia)

Комментарии: Перед ЛТ при необходимости выполняется КТ/МРТ брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, ПЭТ-КТ для оценки распространённости опухолевого процесса.

ЛТ по радикальной программе должна проводиться не более 6–7 недель. Увеличение продолжительности ЛТ-терапии снижает выживаемость больных ^{39, 40}.

- Рекомендуется проведение хирургического вмешательства при **IIB стадии РШМ**, как первым этапом комбинированного лечения или после неоадъювантной химиотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарии: Это позволяет избежать поздних осложнений ЛТ и химиолучевого лечения у пациенток, не имеющих факторов неблагоприятного прогноза (таких как метастазы в лимфатических узлах, поражение параметриев и др.). У молодых пациенток можно сохранить функцию яичников и эластичность влагалища. При наличии метастазов в лимфатических узлах у молодых пациенток производится транспозиция яичников из зоны облучения. Кроме того, удаление первичной опухоли предотвращает возникновение радиорезистентности первичной опухоли. Недостатком выполнения операции на первом этапе является риск осложнений, связанный с комбинированным или комплексным лечением пациенток.

- В случае метастатического поражения тазовых и/или поясничных лимфатических узлов у больных IIb–IVa стадий РШМ возможно выполнение экстраперитонеальной лимфаденэктомии с последующим проведением химиолучевой терапии по радикальной программе ^{37, 38}.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарии: Больным с метастазами в поясничных лимфатических узлах проводится облучение расширенным полем ^{27, 28}.

- Роль адъювантной ХТ после химиолучевого лечения по радикальной программе у больных IIb–IVa стадий РШМ не ясна.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарии: Только одно исследование указывает на значительное преимущество использования адъювантной ХТ после химиолучевого лечения по радикальной программе. Пациентки со IIb2–IV стадиями РШМ получали цисплатин** 40 мг/м² + гемцитабин** 125 мг/м² еженедельно на фоне ЛТ по радикальной программе и 2 курса адъювантной ХТ после окончания ЛТ (цисплатин** 50 мг/м² в 1 день + гемцитабин** 1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни с интервалом в 3 недели). У пациенток, получавших адъювантную ХТ, отмечалось достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости ⁴¹.

- У части больных без перехода опухоли на стенку таза альтернативой химиолучевому лечению может служить экзентерация малого таза (особенно при наличии свищей). Выполнение этого вмешательства возможно первичным больным IVa стадии РШМ и больным с центральным рецидивом, вовлекающим мочевой пузырь и/или прямую кишку, не переходящим на стенку таза, при отсутствии диссеминации по брюшине, регионарных и отдалённых метастазов ^{42, 43, 44, 45}.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарии: Чаще выполняется тотальная экзентерация малого таза (включающая удаление мочевого пузыря, матки, влагалища и прямой кишки). В редких случаях операция может быть ограничена передней экзентерацией (удаление мочевого пузыря, матки, влагалища) или задней экзентерацией (удаление матки, влагалища и прямой кишки).

Расширенная экстирпация матки возможна только у больных после ЛТ/химиолучевого лечения по радикальной программе, если размер рецидивной опухоли в шейке матки не превышает 2 см.

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

- Для пациенток с отдалёнными метастазами (**IVB стадия РШМ**) рекомендованным вариантом лечения является системная платиносодержащая химиотерапия. Возможно проведение лучевой терапии по индивидуальному плану.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIa)

3.2. Лучевое лечение

- Применение конформной лучевой терапии является стандартом при проведении курса **дистанционного облучения**.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии: Предварительно проводится топометрическая подготовка пациентов с использованием КТ, а также МРТ и ПЭТ, а также гинекологический осмотр. МРТ является преимущественным методом визуализации мягких тканей органов малого таза с целью определения степени распространённости опухолевого процесса в малом тазу, а также характера вовлечения опухолевой инфильтрации в параметральные области. Для определения наличия регионарных метастатически изменённых лимфатических узлов в неоперабельных случаях исследование ПЭТ является вспомогательным методом исследования.

- Планируемый объем облучения должен включать в себя непосредственно первичную опухоль (при отсутствии хирургического этапа лечения), параметральную область, крестцово-маточные связки (оптимальный отступ от края первичной опухоли не менее 3 см с учётом уровня опухолевого поражения влагалища), группу тазовых лимфатических узлов, а также всех остальных регионарных лимфатических узлов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии: При отсутствии выявленного метастатического поражения в подвздошных лимфатических узлах после хирургического этапа лечения или первичного комплексного обследования в объём облучения должны быть включены группа наружных, внутренних подвздошных и запирательные лимфатические узлы. В случаях диагностирования метастатического поражения подвздошных и/или парааортальных лимфатических узлов рекомендовано применение расширенных границ области облучения, верхняя граница поля должна достигать уровня L1–L2 позвонков, или с учётом уровня поражения группы парааортальных лимфатических узлов, соответственно, верхняя граница поля может достигать уровня Th12 ^{46, 47}.

- В случаях диагностирования микроскопического метастатического поражения регионарных лимфатических узлов суммарная доза до 46 Гр достаточна (при ежедневном фракционировании 2 Гр, принятом в России).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии: Увеличение суммарных доз на область регионарных лимфатических узлов в случае их поражения допустимо дополнительно в пределах 10–15 Гр в виде локального буста. Большинству больных РШМ проводится одновременная химиотерапия цисплатином** или комбинацией препаратов, которая должна проводиться только во время дистанционного облучения ⁴⁸.

- Применение IMRT и других методологий конформного облучения должно быть вспомогательным с целью уменьшения дозовых нагрузок на кишечник и другие органы риска в планах облучения, а также в случаях необходимости облучения парааортальной области. Эта методология может быть также вспомогательной в случаях необходимости увеличения суммарных доз при распространённом опухолевом процессе в малом тазу.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии: Однако конформное облучение (такое как IMRT) не заменяет применение брахитерапии в рутинной клинической практике лечения больных распространённых форм рака шейки матки. Методика IMRT требует тщательного подхода в деталях оконтуривания всех клинических объёмов, органов риска, укладки пациента на столе, учитывается движение органов во время дыхания, возможная деформация мягких тканей вследствие распространения опухолевого процесса в малом тазу, а также тщательное дозиметрическое планирование квалифицированным медицинским физиком. Контроль за правильностью укладки пациента на столе линейного ускорителя осуществляется с помощью cop-beam-CT (CBCT) ⁴⁷.

- Понятия GTV (определяемый опухолевый объём), CTV (клинический объём мишени, включающий GTV), PTV (планируемый объём мишени), OAR (органы риска) и DVH (гистограммы доза–объём) определены для конформного облучения. Особенно их нужно учитывать для методологии IMRT ⁴⁸

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

- **Внутриполостное облучение (брахитерапия)** рекомендуется как определяющий и обязательный этап лечения, при котором заданный локальный объём облучения получает максимальную дозу воздействия, практически эквивалентно равную общей дозе, достигнутой от дистанционного этапа облучения. Таким образом, проведение контактного облучения является основным прогностическим фактором в локальном контроле РШМ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии: Исторически сложившаяся концепция расчёта поглощённых доз в точках А и В, точках мочевого пузыря и прямой кишки существует и по настоящее время, применяется как стандартный вид внутриполостного облучения (рекомендации МКРЭ №38). В течение последнего десятилетия выработаны рекомендации планирования внутриполостного облучения РШМ на основе развития трёхмерной реконструкции изображений. В настоящее

время достаточно активно внедрено в практическую клиническую деятельность планирование внутриволостной лучевой терапии РШМ по МРТ-изображениям. В ряде клиник, где нет технической возможности использования МРТ, применяются КТ-изображения в трёхмерной дозиметрии. Получение клиницистом топографо-анатомической информации для оконтуривания остаточного опухолевого объёма и органов риска (мочевого пузыря и прямой кишки) в соотношении с установленной системой аппликатора в полость матки позволяет получить более точное распределение заданной дозы по объёму мишени в зависимости от геометрии расположения аппликатора. При малых объёмах остаточного опухолевого процесса возможно добиться меньшей нагрузки на критические органы, тогда как при больших объёмах трёхмерное планирование помогает оптимизировать дозное распределение для подведения максимальной терапевтической дозы ко всему объёму мишени, особенно в случаях неправильной геометрии остаточной опухоли шейки матки, а также максимально снизить нагрузку на критические органы [47](#), [48](#), [49](#), [50](#)

В России принято использование внутриволостного облучения высокой мощности дозы с использованием радиоактивных источников ^{60}Co и ^{192}Ir .

Рекомендуется проводить внутриволостное облучение после полного курса дистанционной лучевой терапии. В случаях хорошей регрессии опухолевого процесса в малом тазу и формирования шейки матки возможно начало брахитерапии на 4–5-й неделе облучения в дни, свободные от дистанционного облучения.

- Для лечения больных РШМ рекомендуется следующая **методика сочетанной лучевой терапии по радикальной программе**. Суммарные дозы от курса сочетанной лучевой терапии: в т. А 80–90 Гр, в т. В 60 Гр.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии:

1. Дистанционная лучевая терапия

Конформная лучевая терапия малого таза и зон регионарного метастазирования СОД 46–50 Гр (4-польное облучение, IMRT). Режим фракционирования, принятый в России, 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю.

Для 4-польного облучения учитываются объёмы CTV:

- GTV (первичная опухоль), с CTV-T (включает локальную микроскопическую опухолевую инфильтрацию в первичном очаге, матке, параметрии, верхнюю треть влагалища, крестцово-маточные связки), CTV-N (регионарные лимфатические узлы — запирающие внутренние, наружные и общие подвздошные и верхние пресакральные).
- CTV-PTV — границы отступа составляют для CTV-T 15–20 мм, для CTV-N 7–10 мм.
- Органы риска (мочевой пузырь, прямая, толстая и тонкая кишка, головки бедренных костей).
- Расширенные поля облучения включают парааортальную область в случаях диагностирования метастатического поражения парааортальных/общих подвздошных

лимфатических узлов. Границы поля от L1 до L5/S1, исключаются из зоны облучения почки, спинной мозг. Облучение проводится одновременно с облучением малого таза.

Возможно использование методики IMRT.

1. Внутриволостная лучевая терапия (на брахитерапевтических аппаратах): HDR (¹⁹²Ir, ⁶⁰Co)

Дозиметрическое планирование проводится, исходя из наличия технического оснащения клиники:

- Осуществляемое по 2D-изображениям.

Задание дозы проводится в системе координат, связанной с источниками облучения (в точке А, определяемой по Манчестерской системе). Также определяются дозовые нагрузки в точках В, мочевого пузыря и прямой кишки согласно рекомендациям о положении в референсных точках МКРЕ №38.

- Осуществляемое по 3D-изображениям.

Необходимое условие — проведение МРТ-исследования с установленным аппликатором в полость матки.

Следует учитывать основные объёмы мишени:

GTV-B — макроскопически визуализируемый (если имеется) объём опухоли на момент проведения внутриволостного облучения.

HRCTV включает в себя GTV-B и всю шейку матки, т.е. непосредственно остаточную опухоль шейки матки, визуализируемую на МРТ-сканах.

IRCTV соответствует области первичного локального поражения, включая в себя объём HRCTV с дополнительными отступами от 5 до 15 мм в зависимости от предполагаемой микроинвазии с учётом первичного опухолевого объёма в области влагалища, тела матки, параметрия, в области мочевого пузыря и прямой кишки.

При отсутствии технической возможности осуществляется дозиметрическое планирование по КТ-изображениям, GTV (макроскопически визуализируемый объём опухоли) не может быть оконтурен. Здесь учитывается только CTV (клинический объём мишени) или непосредственно мишень. В данном случае этот объём включает в себя шейку матки, тело матки и своды влагалища. Дно тела матки не включается в CTV, поскольку не является региональной зоной риска, исключением является распространение первичного опухолевого процесса на тело матки (чаще это нижняя треть тела матки), подтверждённое данными УЗИ/МРТ. Параметральная инфильтрация по данным КТ-изображений не визуализируется.

При проведении внутриволостного облучения РШМ традиционно выделяют следующие критические органы, на которые следует производить ограничение лучевых нагрузок: мочевой пузырь, прямая и сигмовидная кишка по объёмам D1cc, D2cc. При оценке лучевых реакций со стороны указанных критических органов следует учитывать суммарную лучевую

нагрузку, полученную при дистанционном облучении и внутрисполостной лучевой терапии в единицах EQD2.

Согласно рекомендациям ESTRO, при планировании следует придерживаться ограничений на органы, указанных в таблице 2.

Таблица 2. Толерантные дозы на критические органы

Орган	Предел дозы EQD2, Гр
Мочевой пузырь	90
Прямая кишка	70
Сигмовидная кишка	70

В том случае, когда не получается получить план, при котором будут выполняться одновременно оба критерия (достаточное дозовое покрытие заданного объёма-мишени при одновременном отсутствии превышения пределов лучевых нагрузок на критические органы), решение стоит принимать для каждого пациента индивидуально. Рекомендации и №89 ⁴⁸.

- Режим фракционирования.

В настоящее время нет каких-либо однозначных показаний в пользу того или другого режима фракционирования. Более того, нет консенсуса по использованию режима фракционирования дозы. В литературе содержатся данные о следующих режимах: 4 фракций по 7 Гр, 5 фракций по 6 Гр, 6 фракций по 5 Гр и 5 фракций по 5,5 Гр ⁴⁹. Следует отметить, что величины доз за фракцию приведены в общем случае для первоначального нормирования по точкам А. При 3D-оптимизации значения доз, предписанных на объём мишени, могут быть больше или меньше в зависимости от дозиметрического планирования, учитывая ограничения по дозам на органы риска.

- Для лечения больных РШМ после хирургического вмешательства рекомендуется следующая методика послеоперационной сочетанной лучевой терапии, которая проводится через 21–28 дней после операции.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии:

1. Дистанционная лучевая терапия

Конформная лучевая терапия на область малого таза (ложе первичной опухоли) и зоны регионарного метастазирования СОД 46–50 Гр (4-польное облучение, IMRT). Режим фракционирования, принятый в России, 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю.

- *Для 4-польного облучения учитываются объёмы СТВ:*

СТV-T (включает ложе удалённой опухоли, культю влагалища, область параметриев).

СТV-N (регионарные лимфатические узлы — запираательные, внутренние, наружные и общие подвздошные).

СТV-PTV — границы отступа составляют для СТV-T 11–15 мм, для СТV-N 7–10 мм.

Органы риска (мочевой пузырь, прямая, толстая и тонкая кишка, головки бедренных костей).

- *Для IMRT:*

СТV1 — культя влагалища с включением паравагинальной области между мочевым пузырём и прямой кишкой.

СТV2 — паравагинальная/параметральная область, проксимальная часть влагалища.

СТV3 — включает общие, наружные и внутренние области подвздошных лимфатических узлов.

Пресакральная область, включающая мягкие ткани кпереди от S1–S1 позвонков (минимум 1,0 см).

В область оконтуривания общих, наружных и внутренних подвздошных лимфатических узлов включаются сосуды плюс расширение контура до 7 мм (исключая кости, мышцы, тонкую кишку). Также в зону контура включаются метастатически подозрительные лимфатические узлы, лимфоцеле и, если имеются, хирургические клипсы.

Включаются мягкие ткани между внутренними и наружными подвздошными сосудами вдоль стенок костных структур таза.

Пресакральная зона включает зону мягких тканей кпереди от S1–S2 позвонков минимум 1,5 см.

Верхняя граница: отступ на 7 мм от промежутка между позвонками L4–5.

Нижняя граница: верхний край головки бедренной кости и паравагинальной области на уровне верхнего края культы влагалища.

PTV1 — СТV1 + 15 мм.

PTV2 — СТV2 + 10 мм.

PTV3 — СТV3 + 7 мм.

Общее PTV складывается из суммы PTV1, PTV2 и PTV3.

Органы риска:

Кишечник — петли кишечника контурируются от уровня L4–5 до сигмовидного изгиба ободочной кишки. Включается сигмовидная кишка, нисходящий/восходящий отделы ободочной кишки.

Прямая кишка — наружный контур стенки прямой кишки от уровня изгиба сигмовидной кишки до ануса.

Мочевой пузырь — наружный контур.

Кости — кости таза, крестец, тело позвонка L5, вертлужная впадина и проксимальный отдел бедренной кости, головка бедренной кости ⁴⁸.

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

Внутриполостное облучение культы влагалища РОД 3–5 Гр 2–3 раза в неделю, СОД 21–25 Гр.

3.3. Лекарственное лечение

- При необходимости проведения адъювантной химиолучевой терапии при **IB–IIB стадиях РШМ в группе высокого риска прогрессирования** рекомендуется следующий режим химиотерапии: цисплатин** 40 мг/м² 1 раз в неделю до 6 недель на фоне ЛТ ^{23, 24, 51, 52, 53}.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

- В случае проведения химиолучевого лечения по радикальной программе у больных **IB–IVA стадий РШМ** рекомендуется следующий режим химиотерапии: цисплатин** 40 мг/м² 1 раз в неделю до 6 недель на фоне ЛТ ^{54, 55}.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ia).

- Роль адъювантной ХТ после химиолучевого лечения по радикальной программе не ясна. Только одно исследование указывает на значительное преимущество использования адъювантной химиотерапии после химиолучевого лечения по радикальной программе ⁵⁶.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии: Режимы возможной ХЛТ с последующей ХТ согласно приведённому исследованию: цисплатин** 40 мг/м² + гемцитабин** 125 мг/м² еженедельно на фоне ЛТ по радикальной программе и 2 курса адъювантной ХТ после окончания ЛТ (цисплатин** 50 мг/м² в 1-й день + гемцитабин** 1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни с интервалом в 3 недели. Но этот режим более токсичен, чем еженедельный цисплатин**.

- При IB2 и IIA2 (опухоль >4 см) и IIB стадиях РШМ возможно применение неoadъювантной ХТ (2–3 курса) ^{35, 57, 58, 59, 60, 61}.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии: Режимы химиотерапии: паклитаксел 175 мг/м^2 + цисплатин** 75 мг/м^2 в 1-й день с интервалом 3 недели или паклитаксел# 175 мг/м^2 + карбоплатин** AUC 6 в 1-й день с интервалом 3 недели. Первый метаанализ показывает, что неоадъювантная ХТ уменьшает объём опухоли, частоту метастатического поражения регионарных лимфоузлов, уменьшает количество пациенток, которым необходимо проведение адъювантной ЛТ, но не увеличивает общую выживаемость. Второй метаанализ показал статистически достоверную корреляцию эффекта неоадъювантной ХТ с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью.

- Для пациенток с IVB стадией РШМ или при прогрессировании заболевания рекомендована системная химиотерапия [62](#), [63](#), [64](#), [65](#), [66](#), [67](#).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ia)

Комментарии: Режимы химиотерапии __:

Цисплатин** 50 мг/м^2 1 раз в 21 день до 6 курсов или цисплатин** 50 мг/м^2 в 1-й день + 5-фторурацил** 500 мг/м^2 в 1–3-й дни с интервалом в 21 день до 6 курсов. Если пациентка ранее получала химиолучевое лечение, в этом случае монотерапия не показана, а рекомендована комбинированная терапия.

Паклитаксел# 175 мг/м^2 + цисплатин** 75 мг/м^2 в 1-й день с интервалом 3 недели (у больных, получавших ЛТ на область малого таза, начальные дозы препаратов могут быть редуцированы до цисплатина** 60 мг/м^2 и паклитаксела# до 150 мг/м^2 . При удовлетворительной переносимости возможна эскалация доз цитостатиков до общепринятых.

Паклитаксел# 175 мг/м^2 + карбоплатин** AUC 5–6 в 1-й день с интервалом 3 недели, или цисплатин** 50 мг/м^2 в 1-й день + топотекан $0,75 \text{ мг/м}^2$ в 1–3-й дни с интервалом 3 недели, или цисплатин** 50 мг/м^2 в 1-й день + ифосфамид** 5000 мг/м^2 24-часовая инфузия с местной 400 мг/м^2 3 раза в день в 1-й день каждые 3 недели, или цисплатин** 50 мг/м^2 в 1-й день + гемцитабин** 1000 мг/м^2 в 1-й, 8-й дни с интервалом 3 недели, или цисплатин** 40 мг/м^2 в 1-й, 8-й дни + иринотекан# 60 мг/м^2 в 1-й, 8-й дни с интервалом 3 недели.

При невозможности применения препаратов платины возможно назначение неплатиновых комбинаций, которые продемонстрировали схожую эффективность с комбинациями на основании препаратов платины: паклитаксел# 175 мг/м^2 в 1-й день + топотекан $0,75 \text{ мг/м}^2$ в 1–3-й дни с интервалом 3 недели. Показано добавление бевацизумаба** 15 мг/кг с интервалом 3 недели вместе с химиотерапией до прогрессирования заболевания (по последним данным, показано достоверное улучшение отдалённых результатов лечения при добавлении бевацизумаба** как к платиносодержащим комбинациям, так и к неплатиновым комбинациям).

- При прогрессировании РШМ на одной линии химиотерапии возможно проведение второй линии лечения (**проводят до прогрессирования или до возникновения непереносимой токсичности**) [68](#), [69](#), [70](#), [71](#), [72](#).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарии: *Режимы химиотерапии:*

*Митомицин** 7,5 мг/м² 1 раз в 6 недель, или иринотекан# 125 мг/м² в 1, 8, 15-й дни с интервалом 3 недели, или гемцитабин** 1000 мг/м² в 1, 8, 15-й дни с интервалом 3 недели, или доцетаксел# 75 мг/м² с интервалом 3 недели, или капецитабин 2500 мг/м² в 1–14-й дни с интервалом 3 недели. В случае если интервал от последней химиотерапии составил более 6 месяцев, возможно применение платиносодержащих режимов. Также возможно добавление бевацизумаба** 15 мг/кг к режимам химиотерапии.*

3.4. Лечение прогрессирования

- Пациенткам с рецидивом в малом тазу (без отдалённых метастазов), которым ранее проведена ЛТ , возможны: 1) системная химиотерапия; 2) экзентерация малого таза; 3) симптоматическая терапия.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

- Пациенткам с рецидивом в малом тазу (без отдалённых метастазов), которым ранее не проводилась ЛТ , возможны: 1) химиолучевая терапия; 2) экзентерация малого таза.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

- У пациенток с прогрессированием РШМ (при наличии отдалённых метастазов), которые получали химиолучевую терапию как первичное лечение, монотерапия цисплатином** менее эффективна, чем комбинация цитостатиков (см. «Системная химиотерапия»).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

4. Реабилитация

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведённых хирургических вмешательств и/или химиотерапии и/или ЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

5. Профилактика

- Рекомендуется следующий алгоритм наблюдения за пациентками:
 - анализ крови на SCC (при плоскоклеточном раке), осмотр гинеколога и взятие мазков на цитологическое исследование, УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза 1 раз в 3 месяца в течение первых 2 лет, каждые 6 месяцев в течение 3-го и 4-го года, затем ежегодно;
 - рентгенография органов грудной клетки ежегодно;

– углублённое обследование (КТ/МРТ брюшной полости и малого таза, рентгенография/КТ грудной клетки) показано при росте SCC, появлении жалоб или находок при гинекологическом осмотре или УЗИ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым при злокачественном новообразовании шейки матки (код по МКБ-10: C53)

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнена морфологическая верификация диагноза до начала лечения		
2.	Выполнено стадирование по TNM		
3.	Выполнено гистологическое исследование удалённого препарата с указанием параметров в соответствии с рекомендациями (при проведении хирургического лечения)		
4.	Отсутствие кровотечения в раннем послеоперационном периоде		
5.	Выполнена консультация онколога после операции с определением тактики послеоперационной терапии		
6.	Адъювантное лечение начато в		

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	течение 8 недель после операции		

Приложение А1. Состав рабочей группы

Кравец О.А., докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

Кузнецов В.В., докт. мед. наук, проф., зав. гинекологическим отделением ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

Морхов К.Ю., канд. мед. наук, ст. научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

Нечушкина В.М., докт. мед. наук, ст. научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

Хохлова С.В., докт. мед. наук, ст. научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-онкологи.
2. Врачи-хирурги.
3. Врачи-радиологи.
4. Врачи-химиотерапевты.
5. Студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1 — Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на метаанализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований «случай–контроль»
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

Таблица П2 — Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (AHRQ, 1994)

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
		хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка:

Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведён к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций:

актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учётом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов РШМ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

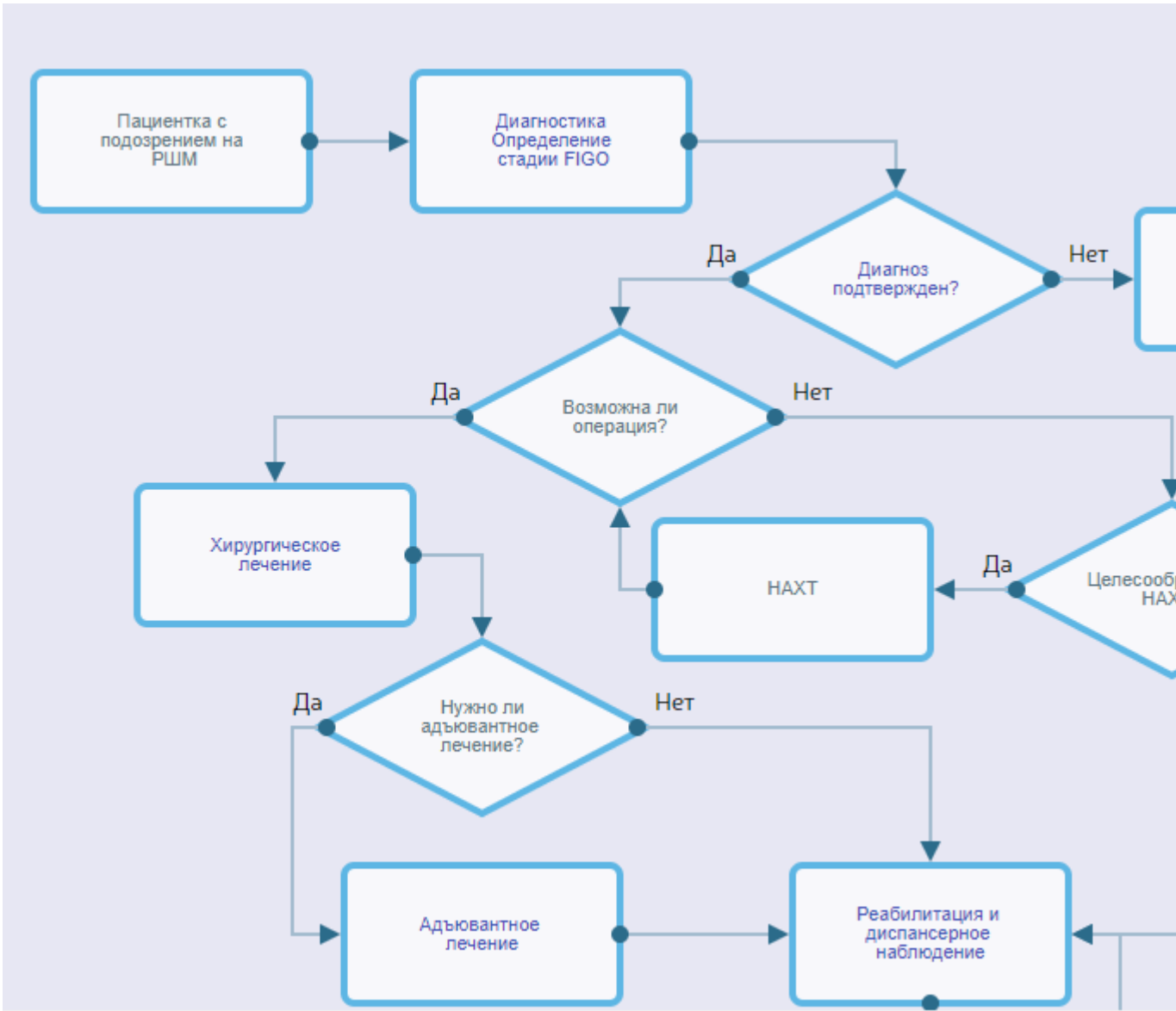
При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из неё рекомендаций.

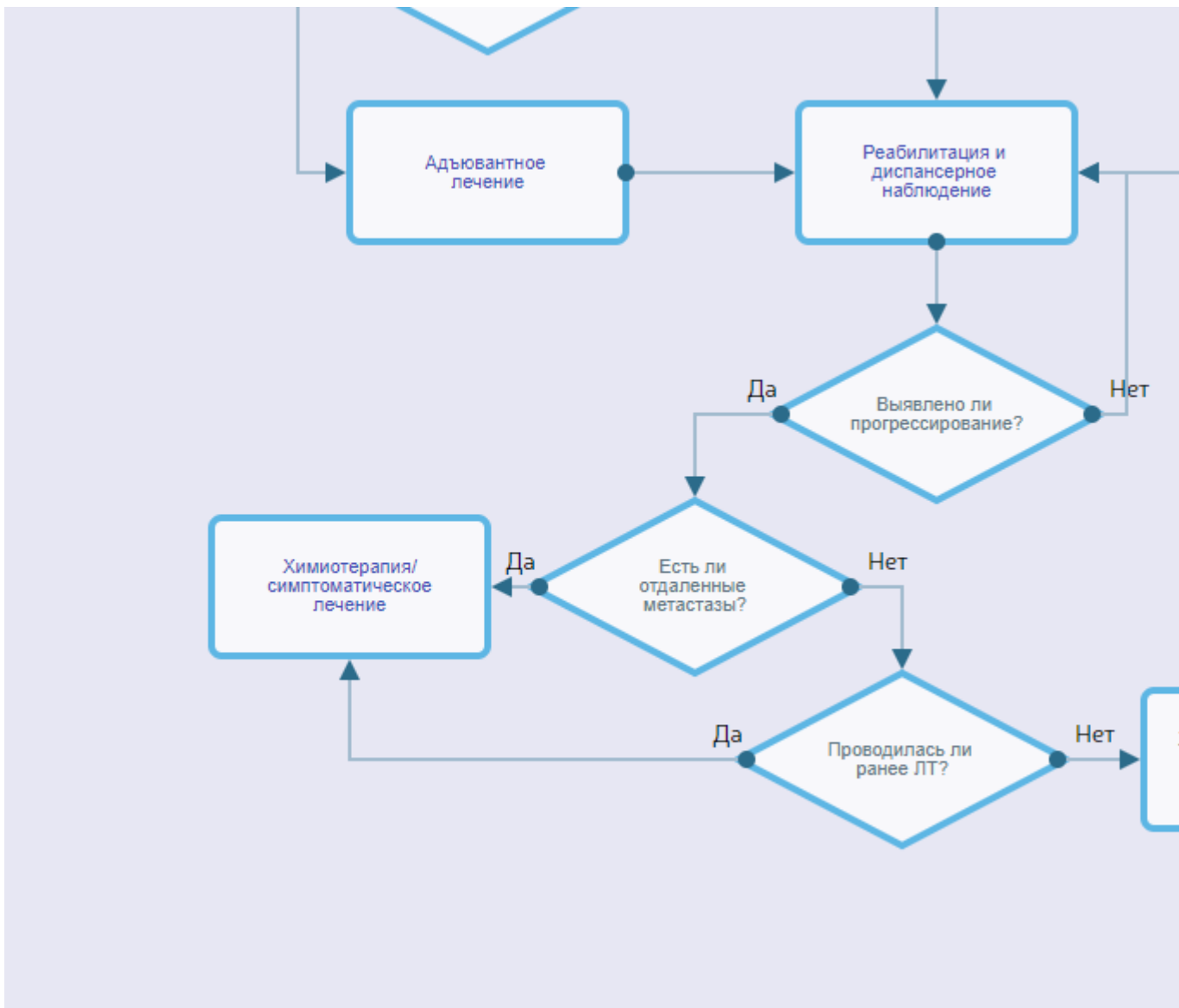
Приложение А3. Связанные документы

[Типовую стандартизированную схему ведения пациентов можно скачать здесь.](#)

[КР400. Хронический болевой синдром \(ХБС\) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.](#)

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента





Приложение В. Информация для пациентов

Рекомендации при осложнениях химиотерапии — связаться с химиотерапевтом.

1) При повышении температуры тела 38 °С и выше:

- Начать приём антибиотиков: по рекомендации химиотерапевта.

2) При стоматите:

- Диета — механическое, термическое щажение.
- Частое полоскание рта (каждый час) — ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом.
- Обрабатывать полость рта по рекомендации химиотерапевта.

3) При диарее:

- Диета — исключить жирное, острое, копчёное, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питьё.
- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта.

4) При тошноте:

- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта.

Приложение Г

Список литературы

1. Kjaer S.K., Frederiksen K., Munk C., Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence // [J. Natl. Cancer. Inst. — 2010. — Vol. 102. — №19 — P. 1478–1488](#) ↵
2. [Rodríguez A.C., Schiffman M., Herrero R. et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection // J. Natl. Cancer. Inst. — 2010. — Vol. 102. — №5 — P. 315–324](#) ↵
3. [Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisan P. Global cancer statistics, 2002 // CA Cancer J. Clin. — 2005. — Vol. 55. — №2. — P. 74–108.](#) ↵
4. [Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies // Int. J. Cancer. — 2007. — Vol. 120. — №4. — P. 885–891.](#) ↵
5. [Dugué P.A., Rebolj M., Garred P., Lynge E. Immunosuppression and risk of cervical cancer // Expert Rev. Anticancer Ther. — 2013. — Vol. 13. — №1. — P. 29–42.](#) ↵
6. [Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. — 226 с.](#) ↵ ↵
7. [Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.\(Internet\).](#) ↵
8. [Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs // Eds. R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Harrington, R.H. Young. — 4th ed. — Geneva, Switzerland: WHO Press, 2014.](#) ↵
9. [FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium // Int. J. Gynecol. Obstet. — 2009. — Vol. 105. — №2 — P. 103–104](#) ↵
10. [Wiebe E., Dennyb L., Thomas G. FIGO cancer report 2012. Cancer of the cervix uteri // Int. J. Gynecol. Obstet. — 2012. — Vol. 119. — №2. — P. S100–S109.](#) ↵ ↵ ↵ ↵ ↵ ↵ ↵ ↵ ↵ ↵ ↵

11. [Hricak H., Gatsonis C., Chi D.S. et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651 — Gynecologic Oncology Group 183 // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — №36— 9329–9337](#) ↔ ↔
12. [Bipat S., Glas A.S., Van der Velden J. et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review // Gynecol. Oncol. — 2003. — Vol. 91. — №1— P. 59–66.](#) ↔ ↔
13. [Amit A.,Schink J.,Reiss A. et al. PET/CT in gynecologic cancer: present applications and future prospects--a clinician's perspective //Obstet. Gynecol. Clin. North Am. — 2011. — Vol. 38. — №1. — P. 1–21.](#) ↔
14. [Webb J.C.,Key C.R.,Qualls C.R. et al. Population-based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix //Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 97. — №5. —Pt. 1. — P. 701–70](#) ↔
15. [Elliott P., Coppleson M., Russell P. et al. Early invasive \(FIGO stage IA\) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2000. — Vol. 10. — №1— P. 42–52.](#) ↔
16. [Bouchard-Fortier G.,Reade C.J.,Covens A. Non-radical surgery for small early-stage cervical cancer. Is it time? //Gynecol. Oncol. — 2014. — Vol. 132. — №3. — P. 624–627.](#) ↔
17. [Shepherd J.H., Spencer C., Herod J., Ind T.E. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancercumulative pregnancy rate in a series of 123 women // BJOG. — 2006. — Vol. 113. — №6. — P. 719–724.](#) ↔
18. [Landoni F., Manco A., Colombo A. et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib–IIa cervical cancer // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — №9077. — P. 535–540.](#) ↔ ↔ ↔
19. [Sakuragi N.,]
(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sakuragi%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10193945)[Satoh C.](#), [Takeda N. et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy //]
(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Takeda%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10193945) [Cancer.](#) — 1999. — Vol. 85. — №7. — P. 1547–1554. ↔ ↔
20. [Huang H.,]
(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huang%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21907530) [Liu J.,]
(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21907530) [Li Y. et al. Metastasis to deep obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma //]
(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21907530)[[Eur. J. Surg. Oncol.](#) — 2011. — Vol. 37]

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907530>.) . — № [— P. 978—]
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907530>.) [9]
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907530>.) ↔ ↔

21. [Van Bommel P.F., Van Lindert A.C., Kock H.C. et al. A review of prognostic factors in early-stage carcinoma of the cervix \(FIGO IB and IIA\) and implications for treatment strategy // Eur. J. Obstet. Gynecol.Reprod.Biol. — 1987. — Vol. 26. — №1— P. 69–84.](#) ↔ ↔ ↔
22. [Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18. — №8— P. 1606–1613](#) ↔ ↔ ↔
23. [Rotman M., Sedlis A., Piedmonte M.R. et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study // Int. J. Radiat. Oncol.Biol.Phys. — 2006. — Vol. 65. — №1— P. 169–176](#) ↔ ↔ ↔ ↔
24. [Sedlis A., Bundy B.N., Rotman M.Z. et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study // Gynecol. Oncol. — 1999. — Vol. 73. — №2— P. 177–183](#) ↔ ↔ ↔ ↔
25. [Lintner B.,Saso S.,Tarnai L. et al. Use of abdominal radical trachelectomy to treat cervical cancer greater than 2 cm in diameter //J. Gynecol. Cancer. — 2013. — Vol. 23. — №6— P. 1065–1070](#) ↔
26. [Wethington S.L.,Sonoda Y.,Park K.J. et al. Expanding the indications for radical trachelectomy: a report on 29 patients with stage IB1 tumors measuring 2 to 4 centimeters //J. Gynecol. Cancer. — 2013. — Vol. 23. — №6— P. 1092–1098](#) ↔
27. [Varia M.A., Bundy B.N., Deppe G. et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extendedfield radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study // Int. J. Radiat. Oncol.Biol.Phys. — 1998. — Vol. 42. — №5— P. 1015–1023](#) ↔ ↔ ↔ ↔
28. [Grigsby P.W., Lu J.D., Mutch D.G. et al. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: Phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — Vol. 41. — №4— P. 817–822](#) ↔ ↔ ↔ ↔
29. [Landoni F.,Maneo A.,Cormio G. et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study //Gynecol. Oncol. — 2001. — Vol. 80. — №1— P. 3–12.](#) ↔

30. [Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma //N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — №15. — P. 1154–1161. ↩ ↩](#)
31. [Morris M., Eifel P.J., Lu J. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer //Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — №15. — P. 1137–1143. ↩ ↩](#)
32. [Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix //J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18. — №8— P. 1606–1613 ↩ ↩](#)
33. [Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study //J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — №5— P. 1339–1348 ↩ ↩](#)
34. [Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer //N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — №15. — P. 1144–1153. ↩ ↩](#)
35. [Rydzewska L., Tierney J., Vale C.L. et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer // Cochrane Database Syst. Reviews. —2012. —Iss.12.Art. №CD007406.—№ ↩ ↩](#)
36. [Ye Q., Yuan H.X., Chen H.L. Responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery predicts favorable prognosis for cervical cancer patients: a meta-analysis //J.Cancer Res. Clin.Oncol. — 2013. — Vol. 139. — №11— P. 1887–1898 ↩](#)
37. [Hacker N.F., Wain G.V., Nicklin J.L. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma // Int. J. Gynecol. Cancer. — 1995. — Vol. 5. — №4— P. 250–256 ↩](#)
38. [Kupets R., Thomas G.M., Covens A. Is there a role for pelvic lymph node debulking in advanced cervical cancer? // Gynecol. Oncol. — 2002. — Vol. 87. — №2— P. 163–170 ↩](#)
39. [Perez C.A., Grigsby P.W., Castro-Vita H. et al. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy // Int. J. Radiat. Oncol.Biol.Phys. — 1995. — Vol. 32. — №5— P. 1275–1288 ↩ ↩](#)
40. [Lanciano R.M., Pajak T.F., Martz K., Hanks G.E. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study // Int. J. Radiat. Oncol.Biol.Phys. — 1993. — Vol. 25. — №3— P. 391–397 ↩ ↩](#)
41. [Dueñas-González A., Zarbá J.J., Patel F. et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant](#)

- [gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix //J. Clin. Oncol. — 2011. — Vol. 29. — №13— P. 1678–1685](#) ↩
42. [Marnitz S.,Dowdy S.,Lanowska M. et al. Exenterations 60 years after first description: results of a survey among US and German Gynecologic Oncology Centers //Int. J. Gynecol. Cancer. — 2009. — Vol. 19. — №5— P. 974–9777](#) ↩
43. [Berek J.S.,Howe C.,Lagasse L.D. et al. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA //Gynecol. Oncol. — 2005. — Vol. 99. — №1— P. 153–159](#) ↩
44. [Goldberg G.L.,Sukumvanich P.,Einstein M.H. et al. Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center Experience \(1987 to 2003\) //Gynecol. Oncol. — 2006. — Vol. 101. — №2— P. 261–268](#) ↩
45. [Morley G.W.,Hopkins M.P.,Lindenauer S.M. et al. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years //Obstet.Gynecol. — 1989. — Vol. 74. — №6. — P. 934–943.](#) ↩
46. [Hatano K., Sakai M., Araki H. et al. Image-Guided radiation dosimetry for cervical cancer versus classical point A dosimetry // Radiotherapy and Oncology. — 2008. — Vol. 88. — №2. — P. 241.](#) ↩
47. [Pötter R., Haie-Meder C., Van Limbergen E. et al. Recommendations from gynaecological \(GYN\) GEC ESTRO working group \(II\): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology // Radiotherapy and Oncology. — 2006. — Vol. 78. — P. 67–77.](#) ↩ ↩ ↩
48. [ICRU report № 89 Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy For Cancer of the Cervix. Prepared in collaboration with Groupe Europe´en de Curie´therapie — European Society for Radiotherapy and Oncology \(GEC-ESTRO\) \(Published June 2016\) // Journal of the ICRU. — 2013. — Vol. 13. — №1–2. — P. 274.](#) ↩ ↩ ↩ ↩ ↩
49. [Vishwanathan A.N., Beriwal S., De Los Santos J.F. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High-dose-rate brachytherapy // Brachytherapy. — 2012. — Vol. 11. — P. 47–52.](#) ↩ ↩
50. [Hellebust T.A., Kirsits C., Berger D. Recommendations for gynaecological \(GYN\) GEC-ESTRO working group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy // Radiotherapy and Oncology. — 2010. — Vol. 96. — P. 153–160.](#) ↩
51. [Monk B.J., Wang J., Im S. et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial // Gynecol. Oncol. — 2005. — Vol. 96. — P. 721–728.](#) ↩

52. [Chernofsky M.R, Felix J.C, Muderspach L.I. et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix // Gynecol. Oncol. —2006. —100. —288-293— ↵](#)
53. [Marchiole P., Buenerd A., Benchaib M. et al. Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico- pathological study // Gynecol. Oncol. —2005. —97. —727-732 — ↵](#)
54. [Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26. — P. 5802–5812. ↵](#)
55. [Pearcey R., Miao Q., Kong W. et al. Impact of adoption of chemoradiotherapy on the outcome of cervical cancer in Ontario: results of a population-based cohort study // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25. — P. 2383–2388. ↵](#)
56. [Mileshkin L.R., Narayan K., Moore K.N. et al. A phase III trial of adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: Outback \(ANZGOG0902/GOG0274/RTOG1174\) \[abstract\] // Journal of Clinical Oncology. — 2014. — Vol. 32. — abstract TPS5632. ↵](#)
57. [Gong L., Lou J.Y., Wang P. et al. Clinical evaluation of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the management of stage IB2-IIB cervical cancer // Int. J. Gynaecol. Obstet. —2012. — Vol. 117. — P. 23–26. ↵](#)
58. [Eddy G.L., Bundy B.N., Creasman W.T. et al. Treatment of \("bulky"\) stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group // Gynecol. Oncol. —2007. —106. —362-369— ↵](#)
59. [Rydzevska L., Tierney J., Vale C.L., Symonds P.R. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer // Cochrane Database Syst. Rev. —2010. — №CD007406. ↵](#)
60. [Katsumata N., Yoshikawa H., Kobayashi H. et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial \(JCOG 0102\) // Br. J. Cancer. — 2013. — Vol. 108. — P. 1957–1963. ↵](#)
61. [Kim H.S., Sardi J.E., Katsumata N. et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis // Eur. J. Surg. Oncol. — 2013. — Vol. 39. — P. 115–124. ↵](#)
62. [Kim J.S., Kim S.Y., Kim K.H., Cho M.J. Hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for para-aortic lymph node recurrence in carcinoma of the cervix // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2003. — Vol. 55. — P. 1247–1253. ↵](#)

63. [Chung Y.L., Jian J.J., Cheng S.H. et al. Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy with concurrent and adjuvant cisplatin-based chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a phase I/II study // Gynecol. Oncol. — 2005. — Vol. 97. — P. 126–135. ↵](#)
64. [Penson R.T., Huang H.Q., Wenzel L.B. et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial \(NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240\) // Lancet Oncol. — 2015. — Vol. 16. — P. 301–311. ↵](#)
65. [Kitagawa R., Katsumata N., Shibata T. et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505 // J. Clin. Oncol. — 2015. — Vol. 33. — P. 2129–2135. ↵](#)
66. [Moore K.N., Herzog T.J., Lewin S. et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer // Gynecol. Oncol. — 2007. — 105. — 299–303. ↵](#)
67. [Lorusso D., Petrelli F., Coinu A. et al. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer // Gynecol. Oncol. — 2014. — Vol. 133. — P. 117–123. ↵](#)
68. [Leath C.A., Straughn J.M.Jr. Chemotherapy for advanced and recurrent cervical carcinoma: results from cooperative group trials // Gynecol. Oncol. — 2013. — Vol. 129. — P. 251–257. ↵](#)
69. [Wagenaar H.C., Pecorelli S., Mangioni C. et al. Phase II study of mitomycin-C and cisplatin in disseminated, squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A European Organization for Research and Treatment of Cancer \(EORTC\) Gynecological Cancer Group study // Eur. J. Cancer. — 2001. — Vol. 37. — P. 1624–1628. ↵](#)
70. [Verschraegen C.F., Levy T., Kudelka A.P. et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix // J. Clin. Oncol. — 1997. — 15. — P. 625–631. ↵](#)
71. [Garcia A.A., Blessing J.A., Vaccarello L., Roman L.D. Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // Am J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 30. — P. 428–431. ↵](#)
72. [Schilder R.J., Blessing J., Cohn D.E. Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group // Gynecol. Oncol. — 2005. — Vol. 96. — P. 103–107. ↵](#)